



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

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

**EVALUACIÓN DEL USO DE LOS CRITERIOS DEL COLEGIO AMERICANO DE
REUMATOLOGIA Y DE LAS CLINICAS COLABORADORAS INTERNACIONALES
PARA EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO.**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DR. CÉSAR TRUJILLO ESTRADA.**

**TUTOR:
DRA. ANA LUISA RODRÍGUEZ LOZANO**



CIUDAD DE MÉXICO

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

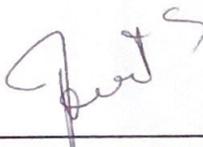
EVALUACIÓN DEL USO DE LOS CRITERIOS DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA Y DE LAS CLINICAS COLABORADORAS INTERNACIONALES PARA EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO.



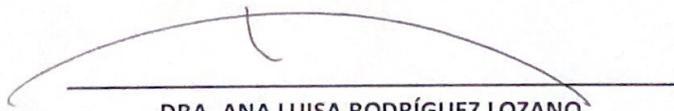
DR JOSÉ NICOLAS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA SUBESPECIALIDAD EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA



DRA. ANA LUISA RODRÍGUEZ LOZANO.
REUMATÓLOGA PEDIATRA
TUTOR DE TESIS

Agradecimientos:

A mi madre, Lidia Georgina Estrada Gordillo, a quien admiro mucho y es un ejemplo para mí, quien me ha motivado cada día a ser una mejor persona y médico, por enseñarme que todo se alcanza con esfuerzo y dedicación, y demostrarme con el ejemplo que cuando haces algo que te gusta las cosas siempre valen la pena, por su amor y apoyo incondicional.

A mi padre César Trujillo Castillo, por su amor por su confianza en mí, por nunca dudar en mis decisiones y contar siempre con su apoyo de manera incondicional, por ser mi amigo, por sus consejos y por siempre estar ahí para mí.

A la Dra. Ana Luisa Rodríguez Lozano, mi director de tesis y maestra, por sus enseñanzas, experiencias y motivación, para realizar esta especialidad de la mejor manera y para la elaboración de esta tesis.

A los médicos adscritos del servicio de Alergia e Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, mis maestros, por ser pilar en mi formación académica, por compartir sus conocimientos, experiencias y consejos en el ejercicio de esta carrera.

A mis compañeros de residencia, con quienes compartí momentos de aprendizaje, experiencias y consejos, y con quienes deseo continuar una larga amistad.

Contenido

1. Resumen	7
2. Marco Teórico	7
2.1 Generalidades	7
2.2 Manifestaciones Clínicas y de Laboratorio	8
2.3 Criterios de Clasificación.....	9
2.3.1 Clasificación CAR.....	9
2.3.2 Clasificación SLICC 2012	12
3. Validez de Apariencia y Contenido	13
4. Validez de Criterio y Constructo	14
4.1 Validez de Constructo.....	14
4.2 Validez de Criterio.....	14
5. Planteamiento del Problema	15
6. Justificación.....	15
7. Pregunta de Investigación	16
8. Objetivos.....	16
9. Metodología.....	17
9.1. Diseño del Estudio	17
9.2. Definiciones Operacionales de las Variables.....	17
9.3. Población	21
9.4. Criterios de Selección	21
9.4.1 Fase A: Validez de Constructo.....	21
9.4.2 Fase B: Validación de Criterio.....	22
9.4.3 Aplicación de la Herramienta	22
10. Cálculo del Tamaño de la Muestra	23
11. Análisis Estadístico	24
12. Financiamiento.....	24
13. Recursos Materiales y Humanos.....	24
14. Aspectos éticos	25
15. Resultados.....	32
16. Discusión.....	36

17.	Conclusiones.....	37
18.	Referencias	38
19.	Anexos	41
	ANEXO 1. Examen General de Orina	41
	ANEXO 2. Fundamentos de Nefelometría, Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) y Ensayo Inmunoadsorbente Ligado a Enzima (ELISA).....	41
	ANEXO 3. Prueba Rápida Plasmática Reagína	42
	ANEXO 4. Coombs Directo.....	43

1. Resumen.

El Lupus eritematoso sistémico es un padecimiento poco frecuente en pediatría, por ser una enfermedad multisistémica en la mayoría de los casos no tiene signos o síntomas específicos que permitan hacer un diagnóstico temprano, por lo que se han usado criterios de clasificación como son los del Colegio Americano de Reumatología (CAR) y más recientemente la Clasificación de las Clínicas Internacionales Colaboradoras para el Lupus Sistémico (SLICC) que tienen una mayor sensibilidad. Es necesario evaluar su utilidad en población mexicana con el propósito de realizar diagnósticos más oportunos que repercutan en una mejor atención y pronóstico de nuestros pacientes.

Objetivo: Evaluar la utilidad de la Clasificación SLICC comparada con la clasificación del CAR en pacientes pediátricos con LES que acuden al INP en el periodo de marzo de 2017 a octubre de 2021.

Diseño de estudio: Transversal, Prospectivo, Observacional y Analítico.

Métodos: Se incluirán a todos los pacientes menores de 17 años que acudan a la Consulta Externa y/o Urgencias por sospecha de cualquier enfermedad autoinmune, se utilizarán y evaluarán ambos criterios para determinar su sensibilidad y especificidad en la clasificación de LES.

Análisis estadístico: Se analizará la consistencia de dos observadores para evaluar su grado de acuerdo sobre el instrumento, para las variables cuantitativas, se realizará el cálculo de la media y desviación estándar, o mediana, en caso de no tener distribución normal, para las variables cualitativas se obtendrán frecuencias y proporciones. Posteriormente se calculará la sensibilidad y especificidad para analizar la utilidad de los criterios SLICC.

Cronograma: Sometimiento Comités Investigación y Ética, abril - julio 2017; Fase A, agosto 2017; Fase B, noviembre 2017 – diciembre 2020; Análisis, enero – mayo 2021; término del protocolo, 01 junio 2021.

2. Marco Teórico

2.1 Generalidades

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad heterogénea, episódica que se caracteriza por la producción de múltiples autoanticuerpos especialmente contra el DNA de doble cadena (DNADs) y que clínicamente se manifiesta con una extensa exhibición de autoinmunidad multisistémica.^{1,2} De las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo es la más diversa, debido a que puede afectar

cualquier órgano y mostrar un amplio espectro de manifestaciones clínicas e inmunológicas.³⁻¹⁰

Es un padecimiento poco frecuente con una incidencia de 0.3 a 0.9 por 100 000 niños por año,¹¹ la revisión realizada por Pineles¹² en varios grupos de población encontró una prevalencia de 1.89 a 25.7 por 100,000 niños. Cuando la enfermedad se presenta antes de los 18 años se denomina Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil (LESJ) contribuyendo con el 15-20% de todos los pacientes con LES.¹³

Una de las principales características de la enfermedad es su curso clínico impredecible, con exacerbaciones y remisiones y con variantes importantes en los pacientes; así podemos observar aquéllos con presentación insidiosa, los que tienen una historia crónica intermitente, o los que tienen un evento agudo con desenlace fatal.

2.2 Manifestaciones clínicas y de laboratorio

Es una enfermedad sistémica, y las manifestaciones clínicas estarán relacionadas con el órgano u órganos afectados, se ha visto que al inicio el 40-90% de los niños presentaron síntomas constitucionales (fiebre, fatiga o pérdida de peso), 20-82% afección renal, 20-74% síntomas musculoesqueléticos, 22-74% eritema malar, 15-45% linfadenopatías y 15-74% visceromegalias¹⁴ De manera similar, Ramírez-Gómez, et al.¹⁵ en una cohorte de 230 niños reportaron que las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad son eritema malar (70.4%), fiebre (63.5%), úlceras orales (49.1%), trombocitopenia (25.2%) y anemia hemolítica (16.1%). Sin embargo, los pacientes pueden presentar afección de otros órganos como el sistema nervioso central, corazón, pulmón, hígado, por mencionar algunos.

La alteración de las pruebas de laboratorio dependerá del órgano afectado, pero en general se puede observar anemia por enfermedad crónica, anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, TTP alargado, aumento de enzimas hepáticas, proteinuria, hematuria, presencia de cilindros. Y los específicos para la enfermedad como la presencia de AAN, anti-DNAN, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, y evidencia de consumo de complemento (fracciones C3 y C4).

2.3 Criterios de clasificación

Debido a su afectación multisistémica ésta enfermedad puede presentarse con una gran variedad de manifestaciones clínicas por lo que con frecuencia se le llama la “gran imitadora”; considerando que no existe un síntoma o hallazgo específico para hacer el diagnóstico desde hace varias décadas se han hecho esfuerzos por tener criterios homogéneos y crear una clasificación que permita seleccionar probables pacientes en la práctica clínica, dichos criterios han venido modificándose con el paso de los años para tratar de hacerlos más eficientes y a su vez se han ido adaptando para poder aplicarlos en población pediátrica.

Los primeros criterios de clasificación se publicaron en 1971 y se realizaron en población adulta de EUA y Canadá,^{16,17} posteriormente el CAR (Colegio Americano de Reumatología) los revisó y actualizó en 1982 y 1997¹⁸ y se ha venido utilizando en forma generalizada, pero su uso sistemático ha demostrado algunas carencias y falta de actualización en algunos conceptos por lo que en el pasado se desarrollaron otros métodos de clasificación como los *criterios ponderados de Boston* del 2002¹⁹ y algunos otros de menor importancia. Finalmente y con el objeto de mejorar las limitaciones de estas clasificaciones en el 2012 se publicó la propuesta de clasificación y validación de LES realizada por el SLICC (The systemic Lupus International Collaborating Clinics) en 2 muestras grandes de pacientes realizadas por reumatólogos y dermatólogos expertos.²⁰

A continuación analizaremos brevemente las características y utilidad de ambas clasificaciones:

2.3.1 Clasificación CAR (Colegio Americano de Reumatología)

Los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (CAR), se formularon inicialmente para ayudar a definir a los pacientes con lupus en los protocolos de investigación y permitir una mejor comparación de estos pacientes entre diferentes centros. **(Cuadro I)**

Cuadro I. Criterios de clasificación CAR.

Criterios CAR 1982

Eritema malar

Lupus discoide

Fotosensibilidad

Úlceras en la mucosa oral o nasal

Artritis no erosiva

Nefritis

Proteinuria >0.5g/d, cilindruria

Encefalopatía

Convulsiones, psicosis

Pleuritis ó Pericarditis

Citopenias

Anemia hemolítica (Coombs +) y/o

Leucopenia (<4000) y/o Linfopenia

(<1500) y/o Trombocitopenia (<100,000)

Serología positiva para

Anti-DNA y/o anti-Sm y/o células LE y/o

prueba para sífilis falso positiva

Anticuerpos Antinucleares positivos

Criterios CAR 1997

Eritema malar

Lupus discoide

Fotosensibilidad

Úlceras en la mucosa oral o nasal

Artritis no erosiva

Nefritis

Proteinuria >0.5g/d, cilindruria

Encefalopatía

Convulsiones, psicosis

Pleuritis ó Pericarditis

Citopenias

Anemia hemolítica (Coombs +) y/o

Leucopenia <4000 y/o Linfopenia

<1500 y/o Trombocitopenia <100,000

Serología positiva para

Anti-DNA y/o anti-Sm y/o

1. Anticardiolipinas IgG o IgM ó

2. Anticoagulante lúpico ó

3. Serología para sífilis falso-positiva por al menos 6 meses, confirmada por inmovilización de *Treponema pallidum* ó prueba de absorción fluorescente de anticuerpos para treponema.

Anticuerpos Antinucleares positivos

CAR, Colegio Americano de Reumatología; IgG, Inmunoglobulina G; IgM, Inmunoglobulina M;

LE, Lupus Eritematoso.

Para clasificar a un paciente se requieren al menos cuatro de once criterios del Colegio Americano de Reumatología.²¹ Sin embargo, el diagnóstico es clínico y apoyado por alteraciones de laboratorios específicos y no debiera limitarse únicamente a la presencia de criterios de clasificación aunque con frecuencia así

sucede. Fueron creados inicialmente para su uso en pacientes adultos, pero también se han venido utilizando en niños, en el estudio realizado por Ferraz MB ²² se observó que éstos tenían una sensibilidad del 96% y especificidad del 100% en población pediátrica, sin embargo es el único estudio que existe al respecto donde se incluyeron ciento tres niños con lupus y ciento y un controles, llevado a cabo en una población aparentemente homogénea en Brasil.

Los criterios propuestos por el CAR han sido objeto de múltiples críticas en la literatura, Petri and Magder ²³ resumen claramente las razones por las cuales está justificada una nueva clasificación; en su artículo mencionan que los criterios de clasificación de 1982 están excesivamente sesgados, ya que incluyen cuatro criterios cutáneos mientras que para el resto de los órganos incluso aquéllos severamente afectados como el riñón o el sistema nervioso central sólo cuentan con un criterio; otra de las críticas importantes es que la hipocomplementemia fue excluida de los criterios de 1982, ya que se ha demostrado que es uno de los más específicos para lupus y su exclusión podría disminuir el total de pacientes quienes realmente presentan la enfermedad. Finalmente, se hace notar que la inclusión de la serología para SAF (Síndrome Antifosfolípido) la cual no fue sujeta a validación, puede dar lugar a confusión entre lupus y el SAF, en el mismo sentido, la crítica también menciona a que no se ha evaluado si el método comercial de ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) es apropiado para medir los anticuerpos anti-DNA.

Pons-Estel et al.²⁴ hicieron una comparación de los criterios de clasificación del CAR y de SLICC, en dos cohortes por separado: GLADEL y LUMINA, debido a que no son comparables y encontraron que los criterios de SLICC se desempeñaban mejor que el diagnóstico del médico experimentado, además en las tablas comparativas se pudo observar que 850 pacientes se hubieran diagnosticado al mismo tiempo usando ambos criterios, pero 254 pacientes se hubieran podido diagnosticar antes, ya que cumplirían criterios de SLICC antes que con los del CAR, y finalmente hay que mencionar también que 295 pacientes cumplieron los criterios de SLICC más tardíamente que los de CAR.

2.3.2 Clasificación SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics)

Las Clínicas Internacionales Colaboradoras para el Lupus Sistémico (SLICC), decidieron revisar los criterios de clasificación debido a la intranquilidad que causaban algunos de estos, (como los ya mencionados anteriormente); en el artículo del año 2012 en el que publicaron sus Criterios de Clasificación hacen mención de la inquietud existente acerca de los criterios vigentes al momento, entre ellos la posibilidad de que se dupliquen términos altamente correlacionados como el eritema malar y la fotosensibilidad, así como la falta de inclusión de muchas otras manifestaciones cutáneas, neurológicas y la necesidad de usar nuevos estándares para la cuantificación de la proteinuria; con respecto a los criterios inmunológicos, mencionaron la omisión del complemento bajo y la posibilidad de incluir nueva información de los anticuerpos antifosfolípido. Los criterios que propone SLICC derivan de algunos de los criterios del CAR y fueron obtenidos y evaluados mediante el uso de la técnica estadística de árboles de clasificación y regresión no paramétrica, conocida como Recursive Partitioning.

Para poder clasificar a un paciente con LES con los nuevos criterios de SLICC, se requiere que al menos el paciente cumpla con cuatro criterios, pero a diferencia de las clasificaciones anteriores, aquí es requisito que se tenga al menos un criterio clínico, y uno de los criterios inmunológicos. **(Cuadro II)** Estos nuevos criterios de clasificación de SLICC, tienen una Sensibilidad de 97% y Especificidad de 84%. ²

Cuadro II. Criterios de clasificación SLICC.

Criterios Clínicos:

- 1. Lupus Cutáneo Agudo**
 - a. Eritema malar Lupus buloso
 - b. Variante de lupus de la necrólisis tóxica epidérmica:
 - c. Fotosensibilidad ó Lupus Cutáneo Subagudo
- 2. Lupus Cutáneo Crónico**
 - a. Clásico eritema discoide
 - b. Lupus hipertrófico (verrucoso)
 - c. Paniculitis (lupus profundo)
 - d. Afección de mucosas
 - e. Chilblains lupus, o Perniosis Lúpica
 - f. Lupus Discoide o sobreposición con liquen plano
- 3. Úlceras orales**

4. Alopecia no cicatrizal

5. Sinovitis

6. Serositis

7. Renal

Proporción de Proteína urinaria sobre creatinina (o proteinuria de 24hrs) ó cilindros eritrocitarios

8. Neurológico

- a. Crisis convulsivas
- b. Psicosis
- c. Mononeuritis múltiple
- d. Mielitis
- e. Neuropatía craneal o periférica
- f. Estado agudo confusional

9. Anemia Hemolítica:

10. Leucopenia (<4000/mm³ por lo menos en una ocasión)

ó Linfopenia (<1000/mm³ por lo menos en una ocasión)

11. Trombocitopenia (<100,000/mm³ por lo menos en una ocasión)

Criterios Inmunológicos:

- 1. Niveles de AAN por arriba del valor de referencia del laboratorio**
- 2. Niveles de Anti-DNAc por arriba del rango de referencia del laboratorio**
- 3. Anti Sm: presencia del anticuerpo contra el antígeno nuclear Sm**
- 4. Positividad de anticuerpos Antifosfolípidos determinado por cualquiera de los siguientes.**
 - a. Resultado positivo para anticoagulante lúpico
 - b. Resultado falso positivo para la prueba plasmática rápida de Reagina
 - c. Título medio o alto de niveles de anticuerpos anticardiolipinas (IgA, IgM, IgG)
 - d. Resultado de la prueba positiva para anti B2GP1 (IgA, IgG o IgM)
- 5. Complemento Bajo**
 - a. C3 bajo
 - b. C4 bajo
 - c. CH50 bajo
- 6. Prueba directa de Coombs en ausencia de anemia hemolítica**

3. Validez de Apariencia y Contenido

Se realizó una reunión en Suecia en la que expertos en cada órgano afectado por LES dio una presentación formal, se revisaron los criterios de clasificación del CAR de 1997 y otras clasificaciones para ese órgano. La lista de variables se refinó posteriormente en otra reunión del grupo SLICC en Florida en octubre del 2003.²⁰ A cada uno de los centros que participó en el estudio se le pidió someter los datos de 10 a 12 pacientes consecutivos con diagnóstico clínico de LES y de 12 a 15 controles consecutivos.

4. Validez de Criterio y Constructo

La información con respecto a cada paciente fue resumida en una narrativa estandarizada y fueron enviadas a 32 reumatólogos del grupo SLICC, estos expertos clasificaron a los pacientes como que tenían LES o no tenían LES. Si el 80% de los reumatólogos acordaban en la clasificación, ese diagnóstico era considerado, diagnóstico de “consenso”.

4.1 Validez de Constructo

La validez de constructo que hizo Petri et al, se llevó a cabo con la información de cada paciente, fue resumida de manera estandarizada y fue enviada a 32 reumatólogos del grupo SLICC, éstos expertos no estaban al tanto de los diagnósticos de los pacientes que se sometieron, la tarea inicial fue determinar si dichos pacientes tenían o no LES.

4.2. Validez de Criterio

En la fase de derivación, se sometió la información de 716 pacientes de 25 sitios diferentes. Los datos de los 716 casos fueron revisados por 26 a 32 médicos. Para 262 (36.6%) de los 716 escenarios, $\geq 80\%$ de los médicos clasificaron al paciente como que tenía LES, para 354 (49.4%) de los escenarios, $\geq 80\%$ de los médicos clasificaron a los pacientes como que no tenían LES. Por lo tanto, había $\geq 80\%$ de acuerdo para 616 (86%) de los escenarios con respecto al diagnóstico de LES. El consenso de diagnóstico se alcanzó para 702 (98%) de los 716 escenarios de pacientes sometidos al estudio. Se escogieron 18 variables asociadas con el diagnóstico de LES las cuales fueron identificadas e inicialmente consideradas. Estos criterios fueron divididos en dos categorías “clínica” e “inmunológica”, basados en el juicio del subcomité de SLICC.

Petri en su estudio hizo la validez de criterio tomando en cuenta el desempeño de los criterios propuestos de SLICC comparados con los del CAR, estos mostraron, sensibilidad del 94 vs 86 ($p < 0.0001$), especificidad del 92 vs 93 ($p < 0.39$) y casos mal clasificados 49 vs 70 ($p < 0.0082$), respectivamente. Cabe señalar que la utilidad total de la prueba, es decir de la clasificación de SLICC es del 80%, por lo tanto es una prueba muy útil. *“Los criterios de clasificación de SLICC proveen unos criterios de*

clasificación alternativos para uso en el cuidado clínico y de investigación en lupus. Los criterios de clasificación de SLICC validados han ganado en validez de apariencia comparados con los criterios revisados del Colegio Americano de Reumatología y son más consistentes con conceptos avanzados de la patogénesis del LES.”

Cabe señalar que no se especifican las características de la población en la cual se ha llevado a cabo la validación de esta nueva propuesta de clasificación, por un lado, se sabe que la población en los Estados Unidos de América es una población heterogénea que no representa a la nuestra, y por otro lado, debe hacerse mención, que es un instrumento generado en otro idioma, y que la barrera del idioma debe tomarse en cuenta, sin embargo, resulta importante concluir que tanto los médicos como nuestros pacientes se podrían ver beneficiados con la transculturización del instrumento.

5. Planteamiento del Problema

Si bien es conocido que desde el 2012 existe otra clasificación para los pacientes con lupus eritematoso sistémico, de la que se ha reportado que presenta mayor sensibilidad en comparación a la clasificación del CAR. Nuestro país tiene una gran variabilidad étnica con diferentes grupos etarios por lo que se requiere conocer en nuestra población la utilidad de ambos criterios de clasificación. El lupus eritematoso sistémico juvenil es una enfermedad grave que tiene impacto tanto en la morbilidad como en la mortalidad a largo plazo, pero su identificación temprana y tratamiento oportuno mejora las condiciones clínicas del paciente. Actualmente se sabe que con el uso de los criterios de clasificación del CAR puede existir un retraso en el diagnóstico con un promedio de hasta 8 meses, tiempo muy importante que es un factor determinante en el pronóstico del paciente.

6. Justificación

El personal que atiende las enfermedades autoinmunes en pediatría, basa el diagnóstico de LES en los criterios del CAR a pesar de que no están validados para pediatría; desde el 2012 se propuso la clasificación SLICC en la cual se separaron los criterios clínicos de los inmunológicos y se agregaron otros estudios de

autoinmunidad, modificando el criterio cutáneo y neurológico con lo cual se elevó su sensibilidad al 97%.

Este estudio que corresponde a la segunda fase del protocolo (018/2018), permitirá identificar de entre los pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune, quienes cumplen con los criterios de clasificación tanto de SLICC como CAR, es decir, podremos obtener la frecuencia de presentación de estos criterios en los niños estudiados, para que en fases posteriores pueda estimarse la utilidad de ambas herramientas, considerar los criterios más útiles y adaptarla a nuestra población mexicana.

7. Pregunta de Investigación

1. ¿Cuál es la frecuencia de presentación de los criterios de clasificación de SLICC y de los criterios de CAR en niños con sospecha de enfermedad autoinmune que acuden al INP en el periodo 2017 - 2020?

8. Objetivos

Objetivo general.

Determinar la frecuencia de presentación de los criterios de clasificación SLICC y de los criterios de clasificación del CAR en pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad autoinmune que acuden al INP en el periodo de 2017 a 2020.

Objetivos específicos.

- Analizar la utilidad de los criterios de clasificación SLICC en comparación con los criterios del CAR en los pacientes pediátricos con LES que acuden al INP.
- Determinar la frecuencia de manifestaciones clínicas como nefritis lúpica, serositis, artritis, manifestaciones cutáneas/ Hematológicas en pacientes con diagnóstico de LES.
- Identificar la frecuencia de positividad de los criterios inmunológicos en pacientes con LES.

Objetivos Secundarios.

- Conocer el total de pacientes que se presentaron con sospecha de enfermedad autoinmune en el INP.

9. Metodología

9.1 Diseño del estudio

Es un diseño: Transversal, Prospectivo, Observacional y Analítico.

9.2 Cuadro III. Definición de las variables

Nombre	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	calendario	Años
Sexo	Diferenciación de cada individuo de acuerdo a su naturaleza biológica (hombre o mujer) y su rol sexual.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física	1: M 0:F
Diagnóstico	Enfermedad de base del paciente	Cualitativa Nominal Politómica	Exploración física y auxiliares Diagnóstico: BH, EGO, proteinuria, anticuerpos, complemento Coombs	0= Sano 1= LES 2= AIJ 4= Vasculitis Sistémica 5=Kawasaki 6=PHS
Eritema malar	erupción cutánea que se caracteriza por la presencia de un eritema fijo sobre las mejillas y el puente nasal, puede ser plano o elevado	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física	Ausente/ Presente
Lupus Discoide	Lesiones en forma de disco, placas eritematosas de varios tamaños	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física	Ausente/ Presente
Fotosensibilidad	erupción macular o eritematosa difusa que ocurre en la zonas expuestas al sol	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física	Ausente/ Presente
Úlceras mucosas	La mucosa oral, el paladar duro y el borde bermellón	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física	Ausente/ Presente

	son las localizaciones más comunes			
Artritis no erosiva	Más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física	Ausente/ Presente
Nefritis	Proteinuria >0.5g/d, o cilindros eritrocitarios, o granulares	Cualitativa Nominal Dicotómica	EGO y/o Recolección orina 24hrs	Ausente/ Presente
Encefalopatía	Crisis Convulsivas, o Psicosis	Cualitativa Nominal Dicotómica	EF y EEG	Ausente/ Presente
Serositis	Derrame pericárdico o pleural	Cualitativa Nominal Dicotómica	EF, Rx de tórax y/o Eco-cardiograma	Ausente/ Presente
Citopenias	Anemia hemolítica (Coombs +) y/o Leucopenia (<4000) y/o Linfopenia (<1500) y/o Trombocitopenia (<100,000)	Cualitativa Nominal Dicotómica	BH y Coombs	Ausente/ Presente
anti-DNA	anticuerpos anti-DNA	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Positivo/ Negativo
anti-Sm	anticuerpos anti-Sm	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Positivo/ Negativo
Anticardiolipinas	anticuerpos anti-Cardiolipinas IgA, IgM, IgG	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Positivo/ Negativo
aB2GP1	anticuerpos anti-B2 Glicoproteína 1 IgA, IgM, IgG	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Positivo/ Negativo
AL	Anticoagulante lúpico	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Positivo/ Negativo
Serología para sífilis falso positivo	Serología para sífilis falso-positiva por al menos 6 meses, confirmada por inmovilización de <i>Treponema pallidum</i> ó prueba de absorción fluorescente de anticuerpos para treponema	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Positivo/ Negativo
ANA	anticuerpos anti-nucleares	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Positivo/ Negativo
Lupus Cutáneo Agudo	Eritema malar, Lupus buloso, Variante de	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física	Ausente/ Presente

	necrólisis tóxica epidérmica, maculopapular, fotosensibilidad			
Lupus Cutáneo Crónico	Lupus discoide, paniculitis, Lupus hipertrófico, Lupus tumidus, Chilblains o Perniosis Lúpica, Lupus Discoide o sobreposición con liquen plano	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física/ Biopsia	Ausente/ Presente
Úlceras orales	Discoides, eritematosas y úlceras, pueden coexistir.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física	Ausente/ Presente
Alopecia no cicatrizal	Adelgazamiento difuso o fragilidad con cabellos visiblemente rotos	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física	Ausente/ Presente
Sinovitis	Inflamación, derrame o dolor en 2 o más articulaciones, con al menos 30 min de rigidez matutina	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física	Ausente/ Presente
Serositis	Dolor típico pleural >1 día, ó derrame pleural o frote pericárdico o derrame pericárdico	Cualitativa Nominal Dicotómica	EF, Rx de tórax y/o Eco	Ausente/ Presente
Renal	UPr:Cr ó Proteinuria 24hrs mayor de 500mg/24hrs ó cilindros eritrocitarios	Cualitativa Nominal Dicotómica	EGO + Cr sérica Recolección de orina de 24hrs	Ausente/ Presente
Neurológico	-Crisis convulsivas -Psicosis -Mielitis -Neuropatía craneal o periférica -Estado agudo confusional	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física EEG IRM Potencia-les	Ausente/ Presente
Anemia hemolítica	Anemia normocítica normocrómica, o descenso >1 gramo de hemoglobina, con reticulocitosis corregida de 5%, acompañada de elevación de DHL y bilirrubina indirecta.	Cualitativa Nominal Dicotómica	BH Reticulocitos DHL Bilirrubina indirecta	Ausente/ Presente

Leucopenia	Leucopenia (<4000/mm ³ por lo menos en una ocasión) Linfopenia (<1000/mm ³ por lo menos en una ocasión)	Cualitativa Nominal Dicotómica	Biometría hemática con autoanalizador	Ausente/ Presente
Trombocitopenia	Trombocitopenia (<100,000/mm ³ por lo menos en una ocasión)	Cualitativa Nominal Dicotómica	Biometría hemática con autoanalizador	Ausente/ Presente
ANA	Anticuerpos antinucleares	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Ausente/ Presente
anti-DNA	Anticuerpos anti DNA de doble cadena	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Ausente/ Presente
anti-Sm	Anticuerpos anti-Smith	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Ausente/ Presente
Anti-Fosfolípidos	Anticoagulante lúpico Resultado falso positivo para la prueba rápida de reagina Anticuerpos anticardiolipinas IgA, IgM, IgG Anticuerpos anti-B2glicoproteína1 IgA, IgM, IgG	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Ausente/ Presente
Complemento bajo	C3, C4 o CH50	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Ausente/ Presente
Coombs	Prueba directa positiva en ausencia de anemia hemolítica	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Ausente/ Presente

Para el CAR se considera que un paciente se puede clasificar con LES con al menos 4 de los 11 criterios. Para SLICC se requieren igualmente 4 criterios, pero al menos debe tener un clínico (lupus cutáneo agudo, lupus cutáneo crónico, úlceras orales, alopecia no cicatrizal, sinovitis, serositis, renal, neurológico, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia) y un inmunológico (ANA, anti-DNA, Anti-Sm, Anticuerpos antifosfolípidos, Complemento bajo y prueba de Coombs positiva).

9.3 Población

Población Objetivo: pacientes pediátricos con una enfermedad autoinmune que acudan al Servicio de Consulta Externa y/o Urgencias a un Hospital de Tercer Nivel de Atención en México.

Población Elegible: pacientes pediátricos con sospecha de LES que acudan al Servicio de Consulta Externa y/o Urgencias del INP en el período comprendido de junio de 2018 a octubre de 2021

9.4 Criterios de Selección

9.4.1. Validez de Constructo:

Fase A:

Diez expertos que tengan que ver con las áreas pediátricas de Inmunología, Reumatología, Alergia, Cardiología, Dermatología, Gastroenterología, Urgencias y Nefrología, serán convocados a una primera reunión para la invitación a participar en el protocolo, posteriormente una reunión subsecuente informativa.

Fase B:

Inclusión:

- Todos los pacientes de cualquier sexo que acudan a la Consulta Externa y/o Urgencias por sospecha de enfermedad autoinmune
- Menores de 18 años
- Que acepten participar en el estudio y firmen el Consentimiento/Asentimiento informado.
- Que no estén recibiendo tratamiento inmunosupresor

Exclusión:

- Que tenga resultados de laboratorio incompletos, por falta de reactivos y que éstos no puedan repetirse en el lapso de 6 semanas
- Embarazo clínicamente diagnosticado

- Lupus Neonatal
- Diagnóstico de TB, con o sin tratamiento
- Neoplasias/Síndromes linfoproliferativos
- Inmunodeficiencias primarias

Este estudio representa la primera fase del estudio (018/2018), y se realizarán las siguientes fases:

9.4.2 Fase B: Validación de Criterio

- i. En esta fase, se estandarizará a dos observadores (ALRL y FERL) mediante una sesión informativa de los criterios que mide la herramienta
- ii. Se elegirá una muestra piloto de 10 sujetos pediátricos con alguna enfermedad autoinmune para medir la consistencia de los observadores, a través del índice de consistencia κ .

9.4.3 Fase B: Aplicación de la Herramienta

En ésta etapa se aplicará tanto la herramienta SLICC, como los criterios de clasificación del CAR, a todos los pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune que acudan a los Servicios Consulta Externa y/o Urgencias del INP y que cumplan con los criterios de selección, para lo cual se llevará a cabo de la siguiente manera:

- a) Firma de consentimiento y/o asentimiento
- b) Aplicación de ambos instrumentos (SLICC, CAR)
- c) Se obtendrán las muestras de laboratorio (citometría hemática, creatinina sérica, anticuerpos, complemento, prueba de Coombs). La información será colectada en una hoja de captación de datos, y posteriormente se vaciará a una hoja electrónica de Excel.
- d) Para el análisis de esta información se llevará a cabo con el programa estadístico STATA 14.1

10. Cálculo del Tamaño de la Muestra

Se calculará el tamaño de la muestra basados en el artículo de Petri, et al., (Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64:2677–86), en el cual se propusieron y validaron los Criterios e Clasificación que son los que se están analizando en el presente estudio.

10.1 Para Sensibilidad

$$N = \frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{[\pi_1(1 - \pi_1)]} + Z_{1-\beta}\sqrt{[\pi_2(1 - \pi_2)]}]^2}{\delta^2}$$

En donde la sensibilidad del instrumento CAR es del 83%, la de SLICC del 97%, δ de 0.14; $Z_{1-\alpha/2}$ para α de 0.05 = 1.96; $Z_{1-\beta}$ para β de 0.8 = 0.84;

$$N = \frac{[1.96\sqrt{[0.83(1 - 0.83)]} + 0.84\sqrt{[0.97(1 - 0.97)]}]^2}{0.0196}$$

$$N = 0.757835/0.0196$$

$$N = 38 + 20\% = 42$$

10.2 Para Especificidad

$$N = \frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{[\pi_1(1 - \pi_1)]} + Z_{1-\beta}\sqrt{[\pi_2(1 - \pi_2)]}]^2}{\delta^2}$$

En donde la especificidad del instrumento CAR es del 96%, la de SLICC del 84%, δ de 0.12; $Z_{1-\alpha/2}$ para α de 0.05 = 1.96; $Z_{1-\beta}$ para β de 0.8 = 0.84;

$$N = \frac{[1.96\sqrt{[0.96(1 - 0.96)]} + 0.84\sqrt{[0.84(1 - 0.84)]}]^2}{0.0144}$$

$$N = 0.4969 / 0.0144$$

$$N = 35 + 20\% = 39$$

El tamaño de la muestra que se obtendrá para este estudio, será de 42 pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune.

11. Análisis Estadístico

Se analizará la consistencia de los dos observadores a través del índice de concordancia kappa.

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para establecer el tipo de distribución de cada variable; para variables cuantitativas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar. Para las variables cualitativas se obtendrán frecuencias y proporciones.

12. Financiamiento

Al formar parte del abordaje habitual de las enfermedades autoinmunes, éste protocolo no requiere la toma de estudios adicionales por lo que no se requiere de estudios nuevos o diferentes a los habituales, por lo que no generará gastos extras a los habitualmente realizados a los pacientes con estas patologías, por lo que los costos correrán a cargo del Instituto Nacional de Pediatría.

13. Recursos Materiales y Humanos

a) Impresora, papel, tinta y bolígrafos para imprimir tanto la herramienta como las hojas de captación de datos, y su llenado.

b) Recursos humanos.

Investigador principal, encargado de la planeación y diseño, presentará el protocolo a los Comités del Instituto, encargado de convocar a los especialistas y organizarlos para realizar la validez de constructo y apariencia. Coordinará y/o la aplicará junto con los investigadores asociados la herramienta, verificará el vaciado de los datos y los analizará. Por último se encargará de presentar los informes requeridos, y la publicación de los resultados.

Investigadores asociados, se encargarán de aplicar la herramienta, recolectar los datos y ayudarán en el análisis de los datos. Contribuirán también a la preparación de los informes y la publicación.

Investigador asociado, encargado de la planeación, diseño del protocolo y análisis estadístico del proyecto.

Personal de laboratorio, procesarán y validarán los resultados de las muestras.

Un residente que realizará la captación de los datos a una base de datos electrónica, ayudará al análisis de los datos.

14. Aspectos éticos

De acuerdo a la Ley General de Salud, al reglamento de la ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la declaración de Helsinki, donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad, este protocolo se llevará a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto por la integridad física de los pacientes, para ello se implementarán las mecanismos de seguridad debido a la maniobras que se realizarán para la obtención de las muestras; por el tipo de población que se estudiará (pacientes pediátricos), y por las posibles complicaciones que pueden obtenerse con dicha maniobra

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Informará a los padres o tutores de los pacientes sobre la maniobra a realizar, con el objeto de obtener el Aviso de Privacidad
2. Comunicará al comité de investigación y al jefe del servicio cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada.
3. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 5 años.
4. Se realizará un volcado riguroso de toda la información en la hoja de recolección de datos.

5. Se pondrá a disposición al comité de investigación, y del jefe de servicio toda la información que le sea requerida para el seguimiento de los pacientes.
6. Asegurará la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes incorporados al mismo.
7. Se presentará un informe final al comité de investigación y al jefe del servicio de dicho estudio, con resultados preliminares cada 6 meses, para que conozcan los avances del estudio.

En éste estudio se aplicará el abordaje convencional para la clasificación de pacientes con LESJ, no se requerirá de recursos extras, ni estudios adicionales a los habituales, sin embargo al ser una investigación realizada en seres humanos, se solicitará a los pacientes y su padre, madre o tutor la firma de Consentimiento y/o Asentimiento informado.

11.1 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha:

Hoja 1/3

Protocolo de Investigación 018/2018: Comparación de la Utilidad y Estimación de Costos de los Criterios de Clasificación de las Clínicas Colaboradoras Internacionales para el Lupus Sistémico (SLICC) vs. los Criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR)

Se les invita a participar en un estudio de investigación. Es necesario que usted y su hijo decidan si participarán o no en el estudio. Lea cuidadosamente este formato y pregunte al médico del estudio cualquier duda.

¿Para qué se efectúa este estudio?

Para encontrar cuál de las dos clasificaciones que existen, la del Colegio Americano de Reumatología (CAR) o las de las Clínicas Colaboradoras (SLICC) funciona mejor y cuesta menos dinero para hacer diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, en los pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune

¿En qué consiste el estudio?

Consiste en que nos permita hacer uso de la información contenida en el expediente y de los resultados de laboratorio o gabinete que le pidan a su niño, dentro del estudio de su enfermedad.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Todos los pacientes que tengan sospecha de una enfermedad autoinmune, que es cuando el sistema de defensas ataca a su propio cuerpo.

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

Los pacientes que estén recibiendo medicamentos como esteroides o inmunosupresores, los pacientes con enfermedades genéticas, o infecciosas como tuberculosis.

¿Qué se me pedirá (se le pedirá a su hijo) que haga?

Que durante la cita en la que le digamos que tenemos sospecha de que su niño tenga una enfermedad autoinmune, le solicitemos los laboratorios y exámenes para llegar al diagnóstico de su enfermedad, y nos permita usar la información que se obtenga en el expediente y de los laboratorios o estudios.

¿Qué beneficio puedo (mi hijo puede) esperar?

Ninguno directamente. Sin embargo su participación puede ayudar a mejorar la manera en la que se hace diagnóstico de lupus a los pacientes que lleguen al Instituto.

¿Qué efectos indeseables pueden pasarme (pasarle a mi hijo) al participar en el estudio?

Este estudio no tiene ningún efecto indeseable, sólo se le pedirá que conteste algunas preguntas y el resto de información se obtendrá del expediente, como los resultados de laboratorio o las valoraciones por otros Servicios.

Hoja 2/3

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

A la Dra. Ana Luisa Rodríguez Lozano. Tel. 1084 0900 ext 1579.

Si tiene dudas con respecto a los derechos que tiene su hijo como paciente del Instituto, puede llamar al Presidente del Comité de Ética, Dr. Alberto Olaya al teléfono 10840900 extensión 1581

¿Quién pagará el costo del estudio?

El costo de los análisis y estudios de laboratorio, así como las consultas serán pagadas por la persona a cargo del paciente. Debido a que este protocolo no requiere estudios adicionales a los que se realizan habitualmente a los niños con sospecha de enfermedad autoinmune.

¿Puedo negarme (mi hijo puede negarse) a participar en este estudio?

La participación es voluntaria, Usted y su hijo pueden decidir no participar, sin que eso tenga ninguna repercusión para el paciente

¿Quiénes van tener información de mis datos (de mi hijo)?

Sólo los investigadores tendrán acceso a la información derivada del estudio, toda esta información será confidencial, y los resultados publicados no incluirán ninguna información que identifique a los pacientes.

¿Qué se va a hacer con las muestras biológicas y los estudios de imágenes?

Las muestras de sangre se desechan en el laboratorio, los resultados de laboratorio y los estudios de radiología pertenecen al expediente clínico, y todos esos resultados serán utilizados de forma confidencial, no se compartirán los resultados con ninguna persona fuera del estudio y de su médico.

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

Si usted así lo requiere al final de estudio, cuando se haga el análisis de los datos se le puede proporcionar información de los resultados.

Al firmar a continuación, acepto que:

- He leído este formato de consentimiento.
- He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas.
- Entiendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria.
- Acepto que mi hijo(a) participe en el estudio
- Puedo elegir que mi hijo(a) no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento, comunicándolo al Doctor del estudio.

Nombre del paciente

Nombre y firma del Padre, Madre o Tutor

Fecha

Nombre y firma de la persona que conduce
revisión del Consentimiento

Fecha

la

Nombre y firma de Testigo

Fecha

Dirección _____

Relación que tiene con el voluntario _____

Nombre y firma de Testigo

Fecha

Dirección _____

Relación que tiene con el voluntario _____

Recibí copia de este consentimiento

Nombre y firma

Fecha

11.2 CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Fecha:

Hoja 1/2

Protocolo de Investigación 018/2018: Comparación de la Utilidad y Estimación de Costos de los Criterios de Clasificación de las Clínicas Colaboradoras Internacionales para el Lupus Sistémico (SLICC) vs. los Criterios del Colegio Americano de Reumatología (CAR)

Se te invita a participar en un estudio de investigación. Es necesario que tus papás y tú decidan si participarás o no en el estudio. Lee con cuidado este formato y después pregúntale al médico del estudio cualquier duda.

¿Para qué se efectúa este estudio?

Para saber cuál de las dos clasificaciones que existen, la del Colegio Americano de Reumatología (CAR) o las de las Clínicas Colaboradoras (SLICC) funciona mejor y cuesta menos dinero para hacer diagnóstico de lupus, en niños con sospecha de enfermedad autoinmune

¿Cómo voy a participar? ¿Qué se me pedirá que haga?

Que si tenemos sospecha de que tienes una enfermedad autoinmune (cuando algunas de tus células atacan a alguno o varios de tus órganos), aceptes que te pidamos algunos laboratorios y exámenes para encontrar qué enfermedad tienes y nos dejes usar esos resultados para saber cuál clasificación funciona mejor.

¿Qué beneficio puedo esperar?

Ninguno, pero nos vas a ayudar a encontrar cuál es la mejor forma para hacer diagnóstico de la enfermedad llamada lupus.

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

A la Dra. Ana Luisa Rodríguez Lozano. Tel. 1084 0900 ext 1337 y 1579. Si tiene dudas con respecto a los derechos de los pacientes, puedes llamar al Presidente del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría, Dr. Alberto Olaya al teléfono 10840900 extensión 1581.

¿Puedo negarme a participar en este estudio?

Tu participación es voluntaria, sólo si tú quieres participar, sino no tiene ninguna consecuencia para ti o para la forma en que te tratamos en el Instituto.

¿Quiénes van tener información de mis datos?

Sólo los investigadores del estudio, toda esta información será confidencial (secreta), y los resultados publicados no incluirán ninguna información que te identifique.

¿Qué se va a hacer con las muestras de sangre y los estudios de imágenes?

Las muestras de sangre se desechan en el laboratorio, los resultados de sangre o de rayos X son parte del expediente, nadie más que tus médicos, o los investigadores pueden conocer los resultados.

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

Al final del estudio, puedes solicitar información de los resultados.

Al firmar a continuación, acepto que:

- He leído este formato de consentimiento.
- He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas.
- Entiendo que mi participación es voluntaria.
- Acepto participar en el estudio
- Puedo elegir no participar en el estudio o abandonarlo en cualquier momento, comunicándolo al Doctor del estudio.

Nombre del paciente

Nombre y firma de la persona que conduce
la revisión del Consentimiento

Fecha

Nombre y firma de Testigo
Dirección _____

Fecha

Relación que tiene con el voluntario _____

Nombre y firma de Testigo

Fecha

Dirección _____

Relación que tiene con el voluntario _____

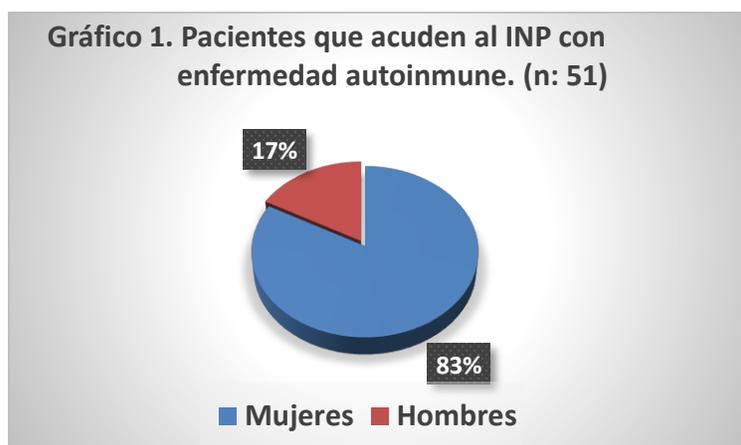
Recibí copia de este consentimiento

Nombre y firma

Fecha

15. Resultados

Se incluyeron 51 pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune que acudieron al Servicio de Consulta Externa del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido entre los meses de junio del 2018 a octubre del 2020, pertenecen al género femenino 42 (83%) y al género masculino 9 (17%), con una mediana de edad de 13.5 años (mínimo 3.2 – máximo 17.5) y una relación mujer : hombre de 4.6 :1. **(Gráfico 1).**



Para el diagnóstico de LES se utilizó el criterio de los expertos, y se emplearon ambas clasificaciones, SLICC y CAR para el estudio de prueba diagnóstica. Para CAR se requiere un valor ≥ 4 puntos y para SLICC se requieren ≥ 4 puntos pero cuando menos uno de los 4 debe ser clínico y otro inmunológico. Con base en estos criterios se clasificó con LES a 19 pacientes (37%) y 32 pacientes (63%) no cumplieron los criterios. **(Gráfico 2)**



En cuanto a la frecuencia de manifestaciones clínicas específicas encontradas en los 19 pacientes con diagnóstico de LES observamos que los signos y síntomas cutáneos agudos son los más frecuentes en ambas clasificaciones así encontramos en la clasificación CAR que el eritema malar y la fotosensibilidad se presentaron en 10 pacientes, para SLICC presentaron lupus cutáneo agudo 11 pacientes y 1 presentó lupus cutáneo crónico. Las manifestaciones articulares se encontraron en 12 pacientes de la clasificación CAR y en 9 de la clasificación SLICC.

La nefritis se encontró en 10 pacientes de ambas clasificaciones, las lesiones en mucosas se presentaron en 7 pacientes de la clasificación CAR y en 6 de SLICC. La alopecia se presentó en 6 pacientes y la serositis se presentó en 3 pacientes de ambas clasificaciones. Las citopenias estuvieron presentes en 16 pacientes de la clasificación CAR y en la SLICC, con linfopenia en 15 pacientes, leucopenia y trombocitopenia en 5 pacientes. En cuanto a los criterios serológicos estuvieron presentes en la clasificación CAR en 18 pacientes, los ANA fueron positivos en 18 pacientes de ambas clasificaciones, para clasificación SLICC la hipocomplementemia se presentó en 13 pacientes, 7 con anemia hemolítica y prueba de COOMBS positiva en 12 pacientes. **(Cuadro IV)**

Cuadro IV. Frecuencia de criterios CAR y SLICC en pacientes con LES

Criterios CAR	No	%	Criterios SLICC	No	%
Eritema malar	10	53	Lupus cutáneo agudo	11	58
Lupus discoide	0	0	Lupus cutáneo crónico	1	5
Fotosensibilidad	10	53	Ulceras orales	6	32
Ulceras mucosas	7	37	Alopecia	6	32
Artritis	12	62	Sinovitis	9	48
Nefritis	10	53	Serositis	3	16
Encefalopatía	1	5	Renal	10	53
Serositis	3	16	Neurológico	2	10
Citopenias	16	85	Leucopenia	5	26
Serológicos	18	95	Linfopenia	15	81
ANA	18	95	Trombocitopenia	5	26
			ANA	18	100
			COOMBS	12	70
			Anemia hemolítica	7	37
			Hipocomplementemia	13	72

Del total de pacientes estudiados con diagnóstico de LES con base en los criterios CAR y SLICC se encontró que los criterios CAR presentan una sensibilidad del 82% y una especificidad del 96%, los criterios SLICC demuestran una sensibilidad del 100% y una especificidad del 93%. **(Cuadro V).**

Cuadro V. Sensibilidad y especificidad de criterios CAR y SLICC en pacientes con LES

Criterios	Sensibilidad	Especificidad
CAR	82%	96%
SLICC	100%	93%

El diagnóstico final confirmado en los 51 pacientes estudiados fueron: LES en 19 (37.2 %), Vasculitis por IgA (Púrpura de Henoch-Schönein) en 9 (17.6%), Artritis Idiopática Juvenil en 5 (9.8%), Glomerulonefritis, Tiroiditis y Encefalitis Anti- NMDA en 2 pacientes cada una (3.9%), y 1 paciente (2%) en los siguientes padecimientos: Disautonomías, Dermatomiositis juvenil, Infección por virus Epstein Barr, Miositis inflamatoria, Neuromielitis, Neuropatía de fibras pequeñas, Enfermedad de Behçet, Púrpura autoinmune, Rinitis alérgica y asma, Trastorno somatomorfo y urticaria crónica. **(Cuadro VI).**

Cuadro VI. Diagnósticos confirmados en 51 pacientes estudiados

Diagnósticos confirmados	Frecuencia.	Porcentaje.	Porcentaje Válido.
LES	19	37.2	37.2
Purpura Henoch	9	17.6	17.6
AII	5	9.8	9.8
Glomerulonefritis	2	3.9	3.9
Tiroiditis	2	3.9	3.9
Encefalitis Anti NMDA.	2	3.9	3.9
Disautonomías.	1	2.0	2.0
Dermatomiositis Juvenil.	1	2.0	2.0
Inf. Virus Epstein Barr.	1	2.0	2.0
Miositis Postinflamatoria.	1	2.0	2.0
Neuromielitis.	1	2.0	2.0
Neuropatía fibras pequeñas.	1	2.0	2.0
Probable Behçet.	1	2.0	2.0
PTI.	1	2.0	2.0
Rinitis Alérgica+ Asma.	1	2.0	2.0
Trastorno Somatomorfo.	1	2.0	2.0
Urticaria Crónica.	1	2.0	2.0
Total.	51	100	100

Finalmente se llevó a cabo un análisis de variables específicas para criterios SLICC como son determinación de proteinuria, hemoglobina sérica y plaquetas tanto en pacientes con y sin LES encontrando los siguientes resultados: **(Cuadro VII)**.

Cuadro VII. Valores de proteinuria, hemoglobina y plaquetas SLICC.

Criterio	Lupus por los expertos	Mediana
Proteinuria	LES	0.9 g/día (Mínima 0 – Máxima 6.6)
	No LES	0 g/día (Mínima 0 – Máxima 1.7)
Hemoglobina	LES	10.1 mg/dL (Mínima 5.4 – Máxima 14.5)
	No LES	13.4 mg/dL (Mínima 9.2 – Máxima 16.5)
Plaquetas	LES	214,000 mm ³ (Mínima 6,000 – Máxima 405,000)
	No LES	324,034 mm ³ (Mínima 3900 – Máxima 700,000)

16. Discusión de resultados

Los resultados analizados corresponden a la fase B de un protocolo cuyo objetivo es investigar y conocer la utilidad de las clasificaciones CAR y SLICC para diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y su aplicación en población pediátrica.

Del total de pacientes incluidos en nuestro estudio que presentaron criterios para diagnóstico de LES encontramos una relación de 4.2 : 1 (mujer: hombre) con una mediana de edad de 13 años, que es similar con lo reportado en la literatura.²⁶

El comparativo para evaluar el desempeño de ambas clasificaciones en el grupo estudiado nos demuestra concordancia de resultados en criterios que son similares, pero en forma general la clasificación de SLICC nos reporta mayor sensibilidad.

Los criterios clínicos CAR mas frecuentes encontrados en los pacientes estudiados con diagnóstico de LES fueron: artritis, fotosensibilidad, eritema malar, úlceras mucosas, serositis y encefalopatía, y para criterios SLICC fueron: sinovitis, lupus cutáneo agudo, alopecia, úlceras orales, serositis, neurológico y lupus cutáneo crónico. La frecuencia de presentación de estos criterios se relaciona con los signos y síntomas del cuadro clínico que habitualmente presentan los pacientes y en ambas clasificaciones los resultados son similares.

Los hallazgos de laboratorio mas frecuentes para CAR fueron los criterios serológicos (ANA), las citopenias y la proteinuria; y para SLICC los ANA, linfopenia, hipocomplementemia, prueba de COOMBS, proteinuria, anemia hemolítica, trombocitopenia y leucopenia.

En nuestro estudio encontramos que los criterios CAR tuvieron una sensibilidad del 82% y una especificidad del 96% en tanto que los criterios SLICC presentaron una sensibilidad del 100% y una especificidad del 93%; estos resultados son similares a los reportes de estudios realizados en niños tanto en población sajona como latina.

^{27,28,29}

Los criterios SLICC de cuantificación de proteinuria en orina de 24 horas se reportaron valores mas elevados en pacientes con LES, mientras que la presencia

de anemia y cuantificación disminuida de plaquetas se observó en pacientes con LES en comparación con aquellos que no la presentan.

17. Conclusiones

Si bien el LES es un padecimiento poco frecuente en niños, sus signos y síntomas al inicio pueden ser inespecíficos y pasar desapercibidos para profesionales de la salud no expertos, la falta de una clasificación aplicable a la población pediátrica ha sido una limitante en esta importante tarea; desde hace casi una década se ha utilizado la clasificación de SLICC, por lo que era importante analizarla junto a la clasificación del CAR. Al momento, los resultados obtenidos nos demuestran que la clasificación SLICC tiene una mayor sensibilidad que los criterios de CAR para identificar pacientes con LES, por lo que se considera una alternativa factible y aplicable a la población infantil que acude a nuestro Instituto y que nos puede permitir realizar un diagnóstico más temprano y un tratamiento más oportuno contribuyendo a disminuir complicaciones y secuelas.

18. Referencias

1. Cassidy James T; Petty Ross E. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
2. Heinen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2344–51.
3. Cervera, R; Khamashta, MA; Font, J; Sebastiani, GD; Gil, A; Lavilla, P; Domènech I et al. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Immunologic Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine (Baltimore).* 1993;72:113–24.
4. Gottlieb B, Ilowite N. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Rev.* 2006;59:345–64.
5. Barsalou J, Levy DM, Silverman ED. An update on childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Sep;25:616–22.
6. Crosslin KL, Wiginton KL. The Impact of Race and Ethnicity on Disease Severity in Systemic Lupus Erythematosus. *Ethn Dis.* 2009;19:301–7.

7. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009 Nov;36:2539–46.
8. Levy DM, Peschken C a, Tucker LB, Chédeville G, Huber AM, Pope JE, et al. Influence of ethnicity on childhood-onset systemic lupus erythematosus: results from a multiethnic multicenter Canadian cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65:152–60.
9. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. Elsevier Inc.; 2010;39:257–68.
10. Alarcón G, Mc Gwin Jr A, et al. Systemic Lupus Erythematosus in Three Ethnic Groups IX. Differences in Damage Accrual. *Arthritis Rheum*. 2001;44: 2797–2806.
11. Fernández M; Alarcón GS; Calvo-Alén J; Andrade R; McGwin G; Vilá LM; Reveille JD. A Multiethnic, Multicenter Cohort of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) as a Model for the Study of Ethnic Disparities in SLE. *Arthritis Rheum*. 2007;57(4):576–84.
12. Pineles D, Valente A, et al. Worldwide incidence and prevalence of pediatric Onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011; 20:1182–1187
13. Klein-Gitelman, M; Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28:561–77.
14. Stichweh D P V. Systemic lupus erythematosus in children. *An Pediatr*. 2005;63:319–27.
15. Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel MH, Wojdyla d P-EB. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*. 2008;17:596–604.
- 16.- Cohen A, Reynolds W, Franklin E, Kulka J, Ropes M, Shulman L et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971; 21:643–648.
- 17.- Gibson T, Dibona G. Use of the American Rheumatism Association's preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1972; 77: 754–756.
- 18.- Smith E, Shmerling R. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus* 1999; 8: 586–595.
- 19.- Costenbader KH, Karlson EW, Mandl L a. Defining lupus cases for clinical

studies: the Boston weighted criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2545–50.

- 20.- Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria (SLICC) for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2012; 64: 2677–2686.
- 21.- Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *J Autoimmun.* Elsevier Ltd; 2014;48-49:10–3.
- 22.- Ferraz M, Goldenberg J, Hilario M, Bastos W, Oliveira S, Azevedo E, et al. Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients . Committees of Pediatric Rheumatology of the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Society of Rheumatology . PubMed Commons. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12:83–7.
- 23.- Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2004; 13:829-37
- 24.- Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G, Magder LS, Petri MA, Pons-Estel BA, on behalf of the Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL) and Alarcón GS on behalf of the LUMINA cohort. The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a comentary. *Lupus* 2013; 0:1-7 DOI: 10.1177/0961203313512883
- 25.- Sánchez-Schmidt J, Pujol-Vallverdú R. Diagnóstico Diferencial de las Lesiones cutáneas en el Lupus Eritematoso. *Semin la Fund Española Reumatol.* 2006;7:12–26.
- 26.- Onengiya H, et al. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *The Journal of Pediatrics.* 2018; 196:22-30
- 27.- Arango Ch, Mosquera C. Evaluación de los criterios de clasificación SLICC en pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil seguidos en una clínica pediátrica de Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25(2):99–103
- 28.- Tao J, Hlraki L, et al. Comparison of Sensitivities of American College of Rheumatology and Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology.* 2019; 46:doi:10.3899/jrheum.180337
- 29.- Sag E, Tartaglione A, et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32(3):440-4

19. Anexos

ANEXO 1. Examen General de Orina

Principio de fotometría de Reflexión: consiste en un diodo que emite una luz a una longitud de onda definida sobre la superficie de la zona reactiva desde un ángulo óptimo, la luz es reflejada con intensidad diferente dependiendo de la coloración formada y es captada por un detector, el cual conduce una señal de medición eléctrica y ésta es convertida por un microprocesador en un resultado de concentración.

Principio de Refractometría: es una medida indirecta de la gravedad específica y se basa en el índice de refracción de la luz. La refracción de la luz es el cambio que sufre el haz de luz al pasar de un medio a otro de diferente densidad y la velocidad del rayo de luz cambia formando un ángulo de refracción de la luz.

Principio de Microscopía Automatizada: se basa en la observación de partículas de eritrocitos, leucocitos, células epiteliales, cristales, bacterias, levaduras, parásitos, cilindros, mucina, espermatozoides y otros, en una muestra de orina, a través de un microscopio óptico o bien de un sistema automatizado, el cual presenta las muestras en láminas envueltas en capas de láminas a un microscopio conectado a una cámara de video DAC (dispositivo acoplado por carga). Esta laminación permite situar la muestra exactamente en la profundidad del enfoque y en el campo visual de la lente del objetivo. Una cámara de video digital DAC permite capturar quinientos cuadros por muestra y toma en cuenta el tamaño, forma, contraste y textura para clasificar las imágenes en 12 categorías diferentes: HEM, LEU, agregados de LEU, cilindros hialinos, cilindros no clasificados, células epiteliales escamosas, células epiteliales no escamosas, bacterias, levaduras, cristales, mucina y esperma. Además dispone de 27 subclasificaciones predefinidas para la identificación de tipos específicos de cilindros, cristales, células epiteliales no escamosas, dismórficas y otros. El volumen real se determina utilizando una solución de calibración que contiene una concentración conocida de partículas y realizando el recuento del número de dichas partículas observadas por cuadro. En consecuencia, la concentración conocida de partículas dividida por el número de dichas partículas por cuadro es igual al volumen por cuadro. Dado que el volumen por cuadro es permanente y conocido, el sistema expresa el recuento exacto de partículas por microlitro.

ANEXO 2. Fundamentos de Nefelometría, Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) y Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzima (ELISA)

Nefelometría: es un procedimiento analítico que se basa en la medición de la dispersión de la radiación de un haz de luz cuando este atraviesa un medio líquido en el cual hay partículas disueltas. En inmunología, estas partículas están formadas por inmunocomplejos que incluyen la sustancia que se desea medir. Entre otros

factores, la intensidad de la dispersión depende del tamaño de las partículas así como de su concentración en la solución.

Inmunofluorescencia Indirecta: se basa en una doble reacción antígeno-anticuerpo. En una primera etapa, se coloca a reaccionar la muestra diluida del paciente con un sustrato específico, ya sea de cortes de tejido o extendidos celulares y si en la muestra hay anticuerpos que reconocen a los antígenos presentes en el sustrato, éstos se unen a él. Durante la segunda etapa, un segundo anticuerpo marcado con la molécula fluorescente se une a los anticuerpos de la primera etapa, lo que se observa como una tinción fluorescente en el microscopio de fluorescencia.

Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzima: se basa en una doble reacción antígeno-anticuerpo. En el primer paso de la reacción, las muestras diluidas de los pacientes se hacen reaccionar en pocillos recubiertos con el antígeno de interés. En el caso de muestras positivas, los anticuerpos específicos se unen al correspondiente sitio antigénico. Para detectar los anticuerpos unidos, una segunda reacción se lleva a cabo usando un anticuerpo anti-humano marcado con una enzima, que promoverá una reacción colorida. La intensidad del color dependerá de la concentración de anticuerpo unido en los pocillos.

ANEXO 3. Prueba Rápida Plasmática Reagina

Prueba Rápida de Floculación en Placa con Carbón para la determinación cualitativa y cuantitativa de anticuerpos reagínicos en suero o plasma para el diagnóstico de sífilis.

La prueba de RPR es una prueba de floculación no treponémica macroscópica que es utilizada para detectar y cuantificar un anticuerpo anti-lipoideo encontrado en el suero o plasma de personas con sífilis y ocasionalmente en personas con infecciones agudas o crónicas en otras condiciones aparte de la sífilis. El antígeno utilizado en el equipo es una modificación del antígeno VDRL el cual contiene micropartículas de carbón para realizar la diferencia entre un resultado positivo y negativo. Si una muestra contiene reaginas, ocurre la floculación con las partículas de carbón contenidas en la suspensión del antígeno, la cual aparece como un acúmulo negro. Las muestras no reactivas se observan con un ligero color gris.

Las muestras deben ser sueros activados o inactivados o plasmas colectados con EDTA como anticoagulante. Evite la hemólisis. La lipemia no interfiere con la suspensión del antígeno, sin embargo, si la muestra esta severamente lipémica de manera que se obscurezca el estado de las partículas de antígeno, la muestra no debe ser utilizada.

Como con todos los antígenos tipo cardiolipina, pueden ocurrir resultados falsos positivos. Estos resultados pueden ser causados por enfermedades tales como lepra, lupus eritematoso, mononucleosis infecciosa, malaria y neumonía viral. Varios

reportes indican la presencia de resultados falsos positivos en el embarazo. Enfermedades autoinmunes y adicciones narcóticas pueden dar reacciones falso-positivas.

Resultados Cualitativos:

Reactivo: Flóculos grandes o pequeños en el centro o la periferia del círculo de la prueba.

Poco Reactivo: Presencia de flóculos pequeños pero definidos.

No reactivo: Apariencia lisa, uniforme pero sin flóculos visibles.

Los resultados positivos deben ser confirmados mediante pruebas de las muestras utilizando procedimientos cuantitativos. Se recomiendan pruebas serológicas confirmatorias tales como el ensayo de microhemaglutinación para anticuerpos treponémicos (MHA-TP). El diagnóstico final debe estar en base a la correlación de los resultados de prueba junto con otros hallazgos clínicos.

Resultados cuantitativos:

La última dilución que contenga agregados macroscópicos indica el título de la muestra. Si el título del suero excede de una dilución 1:512, se pueden preparar diluciones mayores.

Limitaciones:

Las muestras de plasma no deben ser utilizadas para pruebas cuantitativas. Las muestras que son no-reactivas dudosas, se deben de repetir y cuantificar ya que se pueden detectar reacciones poco frecuentes de prozona.

Fabricado en USA por: Stanbio Laboratory, 1261 North Main Street, Boerne TX, 78006

Importado, Almacenado, Acondicionado y Distribuido en México por: Laboratorios Licon SA. Av. Industria Eléctrica de México No. 3, Col. Xocoyahualco, CP 54080, Tlalnepantla, Estado de México.

ANEXO 4. Coombs Directo

Antiglobulina Humana – Anti-IgG, -C3d; Poliespecífica (Murino Monoclonal) (Verde o Incoloro) Gamma-Clone® Para prueba de Antiglobulina Indirecta y Directa

Gamma-clone Anti-Globulina Humana, anti-IgG,-C3d; Poliespecífico (Murino Monoclonal) Verde o Incoloro está hecho para utilizarse en las pruebas de antiglobulina directa o indirecta cuando se requiere la detección de IgG o C3 (como C3b o C3d).

El principio de la reacción de antiglobulina como fue descrita por Moreschi en 1908, fue aplicado primero por Coombs y sus colaboradores en 1945, en la serología de grupos sanguíneos, cuando se utilizaba el suero de animales inmunizados con proteína humana en la detección de los llamados anticuerpos “incompletos”. La capacidad del suero antiglobulina para reaccionar con componentes del complemento humano unido a los glóbulos rojos fue reportada en 1957 por Dacie y colaboradores. La prueba de antiglobulina (Coombs) es un procedimiento importante para la detección de inmunoglobulinas y/o complemento unidos a los glóbulos rojos. La prueba de antiglobulina directa es utilizada para demostrar los anticuerpos y/o complemento unido a células rojas in-vivo y la prueba de antiglobulina indirecta se utiliza, después de la incubación del suero y las células rojas para demostrar la presencia de anticuerpos y/o complemento unido in-vitro.

Principio de la Prueba: Los reactivos de antiglobulina humana se emplean en pruebas de antiglobulina indirecta y directa. La prueba de antiglobulina directa se utiliza para detectar la sensibilización de células rojas con IgG y/o componentes del complemento (C3b o C3d) que se han presentado in-vivo. Las células rojas lavadas se prueban directamente con el reactivo de antiglobulina humana. Las técnicas de antiglobulina indirecta se utilizan para demostrar la sensibilización in-vitro de las células rojas con IgG y/o componentes del complemento. El suero o plasma que contiene anticuerpos se incuban primero con las células rojas para permitir que ocurra la unión antígeno-anticuerpo. Las células rojas se lavan después y se prueban con el reactivo de antiglobulina humana.

No se requiere una preparación especial del paciente antes de la recolección de la muestra. Para la prueba de Antiglobulina Directa, una vez hecha la recolección de la sangre con EDTA, se recomienda que se analice en un lapso de 48 horas. También se puede utilizar sangre tomada con otros anticoagulantes (ACD, CPD, CPDA-1, CP2D u oxalato). Para la prueba de Antiglobulina indirecta se puede probar suero o plasma separado.

Interpretación de resultados de prueba: La aglutinación de las células rojas de prueba ya sea en la prueba de antiglobulina directa o indirecta constituye un resultado positivo e indica la presencia de IgG o complemento sobre las células rojas o de ambos. La no aglutinación de la prueba de antiglobulina tanto directa como indirecta constituye un resultado negativo e indica la ausencia de IgG o complemento detectable en las células, sujeto a pruebas de control satisfactorias.

Limitaciones: Como en todas las pruebas serológicas, factores como materiales contaminados, tiempo o temperatura de incubación inapropiado, centrifugación incorrecta y examinación inapropiada pueden dar un aumento en los resultados falsos. Además:

1. La sensibilidad de la prueba de antiglobulina se deteriora si se introducen proteínas humanas dentro del sistema de prueba después del lavado de células.

2. Si el propósito de la prueba es detectar IgG unida a las células rojas, es importante centrifugar la prueba sin retrasarse después de añadir Gamma-clone Antiglobulina humana al botón de lavado.

3. Ejemplos de subclases de anticuerpos IgG4 puros pueden no ser detectados por este reactivo.

Fabricado en USA por: Immucor, Inc. 3130 Gateway Drive, Norcross, GA 30071

Importado, almacenado, acondicionado y distribuido en México por: Laboratorios Licon SA. Av. Industria Eléctrica de México No. 3, Col. Xocoyahualco, CP 54080, Tlalnepantla, Estado de México.