



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

APLICACIÓN DE LOS NUEVOS CRITERIOS DEL GRUPO DE
COLABORACIÓN CLÍNICA INTERNACIONAL DE LUPUS
SISTÉMICO (SLICC) EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. SOFÍA BENERANDA OSORIO SAGRERO

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ.



Ciudad de México, Febrero 2017



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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO

DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ

JEFE DE SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. ANDRÉS NOÉ RODRÍGUEZ GARCÍA

MEDICO ADJUNTO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

A DIOS POR HABERME PERMITIDO LLEGAR HASTA ESTE PUNTO, POR FORTALECER MI CORAZÓN E ILUMINAR MI MENTE Y POR HABER PUESTO EN MI CAMINO A AQUELLAS PERSONAS QUE HAN SIDO MI SOPORTE, ADEMÁS DE SU INFINITA BONDAD Y AMOR.

A MI MAMÁ POR HABERME APOYADO EN TODO MOMENTO, POR SUS CONSEJOS, SUS VALORES, POR LA MOTIVACIÓN CONSTANTE QUE ME HA PERMITIDO SER UNA PERSONA DE BIEN, PERO MÁS QUE NADA, POR SU AMOR.

A MI PADRE POR LOS EJEMPLOS DE PERSEVERANCIA Y CONSTANCIA QUE LO CARACTERIZAN Y QUE ME HA INFUNDADO SIEMPRE, POR EL VALOR MOSTRADO PARA SALIR ADELANTE Y POR SU AMOR.

A MIS TUTORES, DRA. ROCÍO MALDONADO Y DR. ANDRÉS RODRÍGUEZ, POR LA OPORTUNIDAD, POR EL APOYO QUE SIEMPRE HE RECIBIDO DE USTEDES Y POR HABERME DADO LA MEJOR GUÍA EN ESTE CAMINO AL QUE APENAS ME ADENTRO.

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

I. RESUMEN.....	pág. 5
II. INTRODUCCIÓN.....	pág. 5
III. MARCO TEÓRICO.....	pág. 6
IV. ANTECEDENTES.....	pág. 19
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	pág. 21
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	pág. 21
VII. JUSTIFICACIÓN.....	pág. 22
VIII. OBJETIVOS	pág. 22
IX. METODOLOGÍA.....	pág. 22
X. CONSIDERACIONES ETICAS.....	pág. 23
XI. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	pág. 23
XII. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	pág. 23
XIII. RESULTADOS	pág. 26
XIV. DISCUSIÓN	pág. 25
XV. CONCLUSIÓN	pág. 30
XVI. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	pág. 30
XVII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	pág. 31
XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	pág. 32
XIX. ANEXOS.....	pág. 34

I. RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que ocasiona daño orgánico variable. Se necesitan criterios de clasificación seguros para guiar los ensayos clínicos y la investigación básica de la enfermedad. Además, debe tomarse en cuenta que dichos criterios de clasificación son usados como criterios diagnósticos en la práctica clínica de rutina. Los criterios de clasificación de LES más extensamente usados son los del Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicados en 1982 y revisados en 1997. Recientemente el Grupo de Colaboración Clínica de Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC) llevo a cabo la revisión de los criterios de clasificación de la ACR para hacer frente a múltiples preocupaciones que van incrementando desde su desarrollo en 1982. En adultos, los criterios SLICC presentaron menos errores de diagnóstico frente a los criterios de la ACR (62 vs 74, $p=0.24$) y tuvieron mayor sensibilidad (97% vs 83%, $p<0.0001$) pero fueron menos específicos (84% vs 96%, $p<0.0001$).

El Lupus Eritematoso Sistémico juvenil (LESj) se presenta con diferencias importantes en las manifestaciones clínicas iniciales y su severidad con respecto al LES. A pesar de esto se emplean los mismos criterios de clasificación para integrar su diagnóstico. Los criterios SLICC solo se han probado en una cohorte de niños europeos encontrando resultados similares, por lo que decidimos comparar su sensibilidad y especificidad con los de la ACR de 1997 en pacientes con LESj del Hospital Infantil de México Federico Gómez con el objetivo de analizar si estos nuevos criterios son de mayor valor en la práctica clínica diaria.

Se incluyeron 250 pacientes menores de 18 años de edad con enfermedades reumáticas en seguimiento por el servicio de reumatología, se captaron sus datos demográficos, clínicos y de laboratorio incluyendo los que conforman los criterios de clasificación del ACR y SLICC. Los datos fueron analizados mediante *IBM SPSS Statistics* versión 22.0. El objetivo principal de este estudio fue investigar la sensibilidad y especificidad de los nuevos criterios SLICC frente a los del ACR. Encontramos que los criterios SLICC fueron más sensibles pero menos específicos frente a los del ACR. Nuestros resultados subrayan la necesidad de adaptar los criterios de clasificación existentes para aumentar su valor en niños y adolescentes con LES.

II. INTRODUCCIÓN

El *Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil (LESj)* es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica de pronóstico y curso impredecible, representa entre el 15 -20% de todos los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES). ⁽¹⁾ La edad límite para definir LESj varía entre países, pero lo más común es entre los 16 a 18 años (rango de 14 a 20 años). ⁽²⁾ El diagnóstico es más común en la adolescencia con una edad media al diagnóstico de entre 12 y 14 años y raramente antes de los 5 años. La prevalencia en mujeres es menos pronunciada, con un rango de mujeres-hombres de 5:1 comparado con 9:1 en los adultos. ⁽¹⁾

Los aspectos principales de presentación clínica y de laboratorio de LESj son similares a los que se presentan en el diagnóstico en LES. Los criterios de clasificación de LES del Colegio Americano de Reumatología (ACR) han sido revisados y actualizados por el grupo de

Colaboración Clínica Internacional de Lupus Sistémico (SLICC) para mejorar la relevancia clínica de la enfermedad e incorporar aspectos inmunológicos importantes ya conocidos del LES, sin embargo aún no han sido validados en LESj.

La población pediátrica suele presentar un grado más severo y una evolución más agresiva de la enfermedad, con un mayor grado de actividad, con mayores manifestaciones renales, hematológicas y del sistema nervioso central con mayor uso de esteroides y terapia inmunosupresora. A su vez los niños y adolescentes cursan con mayor daño renal, ocular, neuropsiquiátrico y musculo esquelético que la enfermedad en adultos. Se ha reportado un mayor ingreso a la unidad de cuidados intensivos, así como mayor empleo de ciclofosfamida y altas dosis de esteroides en aquellos pacientes en donde se diagnostican en etapa pre-puberal en comparación a aquellos con diagnóstico post-puberal. ^(3,8) La tasa de mortalidad del LESj, aunque ha mejorado con el tiempo, es mayor que en adultos, con 10 años de supervivencia de aproximadamente 90%. ⁽¹⁾

El manejo del LESj requiere de un acercamiento especializado, comprensible y de apoyo multidisciplinario para minimizar los daños de la enfermedad y ofrecer bienestar médico, psicológico y emocional. Se requiere de una evaluación pediátrica multidisciplinaria para hacer frente a la serie significativa de eventos biológicos únicos y psicosociales que ocurren normalmente durante la infancia y adolescencia, combinados con una enfermedad compleja y de curso impredecible que hace que los niños no puedan ser considerados meramente como “pequeños adultos”.

III. MARCO TEÓRICO

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica, de etiología desconocida, que afecta múltiples órganos y sistemas, con manifestaciones, curso y pronóstico variable, que se define por sus múltiples rasgos clínicos y por la presencia de auto anticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo celular. El LES es causado por interacciones entre ciertos genes de predisposición y factores ambientales, originando respuestas inmunitarias anormales.

La evolución de esta entidad incluye una gran diversidad de formas y cuadros clínicos, así como diferentes respuestas al tratamiento, lo que no solo la hace heterogénea, sino que dificulta el poder predecir el curso de la misma, de manera que el LES puede constituir un trastorno relativamente benigno, o bien seguir una evolución caracterizada por cambios deletéreos que conducen a un desenlace insatisfactorio en pocas semanas o meses.

Al inicio de la enfermedad la morbilidad se debe a lesiones inducidas por el propio LES; pero a medida que el lupus se controla, por remisión espontánea o por la terapéutica, empiezan a adquirir jerarquía otros elementos como el estado final del órgano u órganos afectados y la terapéutica, condicionando efectos deletéreos acumulados.

La actividad frecuente y mantenida del LES, cuantificada por alguno de los índices o instrumentos de medición ya existentes como el “*SLE disease activity index*” (SLEDAI) y “*The*

British Isles Lupus Activity Group Index” (BILAG), destinados a estos efectos, pueden comprometer la supervivencia de estos enfermos. De igual modo las distintas formas de lesión visceral, principalmente la actividad renal con la consiguiente nefropatía lúpica y el compromiso neuropsiquiátrico, han cobrado protagonismo creciente y pueden conducir a daño permanente órgano específico o de un sistema.

A) PERSPECTIVA HISTÓRICA

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. En el año 1833, Biett individualizó estas lesiones cutáneas de otras parecidas (*lupus tuberculoso*) e introdujo el término “*eritema centrifugo*”, que corresponde a la forma discoide de la enfermedad. Veinte años después, Hebra y Cazenave 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 vesperilio*” (murciélago), características de la enfermedad, así como la posibilidad de afectación sistémica grave. Entre 1895 y 1904, Jadassohn en Viena y Osler en Baltimore describieron diversas complicaciones viscerales de la enfermedad y su carácter crónico. ⁽¹⁰⁾

Baehr, Klemperer y Schiffrin, 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 fértil. 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 conectivo. ⁽¹⁰⁾

Así se llega a 1948, año en el que tuvo lugar un avance de singular importancia: Hargraves describe la célula LE, uno de los elementos de mayor importancia en el diagnóstico de la enfermedad. Otro hito importante para el diagnóstico de la enfermedad lo constituyó en el orden inmunológico, en 1957, George Friou quien identificó los anticuerpos antinucleares, y Deicher, Colman y Kunkel describieron los anticuerpos anti-DNA mediante inmunofluorescencia. A partir de los años 60 se empezaron a identificar los anticuerpos dirigidos contra el DNA en pacientes con afección renal o con actividad clínica, en 1963, serían correlacionados por Casals y colaboradores con la presencia de nefritis lúpica activa. La descripción en los años 80 de los anticuerpos antifosfolípidos ha aumentado el abanico de auto anticuerpos con interés clínico y patogénico que aparecen en esta enfermedad. ⁽¹⁰⁾

De este modo, la historia de LES, que es mucho más extensa que lo expuesto aquí, había comenzado hacía poco más de 150 años con la descripción de esta enfermedad por Von Hebra quien fue el primero que reconoció su naturaleza sistémica. La obra de Dubois y los avances recientes en esta enfermedad, han constituido el núcleo del conocimiento actual de la

misma. Asimismo, se han llevado a cabo largos estudios epidemiológicos que han conducido al reconocimiento de la amplia variabilidad clínica y pronóstico de la enfermedad.

B) EPIDEMIOLOGIA

Esta enfermedad tiene una distribución universal, pero cuenta con una incidencia y prevalencia que varían según las características de la población estudiada, por lo que tiende a ser diferente en ciertos grupos étnicos según sugieren algunos estudios.

La prevalencia en Estados Unidos se ha reportado de 14.6 a 50.8 casos por 100.000 personas. La incidencia anual calculada por Fessel en la Ciudad de San Francisco fue de 7.6 casos/100,000 habitantes, en la población negra de Nueva York y San Francisco en los Estados Unidos, se han observado una mayor prevalencia de esta enfermedad, con una relación de aproximadamente 3:1 respecto a los blancos. ⁽¹⁹⁾

Un estudio en México reportó una prevalencia de 0.06%. La incidencia se ha estimado de 1.8 a 7.6 casos por 100.000 personas/año. Suele comenzar entre los diecisiete a treinta y cinco años, con una relación mujer:hombre de 10:1, esta relación es menos marcada cuando la enfermedad inicia en edad pediátrica o después de los 60 años. Más de la mitad de los enfermos desarrollan daño permanente en diferentes órganos y sistemas. El pronóstico ha mejorado dramáticamente durante los últimos 3 años. La supervivencia a 10 y 20 años es de 80% y 65% respectivamente. Sin embargo la mortalidad es todavía un problema mayor, la cual es tres veces mayor que en la población general. La mortalidad en etapas tempranas está asociada con actividad de la enfermedad e infecciones, mientras que la mortalidad tardía a enfermedad vascular por aterosclerosis.

En determinados países del extremo Oriente, como China o el sudeste Asiático, el LES es una enfermedad muy común y sobrepasa en frecuencia a la artritis reumatoide, por lo que se ha convertido en la entidad del tejido conectivo más diagnosticada. ⁽²⁰⁾ En Europa, los estudios de Hochberg en población de Inglaterra y País de Gales, indicaron una incidencia de 1.9 casos/100.000 habitantes. En un estudio llevado a cabo en Reino Unido sobre prevalencia del LES entre los años 1992 a 1998, se halló que el estimado de la misma en los hombres no fue estadísticamente significativo, mientras que sí hubo un incremento importante en las mujeres, a saber, de 42.6/100.000 en 1992, aumentó hasta 70.8/100.000 en 1998.

Resumiendo, la prevalencia del LES tiene un rango que va desde los 40 casos por 100.000 habitantes entre los europeos, y en el caso de los norteamericanos, a más de 200 por 100.000 personas entre los negros estadounidenses, y es justamente en Norteamérica donde el número de pacientes con lupus excede los 250,000. En el caso de las mujeres con esta enfermedad, la prevalencia es de 1 por cada 100 y en el caso del LESj al igual que en LES hay mayor incidencia reportada en la población no caucásica ⁽¹⁾.

El LESj es una enfermedad rara con una incidencia de 0.3 a 0.9 por cada 100,000 niños y una prevalencia de 3.3 a 88 por cada 100,000 niños. Se reporta un mayor frecuencia en asiáticos, afroamericanos, hispanos y americanos nativos. Cuando se compara con 2 enfermedades autoinmunes de la infancia comunes como lo es la artritis idiopática juvenil y la diabetes

mellitus tipo 1, el LESj es aproximadamente 10 a 15 veces menos común en niños caucásicos. Sin embargo, en los niños asiáticos el LESj se ha reportado con la misma frecuencia que la artritis idiopática juvenil. Diversos estudios reportan una edad media de diagnóstico de LESj entre los 11 y 12 años, la enfermedad es rara en menores de 5 años. Como la enfermedad en adultos, aproximadamente el 80% de los pacientes con LESj son mujeres. ⁽¹¹⁾

Estas variaciones considerables en la incidencia y prevalencia de la enfermedad dependen, por un lado, de diversos factores étnicos y socioeconómicos y por otro lado, pudieran deberse a los criterios de inclusión utilizados, mortalidad diferente debido a causas socioeconómicas, o por las diferencias reales de índole genéticas y/o medioambientales. El aumento en la incidencia de la enfermedad en los últimos años ha ido paralelo a la aparición de nuevas pruebas diagnósticas inmunológicas más sensibles.

c) PRINCIPALES COHORTES DE LUPUS

En la década de los años 70, la clínica de lupus de la universidad de Medicina John Hopkins, Baltimore, Maryland, tenía incluidos 700 casos, y hoy en día se trata de las más importantes del mundo por haber realizado aportes tempranos al mejor entendimiento de esta entidad.

En Marzo de 1993, el Instituto de Artritis y Enfermedades Músculo esqueléticas y Cutáneas (NIAMS) de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos estudió al LES en poblaciones minoritarias contemplando las minorías étnicas, poblacionales y enfermos procedentes de la comunidad hispana. En Abril de 1994, se reclutaron los primeros pacientes y la cohorte recibió el nombre de LUMINA (*Lupus in minorities, Nature versus Nurture*), uno de sus principales objetivos ha sido dilucidar si las diferencias observadas tanto en la expresión de la enfermedad, como en su curso y desenlace final, son debidas fundamentalmente a factores genéticos o socioeconómicos. ⁽⁸⁾

En América, una de las cohortes de Lupus más prestigiosa se encuentra en nuestro país y pertenece al departamento de inmunoreumatología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). Su constitución data desde 1985 cuando comenzaron a realizarse los primeros estudios de lupus y antifosfolípidos. Su número ha ido creciendo y para el 2009 tenían registrados como pacientes activos a 1642 casos, de un total de 6040 pacientes que acuden al departamento de Inmunología y Reumatología.

En el año de 1991, surge la cohorte de Lupus de Europa (Euro Lupus) la que está constituida por 1000 pacientes que fueron captados por el grupo Europeo: "The Euro-Lupus Project Group" y seguidos prospectivamente desde entonces. No solo ha proporcionado información actualizada acerca de las características de la morbi-mortalidad del LES en dicho continente, sino también ha aportado definiciones acerca de las variedades clínicas e inmunológicas de la enfermedad.

D) ASPECTOS FISIOPATOGÉNICOS RELEVANTES

Probablemente, la etiología del LES sea múltiple, con varios factores independientes que coinciden en una persona para producir la enfermedad. El modelo corriente de la patogénesis del LES es que en individuos genéticamente predispuestos, la exposición a determinados factores desencadenantes conduce a la pérdida de la auto-tolerancia y por tanto a la aparición de las manifestaciones clínicas correspondientes. ⁽¹⁰⁾

El LES es una enfermedad muy heterogénea, pero muchas de las diferentes expresiones clínicas que tienen lugar tales como; glomerulonefritis, citopenias, eritemas, entre otras, son manejadas a través de la producción de auto anticuerpos, tema del que hablaremos en los siguientes apartados.

En el aspecto medioambiental hay que recordar el papel que juegan los rayos solares; hay evidencias clínicas y experimentales que sugieren la participación de los rayos ultravioleta (UV) A y B en la patogenia de las lesiones del LES como mecanismo capaz de exacerbar las manifestaciones dermatológicas y aún las sistémicas en pacientes con enfermedad lúpica, y en ello se han propuesto mecanismos tales como: susceptibilidad para la liberación o traslocación por rayos UV de antígenos secuestrados de la epidermis o en la dermis, activación de mecanismos efectores inmunológicos activados por citocinas y dirigidos contra antígenos dérmicos específicos. ⁽¹⁰⁾

A su vez, recordemos también el lupus inducido por drogas, proceso reversible al retirarse la droga que lo originó. Suele observarse en individuos acetiladores lentos, y se han descrito una larga lista de fármacos dentro de los cuales existen al menos seis cuya asociación con el LES resulta incuestionable: procainamida, hidralazina, isoniacida, metildopa, quinidina y clorpromacina. Igualmente, un número importante de sustancias pueden producir cuadros parecidos al LES, tal es el caso de las hidracinas, aminas aromáticas, el tricloroetileno, la silica y el molibdeno. ⁽¹⁶⁾

Debemos señalar los factores infecciosos por el posible rol en la etiopatogenia del LES, especialmente la participación viral, lo cual se ha basado en la presencia, a través de microscopía electrónica, de inclusiones tubuloreticulares en tejidos como glomérulos, piel, endotelio vascular y linfocitos asociados con la actividad de la enfermedad.

Por otro lado, los pacientes con LES suelen presentar títulos elevados de anticuerpos dirigidos contra antígenos virales, incluido Epstein Barr, sarampión, rubéola y parainfluenza. Otros agentes infecciosos relacionados son las bacterias y micoplasmas. ⁽¹⁰⁾

E) FACTORES HORMONALES

El protagonismo de las hormonas en el LES se ha estudiado con profundidad y existen múltiples evidencias del papel de los esteroides sexuales en la etiopatogenia de la enfermedad debido, en primer lugar, a la mayor incidencia del lupus en el sexo femenino con una proporción de 10:1 después de la pubertad, en tanto, este predominio disminuye en niños y ancianos, por otro lado se ha reportado mejoría de la enfermedad posterior a la ooforectomía y

empeoramiento o exacerbación del LES en embarazadas y durante el postparto, así como durante la menstruación. Ha llamado la atención la mayor frecuencia de este padecimiento en pacientes con el síndrome de Klinefelter con fenotipo XXY en relación a los varones. La asociación de este síndrome con LES fue descrita por primera vez en 1969 por Ortiz-Neu y LeRoi. En ambos padecimientos los pacientes tienen alterado el metabolismo de los estrógenos con tendencia a una producción en exceso de 16- alfa hidroxiestrona y estriol, metabolitos que se piensa, provocan un estado de hiperestrogenismo crónico. Lo mismo sucede en pacientes con LES de ambos sexos en los que se ha reportado un aumento de la 16- alfa hidroxilación de la estrona que conduce a la generación de niveles elevados de 16- alfa hidroxiestrona.

En las mujeres se han detectado un aumento en la oxidación de la testosterona con el incremento paralelo de la androstendiona, y en los hombres un aumento del estradiol con disminución de la testosterona. Los estrógenos se han asociado al empeoramiento de la enfermedad, tanto en animales como en el hombre, mientras que los andrógenos se han vinculado a mejoría de la misma, incluso actuando como factor de protección de la enfermedad.

F) FACTORES GENÉTICOS

Desde hace ya varios años se sabe que las enfermedades reumáticas tienen complejos patrones de herencia. Recientemente se ha postulado que en el proceso del LES pueden estar implicados más de 100 genes. En general se trata de una enfermedad poligénica con la contribución de múltiples genes.

La tasa de concordancia para la presencia del LES en gemelos monocigótico es del 25 y aproximadamente en un 2% en gemelos dicigóticos⁽¹⁶⁾. Parientes de primer grado de pacientes con lupus tienen el riesgo de desarrollar la enfermedad del 1 al 3% por lo tanto, la falta de concordancia entre gemelos univitelinos apoyaría la idea de que los factores ambientales son también importantes.

La prevalencia del LES entre los familiares de pacientes con lupus es mucho mayor que la que existe en familiares de controles no lúpicos y, por otro lado, anormalidades inmunológicas tales como: presencia de anticuerpos antinucleares, hipergamaglobulinemia, test de sífilis falso-positivo y depósitos de inmunoglobulinas en piel, han sido demostrados con mayor frecuencia en familiares de primer grado de pacientes con LES en comparación con la población control.⁽⁹⁾

El conocimiento actual acerca de la genética asociada al lupus ha mostrado que varios genes vinculados al LES en humanos están localizados en el brazo corto del sexto par cromosómico, en la región que codifica los genes del complejo mayor de histocompatibilidad; CMH, especialmente clase II: DR, DQ, DP, y clase III: C2,C4. Algunos loci de CMH que han sido asociados con LES juvenil son el 1858T, un polimorfismo de nucleótido de PTPN22, un gen que codifica la enzima fosfatasa linfocitaria e inhibe la activación de células T. Un estudio del genoma en adultos y niños propuso que la susceptibilidad para LES está dada por el N673S,

un polimorfismo del gen de P. selectina, una molécula de adhesión celular que se expresa en células endoteliales activadas, y el polimorfismo C203S del receptor de interleucina 1 asociada al gen de Cinasa 1, que está involucrado en la cascada de señalización de la familia del receptor Toll/IL-1. Otro polimorfismo de nucleótido, PD1.3G/A, localizado en el área de regulación de muerte celular programada ha sido otra propuesta de susceptibilidad como locus para desarrollar LES y LESj en México. Así mismo se ha visto la asociación entre determinados haplotipos y grupos de edades, raza y localización geográfica. Los antígenos DR4 y DR2 parecen poseer un efecto opuesto sobre la nefritis lúpica, siendo el primero protector, en tanto que el segundo aumenta su riesgo. ⁽¹²⁾

El papel del complemento es doble. Su activación, media muchos de los efectos orgánicos finales, pero para la protección de los efectos finales del LES se necesitan los componentes precoces del complemento. El déficit de uno de los componentes precoces es el riesgo genético más fuerte que se conoce. Las deficiencias congénitas del complemento están presentes en aproximadamente 1% de los pacientes con LES. Entre un 90-95% de los individuos deficitarios de C1q o C4 desarrollan LES, y aproximadamente del 10 al 30% de los que tienen déficit de C2 desarrollan LES. ⁽¹²⁾

Probablemente, las metas en el conocimiento de la genética de este padecimiento están dirigidas a identificar a aquellos individuos de alto riesgo así como a los procesos celulares defectuosos que podrían ser susceptibles de intervención y estratificar a los pacientes en distintos tipos clínicos.

G) FACTORES INMUNOLÓGICOS

En el LES y como consecuencia de la interacción entre predisposición genética y factores medioambientales desencadenantes, ocurre una respuesta inmune anormal. Esto incluye; hiperactividad de las células B y de las células T, fallo de múltiples circuitos de inmunorregulación que conlleva a la producción de auto anticuerpos patogénicos y de complejos inmunes. Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en más del 90% de los pacientes con LES y LESj, los anti-ADN de doble cadena, anti-histonas y anti-ribosoma P son más comunes en el LESj y los anti-Smith, anti-ribonucleoproteína y anti-Ro y anti-La ocurren con igual frecuencia en LES que en LESj. ^(1,5)

Se ha comprobado marcado incremento de células plasmáticas en sangre periférica y células B en todos los estados de activación, luego, el factor común de las anomalías inmunes en el LES es la hiperactividad de los linfocitos B, con producción de auto anticuerpos y se piensa que estos anticuerpos son consecuencia tanto de la actividad policlonal B como de una respuesta a antígenos.

En el caso de los linfocitos T, sus alteraciones son también muy características del LES. Se ha reportado linfopenia T, presencia de anticuerpos anti linfocito T, depleción de la población supresora-citotóxica (CD8+) y expansión de la cooperadora-inductora (CD4).

Otro elemento importante es el papel de las citocinas y la disminución de las que son producidas por los linfocitos T para regular otros linfocitos T: IL-2, factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón (IF), pero, a su vez, existe un aumento en las citocinas que promueven crecimiento, diferenciación y estimulación de los linfocitos B: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10. Esta última ha demostrado tener un papel muy importante en la producción de anticuerpos anti-DNA. Esta citocina ha llamado la atención de varios investigadores y se ha podido ver que los enfermos y sus parientes del primer grado, así como un número limitado de conyugues saludables tenían un aumento en la producción espontánea de la IL-10. Estos datos apoyan la hipótesis de que la producción de IL-10 puede determinarse genéticamente, y puede predisponer al desarrollo del lupus.

Los nucleosomas, constituidos por una unidad de cromatina y un núcleo de histonas juegan un papel central en la respuesta de anticuerpos antinucleares, constituyendo candidatos etiopatogénicos como antígenos en pacientes con LES.

H) FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO JUVENIL (LESj): De inicio en la infancia o adolescencia, diversos estudios sugieren que la edad de inicio modifica la expresión de la enfermedad por lo que hace referencia a la presentación clínica, afección orgánica y patrón serológico. En este grupo, la relación mujeres/varones no es tan pronunciada como en los adultos y es más frecuente como forma de presentación la aparición de afección orgánica grave, sobre todo nefropatía, enfermedad neurológica, trombocitopenia y anemia hemolítica. Un aspecto a destacar es el retraso en el que se incurre muchas veces hasta el diagnóstico de estos pacientes, probablemente debido a la ausencia de manifestaciones iniciales más típicas del LES, como eritema discoide y artritis.

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO: Es de dos a tres veces más común que el LES, y esto se debe a que no todas las personas con LEC reúnen la totalidad de criterios del diagnóstico del ACR. La importancia del LEC radica en que puede manifestarse con clínica polimorfa, como lesiones aisladas; puede ser predictor de LES y servir para el diagnóstico de LES.

Las manifestaciones cutáneas pueden clasificarse como específicas o no específicas, basándose en la morfología de las lesiones y en el examen histopatológico. Los síntomas específicos se definen como aquellos que se encuentran exclusivamente en personas con LE y no se observan en otras enfermedades. Además, se clasifican en LEC agudos (LECA), subagudos (LECSA) y crónicos (LECC), los cuales describimos a continuación:

a) *LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO CRÓNICO (LECC)*: El subtipo más común de LECC es la forma discoide (LED). El 90% de las personas con LED nunca reunirán todos los criterios para LES, aunque un 10% eventualmente cumple los criterios de LES en el transcurso de los años. El LED clásico se divide en localizado (lesiones por encima del cuello), que es la forma más común, o generalizado (por encima y debajo del cuello con

compromiso típico de las caras extensoras de antebrazos y manos). Clínicamente las lesiones comienzan como máculas o pápulas purpúricas de morfología discoide y extensión gradual, con escamas adherentes que se extienden hacia los folículos pilosos. El centro es generalmente atrófico e hipopigmentado y la periferia hiperpigmentada. La mitad de los pacientes pueden desarrollar cicatrices significativas, con alopecia cicatricial en un tercio de ellos. Las artralgias pueden ocurrir en LECC y pueden indicar riesgo incrementado de desarrollar LES. Entre otras variantes de LECC se incluyen: LED verrucoso/hipertrófico, síndrome sobreposición LE/liquen plano, LE paniculitis, LE túmidos, LE sabañón y LE de mucosas. ⁽²¹⁾

b) **LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO (LECSA)**: Es un subgrupo distinto situado entre la variedad de lupus agudo (LECA) y el LECC. Incluye pacientes con lesiones no cicatriciales eritematosas, pápulas y placas cubiertas por finas escamas. Estas lesiones se expanden produciendo disposición retiforme o anular, a veces con aclaramiento central. La forma papuloescamosa ocurre más frecuentemente que la anular. También presentan pronunciada sensibilidad a la luz, síntomas musculo esqueléticos, anormalidades serológicas y variedad de síntomas sistémicos leves. Aproximadamente la mitad reúne los criterios de LES. ⁽²¹⁾

c) **LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO AGUDO (LECA)**: Las lesiones de LECA aparecen casi exclusivamente en pacientes con LES activo. Se manifiesta como eritema y edema sobre las regiones malares, conocido como eritema en mariposa. Ocurre en el 20 al 60% de los pacientes con LES. Existe una variante menos frecuente, generalizada, que se presenta como erupción morbiliforme o exantematosa; ambas formas son generalmente transitorias y duran días a semanas

Los síntomas cutáneos no específicos de LE se definen como aquellos que se presentan en personas con diagnóstico de LES pero que no son exclusivos de esta enfermedad y también se encuentran en otras patologías autoinmunes. Algunos de los más comunes son: fenómeno de Raynaud, vasculitis, fotosensibilidad (sensibilidad excesiva a la luz) y úlceras orales. Las lesiones cutáneas no específicas se asocian con una mayor actividad del LES. ⁽²¹⁾

TABLA 1 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ESPECÍFICAS DE LUPUS ERITEMATOSO

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO CRÓNICO (LECC)
LE discoide clásico (LED)
LE localizado
LE generalizado
LE liquenoide (superposición LE/liquen plano)
LE sabañón
LE palmoplantar erosivo

LE túbidos
LE de mucosas (oral y conjuntival)
Lupus profundo/ lupus paniculitis
LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO (LECSA)
Tipo anular policíclico
Tipo papuloescamoso o psoriasiforme
LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO AGUDO (LECA)
Eritema malar
Eritema maculopapular diseminado

LUPUS NEONATAL (LN): es un subgrupo clínico del LES que se caracteriza por la aparición de diversas alteraciones transitorias, como lesiones cutáneas similares a las del lupus eritematoso cutáneo subagudo, hematológicas y visceromegalias. Por el contrario, no resultan afectados ni el riñón ni el sistema nervioso central. Su incidencia es escasa y es más frecuente en los recién nacidos de sexo femenino. Aunque habitualmente es autolimitado, en ocasiones puede afectarse el tejido de conducción cardíaco y provocar diversos grados de bloqueo auriculoventricular, lo cual ensombrece el pronóstico por su irreversibilidad. Se han descrito además bloqueos auriculoventriculares recurrentes en hijos consecutivos de madres portadoras de los anticuerpos anti-Ro. Cabe destacar, no obstante, que la mayoría de las pacientes con anticuerpos anti-Ro (SSA) tienen hijos sin ningún tipo de alteración, por lo que se cree que sería precisa la coexistencia de ciertos antígenos HLA de clase III. Se considera que esta afección es consecuencia del paso transplacentario de anticuerpos maternos dirigidos contra antígenos celulares del tipo Ro (SSA) y/o La (SSB). Se ha demostrado la riqueza de estos antígenos en los tejidos cutáneos y miocárdico del feto. Las lesiones cutáneas suelen desaparecer a los 6 a 8 semanas de edad, coincidiendo con la eliminación completa de los anticuerpos maternos. No obstante, existe una mayor incidencia de LES en estos pacientes en la edad adulta.

I) DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE LES Y LESJ

- A) **MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS:** La afectación constitucional, mucocutánea y musculoesquelética es más profunda en el LESj y los síntomas constitucionales como fiebre y linfadenopatías son más frecuentemente observados. El eritema malar y la ulceración oral son más frecuentes en niños que en adultos. Contrariamente, las lesiones discoides son más frecuentes en adultos y el Lupus discoide aislado es poco común en la infancia. El fenómeno de Raynaud es una manifestación frecuente, sin embargo es visto con mayor frecuencia al diagnóstico en adultos. La alopecia suele ser más leve en la presentación juvenil, pero pudiendo llegar a ser tan severa acompañada de cicatrices irreversibles. Es más probable que los adultos presenten artritis, sin embargo la artritis no

erosiva dolorosa ocurre comúnmente en ambas presentaciones; y sobre el curso de la enfermedad hay mayor tendencia de artritis en el LESj, aunque se reporta con mayor frecuencia la presencia de artralgias y mialgias al momento del diagnóstico en adultos. ^(1,7)

- B) **MANIFESTACIONES RENALES:** En Estados Unidos, aproximadamente 35% de los adultos con LES presentan evidencia clínica de nefritis al momento del diagnóstico, y aproximadamente el 50-60% la desarrollará en los primeros 10 años del curso de la enfermedad. La incidencia y prevalencia de nefritis lúpica está en función de la población estudiada. A su vez es una de las afecciones más frecuentes en el LESj y ocurre con mayor severidad que la enfermedad en adultos y cuando se presenta, suele predominar en el curso clínico. Su presencia, reduce 88% la supervivencia a los 10 años, siendo ésta mucho menor en la población Afroamericana. ⁽¹⁵⁾ La mayoría cursa con enfermedad mediada por inmunocomplejos glomerulares, a su vez asociados a cambios tubulointersticiales con o sin depósitos inmunes; la afección vascular es también muy común. Existen 6 clases según el compromiso renal según la clasificación de la *International Society of Nephrology* y de la *Renal Pathology Society*. Las características histológicas y la clasificación de nefritis recuerda a lo observado en adultos con glomerulonefritis proliferativa, siendo el diagnóstico más común (40-60% de los pacientes con LESj) y representando el peor pronóstico. La nefritis lúpica es típicamente asintomática pero algunos niños pueden presentar un síndrome de nefritis severa, síntomas de hipertensión o edema asociado a proteinuria en rango nefrótico. ^(1,5)

TABLA 2 CLASIFICACIÓN DE NEFRITIS LÚPICA DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE NEFROLOGÍA Y DE LA SOCIEDAD DE PATOLOGÍA RENAL (ISN/RPS) 2003

Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia

Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopia electrónica

Clase III. Nefritis lúpica focal^a: lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en:

- Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal)
 - Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante)
 - Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal)
-

Clase IV. Nefritis lúpica difusa^a: lesiones en ≥50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, la lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando ≥50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando ≥50% de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones)

En esta clase se incluyen los depósitos «en asas de alambre». Se subdivide en:

- Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa)
 - Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa)
 - Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa)
 - Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa)
 - Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa)
 - Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)
-

Clase V. Nefritis lúpica membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales

Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada: con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual

- C) **MANIFESTACIONES CARDIOPULMONARES:** En el LES incluyen la pericarditis, miocarditis, arritmias, pleuritis, enfermedad pulmonar intersticial difusa, hemorragia pulmonar y enfermedad coronaria. El compromiso hemodinámico es menos común en el LESj en comparación de la afección en el adulto. La manifestación cardiaca más comúnmente diagnosticada es la pericarditis, y probablemente es tan frecuente en adultos como en LESj, pudiendo afectar un 17-33% de los pacientes independientemente de la edad. Es más común que se presente al diagnóstico que en los episodios de recaída. El ecocardiograma muestra anomalías pericárdicas entre el 11-54% de los pacientes. Se han demostrado depósitos granulares de inmunoglobulina y C3 en inmunofluorescencia directa siendo responsables de los inmunocomplejos que se desarrollan en el cuadro de Pericarditis. Se ha descrito afección valvular anatómica y funcional, siendo la mitral y la aórtica las más afectadas, la endocarditis de Libman-Sacks es la lesión más característica, sin embargo las estenosis y la regurgitación valvular es lo más observado. La miocarditis es la manifestación del miocárdico más característica del LES, sin embargo puede ser consecuencia de enfermedad arterial coronaria (6-10% en LESj) relacionada a aterosclerosis, hipertensión, falla renal, enfermedad valvular y toxicidad farmacológica, como en el caso de Ciclosporina y cloroquina. La taquicardia sinusal es la anomalía del ritmo más frecuente, también se puede presentar bloqueo AV o bloqueo de rama que aunque son raros en el adulto pueden presentarse en 2% de los recién nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro. Más que cualquier otra afección del tejido conectivo, la pleura es la que con mayor frecuencia se afecta, aproximadamente 30 al 50% de los pacientes con LES desarrollara inflamación pleural sintomática durante el curso de la enfermedad, en 5 al 10% de los pacientes, la pleuritis es la manifestación inicial de la enfermedad, la manifestación más común es dolor torácico con respiraciones profundas y suele ser más común en el adulto. 1-2% de los pacientes se puede complicar con neumonitis aguda. La enfermedad intersticial crónica, también llamada neumonitis lúpica fibrótica se observa en 3-13% de los pacientes, principalmente en aquellos de larga evolución. La hipertensión arterial pulmonar se considera una complicación rara y es más frecuente en aquellos pacientes que cursa con enfermedad del tejido conectivo, con una prevalencia estimada de 0.5 al 43% dependiendo de la cohorte estudiada. (1,9,13,14)
- D) **MANIFESTACIONES GÁSTRICAS:** La presentación de ascitis es igual de frecuente en ambas edades de presentación de la enfermedad. El dolor abdominal es común en la población pediátrica, afectando a un 19% de los pacientes con LESj, en donde la mayoría de las veces es secundario a pancreatitis o ascitis. (1)
- E) **MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS:** En el LESj incluye leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica, dichas manifestaciones son más comunes al momento del diagnóstico de LESj en comparación al LES. La anemia es la más común y es de naturaleza multifactorial. La leucopenia está en relación a la neutropenia y/o linfopenia. La trombocitopenia es común, su causa es autoinmune. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) incrementa el riesgo de trombosis. La mitad de los pacientes con LESj cursan con evidencia de anemia hemolítica, Coombs positivo y un tercio cursa con leucopenia. El antecedente de anomalías hematológicas que preceden al diagnóstico de LESj no es poco frecuente. Tras el curso de la enfermedad la anemia hemolítica y la

trombocitopenia son más frecuentes en el LESj. La histiocitosis hemofagocítica puede desarrollarse secundariamente a un LESj con una morbimortalidad significativa. ⁽⁴⁾

- F) **MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS:** Se pueden presentar de forma aguda pudiendo llegar a requerir manejo en la unidad de cuidados intensivos. Los episodios convulsivos en particular, prevalecen más en el LESj. Otras manifestaciones como corea, meningitis aséptica, enfermedad cerebrovascular, alucinaciones, alteraciones del estado de ánimo y psicosis son similares a las descritas en adultos pudiendo plantear grandes retos diagnósticos. Diversos estudios comparativos entre el diagnóstico entre adultos y niños sugieren que las manifestaciones de este tipo se observan con mayor frecuencia al momento del diagnóstico y durante el primer año de la enfermedad en LESj. ^(4,5)

TABLA 3 DESCRIPCIÓN DE 1999 DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA COMO NOMENCLATURA PARA LA DEFINICIÓN DEL SÍNDROME NEUROPSIQUIÁTRICO EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Síndrome Neuropsiquiátrico en Lupus Eritematoso Sistémico	
Sistema Nervioso Central:	Sistema Nervioso Periférico:
Meningitis Aséptica	Poliradiculopatía Desmielinizante
Enfermedad Cerebrovascular	Aguda (Guillain-Barre)
Síndrome Desmielinizante	Desórdenes Autonómicos
Cefalea (Incluida Migraña)	Mononeuropatía
Corea	Miastenia Gravis
Mielopatía	Neuropatía Craneal
Trastorno Convulsivo	Plexopatía
Estado Confusional Agudo (Delirio)	
Desórdenes de Ansiedad	
Disfunción Cognitiva	
Psicosis	
Trastorno del Ánimo	

J) DIFERENCIAS INMUNOLÓGICAS ENTRE LES Y LESJ

En LESj se han encontrado con mayor frecuencia anticuerpos anti-dcADN, anti-ribosoma P y antihistonas. Los anticuerpos anti-dcADN se han encontrado directamente asociados con la afectación a nivel renal, contrariamente los anticuerpos anti-ribosoma P se han encontrado inversamente asociados. Es así que en los pacientes con LESj y anti-dcADN sin anti-ribosoma P se ha reportado un *odds ratio* para glomerulonefritis de 9, en tanto que no se reportan pacientes con anti-ribosoma pero sin anti-dcADN con afectación renal. ⁽⁵⁾ En adultos no se han

encontrado asociaciones significativas entre pacientes con positividad o negatividad para ambos anticuerpos. ⁽⁶⁾

IV ANTECEDENTES

El Lupus eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune prototipo que afecta a más de 300,000 personas tan solo en los Estados Unidos y a un millón de personas alrededor del mundo. Para asegurar que existe una definición coherente sobre LES para propósitos de investigación y vigilancia, se requieren criterios de clasificación, los más comúnmente empleados son los elaborados por el *Colegio Americano de Reumatología (ACR)* publicados en 1982 y revisados en 1997; en esta última revisión el criterio de alteración inmunológica cambio para incluir a los anticuerpos antifosfolípidos. Los criterios de la ACR de 1982 fueron validados, sin embargo los revisados en 1997 aun no lo han sido (ver anexo 1).

Consecuentemente, múltiples grupos de investigadores usaron nueva estadística metodológica para redefinir criterios de clasificación. Clough y colaboradores aplicaron el teorema de Bayes a los pacientes con LES y a poblaciones control del departamento de Reumatología de la Clínica de Cleveland para desarrollar criterios para el diagnóstico de LES. Posteriormente Costenbader y colaboradores formularon un Sistema de Criterios diagnósticos para LES en Boston, basándose en los criterios de la clínica de Cleveland pero incluyendo entre los suyos a los anticuerpos antifosfolípidos y a la patología renal. A su vez eliminaron elementos que pudieran descartar el diagnóstico, como lo es la ausencia de anticuerpos antinucleares (ANAs). Dichos criterios fueron aplicados por Sánchez y colaboradores demostrando más sensibilidad al diagnóstico pero menos especificidad que los criterios de la ACR. ⁽¹⁷⁾

Edworthy y colaboradores usaron una metodología estadística alterna, mediante el análisis computacional mediante partición y regresión de la clasificación (CART) para derivar en una nueva clasificación basada en múltiples variables de predicción. El software dicotomizaba variables basándose en todos los posibles puntos de corte usando la misma base de datos de los criterios de clasificación de la ACR validados en 1982 pero adicionó la variable de presencia de ANAs y la variable de alteración del complemento, usando los mejores criterios de exclusión, este método permitió corregir la clasificación para mejoría de los casos y controles. ⁽¹⁷⁾

En 1987 en su estudio metodológico, Fries revisó los procedimientos necesarios para evitar la irregularidad en el desarrollo de los criterios de clasificación del LES; refiriéndose a evitar el uso de criterios basados en una base de datos que no necesariamente es aplicable a todos los pacientes. De acuerdo a este análisis se debía establecer un “*gold estándar*” basado en la opinión de los médicos de mayor experiencia, consecuentemente los pacientes bajo tratamiento y las múltiples instituciones necesitaban minimizar el sesgo de selección y el control de los grupos debía elegirse de tal forma que representaran un escenario real de enfermedades relacionadas que pusieran de manifiesto la problemática diagnóstica que de hecho ocurre. A su vez, las variables debían definirse con precisión, por que tan solo un pequeño cambio en la definición de los criterios podría alterar la sensibilidad y especificidad.

Finalmente los criterios propuestos deberían ser validados en una nueva población (porque los criterios siempre aplican bien en la población en que fueron desarrollados).⁽¹⁷⁾

El grupo de *Colaboración Clínica Internacional de Lupus Sistémico (SLICC)* está integrado por investigadores dedicados a la investigación clínica en LES. Dicho grupo ha proporcionado herramientas basadas en los resultados de los estudios de LES, como lo es la medición del índice de daño de la enfermedad SLICC/ACR.

En 2012 el SLICC revisó los criterios de clasificación de LES para hacer frente a múltiples preocupaciones que han ido incrementando desde el desarrollo de los criterios de la Academia Americana de Reumatología (ACR) de 1982, previamente el SLICC ya había publicado una evaluación de las manifestaciones clínicas importantes del LES y de las limitaciones de los criterios de la ACR de 1982, como lo es la inclusión de la duplicación de términos altamente relacionados como en el caso del lupus cutáneo (eritema malar y fotosensibilidad) y la omisión de inclusión de muchas otras manifestaciones cutáneas y neurológicas, así como la necesidad de estandarizar la cuantificación de proteinuria, omisión de niveles bajos de complemento e imposibilidad de diagnosticar con LES a pacientes con datos de nefritis lúpica por biopsia renal pero que no tuvieran otro criterio de inclusión. También se enfatizó en la problemática de pacientes que no cumplieran ningún criterio de alteración inmunológica y que fueron clasificados con el diagnóstico de LES; ya que es una enfermedad mediada por anticuerpos. Debido a esto, los ensayos clínicos tendrían que requerir de la presencia de anticuerpos relacionados a LES cuando reclutaran pacientes para optimizar la probabilidad de respuesta a la terapia inmunosupresora. Finalmente la biopsia renal que confirme nefritis compatible con LES (en la presencia de anticuerpos lúpicos) es indiscutiblemente representativa de la enfermedad y es suficiente para ser considerado como un criterio clínico independiente.⁽¹⁷⁾

De esta forma el grupo SLICC validó nuevos criterios de clasificación diagnóstica para LES (ver anexo 2) con el fin de mejorar la relevancia clínica, cumplir con criterios metodológicos rigurosos e incorporar nuevas evidencias inmunológicas que ya se tienen de la enfermedad; siendo así aumentaron a 4 de 17 criterios frente a los 4 de 11 previamente desarrollados por el ACR. De los 4 criterios requeridos, por lo menos se debe presentar un clínico y un inmunológico o bien, contar con una biopsia renal compatible con nefritis lúpica (de acuerdo a la clasificación de nefritis lúpica de la ISN/RPS de 2003) en la presencia de anticuerpos antinucleares o anti-dcADN.⁽¹⁷⁾

Los criterios SLICC fueron objeto de exámenes rigurosos, la muestra de pacientes usada para su validación fue de 690, incluyendo a pacientes de múltiples centros hospitalarios con múltiples diagnósticos que tuvieran manifestaciones clínicas que se superpusieran con las del lupus.

Los criterios de clasificación del SLICC demostraron un mejor desempeño frente a la revisión de los criterios de la ACR en términos de sensibilidad pero no de especificidad, encontrando que en adultos con LES el uso de los criterios SLICC dio lugar a un menor número de errores de clasificación frente al uso de los criterios de la ACR (62 vs. 74, $p=0.24$) y obtuvieron mayor *sensibilidad* (97% vs. 83%, $p<0.0001$) pero fueron menos específicos (84% vs. 96%, $p<0.0001$).⁽¹⁷⁾

Los criterios de clasificación SLICC están destinados a ser clínicamente más relevantes, permitiendo la inclusión de más pacientes con definición clínica de lupus que han sido excluidos por los criterios de la ACR. Su uso será importante en los ensayos clínicos y en los estudios observacionales longitudinales. El grupo SLICC concluye que los nuevos criterios mantienen el objetivo sobre la facilidad de su aplicación y a su vez reflejan el conocimiento actual del LES obtenido en los 29 años transcurridos desde que fueron propuestos los criterios iniciales de la ACR.

En población pediátrica solo se ha realizado un estudio europeo en donde se han aplicado los criterios SLICC de forma retrospectiva, este estudio abarcó a pacientes diagnosticados con LES entre el 2000 y el 2012 en tres hospitales de Reino Unido, Italia y Turquía respectivamente. Ambos criterios de clasificación fueron analizados en 154 pacientes con LES, con una edad media al diagnóstico de 12.7 años y en 123 controles con una edad media de 8.9 años. La sensibilidad y especificidad de los criterios de la ACR fue de 76.6% y de 93.4% respectivamente, mientras que los del SLICC fueron de 98.7% y 85.3% respectivamente. Cuatro pacientes de 5 con síndrome hemolítico urémico (SHU) y 4 pacientes de 8 con dermatomiositis juvenil cumplieron 4 de los criterios SLICC, mientras que 22 pacientes con nefritis lúpica no cumplieron los 4 criterios de la ACR. Por lo que se concluyó que al igual que en adultos los criterios SLICC mostraron mejor sensibilidad ($p < 0.001$) y condujo a menos errores de clasificación pero fueron menos específicos ($p < 0.001$) que los criterios de la ACR. ⁽¹⁸⁾

V PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El *LES* presenta síntomas clínicos y manifestaciones inmunológicas diversas, por lo que el diagnóstico puede ser difícil y frecuentemente se retrasa por el comienzo insidioso de los síntomas constitucionales predominantemente inespecíficos. A su vez, el *LESj* se presenta con diferencias importantes en las manifestaciones clínicas iniciales y su severidad con respecto al *LES*. A pesar de esto se emplean los mismos criterios de clasificación para integrar su diagnóstico. Por lo que es importante evaluar que criterios de clasificación son más fiables y por tanto más útiles en la investigación clínica básica y en el diagnóstico de esta enfermedad en la edad pediátrica ya que no existen estudios en población hispana que brinden esta información; de esta forma evaluaremos su utilidad en la práctica clínica diaria para hacer posible un diagnóstico más temprano y por lo tanto mejor calidad de vida durante el desarrollo de la enfermedad al iniciar un manejo temprano que prevenga complicaciones.

VI PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Son más sensibles, específicos y conducen a menor error diagnóstico los criterios de clasificación del SLICC que los del ACR en pacientes con *LESj*?

VII JUSTIFICACIÓN

No existen estudios reportados sobre los nuevos criterios del SLICC con LESj en población hispana, por lo que es de nuestro interés compararlos con los criterios de clasificación del ACR, evaluando su sensibilidad y especificidad.

No hay estudios realizados en Latinoamérica ni el Caribe cuyo diseño haya estado encaminado en conocer la sensibilidad y especificidad de los nuevos criterios SLICC sobre el diagnóstico de LES. Este estudio es el primero realizado en nuestro país y nos permitirá describir la aplicación de los criterios SLICC sobre el diagnóstico de LESj en la población del Hospital Infantil de México.

VIII OBJETIVOS

-Comparar la sensibilidad y especificidad de los nuevos criterios de clasificación del Grupo de Colaboración Clínica de Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC) con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para diagnosticar pacientes con LESj en población hispana.

-Evaluar los nuevos criterios SLICC como herramienta diagnóstica frente a los de la ACR considerados estándar para el diagnóstico de LESj.

IX METODOLOGÍA

- **DISEÑO DEL ESTUDIO:**
 - Estudio observacional, retrospectivo y transversal.
- **LIMITE DEL ESPACIO:**
 - Hospital Infantil de México *Federico Gómez*
- **UNIVERSO DE TRABAJO:**
 - 250 pacientes menores de 18 años de edad que cursan con enfermedades reumáticas y se encuentran en seguimiento por el servicio de reumatología.
- **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:**
 - Se formaron *dos grupos*; uno de pacientes con LESj y otro grupo control con otras enfermedades reumáticas diferentes a LESj que cuenten con ***anticuerpos antinucleares*** como parte de su abordaje inicial. Ambos grupos de proporciones similares y en seguimiento por el servicio de Reumatología. Mediante un formato de recolección de información se obtuvieron los datos

demográficos, clínicos y de laboratorio incluyendo los que conforman los criterios de clasificación del ACR y SLICC de todos los pacientes (ver anexo 3).

- Se comparó la **sensibilidad** (proporción de los individuos clasificados como positivos por los criterios de la ACR que se identifican correctamente por la prueba en estudio SLICC) y la **especificidad** (proporción de los individuos clasificados como negativos por los criterios ACR que se identifican correctamente por la prueba en estudio SLICC). La *sensibilidad* fue evaluada de acuerdo a las características clínicas registradas al momento del diagnóstico de LESj; mientras que la *especificidad* de cada criterio será comparada con la de los pacientes del grupo control.

X CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que se trató de un estudio retrospectivo que únicamente requirió revisión de la información sin evidenciar datos personales, no se considera la existencia de conflictos éticos ni abuso de confidencialidad de la información de los pacientes.

XI PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron analizados estadísticamente mediante el software *IBM SPSS® 22.0* (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). La **sensibilidad** fue evaluada de acuerdo a las características clínicas registradas al momento del diagnóstico de LESj mientras que la **especificidad** de cada criterio fue probada contra a los pacientes del grupo control.

Las variables cuantitativas se expresaron como medidas de tendencia central mediante media y desviación estándar (DE) o mediana y rango, y las variables categóricas como porcentajes. Para las variables cuantitativas continuas, los valores medios se compararon mediante la prueba T de Student y las categóricas se analizaron mediante la prueba de Chi - cuadrada, asignándose magnitud del efecto mediante el coeficiente Phi, odds ratio, V de cramer o coeficiente de contingencia según el caso, considerando significancia estadística $p < 0.05$.

XII DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
SEXO	Categoría biológica que hace distinción acorde al conjunto de atributos fenotípicos	Femenino o masculino	Cualitativa dicotómica
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo en años contando desde su nacimiento	De 1 a 18 años	Cuantitativa discreta

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO	Tiempo en años de seguimiento médico desde que se realizó el diagnóstico	Se obtendrá del cuestionario aplicado	Cuantitativa discreta
TIEMPO DE RETRASO DIAGNÓSTICO	Tiempo en meses de retraso diagnóstico al aplicar ambas clasificaciones diagnósticas	Se obtendrá del cuestionario aplicado	Cuantitativa continua
LUPUS CUTÁNEO AGUDO (LECA)	Afectación cutánea del LES en fase aguda, comprende el eritema y el edema malar	-Eritema malar Lúpico -Lupus Bulloso. -Necrolísis epidérmica tóxica variante de LES. -Eritema maculopapular lúpico. -Eritema fotosensible Lúpico	Cualitativa politómica
LUPUS CUTÁNEO CRÓNICO (LECC)	Afectación cutánea del LES en fase crónica, comprende a las lesiones discoideas	-Eritema discoide clásico localizado o generalizado -Lupus Hipertrófico -Paniculitis Lúpica -Lupus Mucoso -Lupus Eritematoso túmido -Lupus Sabañón -Lupus Discoide/sobre posición liquen plano	Cualitativa politómica
ULCERAS ORALES	Presencia de úlceras en paladar, boca, lengua o nariz <i>en ausencia de otras causas</i>	Presentes o ausentes	Cualitativa dicotómica
ALOPECIA NO CICATRIZAL	Adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello con cabellos rotos visibles <i>en ausencia de otras causas</i>	Presente o ausente	Cualitativa dicotómica
SINOVITIS	Inflamación dolorosa de las membranas sinoviales que recubren las articulaciones, afectando 2 o más articulaciones.	Presente o ausente	Cualitativa dicotómica
SEROSITIS	Inflamación de los tejidos serosos del cuerpo, comprometiendo pleura, pericardio y/o peritoneo.	-Pleuritis típica o derrame pleural o frote pleural. - Dolor pericárdico típico o derrame pericárdico o frote pericárdico o pericarditis por electrocardiografía	Cualitativa politómica
RELACIÓN CREATININA-PROTEINURIA URINARIA	Relación de creatina/proteínas en una muestra de orina al azar y la cantidad de proteinuria de 24hrs. Una relación menos a 1 es normal.	-Presencia o ausencia de 500mg de proteína en 24 horas o cilindros eritrocitarios.	Cualitativa dicotómica
MANIFESTACIONES	Conjunto de manifestaciones que definen al síndrome	-Convulsiones -Psicosis	Cualitativa

NEUROLÓGICAS	neuropsiquiátrico presente en el LES que afectan a sistema nervioso central, periférico y autónomo	-Mononeuritis múltiple -Mielitis -Neuropatía craneal o periférica -Estado confusional agudo	politómica
ANEMIA HEMOLÍTICA	Hemolisis intravascular o extravascular, de origen autoinmune.	-Leucopenia (<4,000/mm ³ al menos en una ocasión) -Linfopenia (<1000/mm ³ al menos una ocasión)	Cualitativa politómica
TROMBOCITOPENIA	Disminución de la cantidad plaquetaria por debajo de los niveles normales.	Presencia o ausencia de < 100,000mm ³ al menos en una ocasión	Cualitativa dicotómica
NIVELES DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	Titulación de auto anticuerpos que tiene como blanco el material del núcleo celular	-Mayor a los rangos de referencia. -Menor a los rangos de referencia.	Cualitativa dicotómica
NIVELES DE ANTICUERPOS dsAnti-DNA	Titulación de auto anticuerpos que tiene como blanco la molécula de ADN bicatenario	-Mayor a los rangos de referencia. -Menor a los rangos de referencia.	Cualitativa dicotómica
NIVELES DE Anti Sm	Titulación de auto anticuerpos que tiene como blanco proteínas de unión al ARN.	-Presencia o ausencia	Cualitativa dicotómica
POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS	Presencia de auto anticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA dirigidos contra diferentes tipos de fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos	-Anticoagulante lúpico positivo -Falso positivo para reagin rápida en plasma -Títulos medios o altos de anticuerpos anticardiolipinas (IgA, IgG, ó IgM) -Prueba positiva para Anti beta ₂ glicoproteína I (IgA, IgG, ó IgM)	Cualitativa politómica
DISMINUCIÓN DEL COMPLEMENTO	Disminución de las proteínas del complemento	-C3 bajo, C4 bajo, CH50 bajo -Coombs directo positivo	Cualitativa politómica

XIII RESULTADOS

Se incluyeron a ciento cincuenta pacientes con diagnóstico de LESj y a cien pacientes del grupo control con otras enfermedades reumatológicas que dentro de su abordaje de estudio se hubiesen medido anticuerpos antinucleares; conformándose por 41 pacientes con artritis idiopática juvenil, 28 con LESj incompleto, 11 con esclerodermia, 8 con enfermedad autoinmune inespecífica, 4 con lupus discoide, 3 con dermatomiositis, 3 con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, uno con púrpura de Henoch-Schönlein y uno con síndrome de Sjögren. Las principales variables epidemiológicas de los pacientes con LESj se encuentran descritas en la Tabla 1.

Tabla 1. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES CON LESj.

CARACTERÍSTICAS	
Total no. de pacientes	150
Mujeres/Hombres (no.)	131/19
Mujeres (%)	87.3%
*Edad, años al diagnóstico	11.3±3.13
Meses de retraso diagnóstico	4.44±7.59
*Años de seguimiento desde el diagnóstico	3.34±2.14

*Media±DE, (IQR), IQR= Rango intercuartil

Las frecuencias acumuladas de afectación sistémica en pacientes con LESj se presentan en la siguiente tabla 2, siendo el lupus cutáneo el más prevalente encontrándose en más del 70 % de los pacientes siendo la fotosensibilidad la más común. Se identificó trombocitopenia en un 22%, que en 3 pacientes precedió al diagnóstico de LESj por meses siendo manejada como trombocitopenia idiopática autoinmune con referencia tardía al servicio de reumatología. La afectación renal fue importante al momento del debut de la enfermedad encontrándose en más del 30%, sin embargo menos del 20% persistieron dicha sintomatología y fueron catalogados con cierto grado de nefritis lúpica por medio de biopsia renal. La serositis fue también un síntoma importante al momento del diagnóstico descrito en más del 10%, siendo el derrame pleural el más común.

Tabla 2. DESCRIPCIÓN DE FRECUENCIAS DE AFECTACIÓN SISTÉMICA EN LOS PACIENTES CON LESj

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PACIENTES (Total=150) N (%)
MUCOCUTANEO	112 (74.7%)
Eritema Malar	25 (16.7%)
Eritema Fotosensible	87 (58%)
Lupus Discoide	9 (6%)
Alopecia	2 (1.3%)
MUSCULOESQUELETICO	59 (39.3%)
Sinovitis	59 (39.3%)
Miositis	0 (0%)
SEROSITIS	19 (12.7%)
Pleuritis/Derrame pleural	17 (11%)
Pericarditis/Derrame pericárdico	10 (6.9%)
AFECCIÓN RENAL	56 (37.3%)
Proteinuria	56 (37.3%)
Nefritis Lúpica	28 (18.3%)
AFECCION NEUROLOGICA	33 (22%)
Convulsiones	12 (7.7%)

Psicosis	7 (4.6%)
Neuropatía craneal o periférica	16 (10.8%)
Estado confusional agudo	1 (0.6%)
AFECCIÓN HEMATOLÓGICA	84 (56%)
Leucopenia	55 (36%)
Linfopenia	71 (47%)
Anemia Hemolítica	40 (26%)
Trombocitopenia	33 (22%)

A continuación se resume la frecuencia de patrones inmunológicos en pacientes con LESj, encontrándose ANA y anti-ADNdc positivos en la mayoría de los pacientes. (Tabla 3)

Tabla 3. FRECUENCIA DE PATRONES INMUNOLÓGICOS POSITIVOS EN LOS PACIENTES CON LESj

PRUEBA INMUNOLOGICA	PACIENTES (N=150)
ANA	145 (96.7%)
Anti-ADNdc	116 (77.3%)
Anti-Sm	24 (16%)
Anticoagulante Lúpico	28 (18.6%)
Anticardiolipinas IgM/IgG	27 (17.8%)
Anti-β2glycoproteina I	34 (22.4%)
C3/C4/ CH50 bajos	29 (19.3%)
Coombs Directo Positivo	7 (4.6%)

Los resultados de la evaluación de la sensibilidad de cada criterio SLICC de los pacientes con LESj y del grupo control se muestran a continuación. (Tabla 4)

Tabla 4. SENSIBILIDAD DE CADA CRITERIO SLICC EN NUESTRO ESTUDIO Y LA PREVALENCIA DE CADA CRITERIO EN ADULTOS.

CRITERIO	SENSIBILIDAD (n=250)	VALOR DE SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA (Valor p)	SENSIBILIDAD EN NIÑOS EUROPEOS** (n=154)	SENSIBILIDAD EN ADULTOS*** (n=310)
Lupus Cutáneo Agudo	74%	<0.001*	59.7%	65.2%
Lupus Cutáneo Crónico	7.3%	0.277	5.2%	19.7%
Ulceras Orales	9.3%	0.007*	13.6%	44.2%
Alopecia no cicatrizal	1.3%	0.246	10.4%	31.9%
Sinovitis	39.3%	0.690	46.1%	79%
Serositis	12.6%	<0.001*	6.5%	35.2%
Renal	37.3%	<0.001*	50%	32.9%
Neurológico	21.3%	<0.001*	20.8%	5.5%
Hematológico	56%	<0.001*	-	-
Trombocitopenia	22%	0.044*	16.2%	13.5%
ANAs	96%	<0.001*	96.1%	96.5%

antiADN	77.3%	<0.001*	77.9%	57.1%
antiISM	16%	0.001*	-	26.1%
Antifosfolipidos	40%	<0.001*	34.4%	53.6%
Hipocomplementemia	20%	<0.001*	77.3%	59%
Coombs positivo	7.3%	0.022	30.5%	-

*p<0.05 significancia estadística.

Adaptado de *E. Sag, et al.* 2014. ⁽¹⁸⁾

** *E. Sag, et al.* 2014. ⁽¹⁸⁾

***Basado en *Petri M. et al.*, 2012 ⁽¹⁷⁾

Los criterios SLICC detectaron mayor número de falsos negativos que los criterios ACR (5 vs 0) pudiendo garantizar el diagnóstico de LESj en pacientes en los que los criterios ACR había descartado. Sin embargo también detectó 14 vs 2 falsos positivos frente a los criterios ACR, esto es, los criterios SLICC presentaron 14 vs 7 errores de clasificación frente a los criterios ACR, contrario a lo reportado en pocos estudios disponibles en la literatura. De tal forma que como se muestra en la tabla 5, existe una discreta variabilidad entre la sensibilidad mostrada por ambos criterios para el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo consistente a lo ya reportado por otros autores, se confirma mayor especificidad de los criterios ACR. Se observó que un total de doce pacientes de 28 que se incluyeron con diagnóstico de LESj incompleto cumplieron 4 criterios SLICC, así como uno de 3 pacientes con síndrome anticuerpos antifosfolipidos y uno de 8 con enfermedad autoinmune no específica, los cuales correspondieron a falsos positivos. (Tabla 5)

Tabla 5. DESEMPEÑO DE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACION ACR 1997 Y SLICC.

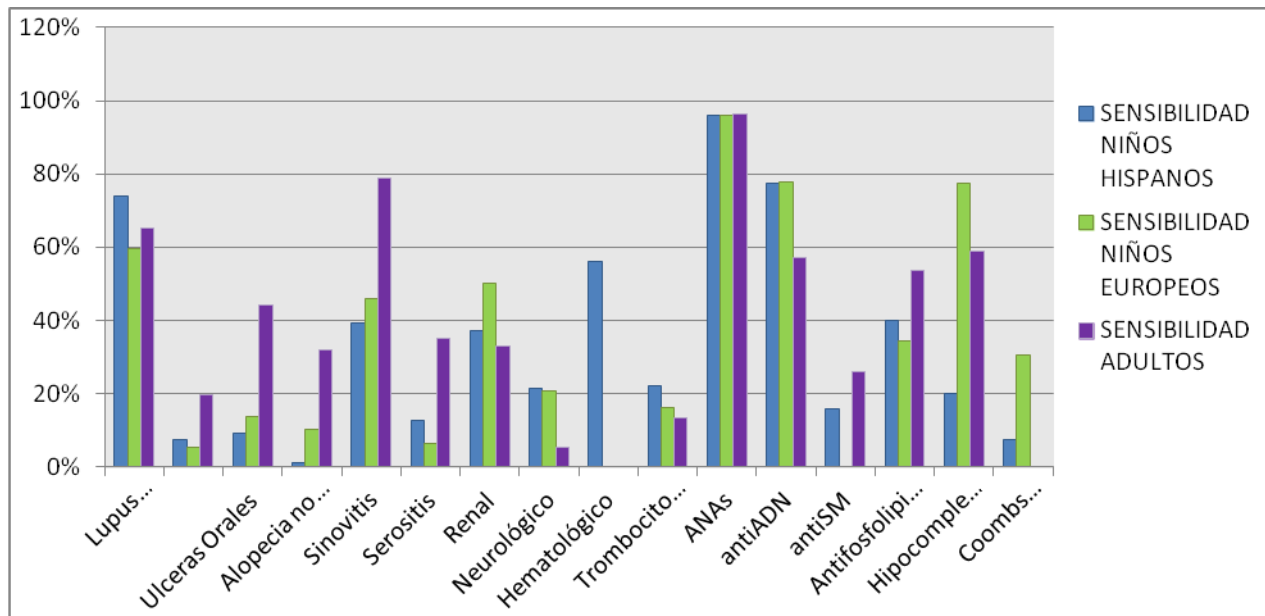
	SENSIBILIDAD	VALOR p	ESPECIFICIDAD	VALOR p	ERRORES DE CLASIFICACION
Criterios ACR	150/150 (100%)	<0.05	93/100 (93%)	<0.05	7
Criterios SLICC	145/150 (96%)	<0.05	86/100 (86)	<0.05	14

Sólo se identificó a un paciente con LESj que presentó nefritis lúpica confirmada por biopsia renal con ANAs positivo, pero no cumplió 4 criterios ACR al momento del inicio de la enfermedad, pero si cumplió criterios SLICC. Durante el seguimiento el manejo inmunosupresor se conformó por azatioprina en 81 pacientes (54%), ciclofosfamida en 100 (66.6%), micofenolato en 47 (31%); una combinación de más de uno de los anteriores en el 56.7%, la más frecuente azatioprina y ciclofosfamida; se documentó que 22 pacientes (14%) fueron manejados únicamente con hidroxicloroquina como inmunomodulador.

Al comparar nuestros resultados con los obtenidos por *E. Sag et al* ⁽¹⁸⁾ en niños europeos, siendo el único estudio en su tipo reportado con los mismos objetivos que el nuestro, encontramos menor frecuencia de daño renal e hipocomplementemia, el doble de frecuencia de serositis e igual sensibilidad para ANAs con una p < 0.05, el resto de criterios se encontraron en proporciones similares. A su vez al comparar nuestros resultados con los registrados por *Petri et al* ⁽¹⁷⁾ en adultos con LES encontramos mayor frecuencia de lupus

cutáneo agudo, compromiso neurológico, trombocitopenia y títulos altos de antiADN en niños; y el lupus cutáneo crónico, las úlceras orales, alopecia no cicatrizal, sinovitis y serositis fueron más frecuentes en adultos, dicha comparación se corresponde a lo también encontrado por *E. Sag et al.* ⁽¹⁸⁾ (Gráfica 1)

Gráfica 1. PREVALENCIA DE CADA CRITERIO SLICC ENTRE NIÑOS DE NUESTRO ESTUDIO (HISPANOS), NIÑOS EUROPEOS Y ADULTOS



XIV DISCUSIÓN

Encontramos discreta variabilidad entre la sensibilidad mostrada por ambos criterios para el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo consistente a lo ya reportado por otros autores, se confirma mayor especificidad al diagnóstico al emplear los criterios ACR. Estos últimos criterios, resultaron en un menor número de errores de clasificación de 7 frente a 14 del grupo SLICC, contrario a lo reportado por *E. Sag*⁽¹⁸⁾ como único estudio pediátrico de referencia. De esos 14 casos, 12 corresponden a pacientes en seguimiento por el servicio de Reumatología de nuestro hospital, quienes no han logrado cumplir 4 criterios ACR para el diagnóstico, pero que si los cumplieron con los nuevos criterios de clasificación SLICC.

Al evaluar los criterios SLICC, se hacen aparentes ciertas observaciones. Es decir, mientras que en los criterios ACR se incluye como afectación cutánea aguda a la fotosensibilidad y al rash malar, en los del grupo SLICC se incluyen otro grupo de entidades como lo es el lupus bulloso y la necrosis epidérmica aumentando la probabilidad de cumplir con dicho criterio y por lo tanto del diagnóstico de LESj, a su vez mientras que en ACR las alteraciones inmunológicas y hematológicas corresponden a un único criterio respectivamente, en los

SLICC por cada alteración de cada anticuerpo o de cada línea celular se cumple un criterio, aumentando la frecuencia diagnóstica con consiguiente aumento de falsos positivos, a su vez el contar con una biopsia compatible con nefritis lúpica aunado a elevación de títulos de ANAs se cumple el diagnóstico de LESj perpetuando el ciclo y los errores diagnósticos.

Nuestro estudio tiene limitaciones conocidas. Se trató de un estudio retrospectivo y los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos pudiendo haberse presentado sesgo de información, ya que debido a que en la mayoría de los pacientes el diagnóstico de LESj se realizó mediante los criterios ACR, no en todos se buscaron intencionadamente todos los criterios SLICC agregados, como lo son todos los rubros que se consideran en la afectación cutánea, alopecia, nefritis lúpica y Coombs directo.

Al comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio con los reportados por *E. Saget et al* en pacientes europeos con LESj los hallazgos en frecuencia de cada criterio SLICC fueron similares, no obstante el resultado final en cuanto a sensibilidad y especificidad se inclinó a favor de los criterios ACR esto probablemente debido al sesgo previamente mencionado, sin embargo es de resaltar que aproximadamente el 50% de los pacientes en seguimiento por el servicio de Reumatología que completan 3 de 4 criterios ACR, alcanzaron un diagnóstico por SLICC, aunque dichos pacientes se encuentran en vigilancia y algunos son manejados con inmunomodulador ya que se espera que en un futuro completen criterios, y de plantearlo de esta forma utilizando los nuevos criterios el diagnóstico se adelantaría en meses, sin embargo aun faltan mas estudios que respalden esta consideración, ya que el estudio que nos compete es el primero en su tipo en la población hispana.

XV CONCLUSIÓN

En resumen, en cuanto al resultado final de la utilidad de ambas pruebas como herramienta diagnóstica, no se observó importante diferencia entre la sensibilidad de ambas pruebas pero si se corrobora la mayor especificidad diagnóstica de los criterios ACR llevando a menos errores diagnósticos, sin embargo la frecuencia de criterios clínicos SLICC encontrados fue muy similar a lo reportado en niños europeos. No existen estudios reportados en población hispana que comparen criterios de clasificación para el diagnóstico de la enfermedad que nos permita la comparación con lo encontrado en nuestro estudio; por lo que este trabajo es apenas un acercamiento que sugiere que en nuestros pacientes el patrón de expresión de la enfermedad es similar a lo reportado en una cohorte europea, como único estudio de comparación.

Nuestros resultados subrayan la necesidad de considerar ahondar más en el estudio de adaptación de los criterios de clasificación existentes para mejorar el diagnóstico oportuno y el pronóstico de los niños y adolescentes con LESj ya sea mediante un estudio prospectivo o verificando su reproducibilidad en una nueva cohorte.

XVI LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio retrospectivo los datos recopilados se obtuvieron de los expedientes clínicos, de esta forma nos basamos en la información observada y registrada en su momento

por el médico, pudiendo variar de forma subjetiva entre cada médico, pudiendo presentarse sesgo de información.

XVII CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	OCT- DIC 2014	ENE- FEB 2015	MAR- ABRIL 2015	JUN- JUL 2015	AGO- NOV 2015	DIC 2015 – FEB 2016	MAR- MAY 2016
Revisión de Literatura y elaboración del marco teórico	X	X					
Selección de casos			X				
Elaboración de hoja de recolección de datos				X			
Revisión de Expedientes clínicos					X	X	
Interpretación y análisis de resultados de base de datos						X	X
Redacción escrito final							X

XVIII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TA Morgan, L. Watson, LJ McCann. *Children and adolescents with SLE: not just Little adults*. *Lupus* (2013) 22, 1309-1319.
2. Ruperto N, Bazso A, Ravelli A, Malattia C, Filocamo G, Pistorio A, et al. *The Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)*. *Lupus* 2007; 16:670–6.
3. Hui-Yuen, LF Imundo, C Avitabile, et al. *Early versus later onset childhood-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, treatment and outcome*. *Lupus* (2011) 20, 952–959
4. B Livingston, A Bonner, J Pope. *Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis*. *Lupus* (2011) 20, 1345–1355.
5. A. Hoffman, R Lauwerys, F De Keyser, et al. *Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:412–415.
6. A Hoffman, Peene I, Meheus L, Huizinga TWJ, Cebecauer L, Isenberg D, et al. *Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1155–8.
7. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. *Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum* 2008;58:556–62.
8. Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, Vila LM, McGwin G, Apte M, et al. *Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII)*. *Lupus* 2008; 17:314–23.
9. FR Pluchinotta, B Schiavo, F Vittadello, G Martini, G Perilongo and F Zulian. *Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes*. *Lupus* (2007) 16, 550–555.
10. Gómez-Puerta JA, Cervera R. *Lupus eritematoso sistémico*. *Medicina & Laboratorio*. España. 2008; 14: 211-223
11. DM Levy, S. Kamphuis. *Systemic Lupus Erythematosus in children an adolescents*. *Pediatr Clin N Am* 59 (2012) 345–364
12. R Mina, HI Brunner. *Pediatric Lupus - Are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult Lupus?* *Rheum Dis Clin N Am* 36 (2010) 53–80
13. A Doria, L Iaccarino, P Sarzi-Puttini, F Atzeni, M Turriel and M Petri. *Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus*. *Lupus* 2005; 14; 683
14. Diane L. Kamen, Charlie Strange. *Pulmonary manifestations of systemic Lupus Erythematosus*. *Clin Chest Med* 31 (2010) 479–488
15. LM Ortega, DR Schultz, O. Lenz, V. Pardo and GN Contreras. *Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions*. *Lupus* 2010 19: 557
16. A Rahman, DA Isenberg. *Mechanisms of Disease: Systemic Lupus Erythematosus*. *N Engl J Med* 2008;358:929-39.
17. M Petri, AM Orbai, GS Alarcón, C Gordon, JT Merrill, et al. *Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus*. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 64, No. 8, August 2012, pp 2677–2686.

18. E Sag, A Tartaglione, ED Batu, A. Ravelli, SMA Khalil, et al. *Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study*. Clinical and Experimental Rheumatology 2014; 32: 440-444.
19. S Jiménez, R Cervera, J Font, M Ingelmo. *The epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus*. Clin Rev Allergy Immunol. 2003; 25 (1):3-12.
20. SS Lim, C Drenkard. *Epidemiology of systemic lupus erythematosus: capturing the butterfly*, Curr Rheumatol Rep. 2008; 10 (4):265-72
21. MV Reyes, FV Sebastian. *Treatment of resistant cutaneous lupus erythematosus*. Seminarios de la Fundacion Española de Reumatología. 2012, Vol 13.

XIX ANEXOS

ANEXO 1

TABLA 1. Criterios revisados en 1997 de la American College of Rheumatology para la clasificación del lupus eritematoso sistémico

<i>Un paciente puede tener lupus eritematoso sistémico si presenta 4 ó más de los 11 criterios abajo descritos de forma seriada ó simultánea</i>	
1. RASH MALAR	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, que no compromete los surcos nasogenianos.
2. LUPUS DISCOIDE	Placas eritematosas, elevadas con escamas adherentes y taponamiento folicular, atrofia cicatrizal en lesiones antiguas.
3. FOTOSENSIBILIDAD	Eritema en piel como resultado de reacción inusual a la luz por historia del paciente u observación del médico.
4. ULCERAS ORALES	Ulceración oral o nasofaríngea, indolora.
5. ARTRITIS	Artritis no erosiva que compromete 2 o más articulaciones periféricas caracterizada por edema, tensión o derrame.
6. SEROSITIS	1) Pleuritis-historia de dolor pleurítico o frote o evidencia de derrame. 2) Pericarditis-documentada por ECG, frote o evidencia de derrame pericárdico.
7. ALTERACIÓN RENAL	1) Proteinuria persistente mayor de 0,5 gr/24 h o mayor de 3. 2) Cilindros celulares de glóbulos rojos, hemoglobina, de tipo granular, tubular, o mixtos.
8. ALTERACIÓN NEUROLÓGICA	1) Pérdida conocimiento, en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas: uremia, cetoacidosis, o desbalance electrolítico. 2) Psicosis, en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas: uremia, cetoacidosis, o desbalance electrolítico.
9. ALTERACIÓN HEMATOLÓGICA	1) Anemia hemolítica, con reticulocitosis. 2) Leucopenia, menor de 4.000/mm ³ total en dos o más ocasiones. 3) Linfopenia, menor de 1.500/mm ³ en dos o más ocasiones. 4) Trombocitopenia, menor de 100.000/mm ³ en ausencia de medicamentos.
10. ALTERACIONES IMMUNOLÓGICAS	1) Presencia de Anti-DNA nativo. 2) Presencia de Anti-Sm. 3) hallazgo positivo de anticuerpos anti fosfolípidos basados en: 1. Niveles elevados en suero de anticuerpos anticardiolipinas IgG or IgM. 2. Test positivo para anticoagulante lúpico. 3. Test en suero para sífilis falso positivo por 6 meses y confirmado por pruebas de inmovilización del treponema o absorción de anticuerpos fluorescentes.
11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	Título anormal por inmunofluorescencia o equivalente, en ausencia de drogas asociadas a lupus inducido por drogas.

ANEXO 2

Table 3. Clinical and immunologic criteria used in the SLICC classification system*

Clinical criteria	
1.	Acute cutaneous lupus, including: Lupus malar rash (do not count if malar discoid) Bullous lupus Toxic epidermal necrolysis variant of SLE Maculopapular lupus rash Photosensitive lupus rash <i>in the absence of dermatomyositis</i> OR subacute cutaneous lupus (nonindurated psoriaform and/or annular polycyclic lesions that resolve without scarring, although occasionally with postinflammatory dyspigmentation or telangiectasias)
2.	Chronic cutaneous lupus, including: Classic discoid rash Localized (above the neck) Generalized (above and below the neck) Hypertrophic (verrucous) lupus Lupus panniculitis (profundus) Mucosal lupus Lupus erythematosus tumidus Chilblains lupus Discoid lupus/lichen planus overlap
3.	Oral ulcers Palate Buccal Tongue OR nasal ulcers <i>in the absence of other causes, such as vasculitis, Behçet's disease, infection (herpesvirus), inflammatory bowel disease, reactive arthritis, and acidic foods</i>
4.	Nonscarring alopecia (diffuse thinning or hair fragility with visible broken hairs) <i>in the absence of other causes such as alopecia areata, drugs, iron deficiency, and androgenic alopecia</i>
5.	Synovitis involving 2 or more joints, characterized by swelling or effusion OR tenderness in 2 or more joints and at least 30 minutes of morning stiffness
6.	Serositis Typical pleurisy for more than 1 day OR pleural effusions OR pleural rub Typical pericardial pain (pain with recumbency improved by sitting forward) for more than 1 day OR pericardial effusion OR pericardial rub OR pericarditis by electrocardiography <i>in the absence of other causes, such as infection, uremia, and Dressler's pericarditis</i>
7.	Renal Urine protein-to-creatinine ratio (or 24-hour urine protein) representing 500 mg protein/24 hours OR red blood cell casts
8.	Neurologic Seizures Psychosis Mononeuritis multiplex <i>in the absence of other known causes such as primary vasculitis</i> Myelitis Peripheral or cranial neuropathy <i>in the absence of other known causes such as primary vasculitis, infection, and diabetes mellitus</i> Acute confusional state <i>in the absence of other causes, including toxic/metabolic, uremia, drugs</i>
9.	Hemolytic anemia
10.	Leukopenia (<4,000/mm ³ at least once) <i>in the absence of other known causes such as Felty's syndrome, drugs, and portal hypertension</i> OR Lymphopenia (<1,000/mm ³ at least once) <i>in the absence of other known causes such as corticosteroids, drugs, and infection</i>
11.	Thrombocytopenia (<100,000/mm ³) at least once <i>in the absence of other known causes such as drugs, portal hypertension, and thrombotic thrombocytopenic purpura</i>
Immunologic criteria	
1.	ANA level above laboratory reference range
2.	Anti dsDNA antibody level above laboratory reference range (or >2 fold the reference range if tested by ELISA)
3.	Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen
4.	Antiphospholipid antibody positivity as determined by any of the following: Positive test result for lupus anticoagulant False-positive test result for rapid plasma reagin Medium- or high-titer anticardiolipin antibody level (IgA, IgG, or IgM) Positive test result for anti-β ₂ -glycoprotein I (IgA, IgG, or IgM)
5.	Low complement Low C3 Low C4 Low CH50
6.	Direct Coombs' test <i>in the absence of hemolytic anemia</i>

* Criteria are cumulative and need not be present concurrently. SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics; SLE = systemic lupus erythematosus; ANA = antinuclear antibody; anti-dsDNA = anti-double-stranded DNA; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay.

SLICC/ACR Criterios de Clasificación en Pacientes con LESj
Hoja de Recolección de Datos



DATOS DEMOGRAFICOS:

Nombre: _____ .Registro: _____ . Sexo: (M)/(F).

Fecha de Nacimiento: _____ . Edad al inicio de la enfermedad: _____ (años).

Años de seguimiento desde su diagnóstico: _____ . Retraso en el diagnóstico: _____ (meses).

Manejo inmunosupresor: Azatioprina/Micofenolato/Ciclofosfamida. (Durante su seguimiento)

MARCA LOS CRITERIOS QUE EL PACIENTE PRESENTÓ AL MOMENTO DE INTEGRAR LA ENFERMEDAD:	
CRITERIOS CLÍNICOS:	
1-Lupus cutáneo agudo, incluye: <ul style="list-style-type: none"> - Eritema malar Lúpico (descartado si es malar discoide). - Lupus Bulloso. - Necrolisis epidérmica tóxica variante de LES. - Eritema maculopapular lúpico. - Eritema fotosensible Lúpico. <i>En ausencia de Dermatomiositis o Lupus cutáneo subagudo (Lesiones psoriasisiformes no induradas y/o lesiones policíclicas anulares que resuelven sin dejar cicatriz; aunque ocasionalmente con telangiectasias o despigmentación postinflamatoria)</i>	
2-Lupus cutáneo crónico, incluye: <ul style="list-style-type: none"> - Eritema discoide clásico localizado (arriba del cuello) o generalizado: (arriba y debajo del cuello) - Lupus Hipertrófico (verrucoso) - Paniculitis Lúpica (profunda) - Lupus Mucoso - Lupus Eritematoso tímido - Lupus Sabañón - Lupus Discoide/sobreposición liquen plano 	
3-Ulceras orales: <ul style="list-style-type: none"> - Paladar, bucal, lingual o úlceras nasales <i>en ausencia de otras causas, como vasculitis, enfermedad de Behçet, infección (herpes virus), enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva, alimentos ácidos.</i> 	
4-Alopecia no cicatrizal (adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello con cabellos rotos visibles) <i>en ausencia de otras causas como es alopecia areata, fármacos, deficiencia de hierro, alopecia androgénica.</i>	
5-Sinovitis que afecta 2 o más articulaciones, caracterizado por aumento de volumen o derrame articular o dolor en 2 o más articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez matutina.	
6-Serositis: <ul style="list-style-type: none"> - Pleuritis típica por más de un día o derrame pleural o frote pleural. - Dolor pericárdico típico (dolor que mejora con el decúbito, sentándose delante) por más de un día o derrame pericárdico o frote pericárdico o pericarditis por electrocardiografía <i>en ausencia de otras causas como es la infección, uremia y pericarditis de Dressler.</i> 	
7-Renal: <ul style="list-style-type: none"> - Relación proteína-creatinina urinaria (o proteínas en orina de 24 horas) representando 500mg de proteína en 24 horas o cilindros eritrocitarios. 	
8-Neurológicos: <ul style="list-style-type: none"> - Convulsiones - Psicosis - Mononeuritis múltiple <i>en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria</i> - Mielitis - Neuropatía craneal o periférica <i>en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infecciones o diabetes mellitus</i> - Estado confusional agudo <i>en ausencia de otras causas incluyendo metabólicas/toxicas, uremia y fármacos</i> 	
9-Anemia Hemolítica. <ul style="list-style-type: none"> - Leucopenia (<4,000/mm³ al menos en una ocasión) <i>en ausencia de causa conocida como síndrome de Felty, fármacos o hipertensión portal.</i> - Linfopenia (<1000/mm³ al menos una ocasión) <i>en ausencia de una causa conocida como por corticoesteroides, fármacos e infección.</i> 	
10-Trombocitopenia (< 100,000mm ³) al menos en una ocasión <i>en ausencia de otra causa conocida como, fármacos, hipertensión portal, púrpura trombocitopenia idiopática.</i>	
CRITERIOS INMUNOLÓGICOS:	
1. Niveles de ANA por arriba de los rangos de referencia del laboratorio.	
2. Niveles de anticuerpos dsAnti-DNA por arriba de los rangos de referencia (o dos veces mayor que el rango de referencia si se realiza con ELISA)	
3. Anti Sm: presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm	
4. Positividad de anticuerpos antifosfolípidos determinado por alguna de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulante lúpico positivo - Falso positivo para reagina rápida en plasma - Títulos medios o altos de anticuerpos anticardiolipinas (IgA, IgG, ó IgM) - Prueba positiva para Anti beta₂glicoproteína I (IgA, IgG, ó IgM) 	
5. Disminución del complemento: C3 bajo, C4 bajo, CH50 bajo <ul style="list-style-type: none"> - Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica 	