



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“DESCRIPCIÓN DE DIVERSOS ANTICUERPOS PRESENTES EN LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SU CUADRO CLÍNICO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
ENTRE 2005 Y 2016”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. JACQUELINE LORENA AGUILAR ZANELA

TUTOR:

DR FRANCISCO EDUARDO RIVAS LARRAURI

ASESORES METODOLÓGICOS:

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



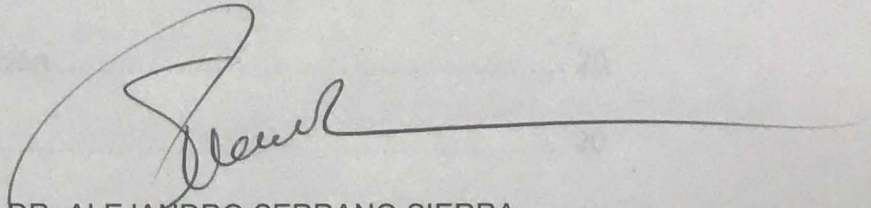
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

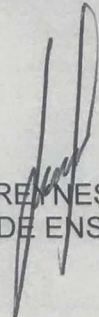
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

**"DESCRIPCIÓN DE DIVERSOS ANTICUERPOS PRESENTES EN LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SU CUADRO CLÍNICO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
ENTRE 2005 Y 2016"**



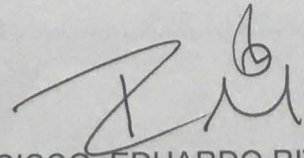
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



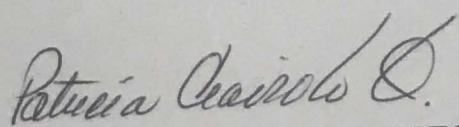
DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. FRANCISCO EDUARDO RIVAS LARRAURI
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

1. Antecedentes	3
2. Planteamiento del Problema.....	25
3. Pregunta de investigación	26
4. Justificación.....	27
5. Objetivo General y Específicos	27
6. Material y Métodos.....	28
7. Tamaño de la muestra	30
8. Análisis estadístico.....	30
9. Resultados	30
10. Discusión.....	47
11. Conclusión.....	50
12. Bibliografía	51
13. Cronograma de actividades	54

ANTECEDENTES

PRESPECTIVA HISTORICA

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica poseedora de una gran variedad de presentaciones clínicas, causada por la producción de anticuerpos, la activación del complemento y el depósito de complejos inmunes. La investigación en LES es increíblemente intensa, y desde 1946 sea publicado alrededor de 56,000 manuscritos tocando este tópico¹.

El LES es conocido desde hace más de cinco siglos, pero su denominación ha sufrido diversas variaciones a lo largo de los años debido al mejor conocimiento e individualización de la enfermedad. En las primeras descripciones de los siglos XV y XVI se utilizaba el término “lupus” (lesión parecida a la mordedura de lobo) para referirse a unas ulceraciones faciales que se extendían de forma progresiva y destructiva^{2,3}. En el año 1833, Bielt individualizó estas lesiones cutáneas de otras parecidas (lupus tuberculoso) e introdujo el término “eritema centrífugo”, que corresponde a la forma discoide de la enfermedad⁴. Veinte años después, Hebra⁵ y Cazenave⁶ adoptaron por primera vez la denominación “lupus eritematoso” y señalaron el predominio de la enfermedad en el sexo femenino así como la afección articular. Posteriormente, en 1872, Kaposi describió las lesiones faciales “en vespertilio” (murciélago), características de la enfermedad, así como la posibilidad de afectación sistémica grave⁷. Entre 1895 y 1904, Jadassohn⁸ en Viena y Osler⁹ en Baltimore describieron diversas complicaciones viscerales de la enfermedad y su carácter crónico.

Baehr, Klemperer y Schifrin, en 1935, recogieron una serie de casos con la finalidad de realizar un análisis clínico y anatomopatológico combinado. En este estudio, que es la descripción más completa de la enfermedad aparecida hasta entonces, surge el concepto de LES como enfermedad progresiva y grave, en ocasiones mortal, que afecta principalmente a las mujeres en edad fértil¹⁰. A partir de 1941, la atención de diversos investigadores se centra de forma especial sobre las manifestaciones sistémicas del LES, tras introducir Klemperer, Pollack y Baehr el concepto de

“enfermedad del colágeno” al considerar que el trastorno fundamental de estas afecciones asentaba en el tejido conectivo¹¹.

Así se llega a 1948, año en el que tuvo lugar un avance de singular importancia: Hargraves describe la célula L.E, uno de los elementos de mayor importancia en el diagnóstico de la enfermedad¹². Otro hito importante para el diagnóstico de la enfermedad lo constituyó la determinación por Friou de los anticuerpos antinucleares (ANAs) mediante inmunofluorescencia¹³. A partir de los años 60 se empezaron a identificar los anticuerpos dirigidos contra el DNA en pacientes con afección renal o con actividad clínica¹⁴⁻¹⁶ y en los años 70 se reconocieron diversos anticuerpos dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo (anti-ENA)¹⁷⁻¹⁹. La descripción en los años 80 de los anticuerpos antifosfolípido ha aumentado el abanico de autoanticuerpos con interés clínico y patogénico que aparecen en esta enfermedad²⁰⁻²².

Gran parte de las investigaciones sobre el LES en estos últimos años han estado catalizadas por las observaciones y experiencias efectuadas en el laboratorio con modelos animales, especialmente murinos. Asimismo, se han llevado a cabo largos estudios epidemiológicos que han conducido al reconocimiento de la amplia variabilidad clínica y pronóstica de la enfermedad^{23,24}.

EPIDEMIOLOGÍA

Con la introducción de los criterios clasificatorios, son muy abundantes los centros que publican múltiples series de pacientes con LES, por lo que en la actualidad esta enfermedad no sólo ha dejado de ser una rareza clínica, sino que se trata de una afección de diagnóstico relativamente frecuente en el medio hospitalario. Incluso, en determinados países de Extremo Oriente, como China o el sudeste Asiático, el LES es una enfermedad muy común, por lo que se ha convertido en la enfermedad autoinmune sistémica más diagnosticada²⁵.

El LES es una enfermedad de distribución mundial, que afecta a todas las razas, tiene predominio por el sexo femenino en la proporción de 9:1, se manifiesta en

cualquier edad, siendo más frecuente en la etapa productiva y reproductiva de la vida (entre 15 y 40 años).²⁵

La frecuencia del LES está en aumento, fundamentalmente porque se detectan cada vez más casos de formas leves. Las tasas de incidencia y prevalencia difieren dependiendo de las zonas estudiadas.²⁵

Así, en los Estados Unidos se ha estimado una incidencia de 5,1 por 100.000 habitantes por año y una prevalencia de 52 por 100.00 habitantes en adultos.²⁵ En niños la incidencia es de 0.3 a 0.9 por cada 100 000 habitantes y prevalencia de 3.3 a 8.8 por cada 100 000 habitantes.²⁶ En países de Europa occidental la incidencia oscila entre 2,2 a 4,7 por 100.000 habitantes por año, siendo de hasta un 22 por 100.000 habitantes por año en individuos de raza afro-caribeña que habitan en el Reino Unido.²⁵

La prevalencia de LES van desde rangos como 40 casos por 100 000 personas el norte de Europa hasta 200 por 100 000 personas en afroamericanos²⁷.

La mayoría de los estudios reportan una edad media de LES entre 11 y 12 años de edad, esta enfermedad es rara en niños menores de 5 años.²⁶

La expectativa de vida de muchos pacientes ha pasado de 4 años de supervivencia en 50% en 1950 a 15 años en 80% hoy en día²⁷.

Aparentemente del 20 al 30% de los casos comienzan en la edad pediátrica, con una diferencia en la relación mujer : hombre menos marcados (4:1 a diferencia de 9:1 en el adulto) y su gravedad es mayor¹.

Cerca del 90 % de los pacientes con lupus son mujeres, por lo que parece probable que las hormonas juegan un papel importante, pero un papel de protección para las hormonas masculinas o un efecto de los genes en el cromosoma X es también posible²⁷.

En México algunos autores relacionan la exacerbación de LES con estaciones climáticas en la época invernal. De acuerdo a Berrón Pérez, en su experiencia con 91 pacientes pediátricos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), 17 del género masculino (18.7%) y 74 del femenino (81.3%), no se demostró diferencia en las exacerbaciones en los diferentes meses del año, y tampoco en el inicio del padecimiento.²⁸

En cuanto mortalidad, del 3 al 5% de los pacientes lúpicos que se hospitalizan mueren durante el ingreso, al menos en Estados Unidos.²⁹

Las complicaciones atribuibles a LES continúan causando morbimortalidad importante; de un 10 a 25% de los casos fallecen en un período de 10 años posterior al diagnóstico.

A pesar de que en el pasado se ha considerado al LES como una enfermedad de evolución fatal, la expectativa de vida de los pacientes con LES ha mejorado en aproximadamente un 60% en las últimas tres décadas, y ha alcanzado tasas de supervivencia del 95%, 90% y 85% a los 5, 10 y 15 años de evolución respectivamente.

Esta mejoría en la supervivencia puede obedecer a numerosos factores entre los que se encuentran: un mayor conocimiento de la enfermedad, el diagnóstico más temprano, el reconocimiento de formas leves y el mejor manejo terapéutico de la enfermedad activa así como las complicaciones asociadas a la misma. A pesar del dramático incremento en la supervivencia de los pacientes con LES, estudios poblacionales revelan que la mortalidad en pacientes con LES continúa todavía siendo 3 a 4 veces mayor que la esperada para la población general de similar edad y sexo.

Las causas de muerte siguen un patrón bimodal, siendo las principales causas las infecciones y la actividad de la enfermedad en los primeros 5 años y las complicaciones cardiovasculares y de fallo de órgano terminal después de los 10 a 15 años del diagnóstico.³⁰

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La heterogeneidad clínica y serológica del LES, junto a la ausencia de cuadros patognomónicos o de pruebas de laboratorio específicas, ha incentivado desde hace años el interés por la elaboración de unos criterios que sean útiles, sino para el diagnóstico de todos los pacientes, al menos para su clasificación de forma uniforme. Ello motivó a un grupo de expertos de la American Rheumatism Association (actualmente American College of Rheumatology) a elaborar unos primeros criterios clasificatorios del LES en 1971. Once años más tarde, en 1982, éstos fueron modificados y transformados en unos nuevos criterios que representan un avance notable en la sensibilidad y especificidad diagnóstica del LES. Más recientemente, el mismo grupo de expertos procedió a la sustitución de las células LE por los anticuerpos antinucleares, como criterio serológico. Para la clasificación de un paciente como afectado de LES se requiere la presencia, simultánea o progresiva, de cuatro de los once criterios. Es importante remarcar que estos criterios son clasificatorios, pero no deben reemplazar el proceso diagnóstico ante la sospecha del LES ni tampoco el inicio del tratamiento adecuado, aun cuando no se cumplan los cuatro criterios³.

Los criterios clínicos e inmunológicos utilizados en el *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* son³¹:

CRITERIOS CLINICOS E INMUNOLOGICO DE ACUERDO A SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS (SLICC)

Criterios clínicos

- 1) Lupus cutáneo agudo, incluido rash malar, lupus buloso, variante necrolisis epidérmica toxica, rash lupico maculopapular, fotosensibilidad o lupus cutáneo subaguda (psoriasica o lesiones anulares policiclicas o ambas).
 - 2) Lupus cutáneo crónico, incluyendo rash discoide clásico (localizado o generalizado), lupus hipertrófico, paniculitis lupica, lupus mucoso, lupus eritematoso tumidus, lupus pernio y lupus discoide/liquen plano sobrepuesta.
 - 3) Ulceras orales o ulceras nasales
 - 4) Alopecia no cicatrizal
 - 5) Sinovitis que involucra 2 o más articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez matutina.
 - 6) Serositis
 - 7) Renal: Proteína urinaria 500 mg en 24 hrs o cilindros eritrocíticos (Relación proteína / creatinina urinaria o proteína urinaria en 24 hrs).
 - 8) Neurológico: Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía periférica o craneal, estado de confusión aguda.
 - 9) Anemia hemolítica
 - 10) Leucopenia (< 4000 células/ μ L al menos una vez)
Linfopenia (<1000 células/ μ L al menos una vez)
 - 11) Trombocitopenia (< 100 000 células/ μ L al menos una vez)
-

CRITERIOS INMUNOLOGICOS

- 12) Concentración elevada de anticuerpo antinuclear dependiente del rango de laboratorio.
- 13) Concentración elevado de anticuerpo DNA de doble cadena dependiente del rango de laboratorio (o dos veces el rango de referencia en la prueba ELISA).
- 14) Anti-Sm: Presencia de anticuerpo contra antígeno nuclear Sm.
- 15) Anticuerpo antifosfolípido positivo determinado por cualquier de los siguientes: resultado positivo para anticoagulante lúpico, falso positivo en prueba de reagina plasmática rápida, concentración en titulo medio o alto en anticuerpo anticardiolipina (IgA, IgG o IgM), o resultado positivo para anti- β -2 glicoproteína (IgA, IgG o IgM).
- 16) Complemento bajo (C3, C4 y CH50)
- 17) Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica.

Se debe cumplir 4 criterios, de los cuales 1 debe ser clínico y otro inmunológico.

FUENTE: Larissa Lisnevskaja, Grainne Murphy, David Isenberg. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2014; 14: 60128- 8.

Los criterios del American College of Rheumatology (ACR) para clasificación del LES^{1,3}:

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE ACUERDO A AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR)

Criterio	Definición
<i>Rash malar</i>	Rash en mejillas y nariz, a menudo en forma de mariposa.
<i>Rash discoide</i>	Rash con apariencia de red, borde elevado, discoide y en forma de parches.
<i>Fotosensibilidad</i>	Rash que aparece o empeora consecuencia de rayos solares
<i>Ulceras orales</i>	Aftas en la mucosa oral no dolorosas
<i>Artritis</i>	Dolor articular y edema de 2 o más articulaciones
<i>Serositis</i>	Pleuritis o pericarditis que causan dolor
<i>Alteración renal</i>	Proteinuria persistente o cilindros celulares
<i>Alteración neurológica</i>	Convulsiones o psicosis
<i>Alteración inmunológica</i>	Anticuerpo contra DNA doble cadena, anti-Sm o antifosfolípidos positivo.
<i>Anticuerpo antinuclear anormal</i>	Anticuerpo antinuclear positivo
<i>Cuatro de los once criterios se necesitan para el diagnóstico formal de LES</i>	

FUENTE: George C. Tsokos, M.D. Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med. 2011 December 1, 365(22): 2110- 2121

Aunque no han sido rigurosamente estudiados los criterios en pediatría, tienen una sensibilidad y especificidad de más del 95% para el diagnóstico de LES.²⁶

PATOGENESIS

La patogénesis del LES sigue sin conocerse. Lo que está claro, es que participan diversos factores, incluyendo factores genéticos, factores ambientales, factores hormonales, alteraciones en la activación de las células B, disfunción de las células T, alteraciones en la apoptosis y un desequilibrio en el balance de las citoquinas. Dentro de los factores ambientales podríamos destacar la exposición solar, los virus

(fundamentalmente el Epstein-Barr y el citomegalovirus), diversos fármacos (derivados de las sulfas, antiarrítmicos, entre otros), siempre y cuando dichos factores afecten a un individuo genéticamente susceptible de desarrollar la enfermedad.²³

Se ha postulado que diversos mecanismos de apoptosis son los responsables de los fenómenos de reconocimiento de antígenos intracelulares propios. Se han detectado defectos en la depuración de células apoptóticas que contienen detritos celulares los cuales activan a los macrófagos con la posterior presentación de antígenos a las células T y células B, las cuales modulan finamente los procesos autoinmunes.²³

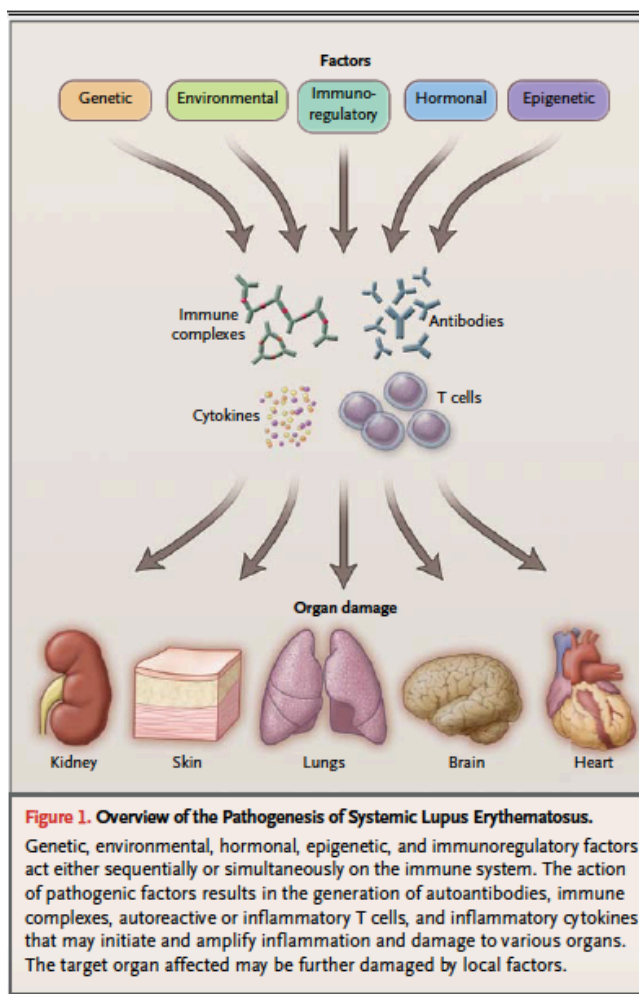
Otros aspecto patogénico muy importante es la fuente del estímulo autoantigénico para favorecer el LES, y existe evidencias de que el más importante proviene de la apoptosis, o sea, la muerte celular programada que regula la vida celular. Se ha demostrado que los restos celulares llamados cuerpos apoptóticos poseen autoantígenos expuestos, que son muy inmunogénicos y normalmente son removidos de inmediato. En el caso de LES existe un incremento de apoptosis de linfocitos, cuyos autoantígenos expuestos en los cuerpos apoptóticos son de los principales a quienes están dirigidos los autoanticuerpos, y además es frecuente que existan fallas en la eliminación de los cuerpos apoptóticos, principalmente por el camino final de la fagocitosis.²⁸

Se han identificado diversos genes que se relacionan con una mayor susceptibilidad para el desarrollo del LES.³ Los factores genéticos identificados en LES incluyen genes de HLA, genes involucrados en la depuración de complejos inmunitarios, genes implicados en la tolerancia y en la regulación de la inflamación.²⁸

Como ejemplo de genes que incrementan la susceptibilidad de LES en humanos en relación con el cromosoma 6 están los genes de C2, C4 del complemento, los genes de DR2, DR3 y los genes de TNF- α .²⁸

Se ha descrito en varios estudios el brazo largo del cromosoma 1, específicamente la región 1q23-24. Otros estudios han encontrado relación con el polimorfismo del

gen relacionado con la muerte celular de tipo 1 (PDCD1), tanto en poblaciones Europeas como en población mexicana. En un estudio realizado en población colombiana con LES, Correa y colaboradores encontraron una prevalencia más elevada en la variante del TAP2 (alelo TAP2*0201) en pacientes con LES (n=140) que en los controles sanos (n=120) (56% y 39%, respectivamente)³.



FUENTE: **George C. Tsokos, M.D.** Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med. 2011 December 1, 365(22): 2110- 2121

MANIFESTACIONES CLINICAS

La identificación de la clínica del Lupus eritematoso sistémico es de suma importancia, debido a que es una enfermedad potencialmente fatal, que es fácilmente se confunde con otras².

La gran diversidad de órganos que, bien de forma aislada o simultánea, pueden ser afectados en el LES es la causa de sus numerosas y dispares manifestaciones clínicas. Por tal motivo y por ser una enfermedad que evoluciona a brotes, no existe un cuadro clínico característico ni regularidad alguna en cuanto a la presentación y curso de la enfermedad.³

El estrés emocional y físico, el embarazo, diversos fármacos, las infecciones intercurrentes y la luz ultravioleta de la radiación solar pueden implicarse como factores desencadenantes de un brote o del inicio de la sintomatología clínica del LES.³

Formas de presentación clínica

Las diversas manifestaciones clínicas del LES pueden asociarse en el curso de los brotes de actividad de esta enfermedad.

Enseguida se enlistan las manifestaciones clínicas más comunes en pacientes con Lupus Eritematosos sistémico:

MANIFESTACIONES CLINICAS MÁS COMUNES EN LES	
Manifestaciones clínicas	Prevalencia
Síntomas constitucionales y generalizados	
Fiebre	37 – 100
Linfadenopatía	13 - 45
Perdida de peso	21 - 32
Mucocutaneos	60 - 90
Musculoesquelético	60 - 90
Nefritis	48 - 78
Enfermedad neuropsiquiátrica	
Gastrointestinal	24 – 40
Hematológica	50 - 100
Cardiovascular	25 – 60
Pulmonares	18 - 81

FUENTE: **Deborah M. Levy**. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin N Am* 59 (2012) 345–364.

- Manifestaciones constitucionales: Frecuentemente presentes y muy acentuadas están la fiebre, la pérdida de peso, la astenia, anorexia, alopecia, artralgias y la fatiga.³² La fiebre se presenta en 41-86 % de los casos en diferentes series de niños y adultos, sin diferencia entre ambos.²⁸

- Manifestaciones musculoesqueléticas: son las más frecuentes, principalmente al inicio del padecimiento; pueden ser muy semejantes a las descritas en artritis reumatoide (AR) y ocasionalmente también pueden ser destructivas.²⁵ La gran variación de manifestaciones incluyen artralgiás o artritis, necrosis avascular, fracturas por fragilidad ósea y amplificación del dolor secundario. La artritis ocurre en 80% de los pacientes pediátricos² con LES y más frecuentemente metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y en muñeca; y en bajo porcentaje, con deformidades y erosiones. Se pueden acompañar de rigidez matutina, nódulos reumatoides, tendinitis, contracturas o rupturas tendinosas, calcinosis, condritis y necrosis óseas avasculares.²⁸

Las artralgiás también ocurren comúnmente, y pueden ser secundarias a un síndrome de amplificación del dolor que ocurre durante o después de una erupción de la enfermedad, con el consiguiente mal sueño y fatiga diurna, disminución del condicionamiento cardiovascular y dolor generalizado.³²

La necrosis avascular puede ocurrir en pacientes tratados con corticosteroides, y puede ser idiosincrásica a la dosis de medicación, aunque se produce más frecuentemente en pacientes con LES que con otras enfermedades que se tratan de forma similar con corticosteroides. Además, la osteoporosis es frecuente, relacionada con el uso de corticosteroides, y está asociada con un mayor riesgo de fractura.³²

- Manifestaciones cutáneas: Son las que inicialmente caracterizaron al LES. Las expresiones clínicas cutáneas son tan numerosas y variadas que se emplean varias clasificaciones:³³

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Lesiones cutáneas específicas o lupus eritematoso cutáneo (con dermatitis de la interfase en la microscopía)

- Lupus eritematoso cutáneo crónico:
 - a. Lupus eritematoso sistémico discoide localizado
 - b. Lupus eritematoso sistémico discoide generalizado
 - c. Lupus eritematoso sistémico hipertrófico o verrucoso
 - d. Paniculitis lúpica
 - Lupus eritematoso cutáneo subagudo:
 - a. Anular
 - b. Papuloescamoso
-

- Lupus eritematoso cutáneo agudo

Lesiones cutáneas inespecíficas (sin dermatitis de la interfase en la microscopia):

- Vasculares:
 - a. Vasculitis leucocitoclástica:
 - Púrpura palpable
 - Urticaria
 - b. Vasculopatía
 - Atrofia blanca (vasculitis liveloide)
 - Lesiones tipo enfermedad de Degos
 - c. Livedo reticularis
 - d. Tromboflebitis
 - e. Fenómeno de Raynaud
 - f. Eritemalgia
- Lesiones ampollares
 - a. LES bulloso
 - b. Enfermedad ampollar primaria asociada (penfigoide, epidermólisis ampollar adquirida, porfiria cutánea tarda)
- Cutis laxa o anetodermia
- Mucocinosis papular de Gold
- Pustulosis amicrobiana de las flexuras

Lesiones cutáneas de difícil clasificación:

- Lupus eritematoso túmido
- Perniosis lúpica

FUENTE: **Isabel Bielsa Marsol**. Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso. Inmunología. Barcelona. 2010. 29 (3):100-110.

Dichas manifestaciones han sido reportadas en el 50 al 80 % de los casos al momento del diagnóstico y hasta el 85% durante el curso de la enfermedad de LES.³⁷

La característica cutánea del LES es el rash malar. En el 60% a 85% de los niños con LES, el rash suele describirse como eritematoso, elevado, no pruriginoso y no cicatrizante. A menudo se extiende sobre el puente nasal, afecta el mentón y las orejas, pero respeta los pliegues nasolabiales. Es fotosensible en más de un tercio de los pacientes, y la exacerbación del rash con frecuencia anuncia el inicio de una llamarada sistémica. Por lo tanto, protector solar con un alto factor de protección solar, así como sombreros y ropa protectora, se recomienda durante todo el año para todas las personas con LES.³²

El rash discoide, a diferencia de aparición en adultos, es una rara manifestación en niños, ocurre en menos del 10% de los pacientes. Suele causar cicatrización, con más frecuencia en la frente y el cuero cabelludo, y su aspecto escamoso puede confundirse con una lesión de tiña.³²

El recuadro 1 resume el espectro de la afectación dermatológica, ilustrando la diversidad de manifestaciones cutáneas.³²

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS COMUNES
Rash
<ul style="list-style-type: none">• Rash malar (mariposa)• Eritema anular• Lupus eritematoso discoide• Rash lineal (no específico) y/o maculopapular• Lupus bulloso (raro)
Fotosensibilidad
Alopecia
Fenómeno de Raynaud
Eritema periungueal / plantar / palmar.
Livedo reticularis
Vasculitis
<ul style="list-style-type: none">• Petequia• Purpura palpable (Vasculitis leucitoclastica)• Nodulos / Pernio• Ulceras digitales

FUENTE: **Deborah M. Levy**. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin N Am* 59 (2012) 345–364.

Los niños y adolescentes con LES pueden desarrollar una erupción de (casi) cualquier morfología, ubicación y distribución, presentando a menudo un desafío diagnóstico al médico de atención primaria. Una biopsia de piel para la histología ayuda a hacer el diagnóstico correcto, aunque se deben evitar las biopsias de la piel facial. La pérdida de cabello sin cicatrización es común, pero no es específica para el LES. La alopecia se observa con mayor frecuencia como adelgazamiento de las áreas temporales del cuero cabelludo, aunque rara vez es más global y lo suficientemente grave como para requerir terapia inmunosupresora sistémica. Sin embargo, para el niño afectado o adolescente, incluso la pérdida mínima de cabello puede ser angustiante. La participación de la mucosa oral y nasal oscila entre la hiperemia oral y / o nasal y las úlceras orales sin dolor del paladar duro (Fig. 2) y las úlceras superficiales del septo nasal y, rara vez, la perforación del tabique nasal. Debido a la localización y a la naturaleza indolora de estas lesiones, el médico puede pasar por alto estos hallazgos si el grado de sospecha de LES es bajo.³²



Rash malar en LES

FUENTE: Deborah M. Levy. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin N Am* 59 (2012) 345–364.

- Manifestaciones renales: ocurre en 50-75% de los paciente pediátricos con LES y se presenta en > 90% en los primeros dos años después del diagnóstico. Las manifestaciones iniciales del rango de enfermedad renal son proteinuria mínima y hematuria microscópica hasta proteinuria en rango nefrótico, cilindros urinarios, hipertensión severa, edema periférico e insuficiencia renal o falla aguda renal. Esta entidad generalmente afecta glomérulos (nefritis lupica), con raro involucro del intersticio renal.³²

La clasificación renal de glomerulonefritis en LES incluyen los siguientes rangos: Clase I (mesangial mínima), Clase II (Proliferativa mesangial) nefritis y lesiones leves y generalmente requieren poco o nulo tratamiento inmunosupresor por que su historia natural es favorable. Clase III (proliferativa focal) y Clase IV (Proliferativa difusa) lesiones más frecuente y severas, se reportan en el 80% de las biopsias obtenidas en el Hospital Pediátrico de Toronto. Los pacientes con estas lesiones tiene un alto riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal, y requerir tratamiento inmunosupresor agresivo. La Clase V (Nefritis lupica membranosa), se considera una lesión exclusiva cuando ocurre, raramente termina en enfermedad renal terminal. Sin embargo se observa en conjunto con lesiones renales Clase III o VI.³²

Con el uso de inmunosupresores de forma agresiva, la incidencia de enfermedad renal terminal es baja. Los paciente que desarrollan enfermedad renal terminal requieren diálisis y trasplante renal.³²

- Manifestaciones neuropsiquiátricas: Su frecuencia varia de 20 a 30 % en diferentes series en niños.²⁵ Aproximadamente 65 % de los paciente pediátricos con LES desarrollan manifestaciones neuropsiquiátricas durante el curso de la enfermedad y 85% lo desarrollan en los primero 2 años después del diagnóstico.³² Dentro de las alteraciones más frecuentes descritas son psicosis, alteraciones de personalidad, convulsiones, corea, mielitis transversa, neuropatía periférica y pseudotumor cerebral.²⁵
 - Cefalea: Pueden presentarse cefalea tipo tensional leve intermitente diariamente o cefalea severa incapacitante que requieren tratamiento en 50-95% de los pacientes. La cefalea puede ser una manifestación de LES activo y podría indicar incremento de presión intracraneal, por lo que se debe investigar sobre anomalidades intracraneales, trombosis venosa, especialmente en paciente con anticuerpos antifosfolípidos.³²
 - Trastornos del animo: La depresión ocurre de manera esperada en adolescentes que padecen un a enfermedad crónica. La depresión mayor se reporta en un 10-20 % de los casos.³²
 - Disfunción cognitiva: Estas manifestaciones causan abandono escolar y dificultades para trabajo de memoria y concentración.³²
 - Psicosis: Principalmente alucinaciones visuales, aunque también auditivas, se presenta en 10% de los pacientes.³²
 - Convulsiones: es raro que se presente como entidad aislada, generalmente asociado a infecciones, hipertensión severa, etc.³²

- Manifestaciones cardiopulmonares: puede presentarse alteraciones que a menudo son en su mayoría sin sintomatología sugestiva. Se pueden encontrar miocarditis, endocarditis, pericarditis, pancarditis, enfermedad valvular cardiaca, trastornos de la conducción e hipertensión arterial.²⁵

- Manifestaciones pulmonares: se presentan en la mitad de los pacientes en algún momento de su evolución. Las cuales pueden ser: pleuritis con o sin derrame, neumonitis intersticial crónica, hipertensión arterial pulmonar, embolismo pulmonar, bronquiolitis obliterante y cuadros de hipoxemia

reversible, que pueden ser consecuencia de afectación de músculos respiratorios, o trombosis de venas periféricas embolígenas; esta última frecuentemente está relacionada con el síndrome antifosfolípidos-cofactor.²⁵

- Manifestaciones hematológicas: Las citopenias son comunes en paciente pediátricos con LES, al menos 50% de los pacientes presentan al menos una disminución de una línea celular. La leucopenia leve es la manifestación más común (3000-4000 /mm³), y usualmente se asocia con linfopenia (<1500/mm³) y menos frecuentes con neutropenia.³²

El tipo de anemia es el secundario a cualquier enfermedad crónica, puede ser cualquier tipo: normocítica – normocrómica, anemia por deficiencia de hierro o anemia hemolítica coombs positivo (10-15%). La trombocitopenia observada puede ser de leve (< 150 000 plaquetas/ μ l) a profunda (< 10 000/ μ l).³²

Los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico o anticardiolipina) están presentes en 40% de los pacientes y se asocia generalmente con hipercoagulabilidad. Por lo que algunos de estos pacientes manifiestan evento trombótico o tromboembólico.³²

- Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas: Son muy frecuentes, pero pueden ser coincidentes o secundarias a tratamientos o por circunstancias emocionales relacionadas con el padecimiento crónico. El dolor abdominal es frecuente, aunque no característico.³²

Se pueden presentar úlceras orales (criterio diagnóstico), disfagia por afección esofágica, úlceras gástricas o intestinales por vasculitis o trombosis, con sangrados significativos o sin ellos, perforación intestinal, ascitis y peritonitis aséptica (10%). La pancreatitis es muy importante, y puede ser por vasculitis o secundaria a fármacos, a alteraciones biliares, etc., aunque infrecuente.³²

Esquemáticamente, según la riqueza sintomática y la evolución, pueden describirse tres formas clínicas principales²⁵:

- Una forma clínica leve o monosintomática. Durante varios años estos pacientes presentan únicamente artralgias o discretos signos cutáneos asociados a alteraciones biológicas menores, pero que atestiguan la

persistencia evolutiva de la enfermedad, siempre capaz de originar una agravación inesperada, lo cual es un riesgo que justifica el seguimiento del curso clínico de estos pacientes.²⁵

- Una forma visceral grave, que comporta abundantes manifestaciones clínicas y con evolución muchas veces fatal. Las medidas terapéuticas pueden controlar su evolución y hacerle adquirir un curso más lento. Es una forma de presentación poco frecuente.²⁵
- Por último, unas formas intermedias, que son las más frecuentes. Durante un largo periodo pueden tener una expresión visceral predominante, lo que ocasiona su diagnóstico y tratamiento por diversas especialidades.²⁵

DIAGNÓSTICO

Ante la presencia de signos y síntomas sugerentes, las pruebas de laboratorio pueden soportar y confirmar el diagnóstico de LES. Una característica típica de LES es la producción de múltiples autoanticuerpos. El autoanticuerpo más común es el anticuerpo antinuclear (ANA), presente en más del 95% de los pacientes. Ante la presencia de ANA, es apropiado buscar autoanticuerpos específicos, incluyendo DNA doble cadena (DNADs) y anticuerpos extraíbles del núcleo, reconociendo que determinados autoanticuerpos se correlacionan con ciertas características de la enfermedad. La prueba para detección de ANA tiene una alta sensibilidad (>95%), pero la especificidad para LES es baja, un 36%. Además, más del 10% de los niños sanos demuestran ANA positivos. En LES, los autoanticuerpos anti-DNADs tienen una alta especificidad (70%) y 0.5% en pacientes sanos o con otras enfermedad autoinmune.²⁷

Los anticuerpos anti-Smith (Anti-SM, no deben confundirse con anticuerpos anti-musculo liso indicativos de hepatitis autoinmune) tienen especificidad excelente, pero baja sensibilidad para LES. Tanto los autoanticuerpos anti-Sm como anti DNADs se asocian con daño renal, y los anti-Sm pueden asociarse con una enfermedad más severa. Otros autoanticuerpos que se observan en LES incluyen anticuerpos anti-proteína ribonuclear (anti-RNP), anti-Ro (también conocida como

anti-SSA), y anti-La (o anti-SSB). Los descendientes de mujeres con anticuerpos anti-Ro tiene un riesgo para lupus eritematoso neonatal (LEN). LEN puede producir bloqueos cardiacos congénitos en estos neonatos, por lo tanto cualquier adolescente femenino con LES y anticuerpos anti-Ro deberían ser informadas sobre el riesgo de embarazarse, y referirse para una monitorización ecocardiográfica fetal desde el primer trimestre y hasta el final del embarazo.³²

Otras características que soportan el diagnóstico de LES incluyen hipocomplementemia (particularmente C3 y C4, que son fácilmente detectables), citopenia de una o más líneas celulares, y una velocidad de sedimentación globular elevadas (VSG) junto con proteína C reactiva (PCR). La PCR se encuentra normal o levemente elevada durante la reactivación de LES, excepto cuando la reactivación es serositis, o en presencia de una infección concurrente o síndrome de activación de macrófagos (SAM). Las enzimas hepática elevadas pueden indicar hígado graso (secundario a corticosteroides), un efecto adverso del fármaco, o LES activado. Dentro de las causas menos comunes en LES pueden incluir un proceso de trombosis intrahepática o que la elevación de transaminasas sean reflejo de inflamación muscular.³²

La biometría hemática y química sanguínea son usadas como monitorización de la enfermedad en estado de reactivación y remisión, efectos adversos de los medicamentos y efectos de enfermedad crónica e inflamación. En el uroanálisis podemos encontrar regularmente proteinuria y hematuria, y hay que examinar cilindros, índice de creatinina y proteínas urinarias a través de recolecciones de orina de 24 horas que se requieren para la monitorización de la respuesta al tratamiento de la nefritis lupica.³²

CORRELACIÓN MANIFESTACIONES CLINICAS CON ANTICUERPOS

Los órganos que están siendo estudiados en LES más intensamente son el riñón y la piel. En ambos casos, se debe a inflamación y depósito de anticuerpos y complemento.²⁷ En 1967, se detectó que los riñones de pacientes con nefritis lupica

mostraban el contenido de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti.DNAds)³⁴ Estos anticuerpos se unen a un constituyente normal, en este caso, DNA de doble cadena que se encuentra en células y tejidos del paciente. La importancia de anticuerpos anti-DNAds en la patogénesis de LES esta comprobada. Niveles elevados de DNAds en suero tienden a reflejar actividad de la enfermedad. Entre los paciente que tienen elevación anticuerpos anti-DNAds y enfermedad clínicamente quiescente, 80% se convierten en enfermedad clínicamente activa dentro de los 5 años posteriores a la detección elevada de anticuerpos. En un estudio sobre biopsia renales obtenidas de paciente con LES en autopsias, Mannik et al. detecto IgG que se unió a un numero de antígenos no DNA, incluyendo Ro (complejo de ribonucleoproteinas), La (proteína de unión a RNA), C1q (una subunidad de C1 componente del complemento), y Sm (partícula nuclear presente en múltiples varios polipéptidos diferentes).³⁵ La detección de anticuerpos de estos antígenos en especímenes de autopsias no prueba que jueguen un rol en el desarrollo de nefritis lupica. Más bien son causa de inflamación, ya que estos autoanticuerpos pueden establecerse en el tejido, pero sólo después de la apoptosis de las células en el tejido inflamado del riñón ya que expone los antígenos nucleares. Muchos estudios de daño de tejidos mediante autoanticuerpos en paciente con LES tiene su enfoque en el rol de anti-DNAds en paciente con nefritis lupica. Y tiene dos teorías, ambas enfatizan que la unión de DNAds probablemente no es el determinante más importante del daño tisular. El DNAds extracelular está presente principalmente en formas de nucleosomas, que son fragmentos de cromatina en las células cuando se someten a apoptosis. Berden y colaboradores han propuesto que la patogénesis de anticuerpos anti-DNAds en paciente con LES se unen a los nucleosomas que han entrado al torrente sanguíneo; a su vez, estos complejos anticuerpo-nucleosoma se depositan en la membrana basal glomerular renal.³⁶ La segunda teoría propone que los anticuerpos anti-DNAds, anticuerpos antinucleosoma o ambas como reacciones cruzadas de proteínas del riñón.³⁵

La siguiente tabla muestra la relación de los anticuerpos y las manifestaciones clínicas.²⁷

AUTOANTICUERPOS PATOGENICOS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO					
Antígeno específico	Prevalencia %	Manifestación clínica principal	Fuente de evidencia		
			Estudios clínicos	Estudios de tejidos de pacientes con Lupus	Modelos animales
DNA doble cadena	70 – 80	Afección renal y/o piel.	ter Borg et al, Bootsma et al, Tsenf et al.	Koffler et al	Revirajan et al, Ehrenstein et al, Madaio et al
Nucleosomas	60 – 90	Afección renal y/o piel.	Amoura et al.	Grootscholten et al, Kalaaji et al.	Kramers et al, Bruggen et al.
Ro	30 – 40	Afección en piel, renal y/o cardiaca fetal.	Buyon and Clancy, Sontheimer et al.	Mannik et al, Clancy et al, Maddison and Reichlin.	
La	15 – 20	Afección cardiaca fetal	Buyon and Clancy	Mannik et al	
Sm	10 – 30	Afección renal	McCarty et al	Mannik et al.	
Receptor NMDA	33 – 50	Afección nerviosa	Yoshio et al, Lapteva et al.	Kowal et al	Kowal et al
Fosfolípidos	20 – 30	Trombosis, aborto	Alarcon-Segovia et al		Girardi et al, Pierangeli et al.
α - Actina	20	Afección renal	Mason et al, Becker-Merok et al.		Mostoslavsky et al, Deocharan et al.
C1q	40 – 50	Afección renal	Siegert et al	Mannik et al	

*NMDA: *N-metil-D-aspartato*.

FUENTE: Anisur Rahman, Ph.D. Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med 2008; 358:929-39.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL³²

El diagnóstico diferencial del LES es amplio, e incluye infecciones, malignidad y otras enfermedades inflamatorias. La paciente adolescente mujer quien presenta rash malar con fotosensibilidad, úlceras orales no dolorosas, poliartritis, fenómeno de Raynaud y derrame pleural no es un reto diagnóstico. Sin embargo los síntomas iniciales pueden ser vagos, dentro de las banderas rojas pediátricas se incluye a un niño mayor y adolescente con cualquier combinación de fiebre persistente, fatiga, anemia, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatías, rash malar y otros, alopecia, fenómeno de Raynaud, pérdida de peso inexplicable, artritis y artralgias, cefalea y otros síntomas neuropsiquiátricos, hematuria o proteinuria microscópica inexplicable.

En la siguiente tabla se muestran algunos de los más comunes diagnósticos diferenciales en los paciente con presentación sistémica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LES	
Síntomas generalizados	
Infección	
Viral	CMV EBV Parvovirus B19 HIV HHV – 6
Bacteriana	Sepsis (<i>Streptococcus</i> , <i>Salmonella</i>) Brucella Leptospira
Otras	Fiebre Q (<i>Coxiella</i>) Tuberculosis (mycobacterias) Enfermedad de Lyme (Espiروqueta) Toxoplasmosis (Protozoarios)
Malignidad	Leucemia Linfoma (Hodgkin / no Hodgkin) Neuroblastoma Histiocitosis de células de Langerhans
Autoinmunidad o inflamatoria	Síndrome Antifosfolípido Artritis Idiopática Juvenil Dermatomiositis juvenil Síndrome de Sjögren Enfermedad mixta del tejido conectivo Vasculitis sistémica Enfermedad de Crohn Fiebre reumática aguda Sarcoidosis Síndrome urémico hemolítico Síndrome linfoproliferativo autoinmune Inmunodeficiencia común variable Otras inmunodeficiencias primarias Histiocitosis hemofagocítica
Otras	Síndrome de dolor crónica

Abreviaciones: CMV, citomegalovirus; EBV Virus Epstein-BARR; HHV, Virus de herpes humano; HIV, virus de inmunodeficiencia adquirida.

FUENTE: Deborah M. Levy. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin N Am* 59 (2012) 345–364.

En contraste, en la siguiente tabla se muestra una revisión de algunas posibles presentaciones de LES que involucran órganos o sistémica aislados sin manifestaciones generalizadas.

SINTOMAS FOCALES O AISLADOS QUE PUEDEN INDICAR UN DIAGNÓSTICO SUBYACENTE O CONCOMITANTE DE LES	
<i>Sistema – Órgano</i>	
Tiroides	Hipotiroidismo (Hashimoto)
Gastrointestinal	Hepatitis autoinmune
Cardiovascular	Pericarditis crónica (autoinmune) Endocarditis
Hematológico	Purpura trombocitopenica inmune (PTI)
Neuropsiquiátrico	Desordenes psiquiátricos primarios (depresión mayor, esquizofrenia) Vasculitis del sistema nervioso central primaria
Sistema linfoide	Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

FUENTE: **Deborah M. Levy**. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin N Am* 59 (2012) 345–364.

TRATAMIENTO³²

El cuidado del niño o adolescente con LES requiere de un apoyo multidisciplinario y idealmente involucrar reumatólogo, médico de atención primaria, nefrólogo, medicina de adolescente, psicólogo y psiquiatra, enfermera, trabajador social y terapia ocupacional y física. El tratamiento farmacológico es a menudo agresivo, pero adaptado a la severidad y extensión de manifestaciones de la enfermedad. A pesar de que pocos fármacos están actualmente aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para ser usados en paciente con LES (solo aspirina y prednisona), el uso de múltiples inmunosupresores son usados de base actualmente. Todos los fármacos tienen un potencial de efectos adversos, sin embargo se debe buscar el balance riesgo contra beneficio.

Los antimaláricos, hidroxiclороquina y cloroquina, siguen siendo un elemento básico para el tratamiento de los síntomas leves, particularmente la erupción y artritis, así como para la terapia de mantenimiento de la enfermedad. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son prescritos frecuentemente para síntomas musculoesqueléticos y pueden ser usados en serositis. Los corticoesteroides intravenoso y orales siguen siendo la columna vertebral de la mayoría de los regímenes terapéuticos, y son muy eficientes para el control rápido de la enfermedad. Más del 90% de todos los pacientes con LES reciben corticoesteroides en algún punto del curso de la enfermedad. La dosis y duración del esteroide dependerá de las manifestaciones activas que se esté tratando.

Los agentes inmunosupresores usados en LES son administrados antes todo en busca de un mejor resultado en paciente con glomerulonefritis y/o síntomas neuropsiquiátricos, o agentes ahorradores de esteroides para otras manifestaciones que son resistentes al uso de esteroides (serositis o citopenia persistente). El Metotrexate es prescrito predominantemente en artritis persistente en ausencia de otras manifestaciones sistémicas, mientras que la Azatioprina es también efectiva para artritis, así como rash vasculítico, citopenias y/o serositis. El Micofenolato de mofetilo es ahora usado frecuentemente para la inducción a la remisión en nefritis lupica, y como terapia de mantenimiento en otras manifestaciones orgánicas significativas. Para los paciente con glomerulonefritis, la elección del inmunosupresor depende de la clasificación histológica, además de otros factores dependiente del paciente como raza/etnia (por ejemplo los hispanos y afroamericanos pueden responder mejor al Micofenolato de mofetilo que a la ciclosporina), la cobertura del medicamento por el seguro y el cumplimiento del régimen medico por el paciente. El control concomitante de hipertensión, edema periférico y proteinuria con restricción de líquidos, dieta baja en sodio y antihipertensivos son importantes para lograr un resultado optimo. Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina son particularmente eficientes para la reducción de proteinuria. A pesar de la prescripción por algunos médicos, no se recomienda el uso de estatinas reductoras de lípidos en LES.

La Ciclofosfamida, un agente alquilante, se reserva para formas más severas y síntomas que pones en peligro la vida, debido al riesgo de toxicidad que incluye infertilidad, infecciones y al largo plazo riesgo de cáncer. Se prescribe en caso de síntomas neuropsiquiátricos (psicosis, estado confusional agudo) y en algunos casos de enfermedad renal y otras manifestaciones resistente a terapias iniciales, o en pacientes que transgresión medicamentosa. En el manejo de los síntomas neuropsiquiátricos puede ser apropiado el uso de antidepresivos, fármacos psicotrópicos, antiepilépticos y anticoagulantes.

La anticoncepción puede ser una consideración importante en adolescentes con LES. Mientras las opciones no farmacológica son discutidas, el uso de píldoras anticonceptivas orales con estrógenos, parches, anillos vaginales e implantes

dérmicos son aceptados en paciente que no presentan anticuerpos antifosfolípidos positivos. Las píldoras anticonceptivas con progesterona, uso de medroxiprogesterona intramuscular o uso de dispositivo intrauterino de levonorgestrel son efectivas alternativas para no incrementar el riesgo de eventos trombóticos en paciente con anticuerpos positivos.

Las terapias más recientes son prometedoras para la siguiente generación de paciente con LES. El Rituximab, un anticuerpos monoclonal que se une y destruye células B activas, es eficiente para el tratamiento de citopenias y los reumatólogos también lo usan en combinación con otros inmunosupresores en otras manifestaciones de la enfermedad. El Belimumab, es un anticuerpo que inhibe la activación de linfocitos B, mediante el bloqueo de una molécula de activación llamada BAFF o BLYS, el cual demostró recientemente su eficacia para el tratamiento de síntomas leves a moderados en adultos con LES. Notablemente, Belimumab es el primer fármaco que fue aprobado por la FDA para el tratamiento de LES en los pasados 50 años, sin embargo, aun no ha sido estudiado en niños. Aun están en curso estudios que examinan otros biológico dirigidos a células y mediadores específicos del sistema inmune, y se darán a conocer en los próximos año, los cuales pueden ser efectivos para el tratamiento tanto de niños como adultos con LES.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existe epidemiología en México sobre LES, por lo que en esta tesis se pretende la obtención de epidemiología que ayude a las estadísticas mexicanas de esta enfermedad.

Debido a que el LES de inicio en la infancia es una enfermedad autoinmune de por vida que puede ser difícil de diagnosticar debido a su implicación multisistémica y a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas. Se busca describir las afecciones orgánicas principales en los pacientes con LES en el Instituto Nacional de Pediatría. Así como la descripción de los anticuerpos en estos mismo.

Esto es de importancia por que esta enfermedad sigue un curso más agresivo que el LES en adultos, debido a que la presentación de la enfermedad es con mayor actividad y cronicidad, por ellos, consecuentemente tiene más alta mortalidad y morbilidad si es comparado con el LES del adulto. Por otra parte, los niños con LES tienen que lidiar con esta enfermedad impredecible y recidivante durante la adolescencia, un momento de la vida que ya es desafiante por la apariencia física que llegan a condicionarle esta enfermedad, aunado al autoestima, la identidad, responsabilidad de la enfermedad y la sobreestimación de las habilidades personales en la toma de decisiones, que aún no se han desarrollado.

El reconocimiento de estas cuestiones específicas de LES es clave para el manejo óptimo de la enfermedad de estos pacientes. Los estudios de resultados a largo plazo de LES son limitados, pero se están realizando nuevos estudios para examinar las cohortes de LES basadas en la población que han alcanzado la edad adulta. Dentro del que se pretende entre este trabajo para que con los resultados de estos estudios determinarán mejor el resultado a largo plazo del LES y pueden constituir la base de un enfoque de manejo y tratamiento más adecuado para niños y adolescentes con LES.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Por lo tanto la presente tesis pretende resolver las siguientes preguntas:

- ¿Cuáles son las características clínicas e inmunológicas de los expedientes de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico atendido en el INP entre el 2005-2016?
- ¿Cuál es la edad más frecuente de diagnóstico presentes en expedientes de pacientes con diagnóstico de LES atendido en el INP entre el 2005-2016?
- ¿Cuál es la mortalidad presente en en expedientes de pacientes con diagnóstico de LES atendido en el INP entre el 2005-2016?

JUSTIFICACIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune con alto índice de mortalidad si no se detecta de forma temprana, actualmente en este instituto se atienden mas de 100 pacientes con esta enfermedad y debido a la poca información que existe en la descripción de anticuerpos y cuadro clínico de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en población pediátrica mexicana, este estudio brindara información de suma relevancia para conocer la frecuencia que existe entre los diversos autoanticuerpos presentes en pacientes con Lupus y las manifestaciones clínicas de los mismos, así como la frecuencia de la cual no se sabe en nuestro país.

OBJETIVOS

a) General

Conocer las características clínicas e inmunológicas de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría entre el 2005-2016.

b) Específicos

- Describir la frecuencia de los autoanticuerpos presentes en los pacientes con diagnóstico de LES durante el transcurso de su enfermedad atendido en el INP entre el 2005-2016.
- Describir las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes con diagnóstico de LES durante el transcurso de su enfermedad atendido en el INP entre el 2005-2016.
- Describir la edad más frecuente de diagnóstico presentes en los pacientes con LES atendido en el INP entre el 2005-2016.
- Describir la mortalidad presente en los pacientes con diagnóstico de LES atendido en el INP entre el 2005-2016.

- Describir el genero más frecuentemente afectado en los pacientes con diagnóstico de LES atendido en el INP entre el 2005-2016.

MATERIAL Y METODOS

- Tipo de estudio : Observacional, retrospectivo y descriptivo.
- Población a estudiar: Expedientes de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el servicio de Inmunología en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 01 de enero del 2005 y el 31 de diciembre del 2016.
 - a) Criterios de inclusión: Expedientes de pacientes entre 0-18 años de edad, mexicanos, atendidos en el INP, que cumplan 4 o mas criterios del Colegio Americano de Reumatología o que tengan biopsia renal compatible con LES y presencia de anticuerpos positivos.
 - b) Criterios de exclusión: Mayores de 18 años 1 día de edad, pacientes que no hayan cumplido al menos 4 criterios del Colegio Americano de Reumatología, que no cuenten con información completa en el expediente o que no tengan autoanticuerpos positivos para LES.
 - c) Criterios de eliminación: Expediente incompleto, que no cumplan al menos 4 criterios del Colegio Americano de Reumatología o que tengan biopsia renal no compatible con LES.
- Variables

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	Unidades
Edad al diagnóstico	Numero de años cumplidos por el individuo al momento del diagnóstico	Numérica continua	Años
Sexo	Identificación según características anatómicas sexuales	Dicotómica	Masculino / Femenino
Manifestaciones clínicas de LES			
Alteraciones renales	Presencia de proteinuria persistente mayor a 0.5 g/día o mayor de 3+ si no se ha calculado o presencia de cilindros celulares:	Dicotómica	Si / No

	eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.		
Alteraciones pulmonares	Presencia de pleuritis (Dolor pleurítico o frote o signos de derrame pleural)	Dicotómica	Si / No
Alteraciones hepáticas	Elevación de enzimas hepáticas o manifestaciones clínicas hepáticas.	Dicotómica	Si / No
Alteraciones cardíacas	Pericarditis comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.	Dicotómica	Si / No
Alteraciones cutáneas:	Presencia de eritema malar	Dicotómica	Si / No
a) Eritema malar	Eritema fijo, plano o alto sobre las eminencias malares, que no suelen afectar los surcos nasogenianos.		
b) Eritema discoide	Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.		
c) Fotosensibilidad	Erupción cutánea a causa de una reacción a la luz solar.		
d) Ulceras orales	Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora.		
Alteraciones articulares	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolores a la palpación, tumefacción o derrame.	Dicotómica	Si / No
Alteraciones hematológicas	Anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia < 4000/mm ³ en dos o más ocasiones o linfopenia < 1500 /mm ³ o trombocitopenia < 100 000/mm ³ .	Dicotómica	Si / No
Alteraciones neurológicas	Convulsiones o psicosis	Dicotómica	Si / No
Anticuerpos en LES			
Anticuerpo Anti – Smith	Anticuerpo contra los antígenos nucleares extraíbles presente en pacientes con LES.	Dicotómica	Positivo / Negativo
Anticuerpo Anti Ro/SSA	Anticuerpo contra los antígenos nucleares extraíbles presente en pacientes con LES.	Dicotómica	Positivo / Negativo
Anticuerpo La/SSB	Anticuerpo contra los antígenos nucleares extraíbles presente en pacientes con LES.	Dicotómica	Positivo / Negativo
Anticuerpo anti RNP	Anticuerpo anticuerpos anti-ribonucleoproteínas presente en pacientes con LES.	Dicotómica	Positivo / Negativo
Anticuerpos Anti-DNA	Anticuerpo que reaccionan contra el DNA de cadena doble o simple presente en pacientes con LES.	Dicotómica	Positivo / Negativo
Anticuerpo anti centrómero	Anticuerpo presente en pacientes con LES.	Dicotómica	Positivo / Negativo
Anticuerpo Anti-Jo1	Anticuerpo que reaccionan contra la enzima histidil-RNA-sintetasa presente en pacientes con LES.	Dicotómica	Positivo / Negativo

Anticuerpos antinucleares	Anticuerpo que reacciona contra diferentes antígenos del núcleo y el citoplasma de las células presente en pacientes con LES.	Dicotómica	Positivo / Negativo
Anticardiolipina	Anticuerpo presente en pacientes con LES y relación con Síndrome antifosfolípido.	Dicotómica	Positivo / Negativo
Anticoagulante lúpico	Anticuerpo presente en pacientes con LES y relación con Síndrome antifosfolípido.	Dicotómica	Positivo / Negativo
Anticuerpos Anti beta 2 glicoproteína	Anticuerpo presente en pacientes con LES y relación con Síndrome antifosfolípido.	Dicotómica	Positivo / Negativo
Mortalidad			
Edad de fallecimiento	Numero de años cumplidos por el individuo al momento de la muerte.	Numérica continua	Años

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 2005 al 2016.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Se analizan los expedientes de los pacientes con LES del año 2005-2016 presentes en la base de datos del INP. Se organizan en columnas de nombre, numero de expediente, edad al diagnóstico, Anticuerpo positivo (Anti-Sm (Anti-Smith), Anti-Ro/SS A), Anti-La/SSB, Anti-RNP (Anti-ribo nucleoproteína), Anti-DNA (Antinucleares), Anticentromero, Anti-Jo-1, ANA (Antinucleares), ACLP (Anticardiolipinas), ACL (Anticoagulante lúpico) y AB2GP (Anti beta 2 glicoproteína), Órgano o sistema afectado (Sistema Nervioso Central, Riñón, Pulmón, Hígado, Corazón, Piel, Articular y Hematológico), Fallecidos y criterios diagnósticos.

RESULTADOS

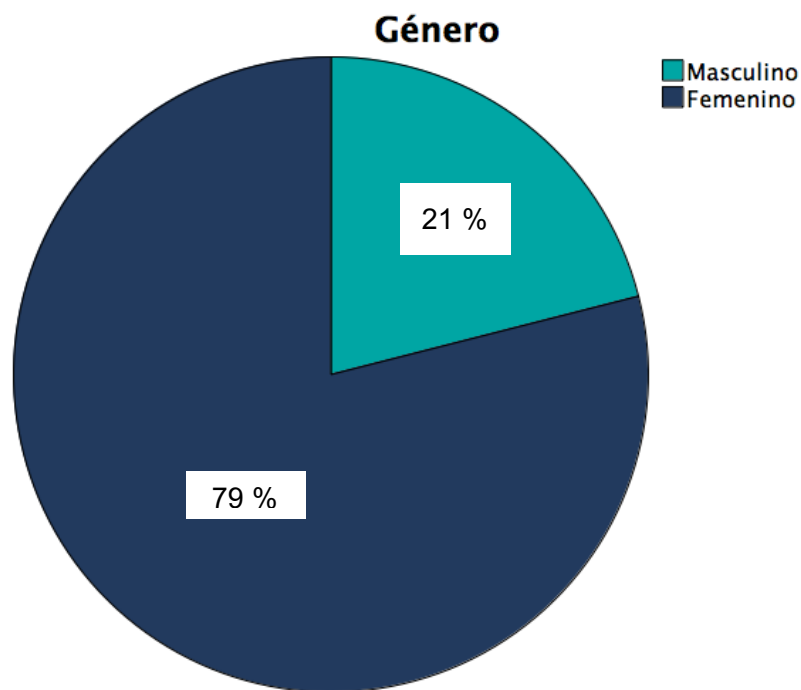
Se analizaron 288 expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) entre 2005 y 2016, de los cuales se excluyeron 55 por no haber cumplido al menos 4 criterios del Colegio Americano de Reumatología, que no hayan contado con información completa en el expediente o que no tengan autoanticuerpos positivos

para LES, quedando al final 233 expedientes de pacientes en los cuales se encontrando los siguientes resultados:

- 1) Se encontró que el género más frecuente es el femenino con 184 casos representando el 79%, mientras que el género masculino presentó 49 casos representando el 21 % del total de pacientes, con una proporción de 1:3.7, que significa que por cada hombre afectado, hay tres mujeres que lo padecen (Tabla y Gráfica 1).

TABLA 1. Género más frecuente en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

		Frecuencia	Porcentaje (%)
Género	Masculino	49	21
	Femenino	184	79
	Total	233	100



GRÁFICA 1. Género más frecuente en porcentaje en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

- 2) La edad de diagnóstico más frecuente fue 12 años representado como mediana y media de 11 años y 6 meses. La edad mínima al diagnóstico fue 2 años y la máxima de 17 años (Tabla 2).

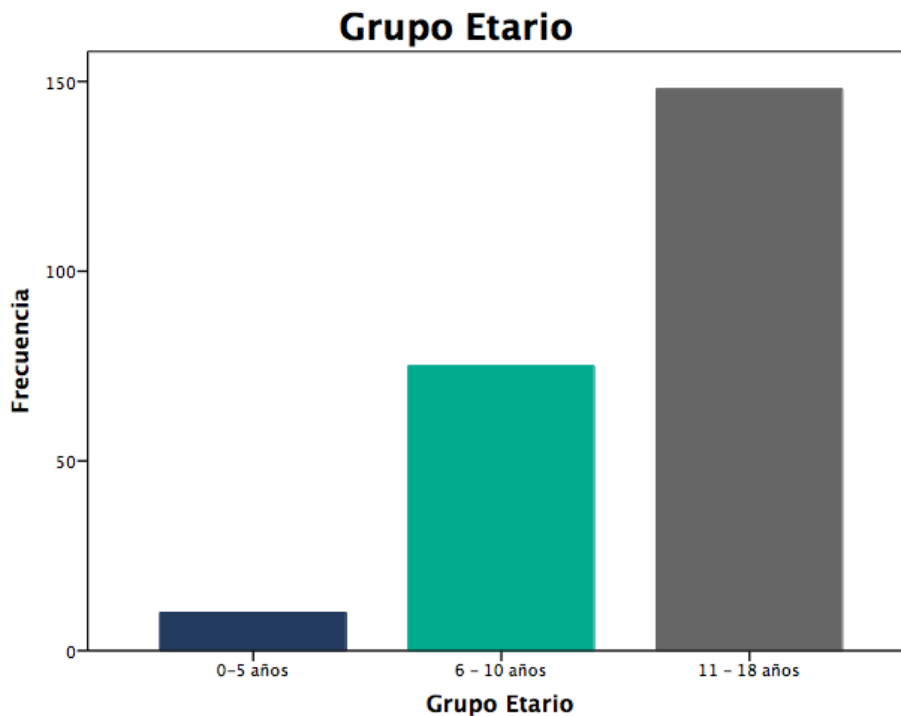
TABLA 2. Edad más frecuente de diagnóstico en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desv.típ.
Edad al diagnóstico	233	2	17	11,51	12	3,120

Se agrupo por grupo etario: 0 - 5 años, 6 - 10 años y 11 – 18 años, con frecuencias de 10 casos (4.3 %), 75 casos (32.2 %) y 148 casos (63.5 %), respectivamente, mostrando que el grupo etario de 11-18 años como el más frecuente de diagnóstico (Tabla 3 y Gráfica 2).

TABLA 3. Frecuencia y porcentaje de la edad más frecuente de diagnóstico por grupo etario en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

		Frecuencia	Porcentaje (%)
Grupos Etarios	0-5 años	10	4,3
	6 - 10 años	75	32,2
	11 - 18 años	148	63,5
	Total	233	100,0

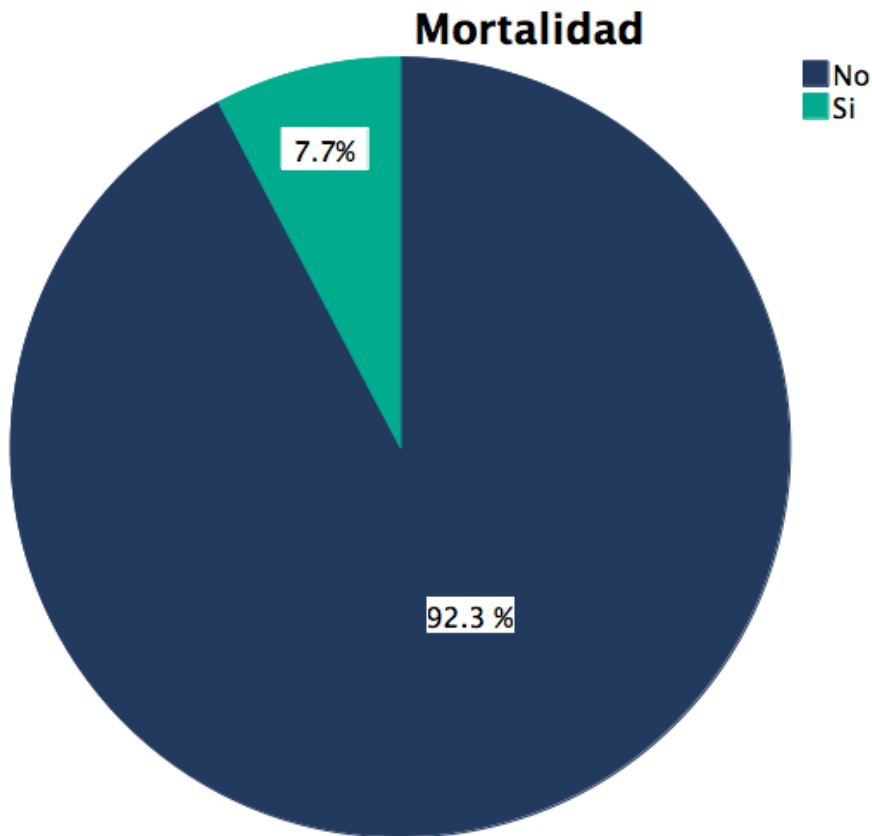


GRAFICA 2. Grupo etario más frecuente de diagnóstico en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005 -2016 por frecuencia

3) Del total de los 233 pacientes analizados, se presentaron en este periodo de estudio 18 muertes, representando el 7.7% del total de los pacientes y 215 pacientes vivos hasta el año 2016 que se realizo la recolección de datos (92.3%) (Tabla 4 y Grafica 3).

TABLA 4. Mortalidad en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

		Mortalidad	
		Frecuencia	Porcentaje (%)
Fallecimientos	No	215	92,3
	Si	18	7,7
	Total	233	100,0



GRAFICA 3. Mortalidad en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

4) Con respecto a los anticuerpos más frecuentemente encontrados en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LES, se presento el Anticuerpo Antinuclear (ANA) con mayor frecuencia, 216 casos del total de pacientes, representando el anticuerpo numero 1 con 26.7% de los todos los anticuerpos

reportados. El segundo encontrado es el Anticuerpo Anti-DNA con 124 casos del total de pacientes, con un 15.3% de todos los anticuerpos. Los siguientes anticuerpos reportados por orden de frecuencia son: Anticuerpos β 2 glicoproteína con 114 casos (14.1%), Anticuerpo Anticardiolipina con 93 casos (11.5 %), Anticuerpo Anti-Smith (SM) con 69 casos (8.5 %), Anticuerpo Anti-ribonucleoproteína (Anti-RNP) con 66 casos (8.2%), Anti-Ro/SSA con 64 casos (7.9%), Anticuerpo Antilúpico con 34 casos (4.2%), Anticuerpo Anti- La/SSB con 14 casos (1.7 %), Anticuerpo Anti-Jo1 con 14 casos (1.7%) y Anticuerpo Anticentromero sin ningún caso encontrado (Tabla 5 y Grafica 4).

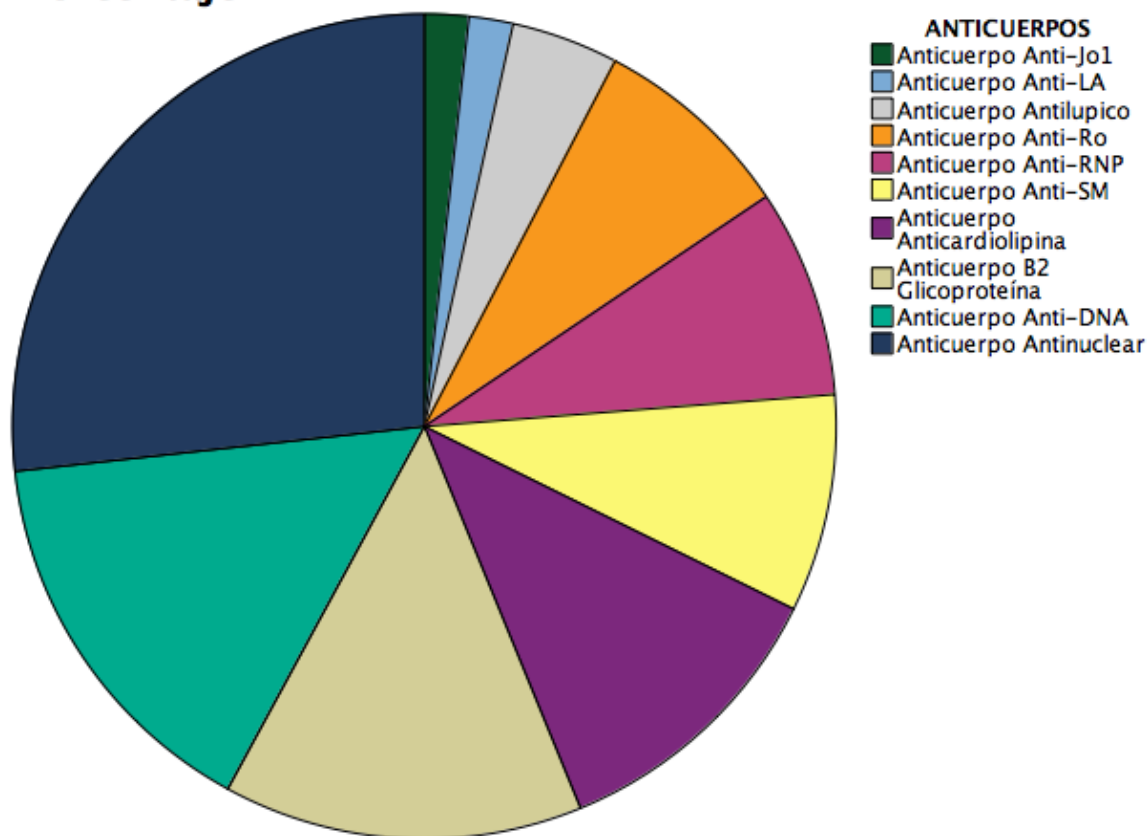
TABLA 5. Anticuerpos más frecuentes en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

		Respuestas	
		Nº	Porcentaje total (%)*
Anticuerpos ^a	Anticuerpo ANA	216	26,7%
	Anticuerpo Anti-DNA	124	15,3%
	Anticuerpo β 2 Glicoproteína	114	14,1%
	Anticuerpo Anticardiolipina	93	11,5%
	Anticuerpo Anti-SM	69	8,5%
	Anticuerpo Anti-RNP	66	8,2%
	Anticuerpo Anti-Ro/SSA	64	7,9%
	Anticuerpo Antilúpico	34	4,2%
	Anticuerpo Anti-LA/SSB	14	1,7%
	Anticuerpo Anti-Jo1	14	1,7%
	Anticuerpo Anticentrómero	0	0 %
	Total	808	100,0%

a. Agrupación de dicotomías. Tabulado el valor 1.

* El porcentaje corresponde al total de los anticuerpos.

Frecuencias de Anticuerpos en pacientes con LES Porcentaje

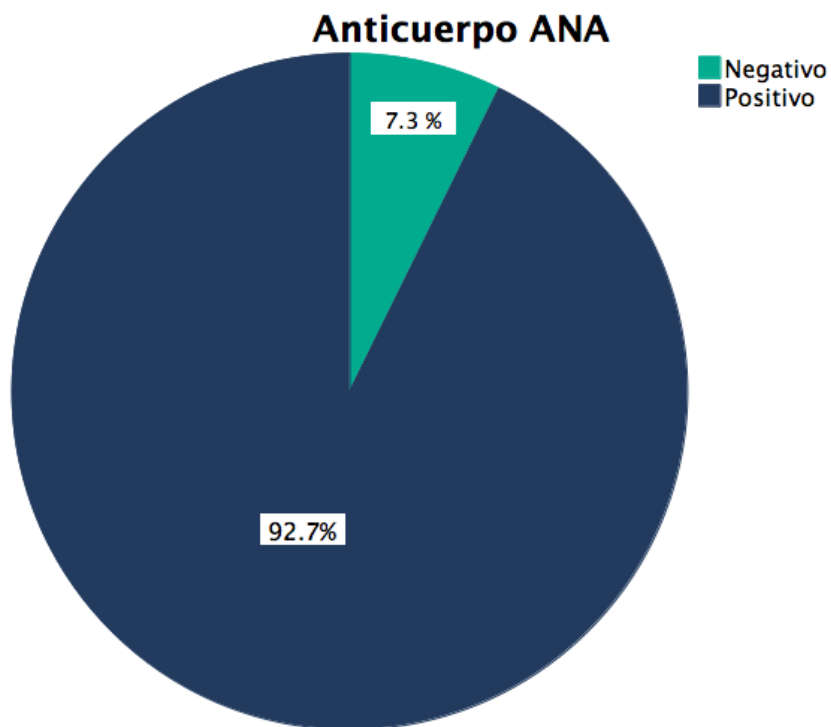


GRAFICA 4. Porcentaje global reportado en Anticuerpos más frecuentes en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

En las frecuencias individuales en cada anticuerpos, se encontró que el Anticuerpo Antinuclear se encuentre positivo en 216 casos y negativo en 17 pacientes, representando el 92.7 % y 7.3 % respectivamente.

TABLA 6. Frecuencia y porcentaje individual de Anticuerpo Anti-ANA en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

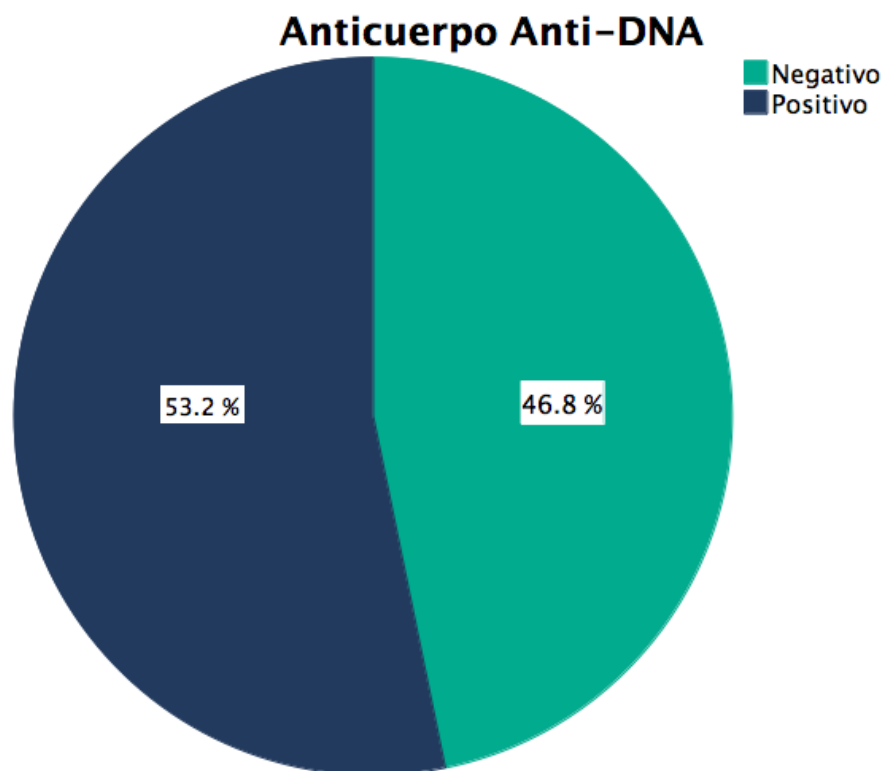
		Anticuerpo ANA	
		Frecuencia	Porcentaje (%)
Número total de pacientes con LES	Negativo	17	7,3
	Positivo	216	92,7
	Total	233	100,0



GRAFICA 5. Porcentaje individual de Anticuerpo Antinuclear (ANA) en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005 -2016.
 El anticuerpo Anti-DNA se encontró positivo en 124 casos y negativo en 109 casos, que representa el 53.2 % y 46.8 % del total de los casos.

TABLA 7. Frecuencia y porcentaje de Anticuerpo Anti-DNA en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

Anticuerpo Anti-DNA		Frecuencia	Porcentaje (%)
Número total de pacientes con LES	Negativo	109	46,8
	Positivo	124	53,2
	Total	233	100,0

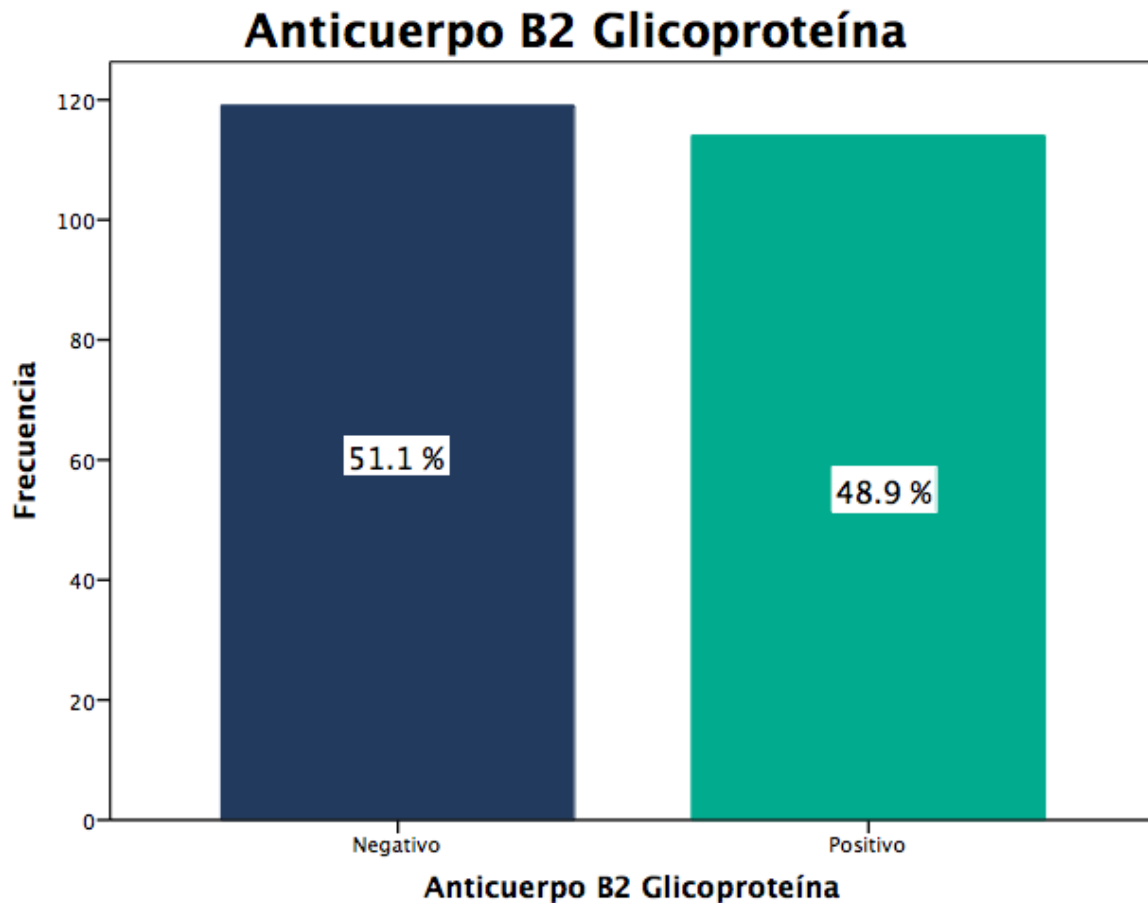


GRAFICA 6. Porcentaje de Anticuerpo Anti-DNA en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

El anticuerpo Anti- β 2 glicoproteína se encontró positivo en 124 casos y negativo en 109 casos, que representa el 53.2 % y 46.8 % del total de los casos.

TABLA 8. Frecuencia y porcentaje de Anticuerpo Anti- β 2 glicoproteína en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

Anticuerpo β2 Glicoproteína		Frecuencia	Porcentaje (%)
Número Total de pacientes con LES	Negativo	119	51,1
	Positivo	114	48,9
	Total	233	100,0



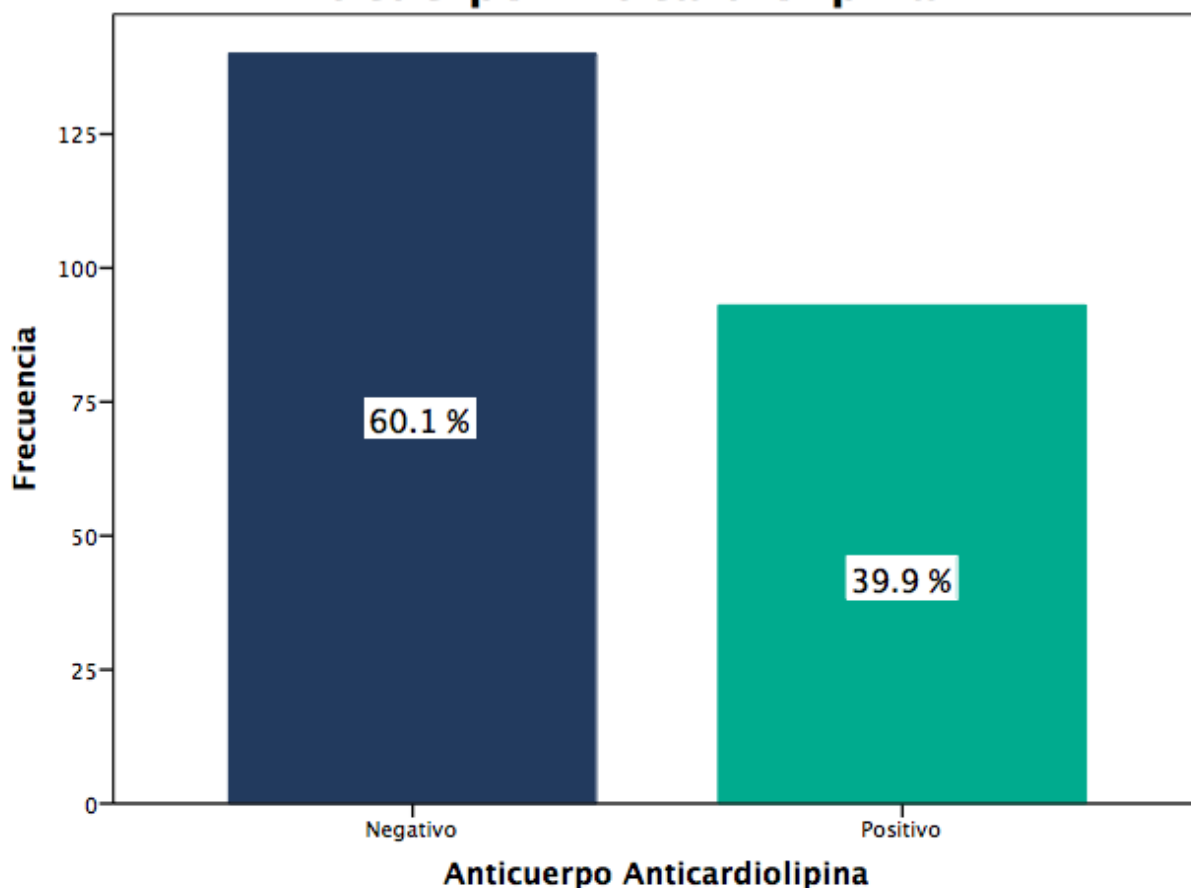
GRAFICA 7. Frecuencia de Anticuerpo Anti- β 2 glicoproteína en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

El anticuerpos Anticardiolipina se presento en 93 casos positivo y 140 casos negativo, representado 39.9% y 60.1%, respectivamente.

TABLA 9. Frecuencia y porcentaje de Anticuerpo Anticardiolipina en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

Anticuerpo Anticardiolipina		Frecuencia	Porcentaje (%)
Número Total de Pacientes con LES	Negativo	140	60,1
	Positivo	93	39,9
	Total	233	100,0

Anticuerpo Anticardiolipina

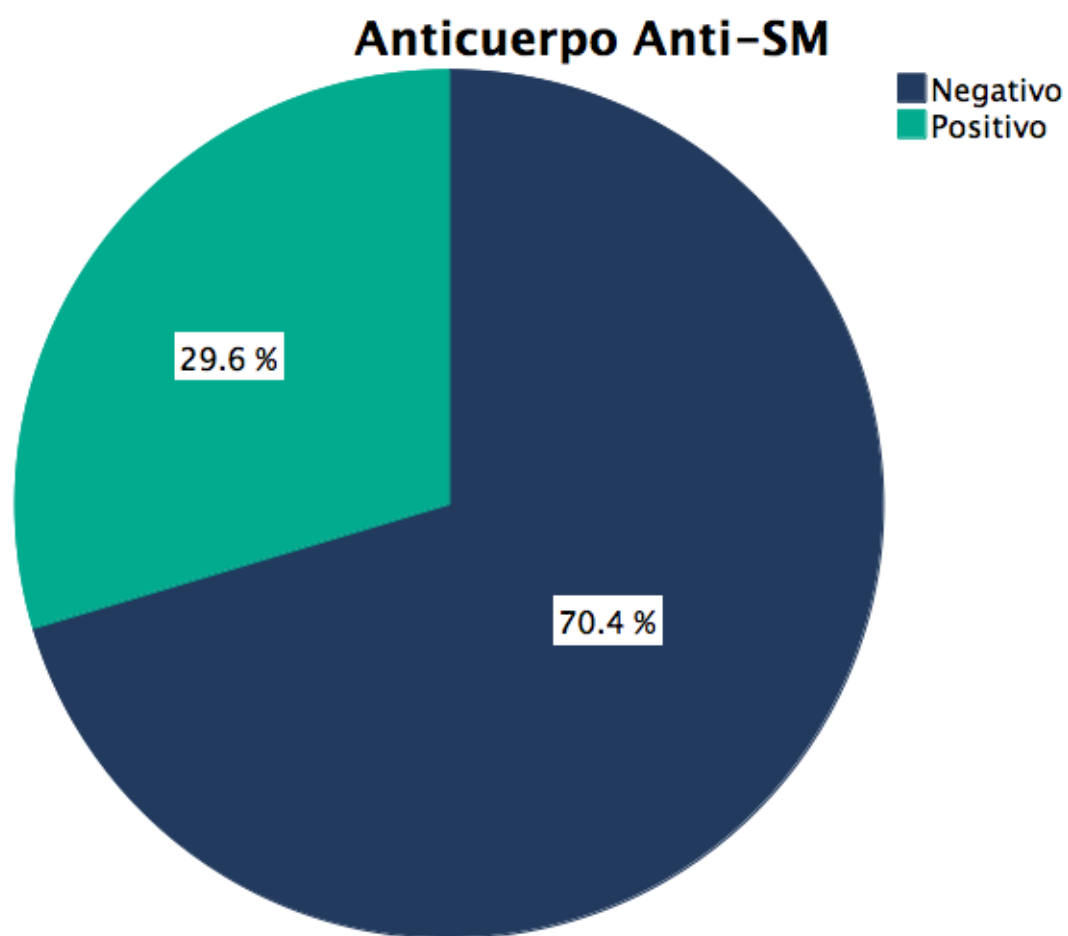


GRAFICA 8. Frecuencia de Anticuerpo Anticardiolipina en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

El anticuerpo Smith (SM) se presentó positivo en 69 casos y negativo en 164 casos, representando 29.6 y 70.4 %.

TABLA 10. Frecuencia y porcentaje de Anticuerpo Anti-SM en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

		Frecuencia	Porcentaje (%)
Número total de pacientes con LES	Negativo	164	70,4
	Positivo	69	29,6
	Total	233	100,0

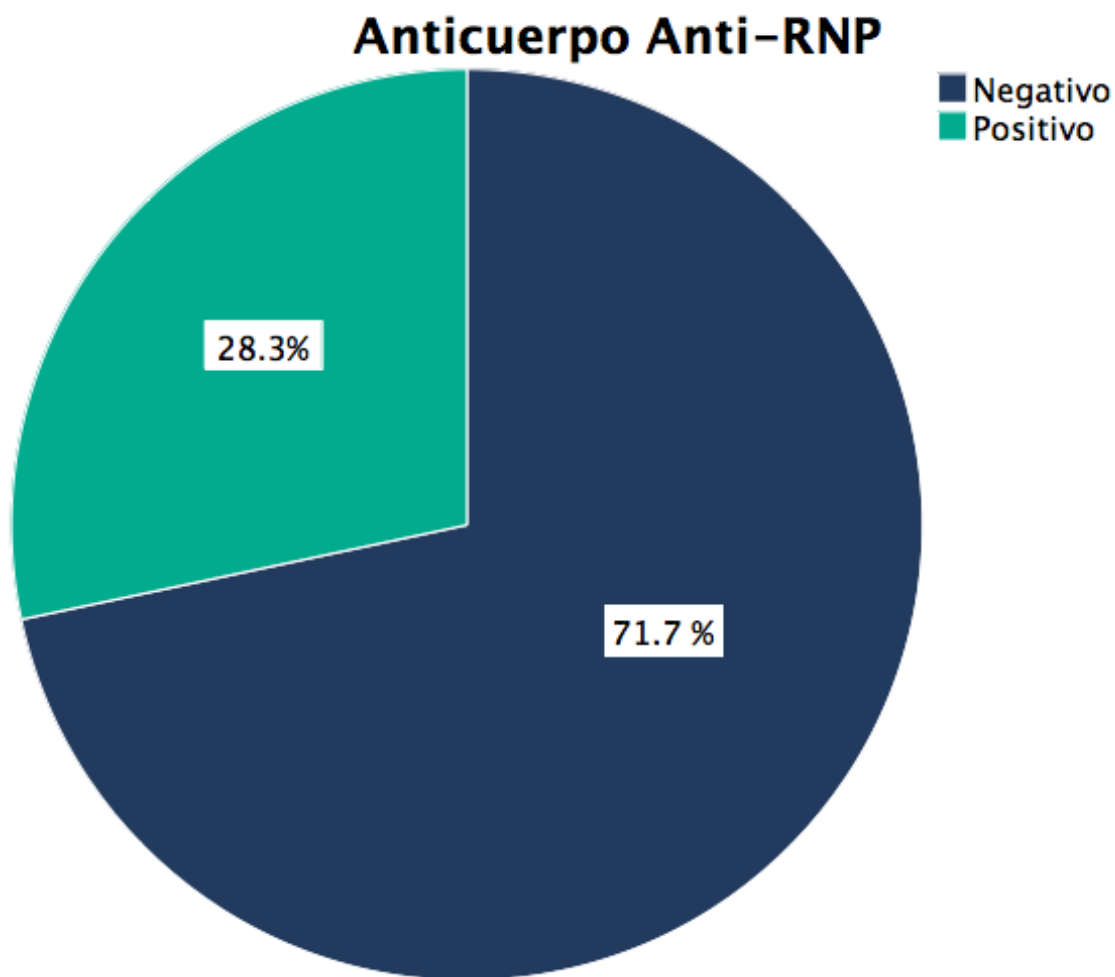


GRAFICA 9. Porcentaje de Anticuerpo Anti-SM en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

El anticuerpo RNP se encuentra positivo en 66 pacientes y negativo en 167 pacientes, representando el 28.3% y 71.1 % respectivamente (Tabla 10 y Gráfica 9).

TABLA 11. Frecuencia y porcentaje de Anticuerpo Anti-RNP en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

		Frecuencia	Porcentaje (%)
Número total de pacientes con LES	Negativo	167	71,7
	Positivo	66	28,3
	Total	233	100,0



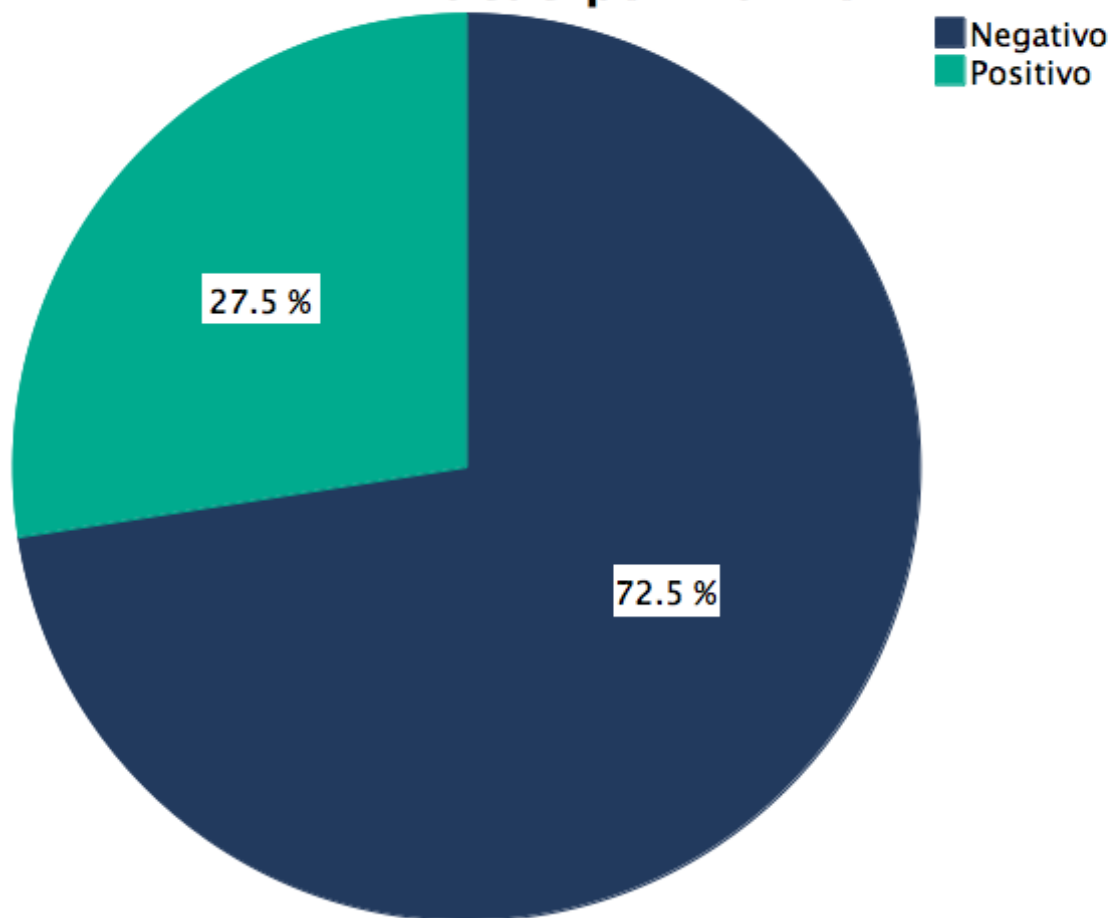
GRAFICA 10. Porcentaje de Anticuerpo Anti-RNP en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

El anticuerpo Anti-Ro/SSA se encontró positivo en 64 casos, representando 27.5 % y negativo en 169 casos con 72.5%.

TABLA 12. Frecuencia y porcentaje de Anticuerpo Anti-Ro/SSA en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

Anticuerpo Anti-Ro		Frecuencia	Porcentaje (%)
Número total de pacientes con LES	Negativo	169	72,5
	Positivo	64	27,5
	Total	233	100,0

Anticuerpo Anti-Ro

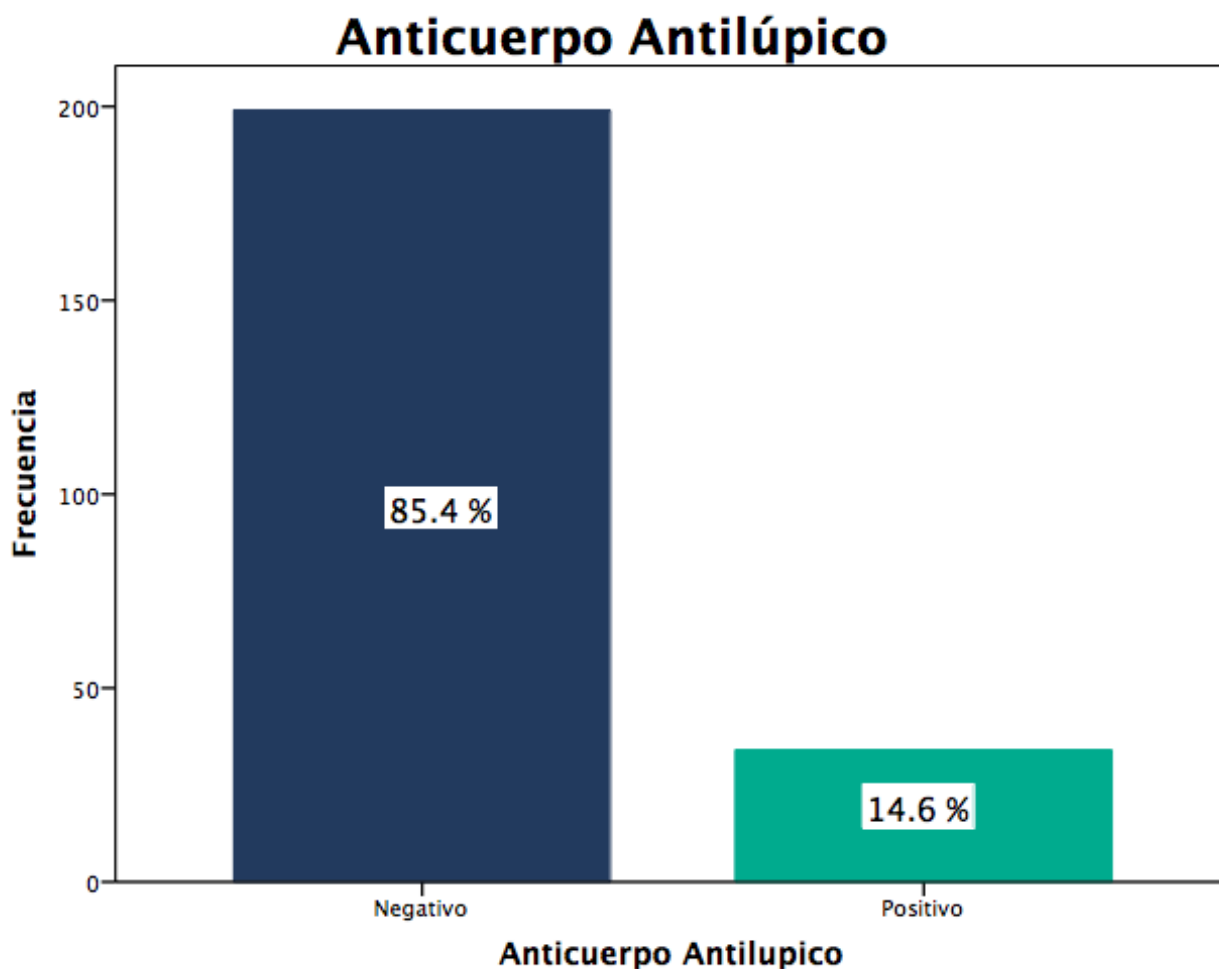


GRAFICA 11. Porcentaje de Anticuerpo Anti-Ro/SSA en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

El anticuerpo Antilúpico se encontró en 34 casos positivo con 14.6 % de los casos y 199 casos negativos con 85.4%.

TABLA 13. Frecuencia y porcentaje de Anticuerpo Anti-lúpico en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

Anticuerpo Antilúpico		Frecuencia	Porcentaje (%)
Número total de pacientes con LES	Negativo	199	85,4
	Positivo	34	14,6
	Total	233	100,0

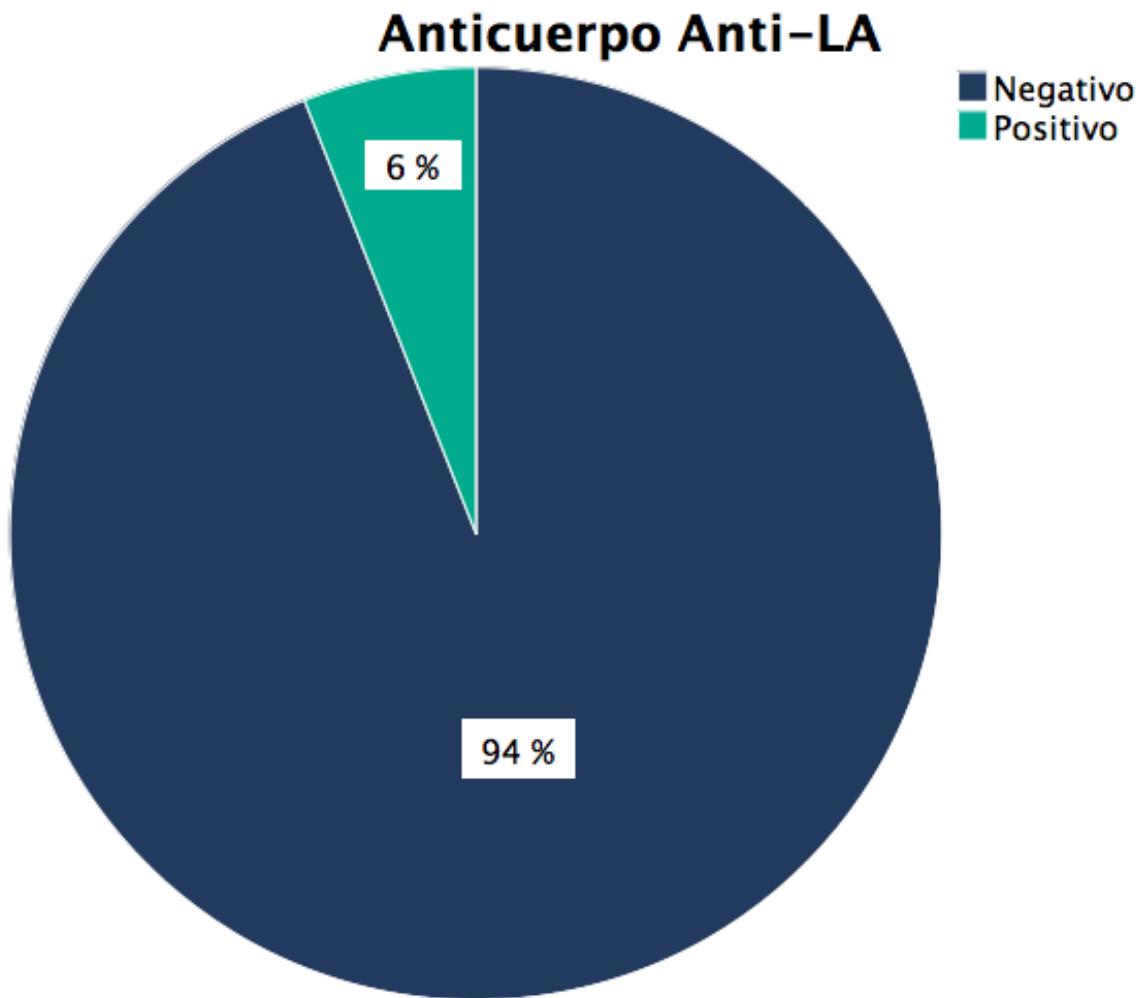


GRAFICA 12. Frecuencia de Anticuerpo Anti-lúpico en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

El anticuerpo Anti-La/SSB se encontró positivo en 14 pacientes y negativo en 219 pacientes, representando 6 % y 94 %, respectivamente.

TABLA 14. Frecuencia y porcentaje de Anticuerpo Anti-La/SSB en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

Anticuerpo Anti-LA/SSB		Frecuencia	Porcentaje (%)
Pacientes con LES	Negativo	219	94,0
	Positivo	14	6,0
	Total	233	100,0

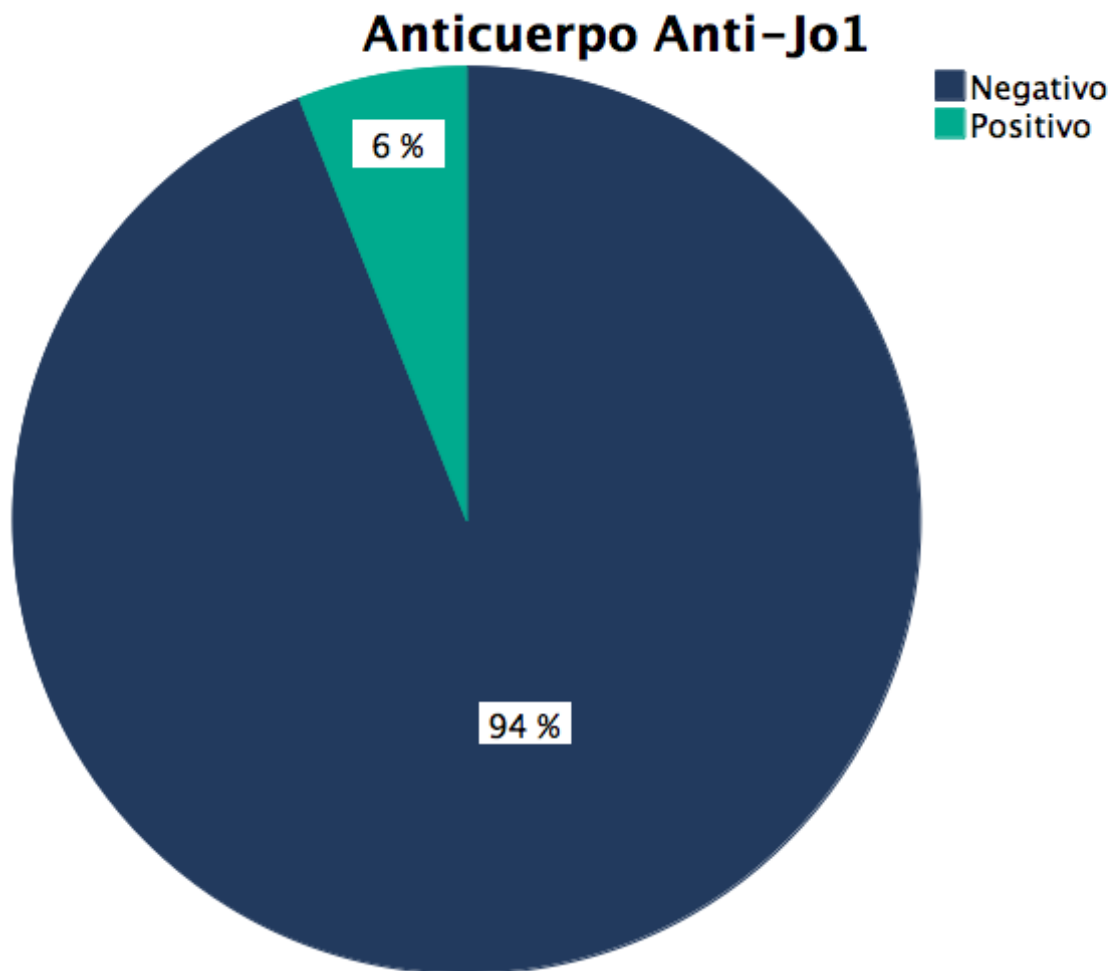


GRAFICA 13. Porcentaje de Anticuerpo Anti-La/SSB en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

El Anticuerpo-Jo1 resulto positivo en 14 casos y negativo en 219 casos, representando el 6 % y 94 % respectivamente.

TABLA 15. Frecuencia y porcentaje de Anticuerpo Anti-Jo1 en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

		Anticuerpo Anti-Jo1	
		Frecuencia	Porcentaje (%)
Número total de pacientes con LES	Negativo	219	94,0
	Positivo	14	6,0
	Total	233	100,0



GRAFICA 14. Porcentaje de Anticuerpo Anti-Jo1 en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

- 5) En cuanto las manifestaciones clínicas encontradas, la más frecuente fueron las alteraciones hematológicas con 164 casos de los 233 casos reportados, representando 24.7% de todas las manifestaciones clínicas y en 70.4% de los pacientes con LES. Las segundas por frecuencia son las alteraciones cutáneas con 151 casos, 22.8% del total de las manifestaciones y en 64.8 % de los pacientes; seguidas de alteraciones renales con 128 casos, 19.3% de todas las manifestaciones y en 54.9% de los pacientes con LES; alteraciones articulares con 105 casos, 15.8% del total de las manifestaciones y en 45.1 % de los pacientes con LES; alteraciones cardíacas con 42 casos 6.3% de las manifestaciones clínicas y en 18% de los paciente con LES; alteraciones del sistema nervioso central con 41 casos, 6.2% del total de la manifestaciones y en 17.6% de los pacientes con LES; alteraciones pulmonares con 29 casos, 4.4% del total de las manifestaciones y en 12.4% de los pacientes con LES y

por ultimo las menos frecuentes son alteraciones hepáticas con 3 casos, 0.5% de las manifestaciones y en 1.3% de los pacientes con LES (Tabla 6 y Gráfica 5).

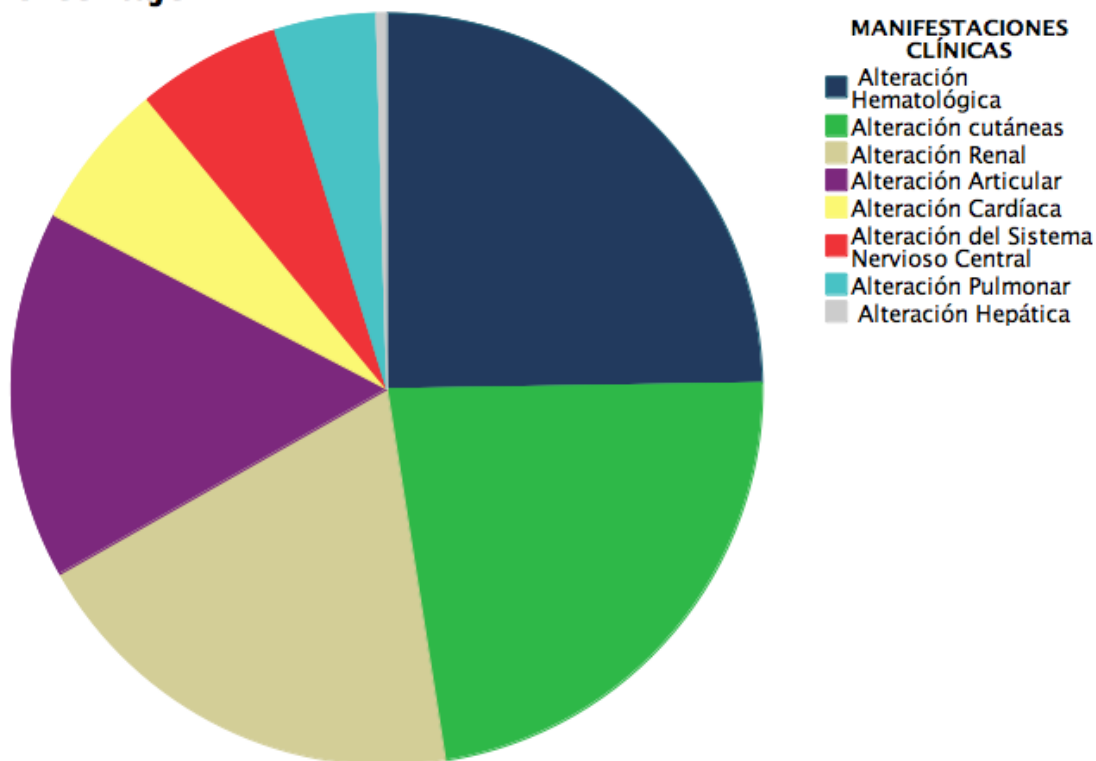
TABLA 16. Manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

Frecuencia y porcentaje individual y global de Manifestaciones Clínicas

		Respuestas		Respuestas
		Nº	Porcentaje de casos (%)	Porcentaje global (%)
Manifestaciones Clínicas ^a	Alteración Hematológica	164	70.4 %	24,7%
	Alteración Cutáneas	151	64.8 %	22,8%
	Alteración Renal	128	54.9 %	19,3%
	Alteración Articular	105	45.1 %	15,8%
	Alteración Cardíaca	42	18 %	6,3%
	Alteración del Sistema Nervioso Central	41	17.6 %	6,2%
	Alteración Pulmonar	29	12.4 %	4,4%
	Alteración Hepática	3	1.3 %	0,5%
Total		633		100 %

a. Agrupación de dicotomías. Tabulado el valor 1.

**Frecuencia de Manifestaciones Clínicas
Porcentaje**



GRAFICA 15. Manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con LES en INP de 2005-2016.

DISCUSIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico se considera una enfermedad multisistémica de distribución mundial, que según la literatura tiene predisposición por el género femenino, con una proporción en la edad pediátrica de 4:1²⁵, lo cual se logro corroborar por medio de este estudio, encontrando que el 79% de los pacientes en este Instituto son del género femenino y la proporción es de 3.7:1.

Así mismo el promedio de edad al diagnóstico de LES de la mayoría de los estudios, reportan una edad media entre 11 y 12 años de edad²⁶, en este trabajo también la mediana fue de 12 años y 11 años 6 meses como media, según Deborah M. Levy, et al. Esta enfermedad también se considera rara en niños menores de 5 años²⁶, en esta investigación se logro identificar solo en 10 casos con 4.3% del total de la población estudiada. Se considera que el debut de LES es en la adolescencia por lo que se realizó frecuencia de diagnóstico de casos por grupo etario, detectando que es más frecuente en la adolescencia, ya que el grupo donde mas se presentó fue de 11-18 años con 148 casos, representando el 63.5 % del total de la población estudiada, datos semejantes se reportan en el estudio de Gómez-Puerta JA.

La mortalidad ha disminuido en las ultimas décadas, sin embargo todavía sigue siendo 3 a 4 veces mayor que la esperada para la población general de similar edad y sexo. La literatura reporta la mortalidad de 3 hasta el 10%. En nuestros pacientes presentamos un 7.7% de mortalidad, lo cual entras dentro de lo reportado.^{29,30}

En cuanto a los autoanticuerpos, se reporta que el más frecuentemente reportados, es el anticuerpo antinuclear (ANA), presente en más del 95% de los pacientes. En nuestro estudio coincidió con la literatura²⁷, ya que se encontró en 216 casos, representando el 26.7% en orden de frecuencia de todos los anticuerpos y presentándose en 92.7% de los pacientes pediátricos con LES en el INP de 2005 – 2016.

Los siguientes anticuerpos reportados en orden de frecuencia son Anti-DNA con 124 casos, 15.3% de todos los anticuerpos y en 53.2% de los pacientes con LES;

Anti β 2 glicoproteína con 114 casos, 14.1% de los anticuerpos y en 48.9 % de los pacientes con LES; Anti-cardiolipina con 93 casos, 11.5 % de los anticuerpos y en 39.9 % de los pacientes con LES; Anticuerpo Anti-Smith (SM) con 69 casos, 8.5 % de los anticuerpos y en 29.6 % de los pacientes con LES; Anticuerpo Anti-ribonucleoproteína (Anti-RNP) con 66 casos, 8.2% de los anticuerpos y en 28.3 % de los pacientes con LES; Anti-Ro/SSA con 64 casos, 7.9% de los anticuerpos y en 27.5 % de los pacientes con LES; Anticuerpo Antilúpico con 34 casos, 4.2 % de los anticuerpos y en 14.6% de los pacientes con LES; Anticuerpo Anti- La/SSB y Anti Jo 1 con 14 casos, 1.7% de los casos y en 6 % de los pacientes con LES y por ultimo el Anticuerpo Anticentromero sin ningún caso encontrado.

Dentro de las manifestaciones clínicas se encontró más frecuentemente en orden descendente a las manifestaciones hematológicas con 164 casos de los 233 casos reportados, representando 24.7% de todas las manifestaciones clínicas y presentándose en 70.4 % de los pacientes con LES, esta se reporta en al menos 50% de los pacientes y se presenta al menos una disminución de una línea celular. Sin embargo nosotros lo encontramos con mayor frecuencia y como manifestación principal a diferencia de la literatura internacional quien considera a las musculoesqueléticas.

Las segundas por frecuencia son las alteraciones cutáneas con 151 casos, 22.8% del total de las manifestaciones y en 64.8 % de los pacientes, dichas manifestaciones han sido reportadas³⁷ en el 50 al 80 % de los casos al momento del diagnóstico y hasta el 85% durante el curso de la enfermedad de LES, coincidiendo con estos reportes.

La tercera en frecuencia son alteraciones renales con 128 casos, 19.3% de todas las manifestaciones y en 54.9% de los pacientes con LES, que coincide con lo mencionado según Deborah M. Levy et al. quien reporta que ocurre en 50-75% de los paciente pediátricos con LES.

La siguiente manifestación clínica más frecuente es la musculoesquelética con 105 casos, 15.8% del total de las manifestaciones y en 45.1 % de los pacientes con LES,

sin embargo difiere de la literatura³² debido a que la considera la más frecuentes, principalmente al inicio del padecimiento y que una de sus manifestaciones como lo es la artritis ocurre en 80% de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LES, sin embargo se encontró en menor porcentaje.

En quinto lugar se encuentran las alteraciones cardíacas con 42 casos, 6.3% de las manifestaciones clínicas y en 18% de los paciente con LES, se menciona una prevalencia de 25 – 60 %, por lo que nosotros la encontramos por debajo de este valor.

En sexto lugar encontramos a las alteraciones del sistema nervioso central con 41 casos, 6.2% del total de la manifestaciones y en 17.6% de los pacientes con LES, menor a lo reportado 25,32, ya que consideran una frecuencia que varia de 20 a 30 % en diferentes series en niños.

En séptimo lugar las alteraciones pulmonares con 29 casos, 4.4% del total de las manifestaciones y en 12.4% de los pacientes con LES, realmente los diferente estudios reportan una variación en cuanto a la frecuencia desde el 18 hasta el 81 %. Sin embargo nosotros lo encontramos por debajo de este valor mínimo.

Por ultimo las menos frecuentes son alteraciones hepáticas con 3 casos, 0.5% de las manifestaciones y en 1.3% de los pacientes con LES. Encontrando un porcentaje menor según Deborah M. Levy et al.

CONCLUSIONES

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de diversos autoanticuerpos y un cuadro clínico muy heterogéneo que afecta a todas las razas, y de distribución mundial.

En México no contamos con estadísticas actuales sobre el LES, por medio de este estudio sabemos que en los pacientes pediátricos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) tiene predominio por el sexo femenino con una proporción de 3.7:1.

La edad más frecuente es de 12 años. El principal grupo etario es durante la adolescencia (11 a 18 años) y se presentó en 4.3 % en menores de de 5 años.

La mortalidad en nuestros pacientes con Lupus Eritematosos Sistémico es de 7.7%.

El autoanticuerpo más frecuentemente reportados, es el anticuerpo antinuclear (ANA), seguido de Anti-DNA, Anti β 2 glicoproteína, Anti-cardiolipina, Anticuerpo Anti-Smith (SM), Anticuerpo Anti-ribonucleoproteína (Anti-RNP), Anti-Ro/SSA, Anticuerpo Antilúpico, Anticuerpo Anti- La/SSB y Anti Jo 1.

Las manifestaciones clínicas más frecuente son las hematológicas, seguida de alteraciones cutáneas, alteraciones renales, alteraciones musculoesquelética, alteraciones cardiacas, alteraciones del sistema nervioso central, alteraciones pulmonares y por ultima las alteraciones hepáticas.

Esta tesis logró hacer una descripción estadística de las características clínicas y inmunológicas de los pacientes pediátricos con diagnósticos Lupus Eritematoso Sistémico atendido en el INP, así como edad de diagnóstico más frecuente y la mortalidad. La siguiente fase de esta investigación es la correlación de las manifestaciones clínicas con los anticuerpos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **George C. Tsokos, M.D.** Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2011 December 1, 365(22): 2110-2121
2. **Blotzer JW.** Systemic Lupus Erythematosus I: Historical Aspects. *Md State Med J.* 1983 Jun; 39(9): 439-441.
3. **Holubar K.** Terminology and iconography of lupus erythematosus. A historical vignette. *Am J Dermatopathol* 1980; 2(3): 239-242.
4. **Smith CD, Cyr M.** The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988 April; 14(1): 1-14.
5. **Hebra F.** On diseases of the skin including the exanthemata, Vol 1. Adams F (trans). Londres, The New Sydenham Society; 1866.
6. **Cazenave PLA, Schedel HE.** Manual of the diseases of the skin. Burgess (trans). Londres, Henry Renshaw; 1852.
7. **KaposiM.** Lupus vulgaris. V. Tay W (tran). Londres, The New Sydenham Society; 1875.
8. **Jadassohn J.** Lupus erythematosodes. *In* Mracek F (ed). *Handbuch der Hautkrankheiten.* Wein, Alfred Holder. 1904; 298-4041.
9. **Osler W.** On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci* 1976 Jan-Feb; 271 (1): 106-17.
10. **Baehner G, Klemperer P, Schifrin A.** A diffuse disease of the peripheral circulation usually associated with lupus erythematosus and endocarditis. *Trans Assoc Am Physicians* 1935; 50: 139-155.
11. **Klemperer P, Pollack AD, Baehr G.** Pathology of disseminated lupus erythematosus. *Arch Pathol* 1941; 32: 569-631.
12. **Hargraves MM, Richmond H, Morton R.** Presentation of two bone marrow elements: the "tart" cell and "L.E." cell. *Proc Staff Mtg Mayo Clinic* 1948; 23: 25-28.
13. **Friou GJ.** Antinuclear antibodies: diagnostic significance and methods. *Arthritis Rheum* 1967; 10: 151-159.

14. **Stollar D, Levine L.** Antibodies to denatured deoxyribonucleic acid in lupus erythematosus serum. V. Mechanism of inhibition by chloroquine Arch Biochem Biophys 1963; 101: 335-341.
15. **Krishnan C, Kaplan MH.** Immunopathologic studies of systemic lupus erythematosus. II. Antinuclear reaction of gamma-globulin eluted from homogenates and isolated glomeruli of kidneys from patients with lupus nephritis. J Clin Invest 1967; 46: 569-579.
16. **Schur PH, Sandson J.** Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1968; 278: 533-538.
17. **Holman HR.** Partial purification and characterization of an extractible nuclear antigen which reacts with SLE sera. Ann N Y Acad Sci 1965; 124: 800-806.
18. **Sharp GC, Irvin WS, LaRoque RL, Velez C, Daly V, Kaiser AD, et al.** Association of autoantibodies to different nuclear antigens with clinical patterns of rheumatic disease and responsiveness to therapy. J Clin Invest 1971; 50: 350-359.
19. **Farber SJ, Bole GG.** Antibodies to components of extractable nuclear antigen. Clinical characteristics of patients. Arch Intern Med 1976; 136: 425-431.
20. **Tincani A, Meroni PL, Brucato A, Zanussi C, Allegri F, Mantelli P, et al.** Anti-phospholipid and anti-mitochondrial type M5 antibodies in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1985; 3: 321-326.
21. **Font J, Cervera R, Bove A, Casals FJ.** Antiphospholipid antibodies as markers of systemic lupus erythematosus. Med Clin (Barc) 1987; 89: 528.
22. **Iglesias-Gamarra A.** Los primeros pasos. *In* Historia del lupus. Iglesias Gamarra A. Panamericana; Bogotá. 2003; 3-88.
23. **Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, et al.** Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". Autoimmun Rev 2006; 5: 180-186.
24. **Duran S, Gonzalez LA, Alarcon GS.** Damage, accelerated atherosclerosis, and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: lessons from LUMINA, a multiethnic US cohort. J Clin Rheumatol 2007; 13: 350-353.

25. **Gómez-Puerta JA, Cervera R.** Lupus eritematoso sistémico. *Medicina & Laboratorio* 2008; 14: 211-223.
26. **Deborah M. Levy.** Systemic Lupus Erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am* 59 (2012) 345–364.
27. **Anisur Rahman, Ph.D.** Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358:929-39.
28. **Berrón Pérez. Renato Daniel.** Enfermedades autoinmunitarias en el niño. Editorial Alfil. 1ª edición. México 2007.
29. **Iñigo Rúa-Figueroa.** Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2008;9:219-34.
30. **Alba Paula.** Morbimortalidad en el Lupus Eritematoso Sistémico. *Rev Arg Reumatol.* 2015;26(1): 07-08.
31. **Larissa Lisnevskaja, Grainne Murphy, David Isenberg.** Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2014; 14: 60128-8.
32. **Deborah M. Levy.** Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin xN Am* 59 (2012) 345–364.
33. **Isabel Bielsa Marsol.** Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso. *Inmunología.* Barcelona. 2010. 29 (3):100-110.
34. **Koffler D, Schur PH, Kunkel HG.** Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1967;126:607-24.
35. **Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, Wener MH.** Multiple autoantibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1495-504.
36. **Berden JH, Licht R, van Bruggen MC, Tax WJ.** Role of nucleosomes for induction and glomerular binding of autoantibodies in lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8:299-306.
37. **Susanne M. Benseler.** Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52 443– 467

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
Búsqueda bibliográfica	XX								
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema		XX							
Justificación, Objetivos (General y Específicos)		XX							
MATERIAL Y METODOS			XX						
Plan de análisis			XX						
Recolección de la información				XX					
Procesamiento de la información					XX				
Análisis de la información						XX			
Redacción de la Tesis							XX	XX	
Presentación de tesis									XX