



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“ASOCIACIÓN ENTRE MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y
AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
ENTRE 2005 Y 2018”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**SUBESPECIALISTA EN ALERGIYA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA**

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



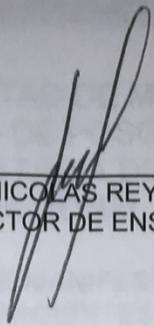
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**“ASOCIACIÓN ENTRE MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y
AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA ENTRE 2005 Y 2018”**

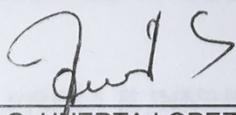


**DR JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



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

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALIDAD EN INMUNOLOGÍA CLÍNICA

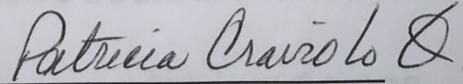


**DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA SUBESPECIALIDAD EN ALERGIA E
INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA.**

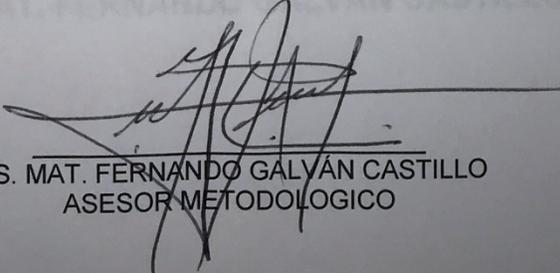
PRESENTE



**DR FRANCISCO RIVAS LARRAURI
TUTOR DE TESIS**



**DRA PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLOGICO**



**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLOGICO**

ÍNDICE

1. Antecedentes	3
2. Planteamiento del Problema.....	43
3. Pregunta de investigación	44
4. Justificación.....	44
5. Objetivo General y Específicos	45
6. Material y Métodos.....	45
7. Tamaño de la muestra	48
8. Análisis estadístico.....	48
9. Resultados	49
10. Discusión.....	57
11. Conclusión	61
12. Bibliografía	64
13. Cronograma de actividades	69

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 enfermedad ²⁰⁻²².

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 sobrevida del 95%, 90% y 85% a los 5, 10 y 15 años de evolución respectivamente.

Esta mejoría en la sobrevida 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 sobrevida 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 necrosis epidérmica tóxica, rash lúpico maculopapular, fotosensibilidad o lupus cutáneo subagudo (psoriasis o lesiones anulares policíclicas o ambas).
 - 2) Lupus cutáneo crónico, incluyendo rash discoide clásico (localizado o generalizado), lupus hipertrófico, paniculitis lúpica, lupus mucoso, lupus eritematoso tumidus, lupus pernio y lupus discoide/liquen plano sobrepuesta.
 - 3) Úlceras orales o úlceras 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 antifosfolipidos 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

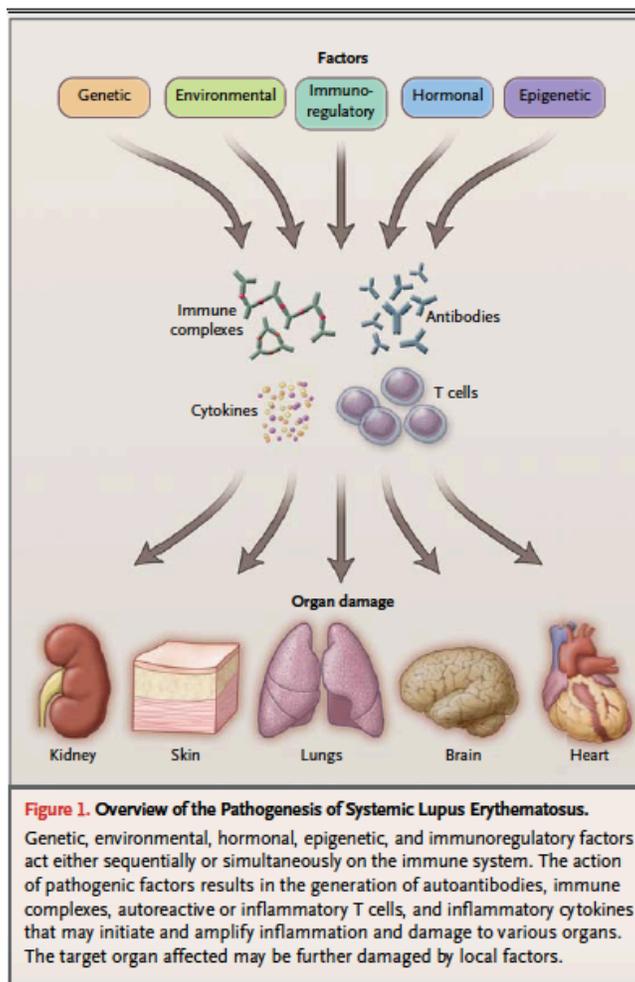
Se ha postulado que diversos mecanismos de apoptosis son los responsables de los fenómenos de reconocimiento de antígenos intracelulares propios. Se han detectado defectos en la depuración de células apoptóticas que contienen detritos celulares los cuales activan a los macrófagos con la posterior presentación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

Otro aspecto patogénico muy importante, es la fuente del estímulo autoantigenico 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
Pérdida de peso	21 - 32
Mucocutaneos	60 - 90
Musculoesquelético	60 - 90
Nefritis	48 - 78
Enfermedad neuropsiquiátrica	15 -95
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 artralgias 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 artralgias 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:³⁴

MANIFESTACIONES CUTANEAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

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

- 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 livoide)
 - 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 túbido
 - 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 buloso (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• Úlceras 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 lúpica), 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 lúpica 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 anormalidades 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

DNAs 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 lúpica 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 lúpica. 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 tienen su enfoque en el rol de anti-DNAds en paciente con nefritis lúpica. 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.³⁵ La segunda teoría propone que los anticuerpos anti-DNAs, 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.

ASOCIACIÓN ENTRE MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y AUTOANTICUERPOS

AUTOR	NUMERO DE PACIENTES	AREA GEOGRAFICA	ANTI-DNA	ANTI-Sm	Anti-RNP	Anti-Ro	Anti-La	Anti-rRNP	APL
Chien	80	Asia, China	Fenomeno de Raunaud; Fotosensibilidad; Artritis, Trombocitopenia; Hipocomplementemia; Proteinuria; Serositis.			Fotosensibilidad; Anemia			
McClain et al	130	EUA							Rash malar; Lesiones discoides; fotosensibilidad; alteraciones renales; Alteraciones neurológica, anemia hemolitica; trombocitopenia.
Vila et al.	201	Puerto Rico	Vasculitis; Derrame pericardico; Alteración renal; Anemia; Leucopenia; linfopenia; Trombocitopenia	Ulceras en piel; enzimas hepaticas elevadas; alteraciones renales; trombocitopenia		Rash discoide; serositis; neumonitis; enzimas hepaticas elevadas; anemia hemolitica; leucopenia; linfocitopenia			
Hoffman et al.	289	Europa, Belgica	Celulas en casco urinarios		Fenómeno de Raynaud; Fotosensibilidad	Xerostomia	Xerostomia Pericarditis		
Tang et al.	917	Asia, China	Alteración renal; leucocitopenia; Anemia	Rash malar; Rash discoide; Pericarditis; Leucopenia	Fenómeno de Raynaud; Fotosensibilidad				
Lu et al.	1803	EUA	Nefropatia Celulas en caso urinarias	Leucopenia		Alteración hematologica; linfocitopenia	Alteración hematologica; Proteinuria; Rash malar.		
CSTAR	2104	Asia, China	Fotosensibilidad Nefropatia	Rash Malar	HAP	Nefropatia HAP	Alteración hematológica	Rash malar	Ulceras orales; alteraciones hematologicas; EPI

Anti-rRNP: Anticuerpo contra proteína antirribosomal RNA. APL: Anticuerpo antifosfolipidos; HAP: Hipertensión arterial pulmonar. EPI: Enfermedad pulmonar intersticial.

FUENTE: **Jing Li**. Chinese SLE Treatment and Research Group Registry: III. Association of Autoantibodies with Clinical Manifestations in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Journal of Immunology Research 2014.

En 2014, Jing Li *et al.* Analizaron las características clínicas de paciente con LES y su relación con anticuerpos: ANA, Anti-dsDNA, Anti-Sm, anti-RNP ribosomal (rRNP), Anti-SSA, Anti-SSB, Anti- RNP y antifosfolípidos en pacientes en China, con el objetivo de que este registro represente las principales características clínicas del lupus en pacientes chinos.

Encontrando como asociaciones relevantes: Rash malar con autoanticuerpo Anti-SM con $p < 0.001$ y Anti-rRNP con $p < 0.05$; entre nefropatía y Anti-dsDNA; Anti-Ro daba hipertensión arterial pulmonar y anti-La con alteraciones hematológicas con $p < 0.05$. Así como Anti-DNA con la baja prevalencia de fotosensibilidad y Anti-Ro con la baja prevalencia de nefropatía ($p < 0.05$). APL se asocio con alteración hematológica, enfermedad pulmonar intersticial y baja prevalencia de ulcers orales ($p < 0.05$).

En este estudio se mostro la asociación entre el anticuerpo anti-dsDNA y una menor prevalencia de fotosensibilidad observada la cual fue contradictoria con Smikle et al. La diferencia puede deberse a diferentes antecedentes étnicos y tamaño de la muestra.

Como un autoanticuerpo marcador de LES, se encontró que el anticuerpo anti-Sm estaba asociado con erupción malar, erupción discoide, pericarditis y leucopenia en estudios de Tang et al. y Lu et al. Sin embargo, las características patógenas del anticuerpo anti-Sm fueron controvertidas. Este estudio también reveló la asociación de anticuerpos anti-Sm con erupción malar, y la erupción malar es una lesión cutánea característica de los pacientes con LES. Pero la asociación entre el anticuerpo anti Sm y el daño de los órganos no pudo ser detectada en nuestro estudio.

Se pensaba que el anticuerpo anti-RNP estaba relacionado con el fenómeno de Raynaud y la HAP por muchos médicos. La asociación entre el fenómeno de Anti-RNP y Raynaud fue confirmada por Hoffman et al. y Tang et al. Tanto el fenómeno de Raynaud como el anticuerpo anti-RNP se consideran factores de riesgo de HAP asociados con los CTD y representan la presencia de vasculopatía. También se encontró que el anticuerpo anti-RNP está asociado con la fotosensibilidad, la linfopenia y la leucopenia. En este estudio, el fenómeno de Raynaud no se incluyó en el análisis de manifestaciones clínicas, pero se descubrió la asociación entre el anticuerpo anti-RNP y la HAP en pacientes con LES.

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La se encuentran con frecuencia en pacientes con LES con la positividad oscilada entre el 34% y el 83% en diferentes informes y se podría observar una mayor prevalencia de anticuerpos anti-Ro/La en pacientes con LES asociados con síndrome Sjogren. Se encontró que el anticuerpo anti-Ro estaba asociado con el bloqueo cardíaco neonatal, la xeroftalmia/xerostomía y la fotosensibilidad. Se encontró que el autoanticuerpo anti-La está asociado con trastorno hematológico, proteinuria, erupción malar y pericarditis. En este estudio, encontraron las asociaciones entre el anticuerpo anti-Ro y la HAP, entre el anticuerpo anti-La y la afectación hematológica, y entre el anticuerpo anti-Ro y una

menor prevalencia de nefropatía. Este estudio es el primer informe de que el anticuerpo anti-Ro podría ser un predictor de la HAP en pacientes con LES según su conocimiento.

Dado que hemos sabido que el anticuerpo anti-Ro es uno de los criterios de diagnóstico para el síndrome de Sjogren y la HAP es también una manifestación rara de pacientes con síndrome primario de Sjogren, supusieron que se debe prestar más atención para HAP en pacientes con LES con anticuerpos anti-Ro. Pero se necesitan más estudios para aclarar esta asociación en el futuro. La asociación entre el anticuerpo anti-Ro y una menor prevalencia de nefritis por lupus fue reportada por Chien y coinvestigadores en un pequeño estudio de tamaño de muestra y Tapanes et al. encontró que el anticuerpo anti-Ro puede correlacionar con el pronóstico favorable de la nefritis por lupus. Pero Vila y otros encontraron los resultados opuestos en 201 pacientes puertorriqueños con LES. Se encontró la asociación entre el anticuerpo anti-Ro y una menor prevalencia de nefropatía en pacientes con LES chinos y esta asociación puede sugerir un papel protector del anticuerpo anti-Ro en la nefritis por lupus.

El trastorno hematológico en pacientes con LES con anticuerpos anti-La positivos fueron principalmente trombocitopenia en este estudio y la asociación entre anticuerpos anti-La y trombocitopenia fue reportada por Unal et al. en un informe de caso. Se necesitan grandes estudios de muestra para aclarar la asociación real entre los trastornos hematológicos y los anticuerpos anti-La.

El anticuerpo anti-rRNP se considera un autoanticuerpo específico de LES y se cree que está asociado con manifestaciones neuropsicológicas de pacientes con LES. Esta relación no fue probada en este estudio, lo que puede deberse a la pequeña cantidad de pacientes con manifestaciones neuropsicológicas en nuestro registro. La asociación de anticuerpos anti-rRNP y erupción malar se encontró en este estudio, que fue consistente con anticuerpos anti-Sm.

El anticuerpo APL se probó en 937 pacientes cuando se sospechó el síndrome antifosfolípido en esta cohorte. La asociación entre el anticuerpo APL y la afectación

hematológica (principalmente trombocitopenia) fue deducible ya que el fosfolípido es un componente innato de las células sanguíneas. McClain y los coinvestigadores han encontrado que el anticuerpo APL apareció antes del diagnóstico de LES y este grupo de autoanticuerpos están asociados con muchas características del LES, incluyendo erupción malar, lesiones discoides, fotosensibilidad, trastorno renal, trastorno neurológico, anemia hemolítica y trombocitopenia. Saches y buscadores principales han demostrado que el anticuerpo APL está asociado con el aborto espontáneo, trombocitopenia, livedo reticularis, y una prueba directa positiva de Coombs en pacientes con LES. La asociación entre el anticuerpo APL y la ILD que se encontró en este estudio puede estar relacionada con las lesiones de microvasos resultantes de microembolos con depósito de inmunocomplejo. Kanakis et al. han revisado las manifestaciones pulmonares en pacientes con síndrome antifosfolípido incluyendo alveolitis fibrosante. En este estudio se confirmó la asociación entre el anticuerpo antifosfolípido y la ILD, que es una característica rara del LES.

Se cree que la afectación neurológica en pacientes con LES está correlacionada con el anticuerpo APL, pero estudios previos no han demostrado esta asociación, tal vez debido a la baja incidencia de lupus neuropsicológico en pacientes con LES. Hemos demostrado una tendencia ($P = 0,061$) de asociación entre el anticuerpo APL y la participación neurológica en este estudio. Se necesitan más estudios con más pacientes.

Mediante el análisis de clústeres, identificaron cinco grupos de autoanticuerpos. Los anticuerpos contra Sm y RNP se agruparon temprano. El grupo 2 consistía en anticuerpos contra la Ro y La. Los otros cúmulos consistían en anticuerpos individuales contra la P ribosomal (rRNP), dsDNA y APL, respectivamente. Estos resultados están de acuerdo con estudios anteriores. Resumieron las asociaciones con significación estadística entre autoanticuerpos específicos y manifestaciones clínicas reveladas por diferentes grupos de estudio. La mayoría de los hallazgos son consistentes con los estudios en la literatura, pero las asociaciones entre el anticuerpo anti-RNP y la HAP; entre anti-Ro y HAP; y entre el anticuerpo APL y la ILD fueron descubiertos por primera vez por este estudio.³⁸

Otro estudio mostró la relación entre anticuerpos antifosfolipido, principalmente anticoagulante lúpico y anti RNP están significativamente asociados con manifestaciones específicas de enfermedad neuropsiquiátrica atribuidas al LES, a saber, eventos cerebrovasculares y psicosis, respectivamente.³⁹

Young-Jun en 2017, reporto un estudio con 470 paciente con LES en adultos que indico la utilidad potencial de anti-RNP como marcador específico en pacientes con LES. Además, la positividad anti-RNP puede indicar una menor afectación cardíaca en pacientes con LES.⁴⁰

CCM Valoes, et. al. en 2017, estudió a 228 paciente pediátricos con LES donde se evidencio una asociación novedosa de anticuerpos anti-RNP y anemia hemolítica autoinmune.⁴¹

Manuel Monti, et al. realice un estudio con 76 pacientes buscando el rol de los anticuerpos antifosfolipidos (aPL) en manifestaciones cardiacas encontrando que el 60,5% fue positivo para la aPL. En pacientes con LES, se observaron alteraciones valvulares, con una correlación estadísticamente significativa entre insuficiencia mitral y aórtica ($p=0,01$ y $p=0,02$, respectivamente). Entre los pacientes con aPL positivos, el 68% (17/25) exhibió al menos una alteración ecocardiográfica hemodinámicamente significativa, 3/13 (23%) de pacientes con APL negativa, con una correlación estadísticamente significativa (riesgo relativo 2; intervalo de confianza del 95% 1,0-29,8; $p=0,01$).

Entre los pacientes con aPL positivo, también se observó una correlación estadísticamente significativa entre la insuficiencia mitral y la positividad aPI-IgG ($p=0,01$) y, en relación con las alteraciones no valvulares, entre el agrandamiento auricular izquierdo y la positividad aPI-IgG ($p=0,01$) y entre la hipertrofia ventricular izquierda y la positividad aPA-IgG ($p=0,03$).

Por lo que concluyeron que la presencia de anticuerpos aPL en pacientes con LES se asocia significativamente con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca, y

algunas alteraciones cardíacas específicas están correlacionadas con la positividad de algunas subclases de aPL.⁴²

Massaro et al. con un estudio en el 2018, sugirió el uso de proteínas anti carbamiladas (Anti-CarP) que hasta ahora han sido usado como biomarcador en Artritis reumatoide (AR), por medio de su estudio se observo que la prevalencia de este en paciente con afección articular secundaria a LES encontrando una prevalencia de casi el 50%, similar a los pacientes con AR (p - NS) y significativamente mayor que la LES sin afectación articular y sanos.⁴³ Reforzado por Ceccarelli et al. en ese mismo año quienes realizaron un estudio con 152 pacientes encontrando que la de anti-CarP fue del 28,3%, similar a Factor reumatoide (FR) (27,6%) y significativamente más alto que anticuerpos de peptidos citrulinados (ACPA) (11,2%, p - 0,003). La artritis erosiva se identificó en el 25,6% de los pacientes: este fenotipo se asoció significativamente con anti-CarP (p a 0,004). Por lo que ellos si encontraron una asociación significativa entre el daño articular y este autoanticuerpos en pacientes con el LES, en términos de frecuencia y gravedad, lo que sugiere que estos anticuerpos pueden representar un biomarcador de gravedad en pacientes con LES con afectación articular.⁴⁴

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 (Espiroqueta) 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 esta 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 tiene un potencial de efectos adversos, sin embargo se debe buscar el balance riesgo contra beneficio.

Los antimaláricos, hidroxicloroquina 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 paciente con LES recibieran corticoesteroides en algún punto del curso de la enfermedad. La dosis y duración del esteroide dependerá de las manifestaciones activas que se este 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.

PRONÓSTICO

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

Se ha encontrado asociación con mortalidad al autoanticuerpo Sm (RR 4.8) y DNAs (RR 4) y a las alteraciones renales como las más reportadas.^{45, 46, 47}

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA ASOCIADA⁴⁸

El lupus eritematoso sistémico (LES) se caracteriza por la activación de células inmunitarias, incluidas las células T y B, con IgG sérico elevado y complejos inmunitarios circulantes prominentes en múltiples órganos, incluyendo la piel, el corazón, los pulmones, los riñones y las articulaciones.

Los pacientes con LES con frecuencia tienen activación inmunitaria policlonal con IgG total elevado y anticuerpos específicos dirigidos contra antígenos nucleares, incluidos anticuerpos anti-dsDNA y anti-Sm. Aunque es poco frecuente, la hipogammaglobulinemia se ha descrito en LES. Los pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes suelen recibir medicamentos inmunosupresores, y es difícil equilibrar el tratamiento adecuado y minimizar el riesgo de infecciones oportunistas y graves.

Emilina Lim et al. en 2013 realizó un estudio pacientes pediátricos buscando la frecuencia y asociaciones de hipogammaglobulinemia en 86 paciente con LES, encontrando baja frecuencia de hipogammaglobulinemia, 6.9 % (6/86). El 50% de los pacientes con hipogammaglobulinemia eran varones blancos, aunque los varones sólo constituían el 9,3% (8/86) de todos los pacientes. Además del sexo masculino y la raza blanca, la presencia de nefritis en el diagnóstico de LES también se correlacionó con la hipogammaglobulinemia. Reportó que todos los pacientes fueron por nefritis, aunque solo 3 presentaban proteinuria en rango nefrótico. Sin embargo, no hubo una correlación estadísticamente significativa entre el uso de medicamentos, incluyendo Rituximab, y la hipogammaglobulinemia, lo que sugiere que la investigación prospectiva de esto en un estudio más grande está justificada.

Se han descrito diversas formas de deficiencias de anticuerpos, tanto congénitas como adquiridas, en pacientes con LES, entre ellas: 1) deficiencia selectiva de IgA, 2) inmunodeficiencia variable común (CVID), 3) hipogammaglobulinemia inducida por medicamentos, 4) IgM selectivo 5) hipogammaglobulinemia secundaria al síndrome nefrótico. La deficiencia selectiva de IgA es también la deficiencia de anticuerpos más común registrada en el LES, y también es el trastorno de inmunodeficiencia primaria más común en la población general, con una incidencia de aproximadamente uno de cada 600 en los países occidentales. Estudios anteriores han sugerido un posible vínculo entre la deficiencia selectiva de IgA y la autoinmunidad.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA AUTOINMUNE

La púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune (AITP) es un diagnóstico de exclusión, mediado por una respuesta destructiva de anticuerpos IgG a los componentes de la membrana de las plaquetas. Además de mostrar evidencia de sangrado cutáneo y mucoso (es decir, epistaxis, hematuria), los pacientes con AITP tienen un mayor riesgo de lupus eritematoso sistémico (LES). Por lo tanto, se sugiere que los pacientes con AITP sean monitoreados de cerca para el LES.⁴⁹

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

La púrpura trombocitopénica trombótica es una enfermedad potencialmente mortal que se presenta aproximadamente del 0,5–2% de los pacientes con LES. Fue descrito por primera vez por Moschowitz en 1924, consta de la pentada clásica: trombocitopenia grave, la anemia hemolítica microangiopática, las anomalías neurológicas, la insuficiencia renal y la fiebre, descrita en 1966 por Amorosi y Ullmann. Curiosamente, las enfermedades del tejido conectivo, incluyendo el LES, pueden proceder con niveles bajos de ADAMTS13, lo que sugiere una posible fisiopatología para la coexistencia de estas dos enfermedades.⁵⁰

Existe una relación importante de la PTA como manifestación inicial de LES, la cual fue descrita desde hace ya tiempo por Mestanza-Peralta et al. donde el 12 % de los pacientes en su estudio desarrollaron LES en el seguimiento.⁵¹

INMUNODEFICIENCIAS

Clásicamente, la literatura describe tres grupos de inmunodeficiencias (IDPs) asociados con LES: (1) deficiencia de componentes de la vía de complemento; 2) defectos selectivos y parciales en la síntesis de inmunoglobulina (deficiencias particularmente aisladas de IgA e IgM); y (3) enfermedad granulomatosa crónica (CGD). Sin embargo, entre las observaciones clínicas, varias otras IDPs también pueden ocasionalmente estar asociadas con manifestaciones del síndrome similar al LES. Estos incluyen el síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), la poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED), síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), Linfopenia Idiopática de Células T CD4+ (ICL), inmunodeficiencia parcial de células T y disregulación hiperinmune (incluyendo autoinmunidad, enfermedades inflamatorias y producción elevada de IgE).

El LES y las IDPs que se presentan con el fenotipo SLE son dos entidades distintas de la enfermedad. Sin embargo, hay superposición entre los genes que confieren susceptibilidad al LES y los responsables de las IDPs. Con respecto a la susceptibilidad genética común al SLE, la deficiencia de los genes TYK2, TNFAIP3,

TERT, RNASEH2C, RASGRP1, MBL, LYST, IRF7, IRF8, IRAK1, IL10, IL12B, IKZF1 y BACH2 también se enumeran como responsables de los IDPs.

Paolo Ruggero Errante et al. 2016. reportó que los pacientes con LES se asociaron en 28 % (84 pacientes) a algún tipo de IDPs en la cohorte de 300 pacientes adultos.

La inmunodeficiencia variable común (CVID) es un grupo heterogéneo de deficiencias de anticuerpos primarios diagnosticadas en humanos, con amplio espectro clínico. Los pacientes con CVID presentan antecedentes de hipogammaglobulinemia, infecciones recurrentes de las vías respiratorias, pero el espectro clínico puede incluir fenómenos autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal o infecciosa, y enfermedad granulomatosa que puede afectar al hígado, bazo y pulmones. Fernandez-Castro y otros describieron una serie de 18 pacientes con LES y CVID. Curiosamente, hasta el 67% de ellos tenían la enfermedad autoinmune controlada después del desarrollo de la inmunodeficiencia. Las anomalías genéticas descritas en CVID incluyen defectos en el coestimulador inducible (ICOS), el activador de membrana e interactor de modulador de calcio (TACI), el receptor del factor activador de células B (BAFF-R), CD19, CD20 y CD81. Aunque CVID se ha descrito en pacientes después del diagnóstico de LES, los agentes inmunosupresores utilizados para el tratamiento con LES pueden ser la causa misma del desarrollo de hipogammaglobulinemia, convirtiendo el diagnóstico definitivo de CVID en una tarea difícil, ya que el diagnóstico de CVID depende de la exclusión de todas las demás causas conocidas de hipogammaglobulinemia.

Alrededor del 20-30% de los pacientes con CVID desarrollan manifestaciones autoinmunes, trombocitopenia y anemia hemolítica, seguidas en orden descendente por enfermedad tiroidea autoinmune, vitiligo, anemia perniciosa, psoriasis, artritis reumatoide y SL.

La deficiencia selectiva de IgA (SIgAD) es la IDPs más común (1:400 a 1:3000). Dado que la mayoría de los pacientes son asintomáticos, este trastorno puede pasar desapercibido durante la infancia o incluso en la fase adulta. Estos pacientes presentan infecciones sinopulmonares recurrentes, alergia, enfermedad

gastrointestinal, endocrinopatía, neoplasia maligna y autoinmunidad. Eventualmente, los pacientes con SIgAD evolucionan a CVID. La SIgAD se encuentra con frecuencia en pacientes diagnosticados previamente con enfermedad autoinmune como la enfermedad de Graves (DMG), diabetes tipo 1 (T1D), enfermedad celiaca (CD), miastenia grave (MG), el LES y la artritis reumatoide (AR). Se conoce la alta prevalencia de SIgAD en LES juveniles (5,2%) y en adulto con LES (2,6%).

Se sabe que los pacientes deficientes en los primeros componentes de la vía clásica del complemento (complemento C1q, C1r, C1s, C4, C2 y C3) con frecuencia presentan con LES como manifestaciones clínicas en la adición de susceptibilidad a la susceptibilidad a infección, lo que sugiere el desarrollo de los efectos inmunosupresores del LES. La frecuencia aproximada de LES como complicación es de más del 90% en pacientes con deficiencia de C1q, 70% en aquellos con deficiencia de C4, 60% en aquellos con deficiencia de C1r o C1s, y 30% en aquellos con deficiencia de C2; el desarrollo de LES en estos pacientes se considera mediado por la fagocitosis y el procesamiento defectuosos de los complejos inmunitarios en el bazo, disminución del aclaramiento de células apoptóticas, disminución de la capacidad de autoantígeno a las células B, y el aumento de la producción de IFN-alfa.⁵²

En relación a las IDPs los estudios de asociación basados en el enfoque genético candidato y los estudios recientes de asociación en todo el genoma (GWAS) han llevado al descubrimiento de múltiples variantes comunes de susceptibilidad (polimorfismos de nucleótido único) que contribuyen al desarrollo del LES.⁵³

SÍNDROMES DE SUPERPOSICIÓN

Con respecto a la asociación con los síndromes de superposición (OSs), sabemos que se han definido como entidades que cumplen con los criterios de clasificación de al menos dos enfermedades del tejido conectivo (ETC) que ocurren en el mismo o en diferentes momentos en el mismo paciente. Las ETC incluyen Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis Reumatoide (AR), Esclerosis Sistémica (SSc),

Polimiositis/Dermatomiositis (PDM) y Síndrome de Sjogren (SS). Se han notificado todas las combinaciones entre estos trastornos.

En algunos OSs se ha identificado un autoanticuerpo específico, apoyando la hipótesis de que estos síndromes no son una mera asociación de dos o más ETC en el mismo paciente, sino una entidad clínica bien definida con características clínicas específicas. Como ejemplo, el síndrome de sintetasa anti-t-RNA se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-t-RNA sintetasa.

Dentro de estos OSs se encuentra que el LES es la enfermedad de tejido conectivo más estrechamente relacionado con la Síndrome de Sjogren (SS) y el SS coexisten compartiendo muchas características clínicas e inmunológicas.

En un estudio realizado por Luca Iaccarino en 2013, en donde analizaron siete estudios, obteniendo un total de 2611 pacientes con LES, y encontraron que la prevalencia de SS es del 14,8% de los pacientes con LES/SS.⁵⁴

ENFERMEDADES TIROIDEAS

Históricamente, se han descrito tasas más altas de disfunción tiroidea y autoanticuerpos en pacientes con enfermedades autoinmune, incluyendo LES, AR y SS.

Una breve revisión de estudios anteriores reveló una alta capacidad de variación con una prevalencia de hipertiroidismo que oscila entre el 0% y el 5,8%, el hipotiroidismo del 3,9% al 17,4%, y la tiroiditis autoinmune del 14% al 46,7%.

Incluso entre los estudios sobre el hipotiroidismo asociado al LES, se ha documentado una amplia gama de variabilidad del 4% al 21%.

También pueden ocurrir enfermedades tiroideas coexistentes. Fue interesante notar que entre los pacientes con LES con hipotiroidismo, el 15,9% tenía tiroiditis autoinmune coexistiendo, y sólo el 9,6% de los pacientes con LES con

hipertiroidismo tenían tiroiditis autoinmune coexistiendo. Esto sugiere que, en el curso de la tiroiditis autoinmune, la disminución de la función tiroidea se encuentra más comúnmente.⁵⁵

VASCULITIS URTICARIAL HIPOCOMPLEMENTEMICA

La vasculitis urticarial fue descrita por primera vez en 1973 por McDuffie et al. como una manifestación cutánea de la vasculitis leucocitoclástica. Es un proceso de pequeño vaso mediado por el complejo inmune con cambios leucocitoclásticos en la histología. Asociación con hipocomplementemia. Las personas afectadas con frecuencia presentan anticuerpos anti-C1q, que pueden tener alteración del procesamiento y eliminación de complejos inmunes.

Su etiología sigue sin estar clara, y la mayoría de las presentaciones son idiopáticas. Algunos casos pueden estar asociados con diversas afecciones como enfermedades del colágeno (lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjogren), infecciones (hepatitis B y/o C, mononucleosis infecciosa y enfermedad de Lyme) o uso de medicamentos (p. ej., fluoxetina, paroxetina, propranolol o procainamida)

En la infancia, la vasculitis urticarial es rara, así como tiene incidencia y prevalencia inciertas. Se ha notificado una asociación con LES de inicio juvenil.

La vasculitis urticarial es una presentación rara reconocida de LES que presenta urticaria que dura más de 24 h que puede ser totalmente asintomática, prurítica o dolorosa. Por lo general se resuelve con hiperpigmentación o púrpura. No se conoce la incidencia.^{56, 57}

ENFERMEDADES ALERGICAS

Los trastornos alérgicos ocurren comúnmente en pacientes con LES. En el estudio de Sin E. et al. 2016, evaluó 134 pacientes encontrando prevalencia de varios tipos de alergia en 132 pacientes con LES y sus familias. Los niveles totales de IgE 137

se probaron en 117 pacientes con LES y 61 controles. 83 pacientes de los 132 pacientes con LES tenían antecedentes de al menos un tipo de trastorno alérgico. Los familiares de los pacientes con LES tuvieron una mayor prevalencia de al menos un tipo de alergia, rinitis alérgica ($P < 0.02$), asma ($<0,02$), y rinitis o asma ($P < 0,002$).⁵⁸

SINDROME DE ROWELL

El síndrome de Rowell se caracteriza por la coexistencia de lupus eritematoso, lesiones de eritema multiforme like y cambios inmunológicos característicos (pruebas positivas para anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y anticuerpos antiRo/antiLa). Hasta 2014, se notificaron 37 casos de síndrome de Rowell en la literatura según los datos publicados por Bhat et al. La primera descripción de esta asociación fue hecha por Scholtz en 1922. En 1963, Rowell et al definieron un síndrome consistente en lupus eritematoso discoide, lesiones de eritema multiforme like y anomalías inmunológicas, incluyendo la presencia de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares.⁵⁹

TUBERCULOSIS

Los síntomas de la tuberculosis y el LES se superponen, y los episodios de tuberculosis pueden confundirse con una exacerbación del LES. Por el contrario, la infección por tuberculosis puede inducir o exacerbar el LES como resultado de la supresión de células T, la producción de autoanticuerpos y el bypass antígeno antígeno bacteriano de la tolerancia a los linfocitos T. Esto plantea una situación compleja en la que si se sospecha de tuberculosis, es necesario descartar la escala del tratamiento inmunosupresor.

Estudios anteriores han reportado factores de riesgo de tuberculosis en el entorno de LES: trastorno renal, actividad de la enfermedad lupus y uso de corticoesteroides entre los más frecuentes

El aumento del riesgo de tuberculosis entre los pacientes con LES está relacionado con características intrínsecas de la enfermedad o terapia inmunosupresora ha sido objeto de controversia. Algunos informes anteriores han notificado altas dosis de prednisona como factor de riesgo de tuberculosis, mientras que otros han sugerido la actividad de la enfermedad de LES como el principal culpable. Sin embargo, Torres González et al. 2018, encontraron que la dosis acumulada de prednisona (3 g en el año anterior) se asoció de forma independiente al desarrollo de la tuberculosis, independientemente de los efectos de la actividad de la enfermedad de LES o el daño acumulado. Además, encontramos que el tratamiento con LES con medicamentos antipalúdicos se asoció inversamente con el resultado de la tuberculosis, lo que sugiere un papel protector. Esta información puede permitir la identificación oportuna de los pacientes en riesgo y diseñar estrategias preventivas.

En conclusión, una dosis acumulativa más alta de prednisona se asocia con la tuberculosis independientemente de la actividad de la enfermedad del lupus y el daño acumulado. Sin embargo, otros factores que pueden o no estar relacionados con el LES, como la anemia y la linfopenia, también están asociados con la tuberculosis. Se deben implementar estrategias preventivas, incluido el tratamiento profiláctico con isoniazida para aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar tuberculosis.⁶⁰

ENCEFALITIS ANTI NMDA

Las manifestaciones neuropsiquiátricas en LES (npSLE) son una enfermedad autoinmune, cuyos síntomas comunes incluyen enfermedad cerebrovascular, convulsiones, disfunción cognitiva y cefalea. Dado que la encefalitis anti-NMDAR y npSLE comparten características clínicas similares, es difícil distinguir la enfermedad a menos que se prueben anticuerpos específicos.

La correlación entre la encefalitis anti-NMDAR y el LES aún no se ha aclarado. Estudios anteriores han encontrado autoanticuerpos contra el péptido NR2 de NMDAR en 25-30% de los pacientes con LES, y estos autoanticuerpos podrían desempeñar un papel en la disfunción cognitiva y la enfermedad psiquiátrica.⁶¹

Aunque los anticuerpos anti-NMDAR pueden causar un fenotipo clínico muy distinto de encefalitis autoinmune, este síndrome rara vez se ve en el LES, y el grado en que los títulos inferiores de dichos anticuerpos pueden causar disfunción neuropsiquiátrica fuera de este imagen no está clara. Curiosamente, los anticuerpos asociados con el lupus más clásicos dirigidos contra los ácidos nucleicos, también pueden reacción cruzada con epítomos NMDAR y causar disfunción neurológica en modelos de roedores.

Cabe destacar que un estudio reciente ha encontrado que los anticuerpos son reactivos con la subunidad NR2A del receptor NMDA en células neuronales (anti-NR2A) en el 20% de los pacientes con NPSLE con diferentes tipos de epilepsia.⁶²

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La coexistencia del LES y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) puede ser difícil de diagnosticar dado que algunas características gastrointestinales están presentes en ambas enfermedades y porque algunas de las terapias utilizadas en la EII pueden causar lupus inducido por medicamentos. Los síntomas gastrointestinales, los análisis de laboratorio y las imágenes pueden parecer similares tanto en EII como en LES. Claramente, obtener el diagnóstico correcto tiene implicaciones significativas para el tratamiento y el pronóstico. La EII puede desarrollarse antes o después del diagnóstico de LES. La asociación de LES y colitis ulcerativa es muy poco común y sólo está documentada en un número limitado de informes de casos. La prevalencia estimada de colitis ulcerativa en pacientes con LES es de alrededor del 0,4%.

Se ha notificado enfermedad de Crohn concomitante con menos frecuencia. La revisión de Zizic et al y S Custodio Alves han llegado a la conclusión de que, en general, las manifestaciones gastrointestinales agudas rara vez ocurren aisladamente en el LES.⁶³

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

El LES es un trastorno autoinmune de origen desconocido que puede afectar a múltiples órganos y sistemas. Esta enfermedad rara vez se ha notificado con otros trastornos autoinmunitarios pediátricos, como la enfermedad de Kawasaki (KD). Hasta nuestro conocimiento, sólo 3 casos reportados.

En conclusión, la frecuencia de la asociación de estas dos enfermedades autoinmunes fue baja. Se debe considerar la aparición de una segunda enfermedad sistémica autoinmune, particularmente lupus, en un paciente con antecedentes de KD. Además, la presentación inicial del lupus puede imitar la KD.⁶⁴

MALIGNIDAD

El LES, un sistema autoinmune bien reconocida que se asocia con un mayor riesgo de neoplasias malignas, particularmente linfoma. Varios estudios han demostrado que este riesgo es tan alto como 4-7 veces en comparación con la población en general.

El linfoma difuso de células B grandes es el subtipo más común encontrado, mientras que otros subtipos como el Linfoma de Hodgkin también parecen ser más frecuentes. La patogénesis de esta importante comorbilidad en LES todavía no se entiende bien. A diferencia de la artritis reumatoide, la actividad persistente de la enfermedad de LES no está directamente asociada con el desarrollo de linfoma.⁶⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

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.

En anteriores trabajos ya se lograron describir las afecciones orgánicas principales y la descripción de los autoanticuerpos en los pacientes con LES en el Instituto Nacional de Pediatría.

Sin embargo en México no contamos con literatura nacional que permita identificar la asociación clínica que existe entre diversos autoanticuerpos presentes en Lupus Eritematoso Sistémico y la afección a diversos órganos, toda vez que el riesgo de mortalidad incrementa según el número de órganos afectados, la medición de dichos anticuerpos nos permite prever el riesgo de afección a órganos específicos para así establecer un tratamiento oportuno que limite el daño a órganos vitales como sistema nervioso central y riñón.

Existe en la literatura mundial reportes que sugieren una asociación entre algunos autoanticuerpos presentes en LES y su riesgo de mortalidad, sin embargo, no hay artículos que lo describan en población pediátrica mexicana.

El reconocimiento de estas cuestiones específicas de LES es clave para el manejo óptimo de la enfermedad de estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

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

- ¿Cuál es la asociación entre cada anticuerpo y la afección órgano específica de los expedientes de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico atendido en el INP entre el 2005-2018?
- ¿Cuál es la asociación entre autoanticuerpos y mortalidad de los expedientes de pacientes con diagnóstico de LES atendido en el INP entre el 2005-2018?
- ¿Existe hipogammaglobulinemia en los pacientes con diagnóstico de LES durante el transcurso de su enfermedad atendido en el INP entre el 2005-2018?
- ¿Existe otras enfermedades concomitantes en los pacientes con diagnóstico de LES durante el transcurso de su enfermedad atendido en el INP entre el 2005-2018?

JUSTIFICACIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune con alto índice de mortalidad si no se detecta de forma temprana. Conocer la asociación clínica entre los diversos autoanticuerpos y la afección a diversos órganos, nos permitirá prever el riesgo de afección a órganos específicos para así establecer un tratamiento oportuno y como consecuencia disminuir la mortalidad.

OBJETIVOS

a) General

Describir la asociación de ciertos autoanticuerpos con la afección a diversos órganos blanco en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico atendido en el INP entre el 2005-2018

b) Específicos

- Describir la asociación entre autoanticuerpos y la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de LES durante el transcurso de su enfermedad atendido en el INP entre el 2005-2018.
- Describir la presencia de hipogammaglobulinemia en los pacientes con diagnóstico de LES durante el transcurso de su enfermedad atendido en el INP entre el 2005-2018.
- Describir otras enfermedades concomitantes en los pacientes con diagnóstico de LES durante el transcurso de su enfermedad atendido en el INP entre el 2005-2018.

MATERIAL Y METODOS

- Tipo de estudio: Observacional, retrospectivo y analítico.
- 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 2018.
 - 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.

- Variables

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	Unidades
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: eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.	Dicotómica	Si / No
Alteraciones pulmonares	Presencia de derrame pleural, neumonitis intersticial o cualquier afección a este nivel.	Dicotómica	Si / No
Alteraciones hepáticas	Elevación de enzimas hepáticas o manifestaciones clínicas hepáticas.	Dicotómica	Si / No
Alteraciones cardiacas	Pericarditis, signos de derrame pericárdico, miocarditis, endocarditis, pancarditis, enfermedad valvular cardiaca, trastornos de la conducción e hipertensión arterial.	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 dolos 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, psicosis, alteraciones de la personalidad, corea, mielitis transversa, neuropatía periférica y pseudotumor cerebral	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-RNAt-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
Hipogammaglobulinemia			
Hipogammaglobulinemia	Nivel del IgG disminuido para su edad.	Numérica continua	mg/dL
Enfermedades concomitantes			
Enfermedades concomitantes	Cualquier enfermedad que coexista al previo o después del diagnóstico de LES.	Nominal	Nombre de cada enfermedad

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 2018.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizan los expedientes de los pacientes con LES del año 2005-2018 presentes en la base de datos del INP. Se organizan en columnas de nombre, número de expediente, 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 (Anti-cardiolipinas), ACL (Anticoagulante lúpico) y AB2GP (Anti beta 2 glicoproteína), Órgano o sistema afectado (Sistema Nervioso Central, Riñón, Pulmón, Hígado, Corazón, Piel, Articular y Hematológico), enfermedad concomitante y nivel de inmunoglobulina IgG. Se utilizará el programa estadístico SPSS V.25 donde se realizarán tablas de 2 x 2 entre anticuerpo y alteraciones órganos específicas para poder realizar las posibles asociaciones entre las mismas, así como las asociaciones de mortalidad con autoanticuerpos utilizando para ambas Chi cuadrada. Así mismo se describirá las enfermedades concomitantes encontradas y la presencia de hipogammaglobulinemia.

RESULTADOS

Se analizaron 842 expedientes de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico obtenidos a través de la búsqueda por CIE 10 en el Instituto Nacional de Pediatría del 2005 al 2018, de los cuales 518 se excluyeron por no haber cumplido al menos 4 criterios del Colegio Americano de Reumatología o biopsia renal compatible, que no hayan contado con información completa en el expediente o no tengan autoanticuerpos positivos, quedando al final 324 expedientes de pacientes en los cuales se encontrando los siguientes resultados:

Se encontró asociación de manera significativa entre los siguientes anticuerpos y manifestaciones clínicas: Manifestaciones articulares con Auto-anticuerpo contra Ro (p 0.047) con RR 1.745 [1.005 – 3.031]; Alteraciones del sistema nervioso central con autoanticuerpo Sm con p 0.030 y RR 0.46 [. 230 – .936] y con RNP con p 0.049 con RR 0.498 [0.246 – 1.005]; Alteraciones cardiacas con RNP con p 0.028 con RR 2.029 [1.070 – 3.844], DNAn con p 0 con RR 4.152 [1.853 – 9.303] y Jo1 con p 0.002 con RR 5.182 [1.658 – 16.195]; Alteraciones renales con DNAn con p 0 y RR 2.908 [1.707 – 4.953]; Alteraciones hepáticas con DNAn con p 0.036 y RR 0.253 [0.064 – 1.004]; Alteraciones cutáneas con Jo1 con p 0.01 con RR 0.244 [0.073 – 0.814].

Así como pasando el nivel de significancia, pero en limite bajo se encontró alteraciones hematológicas en relación con DNAn con p 0.053 con RR 1.787 [0.989 – 3.229] y con Anticardiolipina con p 0.054 con RR 1.840 [0.985 – 3.435].

Asociación entre autoanticuerpos y manifestaciones clínicas

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	AUTOANTICUERPOS													
	Anti DNA		ANA		AntiRNP		Anti-Jo1		Anti-Ro		Anti-La		Anti-SM	
	Positivo	P	Positivo	P	Positivo	P	Positivo	P	Positivo	P	Positivo	P	Positivo	P
Alteraciones cardíacas	42 (17%)	.000*	50 (20.2%)	.176	22 (8.9%)	.028*	7 (2.8%)	0.002*	17 (6.9%)	.485	5 (2%)	.193	19 (7.7%)	.342
Alteraciones hematológicas	122 (49.4%)	0.053	182 (73.7%)	.546	54 (21.9%)	.138	11 (4.5%)	.460	55 (22.3%)	.666	11 (4.5%)	.794	61 (24.7%)	.972
Alteraciones pulmonares	24 (9.7%)	.156	33 (13.4%)	.292	10 (4%)	.908	3 (1.2%)	.290	11 (4.5)	.649	3 (1.2%)	.435	13 (5.3%)	.356
Alteraciones del SNC	33 (13.4%)	.690	56 (22.7%)	.747	12 (4.9%)	0.049*	3 (1.2%)	.972	14 (5.7%)	.269	3 (1.2%)	.743	12 (4.9%)	0.03*
Alteraciones articulares	78 (31.6%)	.546	118 (47.8%)	.246	44 (17.8%)	.120	8 (3.2%)	.384	44 (17.8%)	.047*	10 (4%)	.178	41 (16.6%)	.752
Alteraciones renales	106 (42.9%)	.000*	146 (59.1%)	.086	46 (18.6%)	.969	9 (3.6%)	.482	46 (18.6%)	.638	8 (3.2%)	.591	48 (19.4%)	.986
Alteraciones cutáneas	90 (36.4%)	.145	150 (60.7%)	.630	46 (18.6%)	.510	4 (1.6%)	.014*	44 (17.8%)	.484	7 (2.8%)	.184	48 (9.4%)	.536
Alteración hepática	3 (1.2%)	.036*	9 (3.6%)	.163	5 (2%)	.189	0	.447	4 (1.6%)	.479	0	.412	3 (1.2%)	.869

Asociación entre autoanticuerpos y manifestaciones clínicas

AUTOANTICUERPOS								
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	Anti-SCL70		Anti-B2GP		ACL		ACLP	
	Positivo	<i>P</i>	Positivo	<i>P</i>	Positivo	<i>P</i>	Positivo	<i>P</i>
Alteraciones cardíacas	1 (0.4%)	.570	26 (10.5%)	.819	7 (2.8%)	.580	19 (7.7%)	.596
Alteraciones hematológicas	3 (1.2%)	.329	106 (42.9%)	.098	33 (13.4%)	.472	84 (34%)	.054
Alteraciones pulmonares	1 (0.4%)	.306	18 (7.3%)	.891	5 (2%)	.810	13 (5.3%)	.812
Alteraciones del SNC	0	.334	29 (11.7%)	.548	8 (3.2%)	.511	23 (9.3%)	.772
Alteraciones articulares	2 (0.8%)	.557	67 (27.1%)	.746	24 (9.7%)	.220	54 (21.9%)	.407
Alteración renal	2 (0.8%)	.810	73 (29.6%)	.113	21 (8.5%)	.213	57 (23.1%)	.278
Alteraciones cutáneas	0	.024*	85 (34.4%)	.568	28 (11.3%)	.422	58 (23.5%)	.108
Alteración hepática	0	0.720	6 (2.4%)	.671	2 (0.8%)	.768	3 (1.2%)	.549

TABLA 1. Asociación entre manifestaciones clínicas y autoanticuerpos en pacientes pediátricos con LES en el INP del 2005-2018.

Con referencia a la mortalidad, se obtuvo que los auto-anticuerpos más frecuentes en paciente fallecidos por LES fueron: ANA en 18 paciente con 100% del total de los fallecidos, Anti-DNAn en 12 paciente representando el 66.6%, Anti-Ro con 9 pacientes representando el 50%, Anti-SM con 7 pacientes (38.8%), B2GP, Anticardiolipina y Anti-RNP con 6 pacientes (33.3%) cada uno, Anti-La con 4 pacientes (22.2%), Anti Jo1 con 3 pacientes (16.6%) y no encontrando anticoagulante lúpico, SCL-70 y Anti centrómero.

TABLA 2. Frecuencia de autoanticuerpos en pacientes pediátricos fallecidos con LES en el INP del 2005-2018.

		Mortalidad	
		NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE INDIVIDUAL
AUTOANTICUERPOS	Anticuerpo Anti-Centromero	0	0 %
	Anticuerpo SCL-70	0	0 %
	Anticuerpo Anti-Jo1	3	16.6 %
	Anticuerpo Anti-La	4	22.2 %
	Anticuerpo Anti coagulante lúpico	0	0 %
	Anticuerpo Anti-Ro	9	50 %
	Anticuerpo Anti-RNP	6	33.3 %
	Anticuerpo Anti-SM	7	38.8 %
	Anticuerpo Anticardiolipina	6	33.3 %
	Anticuerpo B2 Glicoproteína	6	33.3 %
	Anticuerpo Anti-DNAn	12	66.6 %
	Anticuerpo ANA	18	100 %
	Total	18	100 %

Se obtuvieron las siguientes asociaciones significativas con respecto a autoanticuerpos: Autoanticuerpo La (p 0.003) con RR 5.662 [1.597 – 20.073], Autoanticuerpo Jo-1 con p 0.024 y RR 4.380 [1.089 – 17.624] y anticoagulante lúpico con p 0.049 con RR de 1.096 [1.050 – 1.143]. El autoanticuerpo anti-Ro se encuentra en el limite con una p de 0.054 con RR de 2.523 [0.959 – 6.640].

TABLA 3. Asociación mortalidad y autoanticuerpo Anti-Ro en pacientes pediátricos con LES en el INP del 2005-2018.

			Mortalidad		Total
			Si	No	
Anticuerpo Anti-Ro	Positivo	Recuento	9	65	74
		% dentro de Anticuerpo Anti-Ro	12.2%	87.8%	100.0%
		% dentro de Mortalidad	50.0%	28.4%	30.0%
	Negativo	Recuento	9	164	173
		% dentro de Anticuerpo Anti-Ro	5.2%	94.8%	100.0%
		% dentro de Mortalidad	50.0%	71.6%	70.0%
Total	Recuento	18	229	247	
	% dentro de Anticuerpo Anti-Ro	7.3%	92.7%	100.0%	
	% dentro de Mortalidad	100.0%	100.0%	100.0%	

TABLA 4. Asociación mortalidad y autoanticuerpo Anti-La en pacientes pediátricos con LES en el INP del 2005-2018.

			Mortalidad		Total
			Si	No	
Anticuerpo Anti-La	Positivo	Recuento	4	11	15
		% dentro de Anticuerpo Anti-La	26.7%	73.3%	100.0%
		% dentro de Mortalidad	22.2%	4.8%	6.1%
	Negativo	Recuento	14	218	232
		% dentro de Anticuerpo Anti-La	6.0%	94.0%	100.0%
		% dentro de Mortalidad	77.8%	95.2%	93.9%
Total	Recuento	18	229	247	
	% dentro de Anticuerpo Anti-La	7.3%	92.7%	100.0%	
	% dentro de Mortalidad	100.0%	100.0%	100.0%	

TABLA 5. Asociación mortalidad y autoanticuerpo Anti-Jo1 en pacientes pediátricos con LES en el INP del 2005-2018.

			Mortalidad		Total
			Si	No	
Anticuerpo Anti-Jo1	Positivo	Recuento	3	10	13
		% dentro de Anticuerpo Anti-Jo1	23.1%	76.9%	100.0%
		% dentro de Mortalidad	16.7%	4.4%	5.3%
	Negativo	Recuento	15	219	234
		% dentro de Anticuerpo Anti-Jo1	6.4%	93.6%	100.0%
		% dentro de Mortalidad	83.3%	95.6%	94.7%
Total	Recuento	18	229	247	
	% dentro de Anticuerpo Anti-Jo1	7.3%	92.7%	100.0%	
	% dentro de Mortalidad	100.0%	100.0%	100.0%	

TABLA 6. Asociación mortalidad y Autoanticuerpo Anticoagulante lúpico en pacientes pediátricos con LES en el INP del 2005-2018.

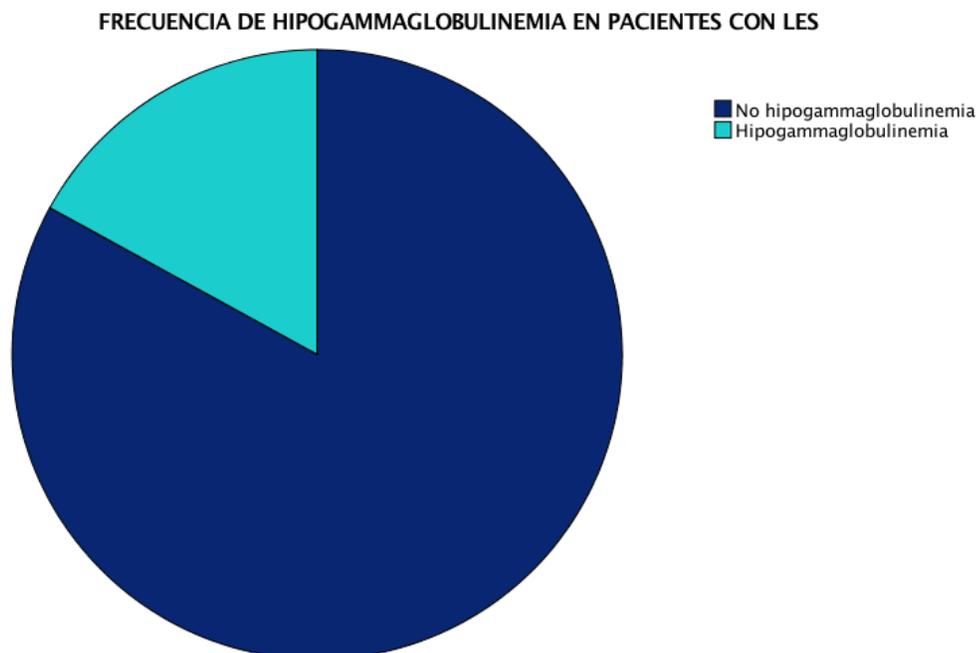
			Mortalidad		Total
			Si	No	
Anticoagulante lúpico	Positivo	Recuento	0	41	41
		% dentro de Anticoagulante lúpico	0.0%	100.0%	100.0%
		% dentro de Mortalidad	0.0%	17.9%	16.6%
	Negativo	Recuento	18	188	206
		% dentro de Anticoagulante lúpico	8.7%	91.3%	100.0%
		% dentro de Mortalidad	100.0%	82.1%	83.4%
Total	Recuento	18	229	247	
	% dentro de Anticoagulante lúpico	7.3%	92.7%	100.0%	
	% dentro de Mortalidad	100.0%	100.0%	100.0%	

Dentro de la frecuencia de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos del INP del 2005 al 2018 se encontró presente en 42 pacientes, representando el 17% del total.

TABLA 7. Hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos con LES en el INP del 2005-2018.

Frecuencia de hipogammaglobulinemia		
	Frecuencia	Porcentaje
No hipogammaglobulinemia	205	83.0
Hipogammaglobulinemia	42	17.0
Total	247	100.0

GRÁFICA 8. Hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos con LES en el INP del 2005-2018.



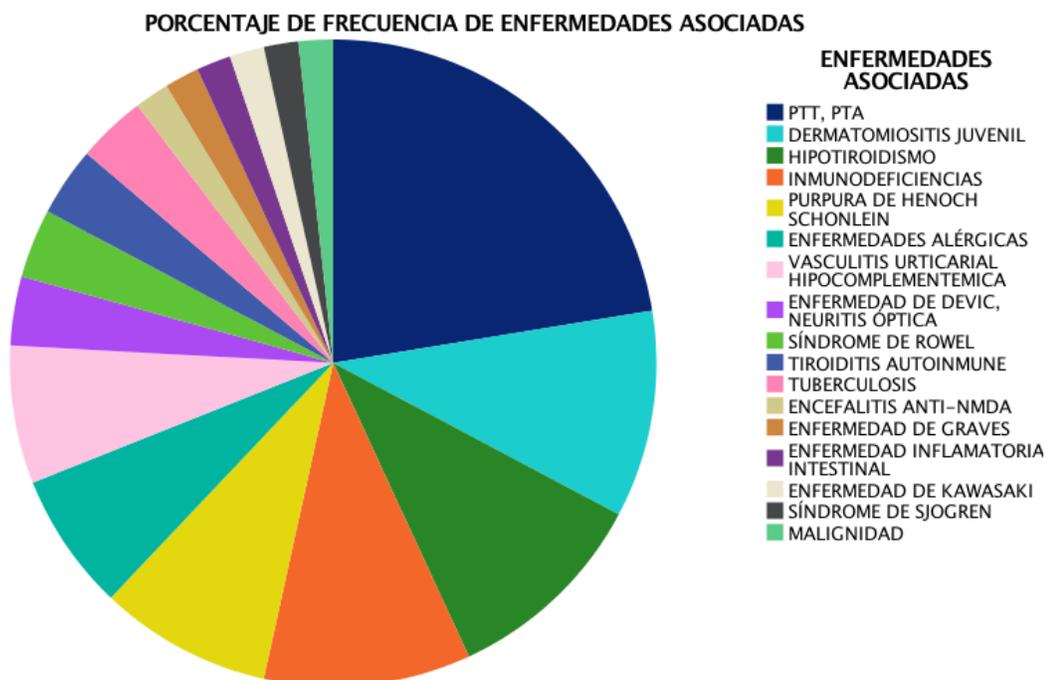
En cuanto a las enfermedades asociadas en los pacientes sometidos a estudio se encontró que en 52 pacientes (21.1%) presentaban alguna, en orden de frecuencia: Antecedente de Purpura trombocitopénica trombótica o autoinmune en 13 pacientes, representando el 22.4 %; enseguida con 6 pacientes representando el

10.3%, se encontró con la misma cantidad de pacientes Dermatomiositis juvenil, Hipotiroidismo e inmunodeficiencias; con 4 pacientes (6.9%) presentaron enfermedades alérgicas y vasculitis urticarial hipocomplementemica; Síndrome de Rowell, Tiroiditis autoinmune y Tuberculosis con 2 pacientes (3.4%) cada una y por ultimo con 1 paciente (1.7%) cada una se encontró: Encefalitis anti NDMA, Enfermedad de Graves, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedad de Kawasaki, Síndrome de Sjogren y malignidad.

TABLA 9. Enfermedades asociadas en pacientes pediátricos con LES en el INP del 2005-2018.

FRECUENCIA Y PORCENTAJE GLOBAL DE ENFERMEDADES ASOCIADAS EN LES			
		N	Porcentaje global
ENFERMEDADES ASOCIADAS A LES ^a	PTT, PTA	13	22.4%
	DERMATOMIOSITIS JUVENIL	6	10.3%
	HIPOTIROIDISMO	6	10.3%
	INMUNODEFICIENCIAS	6	10.3%
	PURPURA DE HENOCHE SCHONLEIN	5	8.6%
	ENFERMEDADES ALÉRGICAS	4	6.9%
	VASCULITIS URTICARIAL HIPOCOMPLEMENTEMICA	4	6.9%
	ENFERMEDAD DE DEVIC, NEURITIS ÓPTICA	2	3.4%
	SÍNDROME DE ROWELL	2	3.4%
	TIROIDITIS AUTOINMUNE	2	3.4%
	TUBERCULOSIS	2	3.4%
	ENCEFALITIS ANTI-NMDA	1	1.7%
	ENFERMEDAD DE GRAVES	1	1.7%
	ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	1	1.7%
	ENFERMEDAD DE KAWASAKI	1	1.7%
	SÍNDROME DE SJOGREN	1	1.7%
	MALIGNIDAD	1	1.7%
Total		58	100.0%

GRAFICA 1. Enfermedades asociadas en pacientes pediátricos con LES en el INP del 2005-2018.



DISCUSIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico se considera una enfermedad con afección multisistémica y varios estudios han reportado la asociación con autoanticuerpos.

Nosotros logramos identificar que las alteraciones cardíacas mostraron asociación con autoanticuerpos: Anti- RNP con significancia estadística (p 0.028) con RR 2.029 [1.070 – 3.844], mostrando que existe 2 veces más veces la posibilidad de padecer alteración cardíaca si se encuentra positivo Anti-RNP. También se encuentro significativo (p 0) asociación con anti-DNAn, con RR 4.152 [1.853 – 9.303], mostrando de que existe 4 veces más veces la posibilidad de padecer alteración cardíaca si se encuentra positivo Anti-DNAn y por ultimo, Jo1 con significancia estadística con p 0.002 con RR 5.182 [1.658 – 16.195], queriendo decir que existe 5 veces más veces la posibilidad de padecer alteración cardíaca si se encuentra positivo Anti-Jo1.

Estos resultados difieren de la literatura general donde se reporta que Ro presenta asociación con alteraciones cardíacas, gracias a estudios de Buyon and Clancy, Sontheimer et al. en estudios clínicos y por Mannik et al, Clancy et al, Maddison and Reichlin en estudios de tejidos de paciente con LES; e incluso asociación con Ro de manera fetal, sin embargo, no estudiados en este trabajo. Sin embargo, en otros estudios si asocian a Anti-DNAn con derrame pericárdico

Young-Jun en 2017, reporto que la positividad anti-RNP puede indicar una menor afectación cardíaca en pacientes con LES, lo cual no se encontró en nuestro estudio.

Se encontró asociación significativa entre manifestaciones articulares con autoanticuerpo Ro con p 0.047 y RR de 1.745 [1.005 – 3.031], mostrando 1.7 más veces manifestaciones articulares en presencia de autoanticuerpo Ro, en este caso no existe reporte de esta asociación en la literatura. Y con respecto a la asociación encontrada con Anti-CarP, no se evaluó ya que no contamos con ese recurso en el hospital.

Las alteraciones del sistema nervioso central se encontraron asociadas al autoanticuerpo Sm con p 0.030 con RR 0.46 [.230 – .936] y con RNP con p 0.049 con RR 0.498 [0.246 – 1.005], mostrando en ambos casos un factor protector, ya que los pacientes con Sm o RNP reportado tiene 2.5 veces menos probable de desarrollar alteraciones del SNC a comparación que quien los tiene positivos. Esto difiere de la literatura donde han observado asociación con manifestaciones neuropsicológicas y autoanticuerpos RNP, Sm y antifosfolipidos como factores de riesgo. Por lo que se deberán estudiar las variables que pudieron alterar los resultados obtenidos.

Las alteraciones renales mostraron asociación con anti-DNAn con p 0 y RR 2.908 [1.707 – 4.953], significando que se presentan 2.9 veces más riesgo de presentar afección renal si tiene Anti-DNAn positivo. Lo cual ha sido descrito ampliamente en la literatura en estudios clínicos por ter Borg et al, Bootsma et al, Tsenf et al, en

estudios de tejidos de paciente con LES por Koffler et al y en modelos animales por Revirajan et al, Ehrenstein et al, Madaio et al, entre otros.

Las alteraciones hepáticas presentaron asociación con anti-DNAn con p 0.036 y RR 0.253 [0.064 – 1.004], mostrando 4 veces menos probabilidad de presentar alteración hepática cuando se tiene anti-DNAn positivo comparado con los que no lo tienen, como factor protector. Esto no se encuentra reportado en la literatura y deberán estudiarse las variables que pudieron intervenir en este resultado, ya que esperábamos encontrar a este autoanticuerpo como factor de riesgo.

Las alteraciones cutáneas se encontraron asociadas con anti-Jo1 con p 0.01 con RR 0.244 [0.073 – 0.814], lo que significa que los pacientes con anti-Jo1 tiene 4 veces menos probabilidad de presentar alteraciones cutáneas comparado con los que no lo tienen. Esto tampoco se encuentra reportado en la literatura.

Las alteraciones hematológicas se encontraron asociadas a anti-DNAn con p 0.053 con RR 1.787 [0.989 – 3.229] y con Anticardiolipina con p 0.054 con RR 1.840 [0.985 – 3.435], mostrando en ambas casi 2 veces más riesgo de presentar afección hematológica al tener positivo los autoanticuerpos anti-DNAn y Anticardiolipina, sin embargo, rebasa por poco el nivel de significancia. Por lo que probablemente lograríamos la significancia al aumentar el tamaño de muestra, ya que si se encuentra reportada esta asociación en la literatura.

Con referencia a la mortalidad, se obtuvo asociación significativa con 3 autoanticuerpos: anti-La (p 0.003) con RR 5.662 [1.597 – 20.073], mostrando 5.6 veces más riesgo de morir por tener este autoanticuerpo positivo, el autoanticuerpo Jo-1 con p 0.024 y RR 4.380 [1.089 – 17.624] con 4.3 veces más riesgo de morir al tener Jo-1 positivo y anticoagulante lúpico con p 0.049 con RR de 1.096 [1.050 – 1.143], no presentando RR mayor o menor a 1, no dando valor protector o de riesgo.

A pesar de que no es significativa estadísticamente, se encontró la asociación de igual manera con anti-Ro se encuentra en el límite con una p de 0.054 con RR de 2.523 [0.959 – 6.640].

Estos resultados en cuanto a mortalidad difieren con respecto a los estudios previos, donde reportan al autoanticuerpo Sm como el mayormente asociado con RR 4.8 de acuerdo a lo reportado por CA Hitchon. En nuestro estudio el autoanticuerpo Sm represento el 38.8% (7 pacientes) del total de casos con mortalidad

En cuanto a la hipogammaglobulinemia se encuentro que se presenta en 42 pacientes, representando el 17% del total. Siendo más alto de acuerdo con lo reportado en la literatura que reporta Emilina Lim et al. en 2013 como infrecuente con 6.9% en pacientes pediátricos. En este estudio ella encontró que la causa de hipogammaglobulinemia fue nefritis lúpica. En nuestro trabajo y aunque no fue un objetivo de este estudio se encontraron las siguientes causas: pérdidas renales, secundarias a Rituximab y algunas donde no se encontró causa.

De los pacientes con mortalidad reportada el 16.6 % (3 de 18 pacientes) presentaban hipogammaglobulinemia.

Se encontraron en 52 pacientes, representando el 21.1% enfermedades asociadas que en orden de frecuencia se reporta en primer lugar con 13 pacientes, representando 22.4% el antecedente de Purpura trombocitopénica trombótica o autoinmune, que desde 1997 se describió.

Seguido de el mismo orden de frecuencia con 6 pacientes representando el 10.3% se encontraron: Dermatomiositis juvenil, Hipotiroidismo e inmunodeficiencias; la dermatomiositis forma parte de los síndromes de sobreposición y es ampliamente conocido en la literatura. En cuanto el hipotiroidismo se ha descrito variabilidad en la prevalencia de 0 hasta 21 %, la prevalencia que nosotros encontramos se incluye en este rango. Sobre las inmunodeficiencias se han reportado hasta el 28 % en pacientes con LES, nosotros encontramos una prevalencia más baja (10.3%) y las siguientes IDP's: uno en abordaje de inmunodeficiencia, los siguientes, deficiencia selectiva de IgA, siendo la IDP más común en general y que en la literatura se

reporta con prevalencia de 5.2% en niños; Inmunodeficiencia común variable, que de estos pacientes hasta el 67% presentan LES de acuerdo a lo reportado; Deficiencia de C2 quienes el 30% desarrollan LES a lo largo de su vida; Deficiencia de C1q quienes el 90% desarrollan LES a lo largo de su vida y por último PIKC3D.

Estos, seguidos de 4 pacientes, representando el 6.9% se encontraron enfermedades alérgicas que se reporta en la literatura con alta prevalencia y vasculitis urticarial hipocomplementemica, la cual es rara y las incidencias y prevalencias son inciertas.

Tuberculosis con 2 pacientes (3.4%), que se conoce la asociación sin embargo con se pueden llegar a superponer.

Por último con 1 paciente (1.7%) se encuentra: encefalitis anti NMDA, la cual es una condición rara; Enfermedad de Graves, que se ha descrito como superposición; Enfermedad Inflamatoria Intestinal, reportado en la literatura en 0.4%; Enfermedad de Kawasaki, reportado de manera rara e incluso el Síndrome de Sjogren así como la malignidad, reportando al Linfoma no Hodgkin, difuso de inmunofenotipo T no linfoblástico, conociendo que en estos pacientes con LES se tiene de 3-4 veces más riesgo de padecer malignidad.

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 que tiene una distribución mundial.

En México no contabamos con el reporte de asociaciones de anticuerpos y manifestaciones clínicas de paciente con Lupus Eritematoso Sistémico, y gracias a este trabajo logramos conocer que las principales asociaciones: manifestaciones articular con autoanticuerpo Ro; Alteraciones cardiacas con autoanticuepos RNP, DNAn y Jo1; Alteraciones renales con DNAn; Alteraciones cutáneas con

autoanticuerpo Jo1 y como factor protector las alteraciones del sistema nervioso central con autoanticuerpos RNP y Sm y alteraciones hepáticas con autoanticuerpo DNAn, todas estas asociaciones con significancia estadística.

Podríamos en un futuro considerar ampliar la cantidad de pacientes para aumentar la muestra y obtener significancia estadística para la asociación de alteraciones hematológicas y autoanticuerpos DNAn y anticardiolipinas, que se describe en la literatura.

Gracias a la divulgación sobre la confirmación de las asociaciones entre las manifestaciones clínicas y los autoanticuerpos específicos que se encuentran en nuestro estudio puede ayudar a los médicos a entender mejor las características de los pacientes con LES en México, así como podrían proporcionar pistas para que los médicos predigan daños en órganos en pacientes con LES. Por lo que sugerimos que se realice un cribado exhaustivo de los autoanticuerpos cuando se establezca el diagnóstico de LES.

De igual manera logramos asociar a la mortalidad, ya que reportamos en trabajos anteriores de 7.7%, con los autoanticuerpos La, Jo1 y anticoagulante lúpico.

Se identificó la frecuencia de hipogammaglobulinemia en 17% de todos los pacientes con LES pediátricos en el Instituto Nacional de Pediatría, podríamos ampliar el estudio de esta variable, en busca de las etiologías principales, ya que a pesar de que mencionamos las principales involucradas, no fue el objetivo de este trabajo.

Se encontró que el antecedente más importante dentro de los pacientes con LES en este instituto, fue la PTA y PTT, lo cual coincide con lo encontrada en la anterior tesis donde reportamos como manifestación más frecuente a las alteraciones hematológicas.

Otras enfermedades coexistente en estos pacientes fueron las inmunodeficiencias que reportamos en un 10.3%, lo cual no había sido reportado en México, pero con

menor prevalencia con respecto a nivel mundial, por lo que podríamos considerar ser consecuencia de la falta de busca intencionada en este grupo de pacientes. Por lo que realizaremos recomendaciones a los médicos del servicio de inmunología clínica pediátrica del INP, para que lo tengan en mente y utilicen las herramientas necesarias para descartar dicha asociación.

Esta tesis logró describir las principales asociaciones entre las manifestaciones clínicas y autoanticuerpos implicados en pacientes pediátricos con diagnósticos Lupus Eritematoso Sistémico atendido en el INP, así como la asociación entre mortalidad y autoanticuerpos, frecuencia de hipogammaglobulinemia y principales enfermedades asociadas

En futuros trabajos se podrían realizar asociaciones de mortalidad con manifestaciones clínicas, para comprobar que las manifestaciones hematológicas tienen un impacto mayor en ella, a comparación de las otras manifestaciones reportadas en los pacientes con LES.

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 erythematoses. *In* Mrazek 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, Schiffrin 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, Baehner 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 extractable 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.
38. **Jing Li,** Chinese SLE Treatment and Research Group Registry: III. Association of Autoantibodies with Clinical Manifestations in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Immunology Research* 2014.
39. **Savino Sciascia.** Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review *J Neurol.* 2014.
40. **Yong-Jun Mei.** Clinical and serological associations of anti ribosomal P0 protein antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* October 2017.

41. **CCM Valoes.** Anti-ribosomal P antibody: a multicenter study in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017. 26, 484–489.
42. **Monti M, Borgognoni F, Pastacci L, Vincentelli GM.** Cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus: the role of antiphospholipid antibodies. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016 Dec;17(12):1001-1007.
43. **Cipriano E.** Joint involvement in patients affected by systemic lupus erythematosus: application of the swollen to tender joint count ratio. *Reumatismo*. 2015 Sep 16;67(2):62-7.
44. **Ceccarelli F.** Anti-carbamylated protein antibodies as a new biomarker of erosive joint damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2018 Jun 14;20(1):126.
45. **Gulko PS.** Survival impact of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994 Feb;21(2):224-8.
46. **Ricard Cervera.** Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the “Euro-Lupus Project” *Autoimmunity Reviews* 5 (2006) 180– 186
47. **CA Hitchon and CA Peschken.** Sm antibodies increase risk of death in systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2007) 16, 186–194.
48. **Emilina Lim.** Hypogammaglobulinemia in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*. 2013 November; 22(13).
49. **Opeyemi Folorunsho Bamidele.** Thrombotic thrombocytopenic purpura as the first presentation in systemic lupus erythematosus. *Reumatologia* 2018; 56, 4: 268–270
50. **Hepburn MJ.** Autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura with the subsequent occurrence of systemic lupus erythematosus. *Cutis* 1997 Oct;60(4):185-7.
51. **Mestanza-Peralta M.** Thrombocytopenic purpura as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*.1997 May;24(5):867-70.
52. **Tetsuji Sawada.** Systemic lupus erythematosus and Immunodeficiency. *IMMUNOLOGICAL MEDICINE* 2019, VOL. 42, NO. 1, 1–9
53. **Paolo Ruggero.** Primary immunodeficiency association with systemic lupus erythematosus: review of literature and lessons learned by the Rheumatology

- Division of a tertiary university hospital at Sao Paulo, Brazil. *Rev Bras Reumatol* 2016; 56 (1):58-68.
54. **Luca Iaccarino.** Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmunity Reviews* 12 (2013) 363–373.
 55. **Wen-Ya Lin.** Systemic lupus erythematosus and thyroid disease: A 10-year study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2015) 48, 676-683.
 56. **Patricia A. Macedo.** Juvenile systemic lupus erythematosus and dermatomyositis associated with urticarial vasculitis syndrome: a unique presentation. *Rheumatol Int* (2012) 32:3643–3646.
 57. **Eve M. D. Smith.** Vasculitis in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Pediatrics* May 2019 | Volume 7 | Article 149.
 58. **Sin E, Anand P, Frieri M.** Allergic rhinitis, Asthma & Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2016 May;15(5):487-91.
 59. **Daciana Elena Brănișteanu.** Drug-induced Rowell syndrome, a rare and difficult to manage disease: a case report. *Experimental and therapeutic medicine* 15: 785-788, 2018
 60. **Torres-González P,** Tuberculosis and systemic lupus erythematosus: a case-control study in Mexico City. *Clin Rheumatol.* 2018 Aug;37(8):2095-2102.
 61. **Ying-Ying Wu.** Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Neurol* 2016;12(4):502-50
 62. **Sarah McGlasson.** Neurological Disease in Lupus: Toward a Personalized Medicine Approach. *Frontiers in Immunology* | June 2018 | Volume 9 | Article 1146
 63. **S Custodio Alves.** Autoimmune gastrointestinal complications in patients with systemic lupus erythematosus: case series and literature review. *Lupus* (2016) 0, 1–11.
 64. **JC Diniz.** Kawasaki disease and juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2012) 21, 89–92.
 65. **Klein A.** Systemic lupus erythematosus and lymphoma: Incidence, pathogenesis and biology, *Leukemia Research* (2018).

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