



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS
2006-2020

TESIS

Que para obtener el título de

PEDIATRA

Presenta

DRA. ANA LAURA ROMERO CONSTANTINO

ASESORES CLÍNICOS

Dra. Rosa Eira Pascual Antonio
Dr. José Luis Lepe Zúñiga

ASESORES METODOLÓGICOS

Dr. José Luis Lepe Zúñiga
Dra. Helen Ariadne Ralda Gomez



HOSPITAL ESPECIALIDADES
PEDIÁTRICAS
CHIAPAS

Cd. México

2022



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
 RESIDENCIAS MÉDICAS
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
 en el
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS 2006-2020
TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

Presenta

DRA. ANA LAURA ROMERO CONSTANTINO

TUTORES

Dra. Rosa Eira Pascual Antonio
 Dr. José Luis Lepe Zúñiga

FIRMAS

ASESORES METODOLÓGICOS

Dr. José Luis Lepe Zúñiga
 Investigador en Ciencias Médicas

FIRMA

Dra. Helen Ariadne Ralda Gómez
 Profesor Titular del Programa de Residencias

FIRMA

ENC. DIRECCIÓN DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Ing. Iris Guadalupe Salinas Espinosa

FIRMA

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Junio de 2022

SECRETARÍA DE SALUD
 COMISIÓN COORDINADORA DE
 INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD
 HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD



CENTRO REGIONAL
 ALTA ESPECIALIDAD
 CHIAPAS

DIRECCIÓN DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA
 E INVESTIGACIÓN

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por cada aliento de vida que me da no hay palabras para describir el amor que me demuestra, a mi esposo por que ha estado ahí cuando he creído que no puedo más y me ha levantado, por su amor y apoyo incondicional, a Lucas por ser paciente conmigo y por su inmenso amor que me motiva a levantarme todos los días; Reconozco a mis padres por darme el amor, los valores y la armas para estar acá.

Correspondo a cada uno de mis asesores por la paciencia, orientación, y gracia con que me dirigieron muchas veces, muchos de estos logros verdaderamente no los hubiera alcanzado si ustedes no me hubieran direccionado. Gracias.

ÍNDICE

I - MARCO TEÓRICO	7
1.1 INTRODUCCIÓN	7
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	8
1.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA	9
1.3.1 Manifestaciones constitucionales	9
1.3.2 Manifestaciones dermatológicas	9
1.3.3 Manifestaciones en mucosas	14
1.3.4 Manifestaciones renales	14
1.3.5 Manifestaciones musculoesqueléticas	16
1.3.6 Alteraciones neuropsiquiátricas	16
1.3.7 Manifestaciones cardiopulmonares	18
1.3.8 Manifestaciones gastrointestinales	21
1.3.9 Linfadenopatías	21
1.3.10 Manifestaciones oftálmicas	22
1.3.11 Alteraciones hematológicas	23
1.3.12 Diferencias entre el lupus pediátrico y lupus adulto	25
1.4 Fisiopatología	26
1.4.1 Factores genéticos	26
1.4.2 Factores ambientales	27
1.4.3 Factores hormonales	27
1.4.4 Anomalías inmunes	28
1.4.5 Mecanismos de daño celular	31
1.4.6 Inmunogenicidad	32
1.5 Diagnóstico	36
1.5.1 Diagnóstico diferencial	39
1.6 Tratamiento	41
1.7 Pronóstico	44
II - Justificación	46
III- Planteamiento del problema	47
IV - Marco metodológico	48
4.1 Lugar de estudio	48
4.2 Universo y muestra	48
V – Objetivos	49
VI – Criterios de selección y exclusión de la muestra	50
6.1 Criterios de inclusión	50
6.2 Criterios de exclusión	50
6.3 Criterios de eliminación	50
VII – Operacionalización de las variables	51
VIII – Cronograma	52
IX – Resultados	53
9.1 Selección de la muestra	53
9.2 Frecuencia anual	53
9.3 Edad y sexo	53
9.4 Distribución de los casos por edad y sexo	54
9.5 Tiempo para el diagnóstico	55

9.6 Diagnósticos presuntivos iniciales	55
9.7 Manifestaciones clínicas	56
9.8 Alteraciones en pruebas de laboratorio	58
9.9 Pruebas de laboratorio inmunológicas.....	60
9.10 Pruebas de función hepática	61
9.11 Subgrupos clínicos.....	62
9.12 Tratamiento.....	65
9.13 Evolución y seguimiento	66
X- Discusión	69
XI- Conclusiones	73
XII- BIBLIOGRAFÍA.....	75

I - MARCO TEÓRICO

1.1 INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, crónica y multisistémica; su etiología es desconocida y su curso clínico variable(1). En la enfermedad en la edad pediátrica a diferencia de la edad adulta se ha evidenciado la presencia en el inicio de la enfermedad con Fiebre, Rash malar, alteraciones hematológicas como anemia hemolítica, linfadenopatías, así como enfermedad renal es más común en este rango de edad a diferencia de la edad adulta en la que se presentan síndrome de Raynaud, pleuritis, síntomas SICCA (Sequedad bucal, dolor articular, sequedad vaginal, tos seca persistente) como debut de la enfermedad en la población adulta.

La producción de autoanticuerpos es un rasgo característico de los pacientes con LES. Estos anticuerpos pueden ser bien una pieza clave en la patogenia, una consecuencia del daño tisular o la huella de un agente etiológico desconocido. Se considera que su producción se desencadena por anomalías en la aclaración del material de desecho tras apoptosis celular. Ese material contiene auto antígenos, ausentes en los individuos sanos, que inducen la producción de autoanticuerpos, el depósito de complejos inmunes y el daño orgánico(2). Su producción puede ser por activación policlonal de las células B o por estimulación inmune dirigida por auto antígeno. Existen factores que favorecen la formación de autoanticuerpos, estos incluyen, susceptibilidad genética, la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta), el fenotipo hormonal (mayor frecuencia en sexo femenino) y algunas infecciones víricas (virus herpes y virus de Epstein-Barr)(3).

A pesar de la similitud en las opciones diagnósticas y terapéuticas en niños y adultos, existen aspectos especiales que se deben considerar en niños y adolescentes con LES. Las formas del lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp) son más graves que las de la población adulta. Además, el LESp interfiere de forma importante en la adaptación escolar, así como en aspectos psicosociales, relacionados, entre otros, con la apariencia física y el retraso del crecimiento en la población pediátrica. Las secuelas y la mortalidad del LESp se

asocian con varios factores de riesgo: edad temprana al diagnóstico, sexo masculino y raza no caucásica (afroamericana, asiática e hispana)(4).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil conocer cuál es la verdadera incidencia global de LES, dado que la mayoría de la información proviene de Europa y Norteamérica, mientras que menos información está disponible en el resto de regiones geográficas; y debido a que la forma pediátrica de esta enfermedad es mucho más rara que la presentada en adultos la incidencia de esta enfermedad es aún más difícil de determinar(5); sin embargo en Estados Unidos se reporta una prevalencia de 72.1-74.4 por cada 100,000 personas y una incidencia de 5.6 por cada 100,000 años-persona en poblaciones mayoritariamente caucásicas y afroamericanas; se ha reportado mayor incidencia en afroamericanos, seguidos de poblaciones hispánicas y asiáticas y por último en caucásicos(6).

En adultos, el LES afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva, con una relación femenino/masculino de 9:1, sin embargo, el riesgo de presentar esta enfermedad disminuye después de la menopausia, aunque sigue siendo el doble comparado con la población masculina; a pesar de que la mayoría de las personas que padecen LES son adultos, también se ha reportado el inicio de esta enfermedad desde la edad pediátrica y en pacientes en edad geriátrica(7).

El LESp representa entre el 10 y 20% de todos los casos diagnosticados (8). La incidencia del LESp oscila entre 0.3 y 0.9 de cada 100,00 años-persona y la prevalencia entre 3.3 y 3.8 de cada 100,000 niños, en los que, de igual manera, existe mayor prevalencia en razas no caucásicas (9).

En México no se tienen cifras oficiales respecto al número de pacientes que sufren LESp, ni siquiera se tienen estadísticas confiables respecto al número de adultos; situación que se busca subsanar con la apertura en 2021 del Registro Mexicano del Lupus de la Universidad Nacional Autónoma de México, sin embargo, no ofrecen datos estadísticos abiertos(10). Uno de los pocos estimados en México sobre la prevalencia de esta enfermedad es aquel de Peláez-Ballestas y col. que calcula una incidencia de entre 1.8 y 7.6 casos por cada 100,000 habitantes(11);

sin embargo, es muy probable que este subestime la cantidad de pacientes dado que solo se incluyeron a mayores de 18 años en el análisis y de estos aquellas personas que tuvieran síntomas musculoesqueléticos.

1.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA

1.3.1 Manifestaciones constitucionales

Estas son síntomas inespecíficos como fatiga, malestar general, fiebre, anorexia y pérdida de peso; se encuentran en más del 90% de los pacientes con LES y frecuentemente son los primeros que se presentan(12).

1.3.2 Manifestaciones dermatológicas

Estas son tal vez los signos más conocidos de la enfermedad, dado que originalmente la enfermedad era considerada una de carácter dermatológico, al ser el nombre mismo de la enfermedad, *lupus*, referente a las lesiones faciales que recordaron al médico del siglo XIII Rogerius a la mordedura de un lobo(13); y aunque no se separó a la tuberculosis cutánea (*lupus vulgaris*) del LES (*lupus cutaneous*) como entidad patológica hasta 1933 siendo hasta el siglo XIX que se logró una contribución mayor en Reconocimiento de LES.(14), La incidencia de LES cutáneo varia acorde a la población estudiada incluyendo la edad, sexo, raza, etnia y las manifestaciones aparecen en un 72-85% de los pacientes con lupus ocurriendo en cualquier estadio de la enfermedad(12,15)

Los pacientes pueden presentar manifestaciones inespecíficas como vasculitis cutánea, vasculopatías, esclerodactilia, nódulos reumatoides, calcinosis cutánea, lesiones bullosas, urticaria, eritema multiforme, acantosis nigricans, liquen plano y úlceras de miembros inferiores (12).

1.3.2.1Lupus eritematoso cutáneo agudo

La lesión característica del lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA) es el rash malar o eritema en alas de mariposa, este está comprendido por máculas y pápulas eritematosas confluentes, a veces acompañadas de edema, distribuidas de forma bilateral y simétrica, en las mejillas y el dorso de la nariz; este rash es fotosensible, es decir su presencia se exacerba cuando es expuesto a la luz solar por lo que respeta el surco nasogeniano(16)(Figura 1).

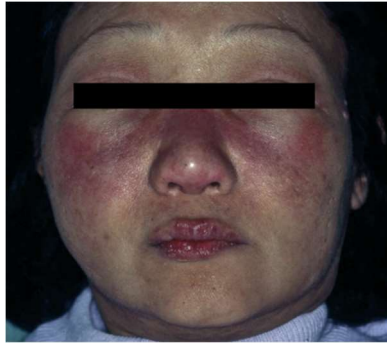


Figura 1: Paciente con eritema malar. Fuente: *Francés C., 2015 (17)*

En ocasiones las lesiones faciales del eritema malar pueden extenderse a la frente y la región anterior del cuello. Estas lesiones están presentes en el momento del diagnóstico (ya sea en su presentación clásica o extensa) en el 40-52% de los pacientes (18).

Las lesiones que surgen durante el LECA no solamente se presentan en el rostro; aunque la presentación más común es la localizada también existe una presentación generalizada, en la cual se encuentra una erupción morbiliforme extensa sobre y debajo del cuello, así como eritema en las manos; particularmente en las áreas interfalángicas y dorsal, sin afectación de los pliegues interfalángicos y metacarpofalángicos; aunque es relativamente rara comparada con el eritema malar, hasta un tercio de los pacientes con LES presentan estas lesiones, las cuales usualmente se resuelven sin cicatriz, aunque puede persistir hipo o hiperpigmentación posterior(19).

1.3.2.2 *Lupus eritematoso cutáneo subagudo*

El lupus eritematoso cutáneo subagudo es un grupo de lesiones cutáneas específicas caracterizadas por la aparición de placas maculopapulares, eritematosas, con escama que eventualmente se puede diferenciar en dos variantes cuyas lesiones llegan a formar zonas de confluencia: anular y papulo-escamoso (Figura 2 y 3). En la variante anular las lesiones tienen aspecto circular, escama periférica y se resuelven desde el centro hacia la periferia; mientras que la lesión papulo-escamosa tiene escamas gruesas, adherentes de aspecto similar al yeso y cubren toda la lesión, por lo que fácilmente podrían confundirse con psoriasis(16).



Figura 2 (Derecha): Lesiones de LE cutáneo subagudo anular. Fuente: *Reyes y Vanaclocha*2012(20).
 Figura 3 (Izquierda): Lesiones de LE cutáneo subagudo papuloescamoso. Fuente: *Walling y Sontheimer*, 2009(21).

Las lesiones aparecen predominantemente en espalda alta, hombros, cuello y tórax y miembros superiores. Los pacientes que presentan esta variante tienden a presentar enfermedad sistémica menos severa y también tienen poca relación entre los brotes de las lesiones y la actividad del LES (22).

1.3.2.3 Lupus eritematoso cutáneo crónico

El lupus eritematoso cutáneo tiene una variedad crónica (LECC), la presentación más frecuente de esta es el lupus eritematoso discoide clásico (LEDC); al igual que el LECA puede ser localizado o generalizado, otra similitud entre estas dos entidades es que la variante localizada es la más común y afecta principalmente a la cabeza incluyendo zonas como el cuero cabelludo, cara, orejas y regiones de extensión(18). Aunque la mayoría de pacientes con lupus eritematoso discoide (LED) nunca desarrollan síntomas compatibles con LES, la probabilidad de presentarlo es mayor en los que presentan la variante generalizada de la enfermedad(19).

Las lesiones de LED son pápulas o placas bien delimitadas, redondeadas, eritematosas, con escama gruesa adherida(16); además tienen la peculiaridad de ser induradas y afectan a cuero cabelludo, rostro, orejas, cuello anterior y brazos(18). Su aparición puede estar condicionada por traumatismos (fenómeno de Koebner), exposición a radiación ultravioleta (UV), al frío, infecciones, dermatitis y quemaduras(23,24); estas inician como una mácula de color púrpúreo o pápula

escamosa, bien demarcada que gradualmente se extiende, adquiriendo una forma discoide (Figura 4), frecuentemente se encuentran escamas e hiperpigmentación periféricas; mientras que el centro de la lesión generalmente se encuentra hipopigmentado y atrófico, lo que eventualmente conforma una cicatriz deprimida. En ocasiones la escama de la lesión se extiende más allá de la misma, lo que produce taponamiento de los folículos(25).



Figura 4 (Izquierda): Lupus Eritematoso Discoide, Fuente:Galindo y col. 2017 (26).

Figura 5 (Derecha): Alopecia cicatrizal secundaria a LED. Fuente:Acar 2006(27).

De los pacientes con LEDC, más de la mitad tendrá cicatrización destructiva significativa y más de un tercio tendrá alopecia secundaria a la cicatrización del cuero cabelludo(28)(Figura 5).

Además de la forma clásica del LED se han descrito variantes de esta, una de estas es la verrucosa o hipertrófica; que se caracteriza por lesiones engrosadas en manos, cara y antebrazos, las lesiones son hiperqueratosis enormes que le confieren a la lesión un aspecto similar al de una verruga o incluso al de un carcinoma epidermoide; su presentación no es aislada, usualmente se acompañan de las lesiones típicas de LED por lo que el diagnóstico es relativamente sencillo(25).

Otra variante del LED es la paniculitis lúpica; esta se caracteriza por involucrar a la dermis profunda y se presenta como nudosidades subcutáneas mal delimitadas, y la piel que las recubre tiene un aspecto eritematoso, en ocasiones estas lesiones son dolorosas y microscópicamente son indistinguibles de otras paniculitis (Figura 6). La paniculitis lúpica aparece principalmente en los brazos, cara, y raramente en

el tórax y cuero cabelludo (cuando la paniculitis se localiza en las mamas se puede confundir con cáncer de mama, por lo que es importante considerar este diagnóstico diferencial). Las lesiones una vez resueltas dejan como secuela edema en el sitio de la lesión, y en ocasiones al resolverse completamente dejan secuelas deformantes(28).



Figura 6: Paniculitis lúpica. Fuente: *Armand y col. 2009 (29)*.

El LE *tumidus* (LET) es la variante más fotosensible del LECC, teniendo prueba de fotoprovocación positiva reportada en 43 de 60 pacientes en un estudio(30), los pacientes que se presentan con esta variante rara vez muestran características clínicas de LES y generalmente presentan ANAs negativos. Las lesiones características de esta variante son placas eritematosas, edematosas, urticariformes, no cicatrizales de superficie lisa, en áreas fotoexpuestas (Figura 7)(30); estas aparecen predominantemente en el rostro y tienen una fuerte predominancia en pacientes femeninos(31).



Figura 7: Lupus eritematoso *tumidus*. Fuente: *Marcaro y col. 2020 (30)*.

1.3.3 Manifestaciones en mucosas

Las úlceras orales y nasales son comunes en el LES, son de curso agudo y usualmente indoloras. Pueden presentarse en cualquier región de la cavidad oral como un eritema, petequias, erosiones úlceras o máculas de progresión gradual. Se localizan con mayor frecuencia en el paladar duro, mucosa bucal y el borde de los labios(12).

1.3.4 Manifestaciones renales

La afectación renal es bastante frecuente en los pacientes con LES, se estima que estas ocurren en un 40-70% de los casos(32); y hasta 10% de los pacientes desarrollará enfermedad renal terminal. La presentación más frecuente de daño renal secundario a LES es la nefritis lúpica (NL), causada por el depósito de inmunocomplejos en el tejido renal que tiene como consecuencia inflamación intraglomerular por la activación de la vía del complemento ocasionada por las anomalías inmunológicas que son producto del fallo en la inhibición de las vías del complemento(33).

Las manifestaciones clínicas de la NL son inespecíficas y sutiles, por lo que el examen general de orina (EGO) es de importancia, de hecho, se recomienda que se realice este análisis clínico una vez que se hace el diagnóstico inicial de la enfermedad, y por lo menos cada año después del diagnóstico, incluso si no se tienen síntomas de enfermedad renal. También se recomienda realizar EGO si ocurre un brote de LES; se recomienda además realizar un análisis de creatinina

sérica o depuración de creatinina para medir de forma más directa la función renal e incluir de manera más directa marcadores de daño renal más sensibles y específicos en el abordaje de LES. Las anomalías de laboratorio más frecuentes son la proteinuria, micro hematuria (80%), datos de insuficiencia renal (60%), anomalías tubulares (70%) (34).

La realización de una biopsia renal es importante para definir la severidad del daño renal y documentar el mismo. A pesar de que la mayoría de las NL pueden tratarse con corticoesteroides y micofenolato, la biopsia renal es importante debido a que hay otros mecanismos involucrados en la NL aparte de la mediada por inmunocomplejos que requieren una aproximación terapéutica diferente, por ejemplo: La microangiopatía trombótica y podocitopatía lúpica (35,36). Se utiliza el sistema de clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología y de la Sociedad de Patología Renal para estadificar la NL (Tabla 1).

ESTADÍO	DESCRIPCIÓN
Nefropatía lúpica mesangial mínima (Clase I)	MO: Sin anomalías. IF o ME: Depósitos inmunitarios mesangiales
Nefropatía lúpica proliferativa mesangial (Clase II)	MO: Celularidad mesangial aumentada o expansión de la matriz mesangial. El observar depósitos subendoteliales no es consistente con este estadio. IF o ME: Ocasionalmente depósitos subepiteliales o subendoteliales.
Nefropatía lúpica focal (Clase III)	MO: Afectación glomerular <50%. IF: Tinción casi uniforme de los glomérulos con IgG y C3. ME: Depósitos inmunitarios en el espacio subendotelial de la pared capilar glomerular y en el mesangio.
Nefropatía lúpica difusa (Clase IV)	MO: Afectación glomerular >50%. con daño endocapilar (con o sin glomerulonefritis extra capilar), anomalías mesangiales. ME: Depósitos subendoteliales durante la fase activa. Depósitos difusos en asa de alambre, con poca o ninguna proliferación glomerular.
Nefropatía membranosa lúpica (Clase V)	MO: Engrosamiento difuso de la pared capilar glomerular. IF o ME: Depósitos inmunes subepiteliales (afectación global o segmentaria). También se puede observar afectación mesangial.
Nefropatía lúpica esclerosante (Clase VI)	Esclerosis global de más del 90 por ciento de los glomérulos sin glomerulonefritis activa.

Tabla 1: Sistema de clasificación y estadificación de nefritis lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal, 2018. Adaptado de *Bajema y col. 2018(37)*. Abreviaturas: MO – Microscopía óptica, IF – Inmunofluorescencia, ME – Microscopía de Electrones.

1.3.5 Manifestaciones musculoesqueléticas

La sintomatología musculoesquelética es extremadamente común en pacientes con LES; dado que hasta el 95% de pacientes reporta algún síntoma de este tipo. El dolor articular es frecuentemente referido como síntoma inicial; este dolor puede ser secundario a artritis, osteonecrosis y miopatías que pueden ser confundidos por otro tipo de artritis inflamatoria, los sitios más frecuentes para la presentación de estos dolores articulares son las muñecas, rodillas, y articulaciones interfalángicas; a diferencia de la artritis reumatoide estos dolores pueden ser asimétricos y el dolor es desproporcionado a la inflamación, además de ser migratorios, refiriendo los pacientes que el dolor les tarda minutos. La artritis del LES generalmente no es deformante(38).

1.3.6 Alteraciones neuropsiquiátricas

La prevalencia de las manifestaciones neurológicas es difícil de estimar, debido a su naturaleza heterogénea y a la falta de estandarización en sus criterios diagnósticos; sin embargo, un estudio prospectivo reciente realizado por Ahn y col. se estima que la prevalencia de estos síntomas es de 38%; y aquellos que presentaron sintomatología de esta índole tuvieron 3 veces mayor probabilidad de fallecer(39), lo que es consistente con otros estudios epidemiológicos en los que esta sintomatología es listada entre las principales causas de muerte (32).

El Colegio Americano de Reumatología (ACR – *American College of Rheumatology*) publicó en 1999 criterios diagnósticos de lupus neuropsiquiátrico (LES-NP); en estos se describen 19 síndromes neuropsiquiátricos que se dividen en manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) y en manifestaciones del sistema nervioso periférico (SNP) (Tabla 2) (40).

Sistema Nervioso Central	Sistema Nervioso Periférico
Meningitis Aséptica	Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda
Enfermedad cerebrovascular	Trastorno autonómico
Síndrome Desmielinizante	Mononeuropatía Única/Múltiple
Trastornos del movimiento (Corea)	Miastenia grave
Mielopatía	Neuropatía Craneal
Trastorno Convulsivo	Plexopatía
Estado Confusional Agudo	Polineuropatía (Confirmada por electromiografía)
Disfunción Cognitiva (Moderada-grave)	
Depresión Severa	
Psicosis	

Tabla 2: Criterios diagnósticos para LES-NP de acuerdo con la ACR. Adaptado de *American College of Rheumatology 1999(40)*.

Sin embargo, estos criterios diagnósticos por si mismos no son muy específicos (46% de especificidad, 97% de sensibilidad) para determinar la presencia de LES-NP, por lo que Zhang y col. propusieron en 2020 criterios revisados para diagnóstico de NES-LP; estos utilizan como base los síndromes neuropsiquiátricos descritos por la ACR, con los siguientes signos y síntomas, sumados a diagnóstico de LES previo:

- Alteraciones cognitivas, neuropsiquiátricas o neuropatía sensoriomotora.
- Puntuación SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score*) > 10.
- Positividad a por lo menos alguno de los siguientes anticuerpos: antifosfolípidos (APL), antirribosomal (ARP), antineuronal, antigangliósido (GMI), anti-Ro.

- Infarto tisular, hemorragia o daño neuronal secundario a trombosis.
- Lesiones cutáneas.

Se considera un diagnóstico de certidumbre (LES-NP 1) Cuando, además del diagnóstico previo de LES, se presenta una alteración cognitiva, neuropsiquiátrica o neuropatía sensoriomotora y un signo o síntoma adicional; mientras que una sospecha diagnóstica (LES-NP 2) se considera al tener el diagnóstico previo de LES y alguna alteración cognitiva, neuropsiquiátrica o neuropatía sensoriomotora sin contar con otro dato de los mencionados anteriormente. Los autores también señalan que en caso de que no se hayan descartado otras causas para la alteración neuropsiquiátrica (con mención especial a los esteroides, enfermedad tiroidea, alteraciones metabólicas, púrpura trombocitopénica trombótica, enfermedad valvular cardiaca, depresión, apnea del sueño y condiciones psicosociales o funcionales) estas deben descartarse para considerar válido este criterio diagnóstico (41).

En la comparación de la capacidad diagnóstica de estos 2 criterios se encontró que los propuestos por Zhang y col. tuvieron mejor especificidad (71.4% vs 44.4%), con poca pérdida de la sensibilidad(82.8% vs 87.7%); también se obtuvo una mejora en el valor predictivo positivo y negativo (93.3% vs 66.7% y 46.3% vs 74.1%, respectivamente)y en la certeza diagnóstica(80.9% vs 68.6%) (41); por lo que vale la pena considerar estos criterios diagnósticos una vez que sean validados de manera independiente.

1.3.7 Manifestaciones cardiopulmonares

La enfermedad cardiovascular representa la causa de muerte más común en pacientes con LES (27-52% de las defunciones) y el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular es mucho mayor en pacientes con LES en comparación con la población en general (42).El riesgo de aterosclerosis prematura secundaria a autoinmunidad y sus consecuencias clínicas, convulsiones o infarto de miocardio a edades tempranas, es una complicación emergente que preocupa a los facultativos responsables de los niños y jóvenes con LES(26).

La endocarditis de Libman-Sacks es una manifestación cardíaca reconocida del lupus eritematoso sistémico en la que se observan vegetaciones valvulares estériles, con predominio en el lado izquierdo del corazón, especialmente en la válvula mitral. La mayoría de los pacientes son asintomáticos; sin embargo, en la presentación clínica la forma aguda puede imitar a la de una endocarditis infecciosa (endocarditis pseudoinfecciosa) y complicar tanto el diagnóstico diferencial como el tratamiento(43).

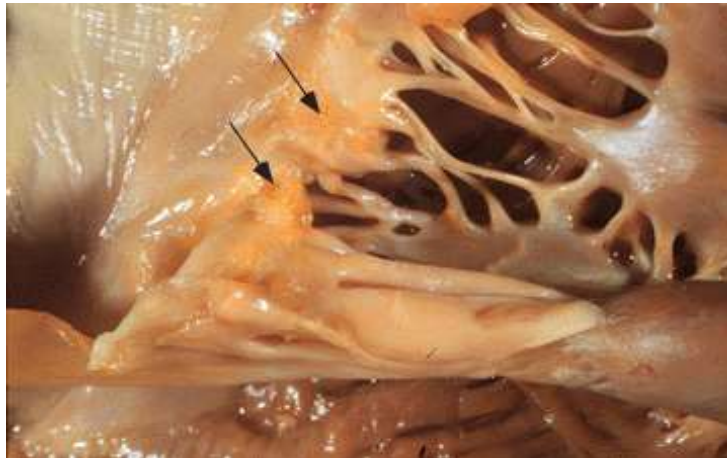


Figura 8: Endocarditis de Libman-Sacks. Las flechas señalan las vegetaciones valvulares. Fuente: *Tselios y Urowitz, 2017(44)*.

La frecuencia de las afecciones pulmonares es relativamente menor a las manifestaciones de LES previamente comentadas, se estima que la prevalencia de enfermedad intersticial es de 13.1%, y complicaciones tromboticas pulmonares de entre 12.5-67%, y sus manifestaciones van desde alteraciones subclínicas hasta formas más complicadas que pueden llevar a la muerte. Las formas más frecuentes de afectación pulmonar incluyen pleuritis, neumonitis, neumonía, neumotórax, enfermedad intersticial difusa, hipertensión y hemorragia pulmonares; complicación infrecuente pero potencialmente letal(42).

La pleuritis es la forma más común de enfermedad pulmonar relacionada al LES, clínicamente los pacientes se presentan con dolor torácico de características pleuríticas, tos y disnea debido a la inflamación pleural(45); esta entidad puede acompañarse de derrame pleural bilateral en el 30-50% de los casos(46).

Al examen microscópico se encuentran características exudativas con niveles elevados de glucosa y de deshidrogenasa láctica comparado con aquellos derrames pleurales presentes en la artritis reumatoide(47,48).

La neumonitis aguda secundaria a LES frecuentemente se presenta como tos y disnea, con síntomas como dolor pleurítico, hipoxemia y fiebre presentándose solamente en 1- 4%de los pacientes. Al análisis radiológico se observan infiltrados unilaterales o bilaterales; la hemorragia pulmonar es poco frecuente pero es una complicación potencialmente catastrófica de este padecimiento(49).

El síndrome del pulmón encogido se caracteriza por disnea progresiva y pequeños volúmenes pulmonares en radiografías de tórax, y se cree que es secundaria a disfunción diafragmática(50). Puede ser difícil distar de la debilidad muscular respiratoria primaria a una enfermedad parenquimatosa o causas pleurales de bajo volumen pulmonar sin el uso de estudios invasivos(51).

Finalmente, la hipertensión arterial pulmonar puede tener múltiples causas subyacentes, entre ellas la enfermedad intersticial pulmonar de larga evolución, enfermedades tromboembólicas, falla cardiaca congestiva o disfunción ventricular izquierda; todas estas a su vez pueden ser ocasionadas por él LES. Un meta análisis reciente estimó una prevalencia general del 8% de esta complicación clínica, sin embargo, una versión severa de hipertensión arterial pulmonar es rara y no se incluye en el SLEDAI. los síntomas clínicos de la hipertensión arterial pulmonar secundaria a LES son inespecíficos y pueden incluir fatiga y debilidad, dolor torácico y disnea en reposo; un electrocardiograma podría mostrar hipertrofia ventricular derecha y desviación del eje hacia la derecha, mientras que una radiografía puede utilizarse para excluir otras entidades patológicas como enfermedad intersticial pulmonar y con frecuencia se podrán apreciar vasos sanguíneos pulmonares agrandados. La herramienta más confiable para llegar a un diagnóstico es el ultrasonido, puesto que con este se puede estimar la presión arterial pulmonar sistólica y es un método no invasivo de diagnóstico; sin embargo, el estándar de oro para confirmar el diagnóstico es la cateterización del corazón derecho(49).

1.3.8 Manifestaciones gastrointestinales

Estas se encuentran en el 25-40% de pacientes con LES, la más frecuente de estas es el dolor abdominal acompañado de náuseas y vómitos; Se reporta que está ocurre hasta en el 30% de los pacientes con LES (42). Es importante tener en cuenta complicaciones como peritonitis, isquemia mesentérica, pancreatitis y enfermedad inflamatoria intestinal.

La colitis mesentérica es una complicación rara pero que puede amenazar la vida en lupus eritematoso sistémico, ésta puede presentarse de manera insidiosa con dolor abdominal postprandial, anorexia, náuseas, vómito y diarrea; además de pérdida de peso cuando se trata de una isquemia mesentérica crónica(52)..

La pancreatitis aguda ocurre en 2 a 8% de los pacientes con LES, en la mayoría de los casos esto ocurre durante un brote de la enfermedad o un período de actividad. La presentación es la clásica, dado que puede ser causada por fármacos, es importante realizar una historia clínica comprensiva para determinar la causa(53).

En la población pediátrica, la hepatomegalia puede estar presente hasta en el 30% de los casos, acompañada de algún otro dato de afectación hepática, principalmente con elevación de enzimas hepáticas. Los auto anticuerpos pueden ayudar a distinguir entre hepatitis autoinmune y enfermedad hepática asociada con lupus. Los ANA se pueden ver en ambos trastornos, pero el anti- músculo liso y los anticuerpos antimitocondriales no son comunes en LES (<30%) y generalmente cuando se encuentran están en niveles bajos.

Es de especial importancia la enteropatía perdedora de proteínas en pacientes pediátricos; esta puede ser la primera manifestación de la enfermedad sobre todo en mujeres(54) e incluso puede confundirse con hipoproteïnemia secundaria a desnutrición, retrasando un diagnóstico oportuno.

1.3.9 Linfadenopatías

Estas ocurren en aproximadamente el 40% de pacientes, generalmente al inicio de la enfermedad o durante brotes de la enfermedad(55),La etiología de las

linfadenopatías y la probabilidad de desarrollar linfoma se desconoce. Los ganglios linfáticos suelen ser blandos, discretos, y generalmente indetectables(3). Se indica Biopsia solamente en caso de sospecha de linfoma o linfadenopatías resistentes a tratamiento, también es importante considerar el tratamiento en el contexto de la linfadenopatía secundaria a Lupus, puesto que pueden presentar infecciones con manifestaciones linfáticas debido a la inmunosupresión secundaria al uso de esteroides sistémicos. Es importante recordar que en pacientes pediátricos pueden encontrarse nódulos linfáticos inguinales palpables sin que esto necesariamente signifique que son secundarias a actividad de la enfermedad, infección o malignidad por si solas.(56)

La esplenomegalia ocurre en 10 a 45% de pacientes y es especialmente prevalente en pacientes pediátricos(18), particularmente durante la enfermedad activa, y no es necesariamente asociado con citopenias. La Atrofia esplénica y el hipoesplenismo funcional también han sido reportados y pueden predisponer a complicaciones sépticas graves(55).

1.3.10 Manifestaciones oftálmicas

El LES puede ocasionar enfermedad ocular a través de varios mecanismos fisiopatológicos, principal entre ellos el depósito de inmunocomplejos en los vasos sanguíneos de la conjuntiva, esclera, retina, coroides, membrana basal del cuerpo ciliar y córnea. Las manifestaciones oftálmicas de LES son relativamente comunes, pueden amenazar la visión e incluso pueden ser el primer dato clínico de la enfermedad. Dentro de los hallazgos se pueden encontrar anomalías con las pestañas, queratoconjuntivitis seca, iridociclitis y neuropatías ópticas.

La queratoconjuntivitis seca es la forma de presentación ocular más común del LES, hasta un tercio de los pacientes con enfermedad sistémica la presentan. Usualmente los síntomas son leves, siendo estos enrojecimiento y sequedad; pero esta entidad puede llevar incluso a la pérdida de visión y dolor severo. A la examinación con lámpara de hendidura se observarán película lacrimal reducida y cambios corneales(57).

1.3.11 Alteraciones hematológicas

La anemia, ocurre hasta en el 50 a 80% de los pacientes con enfermedad activa y habitualmente se relaciona con el grado de actividad de la enfermedad, siendo la severidad de esta es valor pronóstico. En aproximadamente el 50% de los pacientes se observan valores de hematocrito inferiores al 30% en los períodos de actividad de la enfermedad. La anemia secundaria a LES se caracteriza por ser leve, puede ser asintomática o acompañarse de fatiga leve. Es usualmente normocítica, normocrómica, con hematocrito entre 30 y 35%, hemoglobina de 9-11 g/dl, reticulocitos bajos. La sideremia y la capacidad de fijación de hierro están disminuidos y la ferritina elevada(58).

Un probable mecanismo fisiopatológico de la anemia es el bloqueo de la utilización de hierro; por lo que los depósitos de este mineral en la médula ósea pueden encontrarse normales o aumentados con sideroblastos disminuidos. Otra causa de anemia es la presencia de anticuerpos anti-Eritropoyetina (EPO), estos inhiben la unión de la EPO a sus receptores y bloquean la diferenciación de los progenitores eritroides. Algunos estudios han mostrado la presencia de estos anticuerpos en pacientes con LES asociados con anemia severa y enfermedad activa. Se debe tratar la causa subyacente, la anemia raramente requiere tratamiento por si sola y es de difícil remisión debido a los factores y comorbilidades que la condicionan(59).

La anemia hemolítica autoinmune se presenta aproximadamente en el 9 a 22% de los pacientes con lupus, siendo el signo que pone de manifiesto la enfermedad en aproximadamente dos terceras partes de estos. Esta puede presentarse con fiebre, astenia y dolor abdominal(debido a la elevación de la bilirrubina no conjugada), aumento de reticulocitos y haptoglobina disminuida o indetectable(59).

Se caracteriza por presentar en sangre periférica anisocitosis, macrocitosis, esferocitos, eritroblastos y cuerpos de Howell-Jolly, así como aumento de la bilirrubina, y de los reticulocitos y disminución de haptoglobina, prueba de Coombs directo positiva para IgG y complemento (esta es positiva solo en el 10% de los pacientes con hemólisis clínicamente significativa); y en muchos casos se pueden

detectar anticuerpos anticardiolipina libres en el suero. En la mayoría de los casos la hemólisis está mediada por anticuerpos IgG, y menos frecuentemente IgM o IgA, y en algunos casos por anticuerpos mixtos. Ocasionalmente se asocia a este dato clínico con trombocitopenia autoinmune (síndrome de Evans)(59).

El tratamiento inicial de la anemia hemolítica depende de su severidad, en casos de hemólisis severa está indicada la administración de corticoides a dosis elevadas (prednisona 1- 2 mg/kg/día o su equivalente) y en caso de refractariedad se puede indicar alguno de los siguientes, solo o en combinación: azatioprina, ciclofosfamida, danazol, plasmaféresis o altas dosis de gamma globulina intravenosa

La linfopenia está relacionada con la actividad de la enfermedad, los pacientes con mayor grado de linfopenia presentar mayor actividad. Es muy frecuente, se presenta en 20 a 80% de los pacientes. Los linfocitos son importantes en la patogénesis del lupus, ya que, el incremento de los linfocitos policlonales B activados contribuye a la hipergammaglobulinemia asociada a la enfermedad; sin embargo, en él LES, se produce disminución de los linfocitos. Se ha demostrado que los linfocitos aislados de los pacientes lúpicos tienen un porcentaje más elevado de células apoptóticas que las personas normales, sin embargo, esto probablemente no refleja ninguna tendencia mayor en los linfocitos de pacientes lúpicos para sufrir apoptosis. La linfopenia podría deberse también a la acción de IL 10 que se encuentra incrementada en él LES. No se ha encontrado asociación entre la linfopenia y la severidad de la enfermedad o sobrevida.

Hasta un tercio de los pacientes presentará trombocitopenia durante el curso de la enfermedad, solamente en un 10%de los casos se presentan cifras plaquetarias menores a 10,000/ μ L. Puede ser la primera manifestación de la enfermedad en el 3 al 16% de pacientes hasta por 10 años previo a cualquier otra manifestación sistémica de la enfermedad(60). La púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI) que puede presentarse 10 años antes que se manifiesta él LES, por lo que debe considerarse LES dentro de los diagnósticos diferenciales de esta entidad.

Se caracteriza por presentar incremento de megacariocitos en medula ósea, lo que indica que la trombocitopenia es secundaria a la destrucción periférica de las plaquetas; probablemente por anticuerpos antiplaquetarios, que se han hallado en pacientes lúpicos, siendo en su mayoría (60%) de tipos IgG, aunque en el 23% son IgM; aunque la presencia de anticuerpos antiplaquetarios no es sinónimo de trombocitopenia(60).

La trombocitopenia disminuye significativamente la sobrevida en los pacientes con LES, sobre todo en aquellos que desarrollan trombocitopenia en el curso tardío de la enfermedad, sin embargo, el recuento plaquetario por sí solo no es un indicador pronóstico de LES, se precisa la presencia de AAF para determinar mal pronóstico en pacientes con trombocitopenia. El tratamiento es igual al de la trombocitopenia idiopática(PTI), precisándose el tratamiento con corticoides a altas dosis solo en las formas severas. En casos refractarios están indicadas inmunoglobulinas a dosis elevadas, azatioprina, ciclofosfamida o danazol. Una diferencia clave en el tratamiento de la PTI y la trombocitopenia lúpica es que la esplenectomía es igual de efectiva en la trombocitopenia lúpica como en la PTI (60).

1.3.12 Diferencias entre el lupus pediátrico y lupus adulto.

El LESp tiene una presentación clínica marcadamente diferente a la de su contraparte adulto; en un meta análisis realizado por Livingston y col. explorando las diferencias entre estas dos entidades patológicas se encontró que el riñón era afectado más frecuentemente en la forma pediátrica de la enfermedad; respecto a los síntomas neuropsiquiátricos se encontró que las convulsiones eran más frecuentes en pacientes pediátricos que en adultos, pero otras manifestaciones neuropsiquiátricas no tienen diferencias en su frecuencia de aparición

El LES-NP se produce en el 20-45 % de niños y adolescentes, lo que se atribuye a que síntomas como la cefalea, el trastorno del carácter o la ansiedad, a veces se consideran secundarias al LES y otras no. La alteración neurológica hay que distinguirla de las infecciones, la meningitis aséptica y de los procesos psiquiátricos primarios y constituye la tercera causa de mortalidad en esta población.

La afectación cardíaca en el LESp es similar a la de adultos con LES. Las formas principales son cuatro: pericarditis (la forma más común de afectación cardíaca), miocarditis, enfermedad valvular y enfermedad coronaria secundaria a arteritis coronaria o aterosclerosis (26). Las alteraciones cardíacas asintomáticas se ven con frecuencia en el LESp. De hecho, la isquemia miocárdica se ha descrito en el 16 % de los niños asintomáticos(61). La afectación cardíaca en los pacientes con LESp se reconoce hoy en día como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta población. En el LESp el rango de afectación pulmonar es muy variable (5-77 %) según las diferentes series publicadas hasta el momento.

La mayoría de los niños desarrollan manifestaciones pulmonares en algún momento de la evolución de la enfermedad. La afectación pulmonar asintomática o subclínica en el LESp puede ser más común de lo que se piensa. Hasta en el 40 % de los pacientes con LESp, sin evidencia clínica o cambios radiológicos de afectación pulmonar, se han encontrado con pruebas de función pulmonar alteradas. El patrón de enfermedad pulmonar que se observa con más frecuencia es la enfermedad pulmonar restrictiva(26).

1.4 Fisiopatología

1.4.1 Factores genéticos

La probabilidad de desarrollar LES es 30 veces mayor en aquellas personas que tienen un hermano con esta enfermedad(3). Gracias a estudios de asociación de genoma completo (*Genome-Wide Association Studies – GWAS*) se ha confirmado la importancia de los genes asociados con la respuesta inmune y la inflamación. Estos hallazgos resaltan la importancia de receptor tipo Toll (TLR) y señalización de interferón tipo 1 (IFN) Algunos de los loci genéticos pueden explicar no solo la susceptibilidad a la enfermedad, pero también su gravedad; por ejemplo, STAT4, un gen predispone a artritis reumatoide y LES se asocia con severidad de la enfermedad. Uno de los componentes clave de estas vías es TNFAIP3, que se ha implicado en al menos seis trastornos autoinmunes incluido el LES (62).

1.4.2 Factores ambientales

Los factores ambientales desencadenantes de LES incluyen luz ultravioleta, drogas ligeras, agentes desmetilantes endógenos, y virus o elementos virales. La luz del sol es el factor ambiental más obvio que puede exacerbar el LES.

El virus de Epstein Barr (EBV) ha sido identificado como un posible factor en el desarrollo del lupus. El EBV puede residir e interactuar con células B y promueve la producción de interferón α (IFN α) por células dendríticas plasmacitoides (pDC), lo que sugiere que IFN α elevado en el lupus puede ser, al menos en parte, debido a infección viral crónica controlada de manera aberrante.

Se ha informado que más de 100 medicamentos causan Lupus inducido por fármacos (*Drug induced Lupus*- DIL), incluidos algunos de los agentes biológicos más nuevos como nivolumab, ipilimumab y pembrolizumab; aunque la patogenia de DIL no se entiende bien, una predisposición genética puede desempeñar un papel en el caso de ciertas drogas, particularmente aquellos agentes que se metabolizan por acetilación como procainamida e hidralazina, con una mayor probabilidad de desarrollarse enfermedad en pacientes que son acetiladores lentos. Esta droga puede alterar la expresión génica en las células T CD4 + al inhibir la metilación del ADN e inducir la sobreexpresión del antígeno LFA-1, promoviendo así la auto reactividad(63).

1.4.3 Factores hormonales

En modelos murinos, la adición de estrógeno o prolactina puede conducir a un fenotipo autoreactivo, con un aumento en células B auto reactivas maduras de alta afinidad. El uso de anticonceptivos orales en el Estudio de Salud de Enfermeras se asoció con un riesgo ligeramente mayor de desarrollar LES (riesgo relativo 1.9 en comparación con no usuarios)(3). Si bien está claro que las hormonas pueden influir en el desarrollo autoinmune en modelos murinos, el uso de anticonceptivos orales no aumenta los brotes de LES en mujeres con enfermedad estable, lo que podría indicar que el uso de estos simplemente promueve el desarrollo de la enfermedad, pero no su severidad (3).

El embarazo raramente puede ocasionar un brote de lupus, pero esto no se debe a un aumento de estradiol o progesterona, de hecho, los niveles de estas hormonas son más bajos en el segundo y tercer trimestre para pacientes con LES en comparación con mujeres embarazadas sanas(55).

1.4.4 Anomalías inmunes

Todos los factores antes mencionados desembocan en anomalías inmunitarias, sin embargo, la etiología de estas anomalías sigue sin estar clara; se desconoce que defectos son primarios, inducidos o genéticos. En ciertos casos, estos defectos inmunológicos son episódicos y algunos se correlacionan con la actividad de la enfermedad los pacientes con LES tienden a producir más anticuerpos anti-DNA que las personas sanas y la mayoría de las personas con otras enfermedades

Los anticuerpos anti-DNA constituyen un subgrupo de anticuerpos antinucleares que pueden unirse al DNA de una cadena, al DNA de doble cadena o a ambos y suelen ser anticuerpos IgM o IgG. Los anticuerpos anti-DNA de una sola cadena pueden unirse a las bases púricas o pirimídicas de DNA, a los nucleósidos, nucleótidos, oligonucleótidos, y a la cadena de ribosa-fosfato que constituye el esqueleto de una hebra de DNA(62).

La mayoría de las personas sanas tienen en su suero inmunoglobulinas IgM anti-DNA de una sola cadena, que pertenecen a los autoanticuerpos naturales en todas las personas(54). Estos anticuerpos tienen una baja afinidad hacia el DNA y otros auto antígenos como la tiro globulina o la miosina. Por el contrario, la IgG anti-DNA de doble cadena no suele estar presente en los individuos sanos, y muestra una alta afinidad hacia el DNA y otros antígenos. Además, son capaces de fijar moléculas del complemento, y los complejos que forma contienen secuencias de aminoácidos que les confieren su patogenia. Están presentes estos anticuerpos en el 70% de los pacientes con LES, son altamente específicos para la enfermedad; el 80% de los pacientes que tienen niveles altos en suero y no presentan datos clínicos de LES, desarrollará estos en los 5 años post-detección; aunque en menos del 0.05% de pacientes con otras enfermedades autoinmunes y

en personas sanas puede detectarse su presencia. Niveles altos de anticuerpos anti- DNA de doble cadena tienden a reflejar actividad lúpica, pero no en todos los casos(54).

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La fueron descritos por Clark y Reichlin en 1969 y posteriormente en 1975 por el grupo de Tan, éstos tienen interés porque se asocian a formas foto sensibles de lupus y a síndrome de Sjögren.

Los antígenos Ro/ SSA y La/SSB son complejos ribonúcleoproteicos de pequeño tamaño, que se localizan en el núcleo y el citoplasma. La presencia de anticuerpos anti-Ro en pacientes con lupus embarazadas tiene relevancia clínica, porque los autoanticuerpos maternos atraviesan la placenta y son capaces de inducir fibrosis del sistema de conducción y causan bloqueo cardiaco congénito; el mecanismo exacto como inducen esta alteración se desconoce. La presencia de auto antígenos en la superficie de cardiomiocitos determina una mayor disponibilidad antigénica en la superficie celular y la presencia de autoanticuerpos maternos en etapas tempranas del embarazo, induce apoptosis de las células que se van a diferenciar en el sistema de conducción cardiaco y eso determina el bloqueo cardiaco congénito.

Los anticuerpos contra receptores de N-metil-d-aspartato (NMDA) se han implicado en actividad lúpica en el sistema nervioso central. El receptor N-metil-d-aspartato (NMDAR) es uno de los principales receptores de los aminoácidos relacionados con la excitación neuronal. Este receptor estimula la secreción de la hormona luteinizante, al facilitar la secreción de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH). diversos estudios han demostrado en el suero y tejido cerebral de pacientes lúpicos anticuerpos contra los receptores de DNA y NMDA; se ha observado que, tras la administración endovenosa a ratones de estos anticuerpos, se produce daño a nivel de hipocampo y deterioro cognitivo(64).

Existen 2 teorías principales que postulan mecanismos de daño celular causado por anticuerpos anti-DNA, ambas comentan que estos no determinan el punto crítico del daño tisular por si solos: Berden y col. han propuesto que los anticuerpos anti-DNA de doble cadena en pacientes con lupus migran a los

nucleosomas para entrar al torrente sanguíneo, estos complejos se depositan en la membrana basal glomerular y posteriormente activarán el sistema del complemento, lo que da pie a la glomerulonefritis(65). El segundo modelo propone que los anticuerpos anti-DNA de doble cadena, anticuerpos anti-nucleosoma o ambos entran al riñón unidos a proteínas y una vez ahí producen un efecto patogénico directo sobre las células renales, este es un ejemplo de polirreactividad donde anticuerpos similares pueden unirse a antígenos de diversas estructuras tan sólo por el hecho de tener formas similares en su superficie también llamadas epítomos compartidos, que son áreas de carga similares(64).Las citocinas producidas por las células T estimulan la proliferación de células B, activando también la producción de anticuerpos IgG e IgM, y promueven un cambio en la secuencia molecular del anticuerpo secretado, por lo que lo unen fuertemente al antígeno dirigido. Entonces los linfocitos T colaboradores hacen posible la producción de autoanticuerpos IgG de alta afinidad; esta clase de autoanticuerpos están íntimamente ligados al daño tisular en lupus Las células B auto antigénicas y los linfocitos T que interactúan para producir autoanticuerpos dañinos están ausentes en las personas sanas. Varios mecanismos pueden explicar la ausencia de estas células; estos incluyen la remoción de linfocitos B autorreactivos, inactivación de células que permanecen en el cuerpo, pero son anérgicas, o un cambio en las cadenas ligeras de los anticuerpos expresados por un linfocito B autoreactivo, de tal manera que el anticuerpo pierde la capacidad de unirse al autoantígeno.

Se ha demostrado que los péptidos derivados de histona H2B 10-33, H4 16-39, H4 71-94, H3 91-195, H2A 34-48 y H4 49-63, estimulan los linfocitos T de pacientes con lupus para producir citocinas; también se ha sugerido que las células T colaboradoras específicas para estos estimulan a las células B a responder a los epítomos antigénicos derivados de nucleosomas, por lo tanto, la interacción entre linfocitos B y T puede iniciar la interacción de autoanticuerpos patogénicos de alta afinidad. Estos nucleosomas juegan un papel importante en la patogénesis del lupus(64).

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son inmunoglobulinas que reaccionan contra diferentes componentes autólogos nucleares y citoplásmicos. Se han descrito tres tipos de ANA circulantes. Uno de ellos está presente en todos los individuos a títulos relativamente bajos y son los llamados ANA naturales, Un segundo grupo de ANAs son los que se producen como resultado de procesos infecciosos; estos no se asocian a manifestaciones clínicas de enfermedades autoinmunes y sus títulos bajan en cuanto se resuelve el proceso infeccioso que les dio origen. El tercer grupo es el de los ANA autoinmunes, los cuales son secundarios a la pérdida de la tolerancia autoinmune y tienen un origen multifactorial(66).

1.4.5 Mecanismos de daño celular

Las células mueren por necrosis o apoptosis. Esto depende del desencadenante inicial; las células que mueren normalmente son fagocitadas por macrófagos especializados o menos frecuentemente por células dendríticas (Cd) inmaduras, o por neutrófilos. Si las células apoptóticas no son eliminadas adecuadamente, llegan a un estado de necrosis secundaria, frente a lo cual pueden aparecer nuevas reacciones autoinmunes en relación con los componentes celulares recientemente lisados. de esta manera, la alteración en la eliminación de células apoptóticas puede jugar un rol importante en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes, por ejemplo, el LES.

La muerte celular patológica ocurre en las células que no han alcanzado su tiempo de vida completo y que por medio de un estímulo externo son forzadas a interrumpir sus funciones vitales y alterar su integridad física, liberando al ambiente extracelular sus componentes intracelulares. En general, esto es causado por un patógeno o por estrés oxidativo. Los fluidos intracelulares, así como las proteínas y organelos que se liberan al exterior pueden gatillar respuestas inflamatorias, las que a su vez pueden dañar los tejidos

Cuando una célula activa su programa de apoptosis apaga sus redes internas y activa una serie de reacciones enzimáticas que llevan a la desorganización auto lítica programada, las proteínas, las enzimas y el DNA son cortados internamente. Se mantiene la integridad de las membranas, previniendo así que se liberen los

componentes intracelulares que podrían dañar los tejidos en forma directa o inducir una respuesta inmune o inflamatoria. Además de lo anterior, las células apoptóticas sufren cambios tempranamente a nivel de sus membranas para asegurar que sean reconocidas de inmediato, y fagocitadas antes que se inicien la necrosis secundaria y la lisis.

Las células apoptóticas fueron inicialmente vinculadas con el LES, cuando se demostró que los auto antígenos del LES se concentraban dentro y en la superficie de los gránulos de las células apoptóticas, implicando a la célula apoptótica como una fuente de antígenos. Dentro de los autoanticuerpos que se unen a las células apoptóticas se encuentran anticuerpos anticromatina y antifosfolípidos. Por otra parte, los antígenos en los cuerpos apoptóticos sufren modificaciones postraduccionales, que podrían resultar en la producción de antígenos de importancia.

Se ha observado que las células apoptóticas pueden producir cantidades moderadas de anticuerpos contra antígenos de fosfolípidos nucleares, así como hipergammaglobulinemia y depósitos glomerulares, lo que puede condicionar diferentes características clínicas de la enfermedad, por ejemplo, la nefritis lúpica. Por lo tanto se puede afirmar que las células apoptóticas no son inmunológicamente neutras, sino que, dependiendo del microambiente en el que el proceso se lleve a cabo, del tipo de célula presentadora y de la presencia o ausencia de señales de peligro, éstas son inmunogénicas(64).

El ácido úrico actúa como una señal de estrés intracelular. Se ha demostrado la presencia de cristales de ácido úrico en el citoplasma de Cd activadas. Este es un subproducto normal de la degradación del ácido nucleico y sus cristales aparecen con relación al exceso de ácidos nucleicos, como en el daño celular, necrosis o cuando las células apoptóticas no son fagocitadas inmediatamente(64).

1.4.6 Inmunogenicidad

En otros modelos se ha demostrado como las células apoptóticas pueden generar autor reactividad. Experimentalmente demostraron que las células T auto reactivas

pueden reconocer auto antígenos modificados a través de la acción de las caspasas y presentadas por Cd.

La inducción in vivo de una reacción mixta de linfocitos, inducida por auto antígenos provenientes de células apoptóticas, modificados por acción de caspasas puede representar un mecanismo para mantener la tolerancia inmunológica periférica. Lo anterior sugiere que los antígenos responsables de la auto reactividad de las células T. Por otra parte, se han detectado cambios estructurales en los auto antígenos durante la apoptosis que podrían ser relevantes a la hora de iniciar una respuesta inmune frente a las células apoptóticas.

Aun cuando en términos generales la interacción entre las células apoptóticas y las Célula presentadora de antígeno (CPA) pareciera resultar la mayoría de las veces en tolerancia, existe cierta evidencia que sugiere que los interferones tipo 1 actuarían como señales que cambian el curso de la interacción hasta la inmunización. La opsonización de células apoptóticas por parte de anticuerpos antinucleares preformados como los que existen en el LES promueve la ingestión de cuerpos apoptóticos a través de receptores Fc y del complemento y estimularían mayor auto inmunización. Este mecanismo podría perpetuar la respuesta de autoanticuerpos, estimulando a las CPA a producir citosinas proinflamatorias(62).

El rol del TNF-alfa en lupus es controvertido, esta citosina puede ser protectora en ellos. En algunas pacientes con artritis reumatoide que han sido tratadas con anticuerpos anti- TNF alfa desarrollaron anticuerpos anti-DNA de doble cadena y algunos desarrollaron lupus. Se ha demostrado que el balance del TNF-alfa y su inhibidor soluble es alterado a favor de este último en lupus activo, esto apoya la idea de que la actividad disminuida del TNF-alfa es asociada con un incremento en la actividad lúpica. En contraste, el nivel de RNA mensajero del TNF-alfa es alto en biopsias renales de pacientes con nefritis lúpica; en un estudio se le administraron anticuerpos anti-TNF alfa (infiximab) a seis pacientes con lupus, obteniendo resolución de la artritis en tres de ellos y reducción de la proteinuria del

% en cuatro de ellos. Los niveles séricos de IL-10 se encuentran elevados en pacientes con lupus y se correlacionan con actividad. Esta interleucina tiene numerosos efectos biológicos como estimulación de colonias policlonales de linfocitos B, bloqueando a la IL-10 se puede reducir la producción de anticuerpos patógenos. Los niveles séricos de interferón alfa también se encuentran elevados en pacientes lúpicos(64).

Aunque se han descrito numerosas alteraciones en la función de los linfocitos T en él LES no se encuentran de forma constante en todos los pacientes. Existe evidencia de:

1. Linfopenia a expensas de linfocitos T, muchos estudios demuestran la reducción de los linfocitos T CD8, mientras que otros estudios describen una reducción en linfocitos T CD4.
2. Defectos funcionales, como una disminución de la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8-50 y una menor capacidad de controlar la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B.
3. Activación sostenida de linfocitos T CD8y producción anómala de citosinas. Los linfocitos T de los pacientes con lupus exhiben respuestas aberrantes a estímulos como por ejemplo una mayor producción de calcio y menor secreción de interferón-(IFN-a) e IL-251.

Estos linfocitos también expresan marcadores de activación como los antígenos DR-52 y son capaces de facilitar la producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B53. Se piensa que los linfocitos T lúpicos utilizan mecanismos diferentes de supervivencia ante la estimulación Simultanea comparado con los linfocitos T normales.

Se ha descrito recientemente que los linfocitos T activados de pacientes con LES son más resistentes a la anergia y la apoptosis debido a un aumento en la expresión de la ciclooxygenasa-2 (COX-2), la cual, en cambio, aumenta c-FLIP (homólogo celular de la proteína inhibidora viral FLICE) y atenúa la señal de FAS, uno de los mediadores de apoptosis. Sin embargo, únicamente ciertos inhibidores

de COX-2 parecen poder inducir apoptosis de linfocitos T autor reactivos y suprimir la producción de autoanticuerpos anti-ADN patológicos en ratones propensos a padecer lupus.

Los linfocitos B desempeñan un papel importante en la patogenia del LES por ser responsables de la hipergammaglobulinemia y producción de anticuerpos contra los antígenos nucleares y de superficie celular, una de las anomalías inmunológicas más prevalentes en el LES. El desarrollo de algunos de los autoanticuerpos, como los anticuerpos anti-ADN de cadena doble, se correlaciona estrechamente con el inicio de la enfermedad⁵¹ mientras que otros anticuerpos, como los AAF y anti-Ro, pueden ser detectados meses o años antes de la presentación de síntomas clínicos de LES. Los pacientes con LESp sufren una intensa linfopenia B que afecta tanto a los linfocitos B como a las de virgen, mientras que las células plasmáticas precursoras oligoclonales se encuentran muy expandidas en la sangre periférica. Estudios genéticos en individuos sanos han demostrado que los linfocitos B en la médula ósea y los recientemente emigrados a sangre periférica expresan anticuerpos autor reactivos. Sin embargo, la mayoría de los linfocitos B auto reactivos son eliminados del repertorio de linfocitos B maduros en dos estadios de su desarrollo. Estos puntos de control son defectuosos en los pacientes con LES. El 25-50 % de los linfocitos B virgen de pacientes con LES producen anticuerpos autor reactivos aun antes de su participación en la respuesta inmunológica contra antígenos externos, comparado con sólo un 5-20 % en la población control.

Los individuos con LES muestran importantes alteraciones en la homeostasia de las células dendríticas. Se ha observado que estos pacientes producen un exceso de IFN- α , el cual induce la diferenciación de monocitos CD14 de sangre periférica en células dendríticas maduras capaces de capturar células apoptóticas y presentar sus antígenos a linfocitos T y B autor reactivos, lo que da lugar a una alteración en la tolerancia hacia estos antígenos.

A pesar de que solamente una fracción de los pacientes con enfermedad activa presentan valores elevados de IFN- α circulante, recientes análisis sobre la

expresión global de genes (*microarrays*) han demostrado la presencia de genes inducidos por el IFN-A en las células sanguíneas mononucleares de los pacientes con LESp.

Estos estudios también demostraron que grandes dosis de glucocorticoides⁶¹ revierten la expresión de los genes inducidos por IFN. Estudios preliminares parecen indicar que estos medicamentos inducen la apoptosis de las células productoras de IFN o células dendríticas plasmacitoides. Por tanto, es posible que una de las acciones más importantes de los glucocorticoides en LES se produzca a través de la inhibición de la secreción de IFN-a.¹¹⁽⁵⁸⁾.

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de lupus requiere la integración del paciente de sus síntomas y hallazgos del examen físico y los resultados de pruebas de diagnóstico muestra la frecuencia de varias manifestaciones tanto al inicio de la enfermedad como en cualquier momento durante el curso de la enfermedad, síntomas y manifestaciones bioquímicas comentadas con anterioridad; El diagnóstico de lupus se hace de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology – ACR* (Tabla 3) y/o de la Colaboración Internacional de Clínicas de Lupus Eritematoso (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC*) (Tabla 4).

Criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para Diagnóstico de LES	
Se necesitan de 4-11 criterios para diagnosticar LES	
CRITERIO	DEFINICION
Erupción Malar	Eritema fijo, sobre eminencias malares que respeta surcos naso labiales
Fotosensibilidad	Erupción cutánea como resultado de una reacción inusual a la luz
Erupción discoide	Parches Eritematosos elevados con descamación queratósica.
Ulceras Orales	Ulceración oral o nasofaríngea generalmente indolora
Artritis	Artritis no erosiva que afecta 2 o más articulaciones periféricas.
Serositis	Antecedentes convincentes de dolor pleurítico o roce escuchado por un médico Pericarditis, documentada por ECG frotamiento o evidencia de derrame pericárdico.
Trastorno renal	Proteinuria persistente superior a 500mg/24h o superior a 3+ si no se realiza la cuantificación. Presencia de excreción celular al análisis microscópico
Trastorno neurológico	Convulsiones o psicosis en ausencia de fármacos ofensivos o trastornos metabólicos conocidos (uremia, CAD o DHE)
Trastornos hematológicos	Anemia Hemolítica, con reticulocitosis Leucopenia: Menos de 4000/mm ³ en 2 o más ocasiones Linfopenia menos de 1500/mm ³ en 2 o más ocasiones Trombocitopenia menos de 100,000/mm ³ en ausencia de fármacos nocivos)
CRITERIOS INMUNOLOGICOS	
ANA	Niveles elevados de ANA por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier momento y en ausencia de fármacos que se sabe están asociados con incremento de estos.
Trastornos inmunológicos	Ac anti-DNA elevados Presencia de Ac-Anti-SM o Ac. antifosfolípido positivo elevados Ac Anticardiolipina IgG o IgM Resultado positivo de la prueba de anticoagulante lúpico usando un método estándar Prueba serológica con falso positiva para sífilis positiva al menos 6 meses

Tabla 3: Criterios del ACR para diagnóstico de LES. Fuente: Aringer y col. 2019 (67).

Criterios de las SLICC para el diagnóstico de LES	
Se necesitan de 4 a 17 criterios, incluyendo al menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico o nefritis lúpica comprobada por Biopsia	
CRITERIO	DEFINICION
Lupus cutáneo agudo	Erupción Lúpica malar Lupus ampoloso LES con NET, Erupción lúpica maculo-papular Erupción lúpica fotosensible sin dermatomiositis Lupus cutáneo subagudo
Lupus Cutáneo Crónico	Erupción discoide clásica Lupus verrucoso Paniculitis lúpica Lupus mucoso Sabañones lúpicos Superposición de lupus discoide/ liquen plano
Alopecia No cicatrizal	Adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello, en ausencia de otras causas
Ulceras orales o nasales	Ulceras del paladar, bucales en ausencia de otra vasculitis
Enfermedad articular	Sinovitis que afecta a 2 o más articulaciones. Sensibilidad en 2 o más articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez matutina
Serositis	Pleuresía típica durante más de 1 día Derrames o roce pleural Dolor pericárdico típico durante más de 1 día Derrame pericárdico Roce pericárdico o pericarditis documentada por ECG, en ausencia de síndrome de Dressler o uremia.
Renal	Proporción de proteína en orina a creatinina que representa 500 mg de proteínas/24 h o cilindros de glóbulos rojos
Neurológico	Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple; mielitis, neuropatía periférica o craneal o estado confusional agudo sin alternativa diagnóstica.
Anemia hemolítica	
Leucopenia o Linfopenia	Leucocitos <4000/mm ³ en 2 o más ocasiones en ausencia de otras causas conocidas. Linfopenia<1000/mm ³ al menos una vez, en ausencia de otras causas conocidas
Trombocitopenia	Plaquetas <100,000/mm ³ al menos una vez en ausencia de otras causas conocidas
CRITERIOS INMUNOLOGICOS	
ANA	Nivel de ANA por encima de rango de referencia de laboratorio
Anti-dsDNA:	Nivel de Ac Anti- dsDNA por encima del rango de referencia del laboratorio o >2x su valor mediante ELISA
Anti-Sm	Presencia de Ac. Contra el antígeno nuclear Sm
Antifosfolípidos	Positividad de anticuerpos antifosfolípidos según lo determinado por un resultado positivo de la prueba de anticoagulante lúpico Resultado falso positivo de la prueba de reagina plasmática rápida Nivel de anticuerpos anticardiolipina de título medio o alto.
Complemento Bajo	Bajo C3 y/o c4 y bajo CH50
Prueba de Coombs directa	Prueba de Coombs directa en ausencia de anemia hemolítica

Tabla 4: Criterios de las SLICC para el diagnóstico de LES. Fuente Aringer et al, 2019 (67).

Las pruebas de laboratorio son de gran utilidad cuando se evalúa a un paciente con sospecha de enfermedad autoinmune. Los resultados pueden confirmar el diagnóstico, estimar la severidad de la enfermedad, evaluar el pronóstico y son de utilidad para el seguimiento de la actividad de la enfermedad.

El análisis de orina es comúnmente utilizado para la evaluación del daño renal (glomerulonefritis y nefritis intersticial) donde se puede objetivar proteinuria, hematuria o un sedimento urinario activo (cilindros leucocitarios o de glóbulos rojos).

Las alteraciones en los estudios de coagulación, como la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada, el tiempo de protrombina o ambos sugieren la presencia de un factor inhibidor de la coagulación que puede estar presente en el síndrome antifosfolípido secundario al LES.

Actualmente, la técnica más utilizada para la detección de los ANA es la inmunofluorescencia indirecta (IFI), la cual fue desarrollada en 1950, y empleaba como sustratos cortes de hígado o riñón de ratón. En los últimos tiempos, la detección de los ANA se hace empleando como sustratos las líneas celulares HEp-2 y HeLa, siendo la primera por su facilidad de crecimiento la más utilizada. La detección de ANA mediante IFI en líneas celulares se considera la prueba inicial de laboratorio que apoya al diagnóstico de las enfermedades autoinmunes debido a su alta sensibilidad(61).

.5.1 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial entre LES y otras enfermedades poliarticulares que afectan a mujeres jóvenes, como la artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Still puede no ser fácil en las etapas iniciales, las diferencias más notables son la deformación articular en AR, la hipertrofia sinovial rara vez se encuentra en el caso de LES, la membrana sinovial presenta características proliferativas en la AR, el líquido sinovial tiene características de trasudado en LES mientras que en AR tiene características de exudado, en esta entidad también son raros los nódulos subcutáneos, la rigidez matutina tarda minutos y las miositis son raras,

por lo que se anexa una tabla para esclarecer las diferencias entre las manifestaciones asociadas a Lupus vs artritis reumatoide (Tabla 5)

Comparación de las manifestaciones musculoesqueléticas en el LES vs Artritis Reumatoide		
Manifestación	Lupus Eritematoso sistémico	Artritis Reumatoide
Artralgia	Común	Común
Artritis	Común	Deformado
Simetría	Sí	Sí
Articulaciones involucradas	PIP >MCP>Muñeca>Rodilla	PIP+MCP>Muñeca>Rodilla
Hipertrofia Sinovial	Extraño	Común
Anomalía de la Membrana Sinovial	Mínimo	Proliferativo
Líquido Sinovial	Trasudado	Exudado
Nódulos Subcutáneos	Extraño	35%
Erosiones	Muy raro	Común
Rigidez Matutina	Minutos	Horas
Mialgias	Común	Común
Miositis	Extraño	Poco Común
Osteoporosis	Variable	Común
Necrosis Avascular	5-50%	Poco Común
Artritis Deformante	Poco Común	Común
Cuello de cisne	10% Reducible	Común No reducible
Desviación Cubital	5% Reducible	Común No reducible

Tabla 5: Comparación de manifestaciones musculo esqueléticas de LES y AR. Fuente: Ceccarelli y col. 2017(68).

Otras enfermedades para considerar incluyen indiferenciadas enfermedades del tejido conectivo, síndrome de Sjögren primario, síndrome antifosfolípido primario,

fibromialgia con ANA positivo, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus inducido por fármacos y enfermedad tiroidea autoinmune.

Pacientes que presentan fiebre o esplenomegalia / la linfadenopatía debe diferenciarse de enfermedades infecciosas o linfoma. Pacientes conocidos o sospechosos de LES con linfadenopatía prominente, masiva esplenomegalia o expansión de un CD19 + monoclonal / La población de células B CD22 + debería levantar la sospecha de linfoma no Hodgkin. En pacientes que presentan síndrome pulmonar-renal, la enfermedad debe ser diferenciado del síndrome de Goodpasture, o Anticuerpo citoplasmático anti-neutrófilo (ANCA) con una vasculitis asociada. El diagnóstico diferencial de glomerulonefritis lúpica incluye la GN post-infecciosa (estreptococo, estafilococo, endocarditis bacteriana subaguda o virus de la hepatitis C), glomerulonefritis membrano proliferativa, o renal vasculitis (ANCA o anti-GBM asociado)(54).

1.6 Tratamiento

Los corticoides conforman la piedra angular del tratamiento para LES aunque estos constituyen una causa importante de morbilidad, continúan siendo parte fundamental del tratamiento debido al dramático y rápido impacto que tienen sobre las exacerbaciones de la enfermedad. Su efectividad en el tratamiento del LES ha sido reconocida desde 1950. La metilprednisolona (MEP) intravenosa (IV) en forma de bolo se ha usado para tratar con éxito la afectación de órganos vitales y/o ciertas manifestaciones que conllevan una elevada mortalidad. Los antipalúdicos son efectivos para tratar manifestaciones más leves y, a su vez mejoran la densidad ósea y la dislipoproteinemia. La ciclofosfamida (CYC) permanece como primera línea de tratamiento para la afectación de órganos vitales. Se ha demostrado que reduce la morbilidad y mejora la mortalidad de pacientes con lupus.

Estudios demostraron hace ya más de 20 años que bolos IV mensuales de CYC tienen una efectividad comparable con la CYC oral, pero con menor toxicidad. Desde entonces, el tratamiento estándar para la nefritis lúpica sigue siendo los bolos IV mensuales de CYC durante 6-7 meses, con glucocorticoides

concomitantes a dosis elevadas, seguido de una fase de mantenimiento de 2 años (CYC cada 2-3 meses). Todo paciente que recibe CYC y altas dosis de glucocorticoides también debe recibir trimetoprima-sulfametoxazol profiláctico con el fin de prevenir la infección oportunista más común en pacientes con LES, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*(63).

La mayoría de los fármacos utilizados no cuentan con aprobación por parte del comité de nuevas moléculas de la COFEPRIS Puesto que todos los agentes tienen efectos adversos, la primera consideración a valorar es el riesgo-beneficio de cada uno de ellos. Asimismo, según el órgano afectado requerirá la colaboración del nefrólogo, cardiólogo, neurólogo, psiquiatra, dermatólogo u otro(69).

El tratamiento suele ser agresivo y depende de la intensidad de las manifestaciones y consta de 2 fases: a) inducción de la remisión, y b) mantenimiento. La aproximación terapéutica estándar o clásica incluye:

- Los antimaláricos, que se administran en exantemas y artritis leves o moderadas y como terapia de mantenimiento. A veces con aspirina a dosis antiagregante, cuando los AAF son positivos.

- Los glucocorticoides orales o en bolos por vía intravenosa (10-30 mg/kg/dosis, máximo 1 g) son fármacos muy eficaces en el control de la actividad y los reciben casi todos los pacientes, a pesar de sus numerosos efectos no deseables. La dosis y el tiempo de administración han de ser individualizados.

- En cuanto a los inmunosupresores, se indican según la gravedad del cuadro clínico. La ciclofosfamida (CF) en pulsos intravenosos ha sido de elección en las manifestaciones más graves, caso de la GN proliferativa difusa o la psicosis, y en la resistencia o dependencia de GC en citopenias y serositis. En la actualidad algunos autores prefieren el micofenolato de mofetilo (MMF). La primera serie de LESp tratados con MMF fue publicada en el año 2000 y en ese trabajo se concluyó que era similar a CF en el porcentaje de pacientes que alcanzaba la remisión. Posteriormente, otros autores encontraron menor eficacia de MMF para prevenir la

progresión a IRT de la GN clase IV. Una revisión sistemática de la literatura no ha demostrado su superioridad sobre CF. Si bien es cierto que disminuyeron la alopecia y la amenorrea, no había diferencias en la incidencia de infecciones, de insuficiencia renal terminal, ni en el riesgo de muerte. El tratamiento de mantenimiento del LES se suele realizar con azatioprina o MMF. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antidepresivos, los anticomiciales y los anticoagulantes pueden ser necesarios. Las inmunoglobulinas por vía intravenosa y la plasmaféresis se emplean en situaciones puntuales. Hasta el momento no ha sido establecida la indicación de las estatinas y los bifosfonatos. En los últimos años, se han incorporado nuevos agentes farmacológicos, cuya diana terapéutica es la célula B. Se administran junto al tratamiento estándar. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, que produce depleción de las células B. Hay experiencia en series pediátricas. No obstante, el resultado de los estudios controlados con este fármaco en adultos fue decepcionante para la comunidad científica. El fracaso parece ser una consecuencia del diseño, porque el grupo placebo recibía el tratamiento clásico, que controla la enfermedad en un gran número de pacientes.

A pesar de ello, su eficacia en LES refractarios ha determinado que la mayoría de los autores lo indiquen en situaciones de falta de respuesta a los fármacos tradicionales. Por otra parte, belimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que inhibe la actividad de BLyS (estimulador de la supervivencia y la diferenciación del linfocito B). Ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento del LES. Sin embargo, algunas cuestiones continúan pendientes de resolución con belimumab, por ejemplo, su papel en la nefritis lúpica o en neuro lupus activos (específicamente excluidos de los ensayos) o si será más útil como inductor de remisión o en la fase de mantenimiento. Un análisis retrospectivo de más de 1.000 pacientes sugiere que belimumab mejora al tratamiento clásico en los casos con mayor actividad serológica(55).

El tratamiento de los pacientes con Ac anti fosfolípidos positivos, sin eventos trombocitos consiste en suprimir los factores de riesgo trombótico como:

tabaquismo, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y anticonceptivos orales que contengan estrógenos. En pacientes con antecedentes de trombosis el tratamiento de elección es la anticoagulación (58).

1.7 Pronóstico

En pacientes con afección renal el pronóstico a corto plazo va a ser peor en el caso de que haya creatinina elevada desde el inicio, proteinuria elevada, hipoalbuminemia y HTA. La supervivencia del LES a los 10 años es del 75-85%, según las series. El pronóstico es mucho mejor debido a que el diagnóstico es cada vez más precoz(63).

Para monitorizar la actividad del lupus, se dispone de diversos índices, que se han utilizado en LESp, entre ellos el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index y el British Isles Lupus Assessment Group Index. Sin embargo, para cuantificar el daño, el más aceptado es el Systemic Lupus International Collaborating Clinics /American Collage of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus, SLICC/ACR (SDI), El SDI se aplicó en 1.015 LESp y resultó que el 58% de los casos presentaba algún tipo de daño a partir de los 5 años de evolución.

Los autores del trabajo propusieron añadir 2 dominios a la versión pediátrica, el fallo de crecimiento y el retraso de la pubertad observados en el 15 y el 11% de los pacientes, respectivamente.

Este índice se relaciona con el riesgo de mortalidad y los corticoides son responsables de su incremento. La supervivencia a los 10 años de un grupo de pacientes seguidos desde 1969 a 1980 fue del 40%, mientras que en los controlados entre 1980 y 2000 alcanzó el 90%.

La mejoría de la supervivencia en los años ochenta y noventa se atribuye a la asociación de los inmunosupresores (ciclofosfamida y azatioprina) al tratamiento corticoide. Posteriormente la supervivencia se ha estabilizado, no ha seguido mejorando. Las causas fundamentales de muerte en el primer año de enfermedad son la actividad lúpica y las infecciones, mientras que la mortalidad tardía se debe

a las infecciones, la enfermedad cardiovascular por aterosclerosis, el fallo renal y malignidad, sobre todo linfoma.

Por último, no se han encontrado diferencias en los aspectos psicosociales entre pacientes con y sin enfermedad activa, pero la actividad de la enfermedad y el tratamiento repercuten desfavorablemente en el rendimiento escolar(55).

II - Justificación

Debido a la falta de información y datos concernientes al LESp, sus presentaciones clínicas, anormalidades inmunológicas y falta de guías de práctica clínica que auxilien al manejo de la enfermedad de base y sus complicaciones, es importante conocer estos aspectos de la enfermedad, sobre todo en la región. Por lo que un estudio epidemiológico en un centro de referencia regional como lo es el Hospital de Especialidades Pediátricas puede contribuir a develar aspectos de esta enfermedad de presentación poco común.

III- Planteamiento del problema

En México se desconocen las cifras reales de pacientes con LES en adultos, secundario a esta problemática los pacientes pediátricos debido a que representan un subgrupo de una enfermedad poco estudiada en el país se encuentran aún más relegados en este aspecto.

Otro aspecto de la problemática del desconocimiento estadístico de estos pacientes es que al no contarse con Guías de Práctica Clínica que guíen el diagnóstico y tratamiento de LESp, es posible que las complicaciones se presenten con mayor frecuencia y lleguen a ser irreversibles, llegando a afectar la calidad de vida a largo plazo o incluso llevando a una defunción prematura; el realizar investigación en este rubro, además de otorgar una mejor calidad de vida a los pacientes y mejorar la supervivencia de la enfermedad permitirá administrar el uso de recursos humanos, materiales y económicos en la atención de estos pacientes.

IV - Marco metodológico

Estudio observacional, retrospectivo con determinación de asociaciones simples entre variables tanto cualitativas como cuantitativas.

4.1 Lugar de estudio

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades Pediátricas, que pertenece al Centro Regional de Alta Especialidad del estado de Chiapas. Se encuentra en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, capital del estado de Chiapas. La institución proporciona atención médica a pacientes referidos de una amplia zona de influencia, principalmente de la zona sureste de la república mexicana; y al ser el único hospital pediátrico del estado este el sitio de referencia estatal y de algunos estados circunvecinos. Se contó con el apoyo de la administración del hospital y de los servicios de alergología y epidemiología para la realización del estudio.

4.2 Universo y muestra

El universo de estudio consta de 113 pacientes diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico en el HEP entre los años 2006 a 2020. Considerando un nivel de confianza del 95%, precisión de 5%, una proporción aproximada de 5% de cada característica relevante en la población estudiada y una posible pérdida por depuración diagnóstica o falta de información del 10% de la muestra, se consideró necesario estudiar un mínimo de 51 pacientes cuyos registros se obtuvieron de forma aleatoria a través de un generador de números aleatorios.

A los expedientes disponibles identificados en el Sistema de Información de Gestión Hospitalaria (SIGHO) del HEP tanto de hospitalización como de consulta externa de neurología se les asignó un número consecutivo y de esta relación se seleccionaron para estudio los correspondientes a los números aleatorios generados.

V – Objetivos

Objetivo general: Conocer las características clínicas y alteraciones de laboratorios de los pacientes con LES que han sido visto en el Hospital de Especialidades Pediátricas, Tuxtla Gutiérrez Chiapas desde su fundación a la fecha, y conocer el comportamiento y pronóstico de la enfermedad en nuestra población

Objetivos específicos:

- Describir las manifestaciones clínicas con las que iniciaron los pacientes para la sospecha de LES
- Determinar las alteraciones de pruebas de laboratorio más comunes en los pacientes con lupus
- Determinar el pronóstico y su posible asociación con cuadro clínico.

VI – Criterios de selección y exclusión de la muestra

6.1 Criterios de inclusión

- Se incluirán a todos los pacientes con el diagnóstico clínico confirmado de LES que hayan sido seleccionados para formar parte de la muestra del universo en el periodo de estudio.

6.2 Criterios de exclusión

- Se excluirán a los pacientes en quienes no se haya corroborado el diagnóstico por no cumplir con el criterio de la enfermedad

6.3 Criterios de eliminación

- Pacientes incluidos con diagnóstico de LES con expedientes incompletos que no podamos obtener información.

VII – Operacionalización de las variables

Variable	Definición de la variable	Denominación de la variable	Medición de la Variable
Sexo	Genero del individuo	Nominal, cualitativa, dicotómica	Femenino Masculino
Edad	Número de días desde el nacimiento del individuo	Cuantitativa, ordinal y politómica	Años y meses
Manifestación clínica inicial	Sintomatología con la que da inicio una enfermedad	Cualitativa, nominal, politómica	Piel y mucosas Hematológicas Musculoesquelética Neuropsiquiátrica Cardiopulmonar Digestivo hígado-Bazo Vasculares oftálmicas
Resultados de Laboratorios iniciales	Mediciones bioquímicas obtenidas de los pacientes con probable diagnóstico de LES	Cuantitativa, ordinal, politómica	Hemáticas: Hemoglobina, Hematocrito, VCM, HCM, reticulocitos, Recuento de plaquetas, total de linfocitos Renales: creatinina, proteinuria, cilindruria, hipoalbuminemia Inmunológicas: AAF, cardiolipinas, C3, C4 PCR, anticoagulante lúpico, ANA, anti-DNA, Anti-SM, anti Ds ADN, anti RNP, anti RO, Anti LA. proteínas: Il6, il1 TNF
Evolución clínica	Síntomas asociados o desencadenados de la enfermedad primaria	Cualitativa, nominal, politómica	Vasculitis, derrame pleural, Neurolupus, ERC
Factores asociados a complicaciones medicas	Motivos que desencadenan complicaciones medicas	Cualitativa, nominal, politómica	Mal apego al tratamiento Abandono al tratamiento Resistencia al tratamiento Resistencias
Pronóstico	Estatus	Cualitativa, nominal, politómica	

VIII – Cronograma

Marzo-dic 2020	Abril – dic 2021	Enero-Julio 2022
Protocolo y captura de base de datos	Análisis de resultados	Diseño de tesis

IX – Resultados

9.1 Selección de la muestra

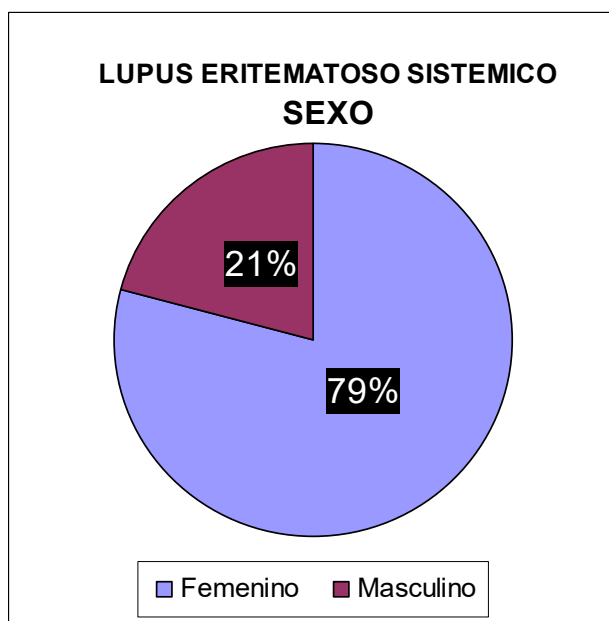
De acuerdo con el criterio establecido para la obtención de la muestra, se seleccionaron inicialmente 51 casos con el diagnóstico de LES en nuestra institución en las fechas establecidas. De esta muestra inicial, se excluyeron 6 casos por no corroborarse el diagnóstico y dos casos por no tener suficientes datos en el expediente. La muestra final quedó constituida por 43 pacientes.

9.2 Frecuencia anual

Los casos quedaron repartidos en forma más o menos homogénea en los once años que incluyó la muestra. El promedio de casos anuales (de la muestra) fue de 4 (IC 95% 3-5). Dado que la muestra original (51 casos probables) representa el 45% de los casos registrados como LES, es probable que el número de casos reales de LES anuales esté entre 8 y 9 (aprox. 4 a 4.5 por 1000 egresos).

9.3 Edad y sexo

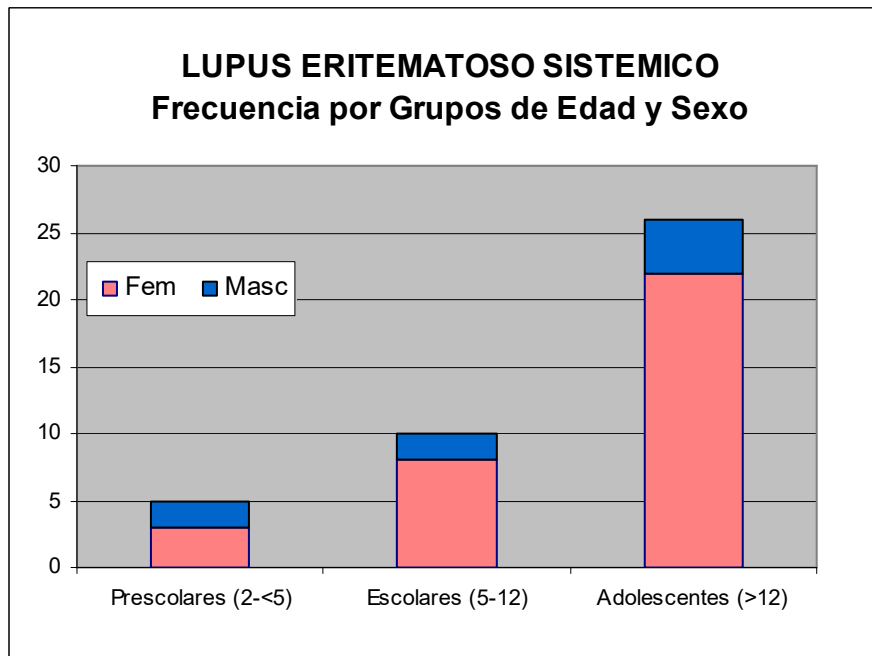
De los 43 casos, 9 (21%) fueron del sexo masculino y 34 (79%) del femenino. Relación Femenino: Masculino = 4:1 (Gráfico No. 1).



Gráfica 1: Sexo de los pacientes analizados. Fuente: Datos propios.

9.4 Distribución de los casos por edad y sexo

La distribución de la proporción de casos femenino Vs. masculino en los grupos de edad mostró siempre predominancia del sexo femenino (Grafico No 1). Sin embargo, la proporción de casos del sexo femenino se incrementó en función de la edad desde 57% (1.3:1) en preescolares, a 80% (4:1) en escolares, a 85% (5.5:1) en adolescentes (Grafico No 2).

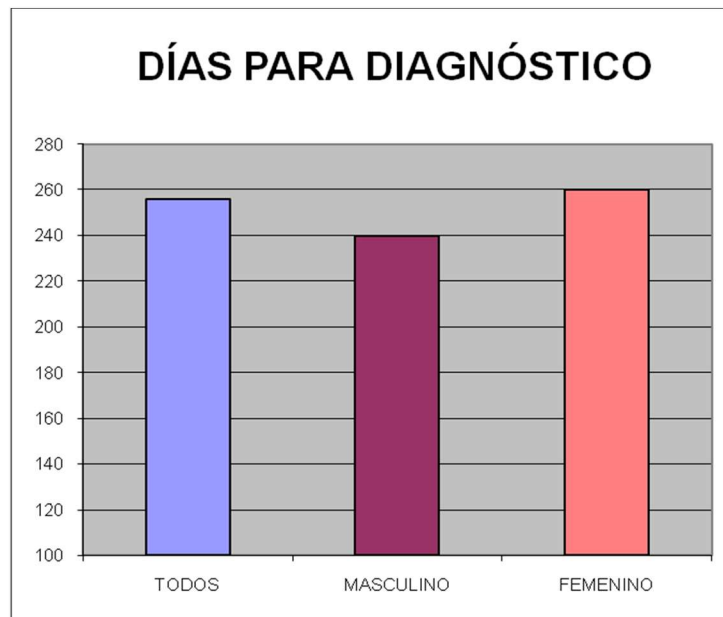


Gráfica 2: Frecuencia por grupos de edad y sexo. Fuente: Datos propios.

Tal como se observa en la misma gráfica la mayor parte de los casos se presentan en adolescentes, por lo que la edad promedio de diagnóstico para sexo femenino fue de casi 12 años (11.9) con intervalos de confianza 95% (IC 95%) entre 10.3 y 12.9 años y la edad promedio para sexo masculino fue de 10.3 años con IC 95% entre 6.5 y 14.2 años. No existe diferencia significativa entre la media de edad del sexo masculino y el femenino ($p \times t$ no pareada = 0.313). Tampoco se observó diferencia entre los extremos de edad de los pacientes de acuerdo con sexo. Edad Mínima M-F: 2.3-2.5; Edad Máxima M-F: 17.8-17.0

9.5 Tiempo para el diagnóstico

El lapso promedio para diagnóstico una vez iniciada sintomatología fue de 256 días (IC 95% 116-395); esto es, un promedio de 8 meses y medio con IC que en su extremo superior es mayor a un año. No hubo diferencia en el tiempo para diagnóstico en función del sexo de los pacientes: Masculino: 240 (IC 95% 30-450); Femenino: 260 (IC 95% 91-429) $p \times t = 0.911$. Gráfico No.3



Gráfica 3: Días para diagnóstico de LES, distribución entre sexos. Fuente: Datos propios.

9.6 Diagnósticos presuntivos iniciales

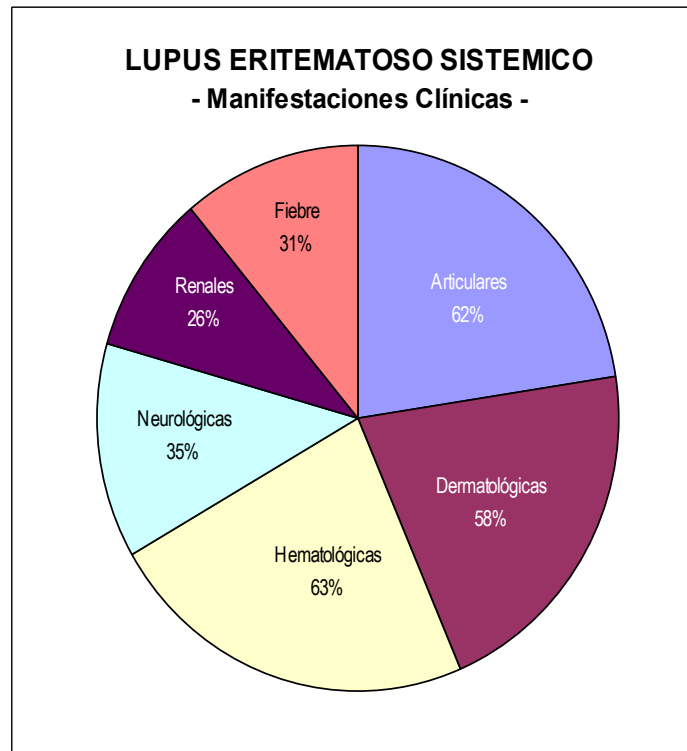
Dado el tiempo prolongado para diagnóstico, analizamos cuales fueron los diagnósticos presuntivos iniciales que ocultaron o precedieron a la posibilidad de satisfacer el criterio diagnóstico de LES. En la Tabla 6 se muestran orden de frecuencia los 49 diagnósticos iniciales anotados en los 43 pacientes. Como puede apreciarse, sólo en la cuarta parte de los casos se anotó la posibilidad de LES de inicio y los dos grupos diagnósticos más frecuentes a seguir del de LES fueron los renales y la anemia.

DIAGNÓSTICO INICIAL DE LOS PACIENTES ANALIZADOS		
Lupus Eritematoso Sistémico	11	25.6%
Síndrome Nefrótico/Enfermedad Renal Crónica	9	20.9%
Anemia/Anemia Hemolítica	9	20.9%
Otros inmunológicos (Dermatomiositis/Stevens-Johnson/Uveítis/HS*)	6	14.0%
Neurológicos Guillan Barré/hemiparesia/meningoencefalitis)	5	11.6%
Síndromes articulares (Artritis Reumatoide Juvenil/artralgias)	4	9.3%
Otros (FOD**/Inmunodeficiencia/hepatitis/serositis)	5	11.6%
TOTAL	49	

Tabla 5: Diagnóstico inicial de los pacientes analizados. Fuente: Datos propios. (*) Henoch-Schonlein; (**) Fiebre de origen desconocido

9.7 Manifestaciones clínicas

Por otro lado, al margen del diagnóstico inicial establecido, los 43 pacientes que de inicio o eventualmente fueron diagnosticados como LES presentaron la sintomatología en términos grupales que se muestra en el Gráfico No. 4.



Gráfica 4: Manifestaciones clínicas iniciales de los pacientes analizados. Fuente: Datos propios.

Como puede observarse, el 61.5%, presentó alteraciones articulares al inicio (artritis, artralgias, artropatías) mientras que el 58.1% debutó con dermatológicas

(eritema malar, úlceras orales, foto sensibilidad, alopecia, lupus discoide) el 62.8% con hematológicas (Anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia), 34.9% presentó neurológicas (convulsiones, psicosis, parálisis flácida aguda) 25.6% alteraciones renales (edema, proteinuria, hematuria, cilindruuria) y el 30.8% sistémicas (Fiebre).

La mayoría de las manifestaciones articulares fueron de tipo inflamatorio con flogosis dolorosa de involucro articular descrito como lesiones no erosivas, no deformantes, artralgias con una distribución similar a la artritis reumatoide afectando primariamente articulaciones pequeñas de las manos, muñecas, tobillos y rodillas, con involucro también de articulaciones grandes como cadera.

Las manifestaciones cutáneas más frecuentes fueron el eritema malar caracterizado por un eritema predominante sobre las mejillas y nariz respetando la zona naso geniana similar a la rosácea, generalmente fotosensible es decir precipitado por la exposición a los rayos solares que inicialmente se diagnostica como lupus discoide y las úlceras orales no dolorosas no asociadas a neutropenia (Tabla 7).

MANIFESTACIONES CLINICAS		
TIPO	%Total	%Total
FIEBRE	30.8%	
ARTICULARES	61.5%	
DERMATOLÓGICAS	58.1%	
Rash Malar		55.8%
Foto sensibilidad		46.5%
Alopecia		30.2%
Discoide		14.0%
Ulceras orales		14.0%
RENALES	25.6%	
Edema		25.6%
NEUROLÓGICAS	34.9%	
Convulsiones		20.9%
Parálisis		14.0%
Alteraciones mentales		4.7%
HEMATOLÓGICAS	62.8%	
Anemia		62.8%

Tabla 6: Manifestaciones clínicas de LES. Datos propios.

La manifestación renal predominante fue el edema generalizado que se presentó en la cuarta parte de los casos asociado a Enfermedad Renal Crónica. Sin embargo, no se cuenta con valoración sistemática del grado de función renal inicial en todos los casos, además de que no todos los pacientes cuentan con biopsias renales para valorar el estadio inicial de la lesión histopatológica. Dentro de las manifestaciones neurológicas destacan las convulsiones secundarias a vasculitis cerebral y las parálisis periféricas relacionadas con síndromes de neurona periférica (mielopatías). En la serie estudiada se observaron además alteraciones mentales en menos de 5% de los casos. Por último, la alteración clínica hematológica predominante fue la palidez por anemia asociada a positividad de la prueba de Coombs directo en prácticamente todos los casos en que se presentó (Tabla 7).

9.8 Alteraciones en pruebas de laboratorio

En la Tabla 8 se muestran las alteraciones de pruebas de laboratorio asociadas a las manifestaciones clínicas observadas, con anotación de los porcentajes

correspondientes del total de casos. En correspondencia con lo clínico, las alteraciones de laboratorio más frecuente fueron tanto las hematológicas (70%) como las renales (61%).

ALTERACIONES DE LABORATORIO		
TOTAL DE CASOS	43	100.0%
HEMATOLOGICAS	30	69.8%
Coombs Positivo	24	57.1%
Anemia	27	62.8%
Linfopenia	16	37.2%
Leucopenia	12	27.9%
Trombocitopenia	7	16.3%
RENALES	26	60.5%
Proteinuria*	26	60.5%
Cilindruria	17	39.5%
Hematuria	15	34.9%
Elevación Urea*	12	27.9%
Elevación Creatinina*	9	20.9%
Elevación ambas*	7	16.3%

Tabla 7: Alteraciones de laboratorio encontradas en los pacientes analizados. Fuente: Datos propios.

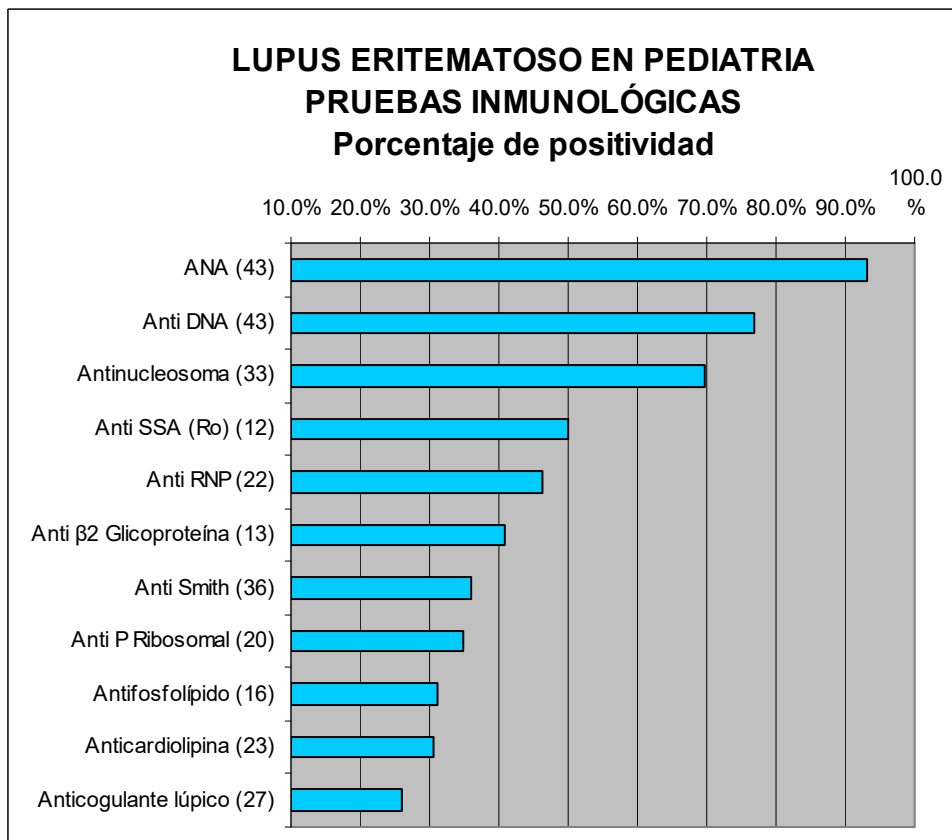
Dentro de las primeras destaca la anemia (63%), la cual es regenerativa, hemolítica, Coombs positiva y autoinmune en la gran mayoría de los casos (24/27; 89%) En los tres restantes se trata de anemia crónica arregenerativa asociada a la Enfermedad Renal Crónica. Se observa, además, leucopenia por linfopenia periférica y trombocitopenia; en algunos casos se documentó lo que se conoce como Síndrome de Fisher-Evans (Anemia hemolítica inmune y trombocitopenia inmune). Sin embargo, la trombocitopenia en general fue superior a 50,000 plaquetas/uL y no llegó a tener trascendencia clínica en forma de sangrados relevantes con la excepción de hematuria la cual fue microscópica y dependiente más de la lesión inflamatoria renal que de alteración de la hemostasia.

Dentro de las pruebas renales alteradas destacan la proteinuria y la hipoalbuminemia secundaria, asociadas habitualmente a síndrome nefrótico, y la cilindruria y hematuria como parte del cortejo nefrítico de enfermedad renal crónica característico de LES que eventualmente lleva a IRC.

Aun cuando el análisis realizado sólo contempló pruebas iniciales, se observó elevación de Urea en 28%, creatinina en 21% y de ambas en 16%. La elevación de la urea correspondió en el 100% de los casos con elevación de nitrógeno ureico. En conjunto la frecuencia de alteración de pruebas renales correlacionó con edema en el paciente como manifestación clínica de participación renal.

9.9 Pruebas de laboratorio inmunológicas

Dentro del grupo de pruebas de laboratorio destacan las pruebas inmunológicas que se realizaron para sustentar el diagnóstico de LES. En el Gráfico 5 se muestra el porcentaje de resultados positivos en orden decreciente de las diversas pruebas realizadas con la acotación que el 100% de los pacientes presentó positiva ya sea la prueba de ANA o de Anti-DNA como criterio diagnóstico ineludible. Individualmente, el 93% de los pacientes presentó ANA positivo y el 76.7% la prueba de Anti-DNA. El porcentaje de positividad de las pruebas restantes fue el siguiente: Anti-nucleosoma 69.7%, Anti SSA (Ro) 50.0%, Anti RNP 46.2%, Anti β 2 Glicoproteína 40.9%, Anti-Smith 36.1%, Anti P Ribosomal) 35.0%, Antifosfolípido 31.3%, Anticardiolipina 30.4% y Anticoagulante lúpico 25.9%. El 80% de los pacientes que tenían lesión renal (síndrome nefrítico/ Nefrótico) presentó Anti-DNA y anti-nucleosoma positivo.



Gráfica 5: Porcentajes de positividad de pruebas inmunológicas. Fuente: Datos propios.

No a todos los 43 pacientes se les practicaron todas las pruebas. Con el propósito de sopesar la relevancia de los porcentajes graficados, en cada prueba se coloca entre paréntesis el número de pacientes a quienes se les practicó cada prueba.

9.10 Pruebas de función hepática

Las pruebas de funcionamiento hepático mostraron tanto alteraciones hepáticas como extrahepáticas. En 19/43 casos (44.2%) se observó un patrón nefrótico/nefritico con hipoalbuminemia en los 19, proteinuria en 15/19 (79%) y elevación de azoados en 8/19(42%). En 7/43 casos (16.3%) se observó un patrón de lesión hepatocelular, con elevación de enzimas (AST, ALT y DHL) en los 7 y elevación adicional de la bilirrubina total a expensas dominante de la directa en 4 de los 7. Por último, 4/43 casos (9.3%) mostraron el patrón característico de hemólisis con elevación de bilirrubina indirecta y DHL; en dos de ellos se observó un patrón mixto, uno con elevación de enzimas hepáticas y otro con hipoalbuminemia.

9.11 Subgrupos clínicos

Derivado del análisis de datos obtenidos resultó evidente que la epidemiología y las manifestaciones clínicas y de laboratorio del LES, si bien son múltiples, tienden a formar subconjuntos dependientes de factores no conocidos, que pudieran representar enfermedades con bases moleculares diferentes. Así, podemos observar primero, que existe una clara diferencia de ocurrencia de la enfermedad dependiente del sexo, ya que prácticamente el 80% de los pacientes son del sexo femenino, que en pediatría es difícil atribuir a diferencias hormonales –cuando menos en el caso de preescolares y escolares- y así, también existen subconjuntos clínicos; entre estos, resaltan los casos con anemia hemolítica autoinmune, aquellos con lesión renal predominante, aquellos con involucro hepático y aquellos con otras manifestaciones (neurológicas, cutáneas, etc.). Por ello se consideró útil llevar a cabo una comparación unifactorial de las diferentes variables entre los subconjuntos mejor definidos; esto es, entre casos del sexo femenino y masculino, los casos con y sin anemia, casos con y sin participación renal predominante y los casos con y sin participación hepática con el propósito de determinar posibles asociaciones relevantes y caracterizarlos mejor.

En el primer caso se compararon todas las variables que se incluyeron en los nueve casos masculinos con las mismas de 34 casos del sexo femenino. En la Tabla 8 se muestra el resultado de dicha comparación, incluyendo las características generales de los pacientes y las variables que resultaron significativamente diferentes.

Es evidente que aun cuando no hay diferencia de la edad media ni en los extremos de esta, existe diferencia entre la frecuencia de los casos con fiebre y aquellos con parálisis flácida a favor de los varones al tiempo que la frecuencia de anemia es mayor en las pacientes del sexo femenino. La cifra promedio de hemoglobina en las mujeres confirma la diferencia de frecuencia de anemia.

ASOCIACIÓN DE PRESENTACIONES CLÍNICAS Y SEXO EN PACIENTES CON LES			
VARIABLE	FEMENINO	MASCULINO	
N	34 (79%)	9 (21%)	p
Edad media (Años; IC 95%)	11.9 (10.7-13.2)	10.3 (6.5-14.2)	>0.05*
Edad (mínima – máxima)	2.5-17.0	2.3-17.8	
Fiebre	6/34	5/9	0.008**
Parálisis Flácida	2/34	4/9	0.012**
Anemia	25/34	2/9	0.007**
Hemoglobina g/dL(IC 95%)	10.1 (9.1-11.1)	12.8 (11.2-14.5)	0.015*

Tabla 8: Asociación de presentaciones clínicas y sexo en pacientes con LES. Fuente: Datos propios. Abreviaturas: IC – Intervalo de Confianza. (*) t (**) Fisher

Una comparación similar se puede hacer entre los pacientes sin anemia y con anemia (Tabla 9).

ASOCIACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO CON ANEMIA			
VARIABLE	SIN ANEMIA	CON ANEMIA	
N	16 (37%)	27 (63%)	p
Sexo Femenino	9/16	25/27	0.008**
Edad (Años; IC 95%)	11.2 (9.2-13.3)	11.8 (10.2-13.4)	>0.05*
Días para diagnóstico	451 (127-776)	140 (46-234)	0.033*
Hemoglobina (IC 95%)	13.6 (13.0-14.1)	8.9 (8.0-9.9)	<0.001*
Coombs (+)	5/15	19/27	0.045**
Plaquetopenia	0/16	7/27	0.034**
Albúmina (g/L)	3.9 (3.4-4.3)	3.1 (2.8-3.5)	0.022*
Globulina (g/L)	2.7 (2.4-3.0)	3.4 (2.9-3.9)	0.038*
Anti SSA (Ro) (+)	1/6	5/6	0.08**

Tabla 9: Asociación de variables clínicas y de laboratorio con anemia. Fuente: Datos propios. Abreviaturas: IC – Intervalo de Confianza. (*) t (**) Fisher

Este subconjunto representó el 63% de los pacientes y se observó asociación entre la anemia y el sexo femenino, el menor tiempo para diagnóstico de LES, la trombocitopenia, la prueba de Coombs positiva, el valor menor de albúmina y el mayor de globulinas en suero. Los anticuerpos anti SSA también están claramente asociados a la anemia; sin embargo, la diferencia no alcanza significancia debido a lo escaso del número de pruebas realizadas y la falta de homogeneidad en las mismas. No existió asociación significativa en parámetros renales en esta comparación.

El tercer subconjunto notable, lo constituyen los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), definida como con elevación de azoados y constituyen el 33% de los pacientes. Para determinar si es posible caracterizar a estos pacientes de alguna forma en particular se llevó a cabo la comparación de las diversas variables de la misma forma que para los subconjuntos previos. En la Tabla 10 se presenta el resultado de esta comparación independientemente de proteinuria.

ASOCIACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO CON ERC			
VARIABLE	SIN ERC	CON ERC	
n	29 (67%)	14 (33%)	p
Sexo Femenino	22/29	11/14	>0.05**
Edad (IC 95%)	11.5 (9.9-13.0)	11.7 (9.3-14.1)	>0.05*
Anemia	15/29	11/14	>0.05**
Eritema Malar	19/29	4/11	0.025**
Urea	21 (19-24)	62 (40-84)	<0.0001*
Creatinina	0.5 (0.4-0.6)	1.4 (0.5-2.4)	0.008*
Albúmina (g/L)	3.8 (3.5-4.1)	2.8 (2.3-3.4)	0.002*
Proteinuria	15/29	12/14	>0.05**
Cilindruria	7/29	10/14	0.006**
Hematuria	7/29	9/14	0.018**

Tabla 10: Asociación de variables clínicas y de laboratorio con ERC. Fuente: Datos propios. (*) t (**) Chi/Fisher

Como puede apreciarse, existe un subconjunto clínico renal definible del resto de pacientes. En este, la anemia no es una característica exclusiva ya que esta también existe en los pacientes sin compromiso renal -como ya quedó establecido-. Como hallazgos adicionales se muestra que la proporción de pacientes con eritema malar es significativamente menor en los pacientes con ERC y el hecho de que existe diferencia significativa en el nivel de albúmina sin que exista diferencia en la proporción de pacientes con proteinuria, sugiere que no en todos los pacientes la baja de albúmina se debe a pérdida proteica por orina.

Esta observación y la existencia de pacientes con y sin lesión hepática como parte del cortejo sintomático llevó a compararlos buscando definir otro subconjunto.

En la Tabla 11 se presenta esta asociación y como puede verse claramente, los casos con lesión hepatocelular también forman un subconjunto clínico discreto que constituye el 23% de los pacientes y quedó definido por la elevación de bilirrubina total a expensas de la directa, y de las demás enzimas hepáticas. Este subconjunto tiene cierta sobre posición con el subconjunto de anemia por la trombocitopenia y la elevación de globulinas y con los de lesión renal por la hipoalbuminemia. Adicionalmente estos casos presentan asociación significativa con el anticuerpo Anti-Smith y mediana con los anticuerpos anti-nucleosoma.

ASOCIACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO CON HEPATITIS			
VARIABLE	SIN HEPATITIS	CON HEPATITIS	
N	33 (77%)	10 (23%)	p
Sexo Femenino	26/33	8/10	>0.05**
Edad X (IC 95%)	11.7 (10.3-13.1)	11.2 (8.3-14.2)	>0.05*
Anemia	19/33	8/10	>0.05**
Trombocitopenia (<100 ³)	3/33	4/10	0.039**
Bilirrubina Total	0.5 (0.2-0.8)	1.4 (0.6-2.2)	0.019*
AST (U/L)	24 (20-28)	531 (0-1007)	<0.0001*
ALT (U/L)	25 (20-30)	497 (0-1151)	0.012*
Fosfatasa Alcalina	122 (100-144)	213 (148-277)	0.002*
DHL (U/L)	245 (199-291)	823 (283-1363)	0.001*
Albúmina (g/L)	3.6 (3.2-3.9)	2.9 (2.4-3.4)	0.067*
Albúmina (<3.5 g/L)	12/33	8/10	0.027**
Globulina (g/L)	3.0 (2.7-3.2)	3.7 (2.7-4.8)	0.049*
Proteinuria	18/33	8/10	>0.05
Anti-Smith (+)	6/27	7/9	0.004**
Anti-nucleosoma (+)	16/26	7/7	0.073**

Tabla 11: Asociación de variables clínicas y de laboratorio con hepatitis. Fuente: Datos propios. (*) t (**) Fisher

9.12 Tratamiento

Una vez establecido en diagnóstico, se estableció tratamiento inmunosupresor individualizado y dependiente de las manifestaciones clínicas principales en los pacientes (Renales Vs. Hematológicas, etc.). El tratamiento habitual fue a base de esteroides (metilprednisolona/prednisona), azatioprina, hidroxicloroquina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato, rituximab y en algunos casos gamma globulina IV. Dada la diversidad de manifestaciones clínicas dominantes y la

necesidad de individualizar los tratamientos no se llevó a cabo un análisis sistemático de los tratamientos a lo largo de la evolución de la enfermedad.

9.13 Evolución y seguimiento

Los pacientes seleccionados se han seguido un promedio de 1077 días (IC95% 825-1328 días) con un mínimo de 27 y un máximo de 3096 días (8 años y medio).

A la fecha del estudio 8 pacientes se encontraban en remisión (19%), 18 estaban activos en control (42%), de 11 se desconoce su paradero (26%) y 6 habían fallecido (14%) (Tabla 12). Por razón de la edad, a la fecha del estudio se habían referido a unidades médicas de adultos a 16 pacientes, 15 de ellos (83%) con enfermedad activa y uno en remisión. Por lo tanto, de los 43 pacientes de la muestra, quedan bajo control del HEP sólo 10 pacientes; 3 activos y 7 en remisión (23%).

ESTADO DE LOS PACIENTES AL MOMENTO DEL ANÁLISIS			
ESTADO	HEP	Referido	Total
Remisión	7	1	8
Activo	3	15	18
Se desconoce	11	0	11
Defunción	6	0	6
Total	27	16	43

Tabla 12: Estado de los pacientes al momento del análisis. Fuente: Datos propios. Abreviaturas: HEP – Hospital de Especialidades Pediátricas

El hallazgo de algunas diferencias significativas entre pacientes del sexo masculino y femenino obliga a analizar si también existen diferencias en el pronóstico de la enfermedad dependiente del sexo (Tabla 13)

ESTADO DE LOS PACIENTES AL MOMENTO DEL ANÁLISIS CON RELACIÓN AL SEXO			
ESTATUS	Fem	Masc	Total
Remisión	5	3	8
Activo	13	5	18
Se desconoce	10	1	11
Defunción	6	0	6
Total	34	9	43

Tabla 13: Estado de los pacientes al momento del análisis con relación al sexo. Fuente: Datos propios. Abreviatura: Fem- Femenino, Masc- Masculino.

Llama la atención que no se ha presentado alguna defunción entre los varones y que un número significativo de pacientes del sexo femenino abandonaron seguimiento. A pesar de la diferencia, debido al bajo número de varones, no se alcanza significancia en la prueba de chi cuadrada, considerando, ya sea toda la tabla o colapsada sólo para cada una de las variables.

Así mismo, se analizó si existe un impacto de la anemia en el pronóstico de los pacientes. En la Tabla 14 se muestra dicha comparación.

ESTADO DE LOS PACIENTES AL MOMENTO DEL ANÁLISIS EN RELACIÓN CON ANEMIA			
ESTATUS	Sin Anemia	Con Anemia	Total
Remisión	5	3	8
Activo	7	11	18
Se desconoce	4	7	11
Defunción	0	6	6
	16	27	43

Tabla 14: Estado de los pacientes en relación con anemia. Fuente: Datos propios.

Al igual que en el caso de las diferencias debidas al sexo, todos los casos que fallecieron cursaron con anemia. Sin embargo, también al igual que en el caso del sexo, la diferencia entre los pronósticos no alcanza significancia estadística debido al número relativamente escaso de casos.

Se analizó también el estatus del subconjunto de pacientes con daño renal para determinar si influyó significativamente en el pronóstico de los pacientes. En la Tabla 15 se presenta dicha comparación.

ESTADO DE LOS PACIENTES AL MOMENTO DEL ANÁLISIS CON Y SIN ERC			
ESTATUS	SIN ERC	ERC	Total
Remisión	8	0	8
Activo	11	7	18
Se desconoce	8	3	11
Defunción	2	4	6
	29	14	43

Tabla 15: Estado de los pacientes al momento del análisis en relación con ERC. Fuente: Datos propios.

La comparación estadística mediante la prueba de Chi cuadrada para las 4 variables no muestra significancia para la diferencia. Sin embargo, dado que ningún paciente con ERC se encuentra en remisión, se realizó la comparación de esta variable aislada mediante el colapso de la tabla resultando un valor de Chi cuadrada de 4.74 con $p = 0.038$. Esto es, la ausencia de casos en remisión y un mayor número de casos difuntos sugiere que la ERC si impacta negativamente la respuesta terapéutica y por tanto el pronóstico del LES.

Por último, se realizó la comparación del estatus en función de presencia de lesión hepática o no. En la Tabla 16 se muestra el resultado.

ESTADO DE LOS PACIENTES CON Y SIN HEPATITIS AL MOMENTO DEL ANÁLISIS			
ESTATUS	SIN HEPATITIS	CON HEPATITIS	Total
Remisión	7	1	8
Activo	14	4	18
Se desconoce	9	2	11
Defunción	3	3	6
	33	10	43

Tabla 16: Estado de los pacientes con y sin hepatitis al momento del análisis. Fuente: Datos propios.

Al igual que en el caso de la ERC, llama la atención que solo un caso con hepatitis de ocho haya entrado en remisión de su enfermedad. Sin embargo, debido a lo escaso de los pacientes no se alcanzan niveles de significancia en este caso.

X- Discusión

Se encontró una incidencia de alrededor de 8-9 casos por año, lo que daría una prevalencia aproximada de 4 a 5 casos por cada 1000 egresos hospitalarios, lo que concuerda con las estimaciones de casos de LESp en poblaciones latinas (69). En Europa Occidental la incidencia en población abierta oscila entre 2.2 a 4.7 casos por cada 100,000 habitantes(62).

La incidencia anual de pacientes diagnosticados con LES en nuestra unidad hospitalaria coincide con lo reportado en las bibliografías nacionales. Comparando nuestros resultados con un estudio realizado en el Hospital infantil de México Federico Gómez por Rodríguez García et al ; con una cohorte de 150 pacientes en el que el sexo de mayor prevalencia fue el sexo femenino con un 87.3% (131 pacientes); en nuestra unidad es también el sexo de mayor predominio, el femenino con un total de 34 mujeres y 9 varones.

En relación a edad en el estudio comparativo la media fue de 11.3 años más menos 3.13 años, con un rango de 2-17 años. En el HEP la edad media de diagnóstico fue de 11.9 años en pacientes femeninos y 10.3 años para pacientes masculinos, (70). La relación mujer/hombre es 9:1 y en el HEP 8:1 (3,42,71,72).

El LES en el sexo femenino se ve incrementado en relación a la elevación hormonal en el periodo puberal y adolescencia. (55).

En relación al cuadro de presentación clínica; Más de la mitad de los casos presentaron manifestaciones articulares (61.5%) o dermatológicas (58.1%), 62% de los pacientes presentaron anemia de leve a moderada, la cuarta parte de los pacientes acudió de inicio con un problema renal y 31% con fiebre y otros síntomas constitucionales. Este panorama es similar a lo observado en el estudio realizado por Smith y col en 2019, donde la presentación clínica más frecuente incluía artritis (68.5%), enfermedad cutánea (50.5%), afectación hematológica (56.5%), nefritis (51.5%).

En el HEP solo en el 25% de los pacientes diagnosticados con LES de manera inicial se sospechó la enfermedad, como primera posibilidad diagnóstica; En el 75% restante se sospechó otra patología antes de diagnóstico LES.

Las patologías de sospecha incluyeron; alteraciones renales como síndrome nefrótico/ nefrítico, hematológicas causantes de anemia hemolítica y síndromes autoinmunes, sobrepuestos tales como artritis reumatoide, polimiositis o dermatomiositis. En nuestro estudio el tiempo prolongado para diagnóstico es inherente a la fisiopatología progresiva de la enfermedad más que la falta de sospecha inicial, ya que se observaron varios casos que inicialmente se sospecharon de LES, empero la evolución desfavorable de los pacientes, el fallo asistencial a las consultas, las condiciones precarias de las comunidades rurales y el acceso deficiente a medios de transporte sumado a la demora en la obtención de servicios de salud, enlentecieron la conclusión diagnóstica, entorpeciendo el inicio pronto de tratamientos efectivos contra la enfermedad. Todo ello condiciona un retraso de 256 días para el diagnóstico certero de LES. Repercutiendo en el inicio terapéutico temprano e incrementando la tasa de complicaciones secundarias a la propia enfermedad.

El diagnóstico de precisión de LES se ha sustentado en una batería de pruebas inmunológicas que desafortunadamente no se realizó de manera homogénea en todos los pacientes y que dificulta correlacionar algunos anticuerpos con lesiones viscerales específicas; por lo que es difícil contrastar con estudios más grandes en los que se establecen prevalencias de estos en los pacientes.

En el Hospital infantil de México un estudio con 22 pacientes con diagnóstico de LES correlacionó los anticuerpos anti-nucleosoma con cuadros más graves y con mayor afección renal y en Costa rica en el año 2008 la presencia de anticuerpos anticardiolipinas se asoció con presencia de eventos trombóticos o hemorrágicos(73), sin embargo, en la serie de casos analizados en nuestro hospital no se pudo establecer dicha correlación en niveles estadísticamente significativos, probablemente debido al tamaño de la muestra.

Por otro lado, se observó que la mayor parte de los pacientes con diagnóstico de LES presenta manifestaciones hematológicas y renales como las principales alteraciones bioquímicas, siendo la anemia la que se presenta en porcentaje más alto (63%). Estos casos corresponden en su mayoría a casos de anemia hemolítica Coombs positivos y sólo una fracción de alrededor del 10% corresponden a casos de anemia crónica simple asociada a la Enfermedad Renal Crónica. La incidencia de anemia en la población estudiada es mucho mayor a la descrita por la literatura, por ejemplo, en el estudio realizado por el Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus (GLADEL), en donde se estudió a un grupo de pacientes adultos y pediátricos con características demográficas similares a las del presente estudio, se encontró que la prevalencia de anemia hemolítica (de acuerdo con los criterios de la ACR) era de 16.1% en una cohorte de 230 pacientes(74). Es posible que la diferencia entre estos resultados puede ser causada por el retraso en el diagnóstico, dado que como se mencionó previamente, esta cifra llega en promedio a los 8 meses posterior a las manifestaciones iniciales de la enfermedad, dando pie al desarrollo de complicaciones que afectan de forma negativa la calidad de vida del paciente.

La anemia se acompaña de linfopenia en 37% de los casos y de trombocitopenia en 16%. Afortunadamente, la trombocitopenia no llega a tener una trascendencia clínica importante en la mayoría de los casos en forma de sangrado relevante.

También se observó que el 60% presentó proteinuria significativa al diagnóstico y durante la evolución de su enfermedad, no siendo tan característico otras alteraciones bioquímicas en el EGO o en los niveles de azoados, por lo tanto, se corrobora que el seguimiento con estudios de orina en cada consulta es un estudio esencial en la valoración de pacientes con LES. En el caso de la proteinuria, las cifras observadas al momento del diagnóstico (27.9-32.5%) son ligeramente menores a las descritas por el GLADEL (49.1%).

En el último consenso publicado por la EULAR en el año 2018 se toman la presencia de proteinuria y hemoglobinuria, como factores de porcentaje de actividad de la enfermedad siendo la valoración de estos, algo esencial en el

seguimiento de rutina de paciente lúpico. La toma de biopsia en pacientes con daño renal es esencial para realizar comparativos con la clasificación histopatológica desarrollado por el sistema de patólogos, nefrólogos y reumatólogos en el año 2004 (ISN/RPS clasificación) con su última revisión en el año 2018.

El 23% de los pacientes presentó alteraciones en la función hepática en algún punto del seguimiento; aunque la literatura relacionada con la hepatitis autoinmune en el contexto de LESp es escasa, se encontró un reporte epidemiológico realizado por Irving y col. donde se analizó a 92 pacientes con LESp y se reportó una prevalencia entre estos de 9.8%(75); se reportó también que esta prevalencia era superior a la encontrada de manera comparativa en una cohorte de pacientes adultos (1.3%), nuestras cifras fueron el doble en este mismo subgrupo; probablemente por el retraso en el diagnóstico, que permitió la acumulación de inmunocomplejos en este órgano.

El presente estudio tiene varias limitaciones, siendo la principal el tamaño de la muestra, además de ser retrospectivo, por lo que no se contó con criterios uniformes de recolección de pruebas de laboratorio y toma de antecedentes y entrevista de forma estandarizada. Otra limitante significativa es la pérdida del seguimiento de los pacientes, lo que impacta de manera negativa a conocer si el tratamiento proporcionado funciona para mejorar la condición metabólica, o se tienen tasas mayores a las del promedio de resistencia a la terapia convencional. Tampoco se pudieron contrastar las puntuaciones de severidad al diagnóstico y en periodos de tiempo determinados debido a la variación tan grande en el tiempo de seguimiento de los pacientes; por lo que es importante hacer estudios de corte epidemiológico prospectivos para tener una perspectiva más certera del panorama de esta condición en el hospital y en el sureste mexicano.

XI- Conclusiones

1. EL LES es una enfermedad autoinmune grave que se ha presentado en la población pediátrica atendida en el HEP con una incidencia de alrededor de 8 casos por año.
2. El LES afecta mayoritariamente a adolescentes del sexo femenino en una proporción promedio de 4:1 respecto a varones de todos los grupos de edad.
3. La enfermedad se caracteriza clínicamente por afecciones articulares, dermatológicas, hematológicas, renales y hepáticas en proporción variables, pero con tendencia a la agrupación en subconjuntos clínicos que, si bien se sobreponen, son claramente caracterizables
4. El anti- DNA y el anticuerpo anti-nucleosoma se encontró positivo en el 80% de los pacientes que presentaron datos de lesión renal (síndrome nefrótico/ nefrítico).
5. Los subconjuntos clínicos más trascendentes son el sexo, la afección renal que en la forma de síndrome nefrótico/ nefritis lúpica lleva eventualmente a insuficiencia renal, la afección hematológica con anemia hemolítica autoinmune y la lesión hepática acompañados de manifestaciones variables en piel y en otros órganos.
6. El subconjunto dependiente del sexo mostró diferencias significativas en la fiebre y síndromes neurológicos a favor de varones y de hemoglobina baja y anemia hemolítica a favor de las pacientes del sexo femenino. También se observó ausencia de defunciones entre los varones sin alcanzar significancia estadística.
7. El subconjunto dependiente de presencia de anemia constituyó el 63% de los casos y mostró diferencias significativas en menor número de días para diagnóstico, la prueba de Coombs, plaquetopenia, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. Todos los casos fallecidos cursaban con anemia y el Anticuerpo anti SSA (Ro) fue positivo en 5/6 casos con anemia, sin que estos alcanzaran significancia estadística.
8. El subconjunto renal constituyó el 33% de los casos y es claramente definibles por elevación significativa de azoados, hipoalbuminemia, hematuria y

cilindruría. La ausencia de casos en remisión en este grupo alcanzó significancia estadística y cuatro de los seis pacientes fallecidos también pertenecían a este grupo.

9. El subconjunto hepático constituyó el 23% de los casos y es también claramente definible por elevación de bilirrubina directa y todas las enzimas hepáticas, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. Adicionalmente se encontró asociación significativa con trombocitopenia, positividad de anticuerpo Anti-Smith y siete de los siete casos estudiados fueron positivos a anticuerpo anti-nucleosoma sin que alcanzara niveles de significancia estadística. Sólo un caso de ocho de este grupo había logrado remisión sugiriendo su impacto en pronóstico sin que alcanzara niveles de significancia estadística
- 10.El tratamiento ha sido fundamentalmente inmunosupresor, complejo, con respuesta variable al mismo.
- 11.Sólo el 23 % de los pacientes estudiados continuaban bajo control del HEP.
- 12.Un número elevado de pacientes 11/43 (26%) se habían perdido a seguimiento y 6 (14%) habían fallecido en el HEP lo que significa que el 40% de los pacientes no tuvieron un resultado terapéutico favorable.
- 13.Por razón de la edad, a la fecha del estudio se habían referido a unidades médicas de adultos a 16 pacientes, 15 de ellos (35%) con enfermedad activa y uno en remisión. Se desconoce su situación actual.
- 14.En conjunto el estudio demuestra que el LES en pediatría es una enfermedad grave ante la cual se han obtenido resultados muy pobres en el HEP.
- 15.La atención del LES requiere atención multidisciplinaria, estandarizada y con todo el soporte social posible para proporcionar tratamientos completos, oportunos y evitar los abandonos.
- 16.El abordaje requiere además coordinación interinstitucional para la referencia y continuación armonizada de los tratamientos de los pacientes una vez que llega a la edad adulta.

XII- BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Tratamiento de las Manifestaciones Articulares de Lupus Eritematoso Sistémico. Adultos Segundo y Tercer nivel de Atención. 2015; Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/533GER.pdf>
2. Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Systemic lupus erythematosus: Is it one disease? *Reumatol Clin*. 2016;12(5):274–81.
3. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. *EULAR Textb Rheum Dis*. 2012;5:476–505.
4. Levy DM. Childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE): clinical manifestations and diagnosis. 2019.
5. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2(1):1–21.
6. Tsai HL, Chang JW, Lu JH, Liu CS. Epidemiology and risk factors associated with avascular necrosis in patients with autoimmune diseases: a nationwide study. *Korean J Intern Med*. 2022;
7. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):257–68.
8. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(9):538–46.
9. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2539–46.
10. Universidad Nacional Autónoma de México. Impulsa UNAM primer Registro Mexicano de Lupus [Internet]. 2021 [citado el 21 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2021_396.html

11. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *J Rheumatol Suppl.* 2011;86:3–8.
12. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado el 21 de junio de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>
13. Lupus Foundation of America. The history of lupus | Lupus Foundation of America [Internet]. [citado el 21 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.lupus.org/resources/the-history-of-lupus>
14. Arnaud L. I6 The history of lupus throughout the ages. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2020 [citado el 21 de junio de 2022];7(Suppl 1). Disponible en: https://lupus.bmj.com/content/7/Suppl_1/A3.1
15. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, et al. Cutaneous lupus erythematosus: First multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev.* 2013;12(3):444–54.
16. Méndez-Flores S, Tinoco-Fragoso F, Hernández-Molina G. Lupus eritematoso cutáneo, una entidad multidimensional. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(6):764–72.
17. Francès C. Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso. *EMC - Dermatol.* 2015;49(4):1–14.
18. Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol.* 2006;24(5):348–62.
19. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Immunologic Patterns of Disease

Expression in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72(2):113–24.

20. Reyes MV, Vanaclocha Sebastián F. Tratamiento del lupus eritematoso cutáneo resistente. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2012;13(3):77–84.

21. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous Lupus Erythematosus: Issues in Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(6):365–81.

22. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. 1985;3(3):58–68.

23. McDaniel B, Sukumaran S, Koritala T, Tanner LS. Discoid Lupus Erythematosus. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493145/>

24. Ruocco E, Brunetti G, Sangiuliano S, Caccavale S, Lo Schiavo A. Discoid lupus erythematosus at a site of previous injury. *Australas J Dermatol*. 2013;54(1):e16–8.

25. Obermoser G, Sontheimer R, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus*. 2010;19(9):1050–70.

26. Galindo M, Molina RA, Álvarez JLP. Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. el 1 de febrero de 2017;12(25):1429–39.

27. Acar DMR. Lupus eritematoso discoide. Presentación de un caso. 2006;15:7.

28. De Berker D, Dissanayeka M, Burge S. The Sequelae of Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus. *Lupus*. 1992;1(3):181–6.

29. Armand A, Ortiz W, Oliver M, Piquero-Martín J, González N, Pérez-Alfonzo R. PANICULITIS LÚPICA [Internet]. PIEL-L Latinoamericana. 2009 [citado el 23 de junio de 2022]. Disponible en: <https://piel-l.org/blog/5997>
30. Mascaro JM, Schroh R, Bendjuia G, Preti C. Lupus eritematoso tumidus: estudio clínico y epidemiológico. *Med Cutánea Ibero-Lat-Am*. 2020;48(1):7–15.
31. Rémy-Leroux V, Léonard F, Lambert D, Wechsler J, Cribier B, Thomas P, et al. Comparison of histopathologic–clinical characteristics of Jessner’s lymphocytic infiltration of the skin and lupus erythematosus tumidus: Multicenter study of 46 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(2):217–23.
32. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):188–205.
33. Bao L, Cunningham PN, Quigg RJ. Complement in Lupus Nephritis: New Perspectives. *Kidney Dis*. 2015;1(2):91–9.
34. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):825–35.
35. Song D, Wu L hua, Wang F mei, Yang X wei, Zhu D, Chen M, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R12.
36. Oliva-Damaso N, Payan J, Oliva-Damaso E, Pereda T, Bomback AS. Lupus Podocytopathy: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(5):369–75.
37. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93(4):789–96.
38. Zoma A. Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):851–3.

39. Ahn GY, Kim D, Won S, Song ST, Jeong HJ, Sohn IW, et al. Prevalence, risk factors, and impact on mortality of neuropsychiatric lupus: a prospective, single-center study. *Lupus*. 2018;27(8):1338–47.
40. The American College of Rheumatology. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599–608.
41. Zhang Y, Han H, Chu L. Neuropsychiatric Lupus Erythematosus: Future Directions and Challenges; a Systematic Review and Survey. *Clinics*. 2020;75:e1515.
42. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515–32.
43. Rios Gomes Bica BE, Saldarriaga Rivera LM, ValentimSoares C, Ponce Leon Pereira de Castro FB, Pereira Pinto JF, Serra Walsh J, et al. Evaluación de la deficiencia selectiva de IGA en pacientes portadores de lupus eritematoso sistémico juvenil. *Rev Cuba Reumatol*. 2015;17(2):120–5.
44. Tselios K, Urowitz MB. Chapter 10 - Systemic Lupus Erythematosus. En: Nussinovitch U, editor. *The Heart in Rheumatic, Autoimmune and Inflammatory Diseases* [Internet]. Academic Press; 2017. p. 235–67. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128032671000107>
45. Wang DY. Diagnosis and management of lupus pleuritis. *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8(4):312–6.
46. Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D, Rozenman J, Frankl O. Pleuro-pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Features of its Subgroups: Prognostic and Therapeutic Implications. *CHEST*. 1985;88(1):129–35.

47. Choi BY, Yoon MJ, Shin K, Lee YJ, Song YW. Characteristics of pleural effusions in systemic lupus erythematosus: differential diagnosis of lupus pleuritis. *Lupus*. 2015;24(3):321–6.
48. Good JT, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus Pleuritis: Clinical Features and Pleural Fluid Characteristics with Special Reference to Pleural Fluid Antinuclear Antibodies. *CHEST*. 1983;84(6):714–8.
49. Amarnani R, Yeoh SA, Denny EK, Wincup C. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med [Internet]*. 2021;7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2020.610257>
50. Colquhoun M, Akram S. Shrinking Lung Syndrome. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568683/>
51. Bengherbia L, Taharboucht S, Touati N, Souas O, Chibane A. Shrinking lung syndrome. A rare pulmonary manifestation of lupus: A case report. *Rev Colomb Reumatol*. 2021;S0121812321001547.
52. Zizic TM, Classen JN, Stevens MB. Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa. *Am J Med*. 1982;73(4):525–31.
53. Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, Chuong JH, Kovacs JE, Walsh MB. Acute Pancreatitis in Systemic Lupus Erythematosus: Report of Twenty Cases and a Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 1982;61(1):25–32.
54. Colmán IA, Avila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico-LES. *Mem Inst Investig En Cienc Salud [Internet]*. 2016;14(1). Disponible en: <https://revistascientificas.una.py/index.php/RIIC/article/view/1850>

55. Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM, Wojdyla D, Jacobelli S, Massardo L, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup? *Lupus*. 2015;24(8):788–95.
56. Melikoglu MA, Melikoglu M. The clinical importance of lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port*. 2008;33(4):402–6.
57. Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*. enero de 2016;100(1):135–41.
58. García Tello A, Villegas Martínez A, González Fernández AF. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *An Med Interna*. 2002;19(10):53–7.
59. Kokori SIG, Ioannidis JPA, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2000;108(3):198–204.
60. Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev*. 1993;7(4):199–207.
61. Blancas L, Guevara M, Espinosa F. Lupus eritematoso sistémico en niños, una revisión de la supervivencia. *Alerg Asma E Inmunol Pediátricas*. 2009;18(1):10–5.
62. Saucedo-Ulloa M, Contreras-Moreno MG, Saldaña-Anguiano JM, Casillas-Iglesias FI, Rincón-Sánchez A, Lujano-Benítez AV, et al. Lupus eritematoso sistémico: implicaciones de la inmunidad innata. *El Resid*. 2015;10(1):4–11.
63. Stichweh D, Pascual V. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *An Pediatría*. 2005;63(4):321–9.
64. Enríquez-Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Rev Med E Investig*. 2013;1(1):8–16.

65. Berden JHM, Licht R, van Bruggen MCJ, Tax WJM. Role of nucleosomes for induction and glomerular binding of autoantibodies in lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999;8(3):299–306.
66. Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. Anticuerpos antinucleares. *Reumatol Clínica*. 2010;6(4):224–30.
67. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. el 1 de septiembre de 2019;78(9):1151–9.
68. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, Massaro L, Natalucci F, Capalbo G, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum*. agosto de 2017;47(1):53–64.
69. Fernández M, Calvo-Alén J, Li Q, Jr GM, Vilá LM. LUMINA, una Cohorte de Pacientes con Lupus en Minorías Étnicas de Estados Unidos. ¿Qué Hemos Aprendido? 2004;37.
70. García ANR, Sagrero SBO, Velázquez M del RM, Fuentes EF. Lupus eritematoso generalizado juvenil: patrones clínicos e inmunológicos en una cohorte de 150 pacientes del Hospital Infantil de México «Federico Gómez». *An Méd Asoc Médica Cent Méd ABC*. el 15 de agosto de 2016;61(3):182–7.
71. Olmos-García FX, Suárez-Larios LM, Velázquez-Contreras CA, Sotelo-Cruz N, Manjarrez-Orduño N. Lupus Eritematoso Sistémico en la Edad Pediátrica. 2014;6.
72. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol [Internet]*. 2019 [citado el 21 de junio de 2022];209. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661619305182>

73. Lazo-Páez G, Porras O. Anticuerpos anticardiolipina en niños y niñas costarricenses con Lupus Eritematoso Sistémico. *Acta Pediátrica Costarric.* 2008;20(1):24–31.
74. Ramírez Gómez L, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel M, Wojdyla D, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus.* junio de 2008;17(6):596–604.
75. Irving KS, Sen D, Tahir H, Pilkington C, Isenberg DA. A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with systemic lupus erythematosus—a retrospective review of cases. *Rheumatology.* el 1 de julio de 2007;46(7):1171–3.