



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“FRECUENCIA DE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SOSPECHA
DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE

**ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIATRICA**

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA BAENA USUGA

TUTOR:

DRA. ANA LUISA LOZANO RODRIGUEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

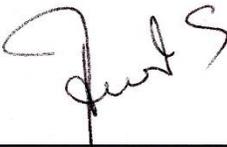
“FRECUENCIA DE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SOSPECHA
DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE”



DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



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



DRA. ANA LUISA RODRIGUEZ LOZANO
REUMATOLOGA PEDIATRA
TUTOR DE TESIS

Agradecimientos

A mí familia,

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, su fortaleza, por la motivación constante que me ha permitido seguir adelante, pero más que nada, por su amor.

A Daladier,

Por haber estado a mi lado en los momentos y situaciones más difíciles, siempre apoyándome. Gracias por siempre escucharme y ser mi roca.

A mis maestros,

Especialmente a la Dra Ana Rodriguez Lozano por su ayuda incondicional, conocimientos, ánimo y buena disposición siempre.

Finalmente a cada uno de los pacientes que me permitió crecer como persona y profesional, Gracias.

ÍNDICE GENERAL

1. Marco teórico	6
1.1. Generalidades	6
1.2. Manifestaciones clínicas y de laboratorio	6
1.3. Clasificación y diagnóstico	7
1.4. La clasificación SLICC 2012	9
1.4.1 Validez de apariencia y contenido	11
1.4.2 Validez de criterio y constructo	11
1.4.2.1 Validez de constructo	12
1.4.2.2 Validez de criterio	12
2. Planteamiento del problema	13
3. Justificación	13
4. Pregunta de investigación	14
5. Objetivos	14
6. Metodología	14
6.1. Diseño de estudio	14
6.2. Definiciones operacionales de las variables	14
6.3. Población	19
6.4. Criterios de selección	19
6.5. Validación de criterio	20
6.6. Aplicación de la herramienta	20
7. Cálculo del tamaño de la muestra	20
7.1. Sensibilidad	21
7.2. Especificidad	21
8. Análisis estadístico	21

9. Financiamiento	22
10. Recursos materiales y humanos	22
11. Aspectos éticos	23
11.1. Consentimiento informado	24
11.2. Asentimiento informado	27
12. Resultados	28
13. Análisis de resultados y conclusiones	31
14. Bibliografía	34
15. Anexos	37

1. Marco Teórico

1.1 Generalidades

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad heterogénea, episódica que se caracteriza por la producción de múltiples autoanticuerpos, especialmente anticuerpos contra el DNA de doble cadena (DNADs), clínicamente manifestándose con una extensa exhibición de autoinmunidad multisistémica. (1,2) De las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, él LES es la más diversa, debido a que puede afectar cualquier órgano y mostrar un amplio espectro de manifestaciones clínicas e inmunológicas (3).

El lupus eritematoso sistémico, se considera una enfermedad rara con una incidencia de 0.3 a 0.9 por 100 000 niños por año(4), en la revisión de Pineles (5), se encontró que la prevalencia del SLE de inicio en la edad pediátrica es de 1.89 a 25.7 por 100,000 niños. (6–12).

Cuando el inicio de la enfermedad se produce antes de los 18 años, se denomina Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil (LESJ) contribuyendo con el 15 al 20% de todos los pacientes con LES (13).

Una de las principales características de la enfermedad es su curso clínico impredecible, con períodos de exacerbaciones y remisiones, y que puede variar en cada uno de los pacientes de manera importante, así podemos observar aquéllos con presentación insidiosa, los que tienen una historia crónica intermitente, o los que tienen un evento agudo con desenlace fatal.

1.2 Manifestaciones clínicas y de laboratorio

Al ser una enfermedad sistémica, las manifestaciones clínicas dependerán básicamente del órgano u órganos afectados, sin embargo, al inicio el 40-90% de los niños se presentarán con síntomas constitucionales (fiebre, fatiga o pérdida de peso), 20-82% con afección renal, 20-74% con síntomas musculoesqueléticos, 22-74% con eritema malar, 15-45% linfadenopatías y 15-74% con visceromegalias (14). De manera similar, Ramírez-Gómez, et al.(15), en una cohorte de 230 niños reportaron que las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad son eritema malar (70.4%), fiebre (63.5%), úlceras orales (49.1%), trombocitopenia

(25.2%) y anemia hemolítica (16.1%). Sin embargo, los pacientes pueden presentar afección de otros órganos como el sistema nervioso central, corazón, pulmón, hígado, por mencionar algunos.

Con respecto a las alteraciones en el laboratorio, dependerán del órgano afectado, pero en general se puede observar la anemia por enfermedad crónica, anemia hemolítica, leuco-linfopenia, trombocitopenia, aumento de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, TTP alargado, aumento de las enzimas hepáticas, alteraciones en el examen general de orina, como proteinuria, hematuria, presencia de cilindros y por supuesto, los específicos para la enfermedad como la presencia de AAN, anti-DNAN, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, y evidencia de consumo de complemento (fracciones C3 y C4).

1.3 Clasificación y diagnóstico

Como se mencionó anteriormente, debido al carácter sistémico, ésta enfermedad puede presentarse con una gran variedad de manifestaciones clínicas, por lo que con frecuencia se le llama la “gran imitadora”.

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

Tabla 1. Criterios de clasificación para niños con Lupus Eritematoso Sistémico

Criterios CAR 1982

Eritema malar
Lupus discoide
Fotosensibilidad
Ulceras en la mucosa oral o nasal
Artritis no erosiva
Nefritis
 Proteinuria >0.5g/d, cilindruria
Encefalopatía
 Convulsiones, psicosis
Pleuritis ó Pericarditis

Criterios CAR 1997

Eritema malar
Lupus discoide
Fotosensibilidad
Ulceras en la mucosa oral o nasal
Artritis no erosiva
Nefritis
 Proteinuria >0.5g/d, cilindruria
Encefalopatía
 Convulsiones, psicosis
Pleuritis ó Pericarditis

Citopenias

Anemia hemolítica (Coombs +) y/o

Leucopenia (<4000) y/o

Linfopenia (<1500) y/o

Trombocitopenia (<100,000)

Serología positiva para

Anti-DNA y/o anti-Sm y/o células

LE y/o

prueba para sífilis falso positiva

Citopenias

Anemia hemolítica (Coombs +) y/o

Leucopenia (<4000) y/o

Linfopenia (<1500) y/o

Trombocitopenia (<100,000)

Serología positiva para

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

1. Anticardiolipinas IgG ó IgM ó

2. Anticoagulante lúpico ó

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

Anticuerpos Antinucleares positivos

Anticuerpos Antinucleares positivos

CAR, Colegio Americano de Reumatología; IgG, Inmunoglobulina G; IgM, Inmunoglobulina M; LE, Lupus Eritematoso.

Para clasificar a un paciente se requieren al menos cuatro de once criterios del Colegio Americano de Reumatología (Tabla 1)(16). Sin embargo, el diagnóstico es clínico apoyado por alteraciones en laboratorios específicos, y no debiera limitarse a la presencia de los criterios de clasificación, aunque con frecuencia así sucede. Los criterios de clasificación inicialmente creados para su uso en pacientes adultos, se aplican también para clasificar a los pacientes pediátricos, en el estudio realizado por Ferraz MB (17) se observó que éstos tenían una sensibilidad del 96% y especificidad del 100% en la población pediátrica, sin embargo es el único estudio realizado en la población pediátrica, se incluyeron ciento tres niños con lupus y ciento y un controles, cabe mencionar que se realizó en una población aparentemente homogénea en Brasil.

Los criterios actuales de clasificación han sido merecedores de múltiples críticas en la literatura, Petri and Magder (17), resumen claramente las razones por las cuales está justificada una nueva clasificación. En su artículo se refiere que los criterios de

clasificación de 1982 están excesivamente sesgados, al incluir cuatro criterios cutáneos mientras que para el resto de los órganos incluso aquéllos severamente afectados como el riñón o el sistema nervioso central sólo cuentan con un criterio; otra de las críticas importantes, es que la hipocomplementemia fue excluida de los criterios de 1982, y se ha demostrado que es uno de los criterios más poderosos de los criterios para lupus, y su exclusión podría prevenir la clasificación de pacientes quienes realmente tienen SLE. Finalmente, se hace notar que la inclusión de la serología para SAF, la cual no fue sujeta a validación, puede dar lugar a confusión entre lupus y el síndrome antifosfolípidos, en el mismo sentido, la crítica se refiere a que no se ha evaluado si el método comercial de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) es apropiado para medir los anticuerpos anti-DNA.

Pons-Estel, et al. (18), hicieron una comparación de los criterios de clasificación del CAR y de SLICC, en dos cohortes, GLADEL y LUMINA, la comparación la hicieron por separado debido a que las cohortes no son comparables, encontraron que, los criterios de SLICC se desempeñaban mejor que el diagnóstico del médico experimentado, además en las tablas comparativas se pudo observar que 850 pacientes se hubieran diagnosticado al mismo tiempo usando ambos criterios, pero 254 pacientes se hubieran podido diagnosticar antes, ya que cumplirían criterios de SLICC antes que con los del CAR, hay que mencionar también que 295 pacientes cumplieron los criterios de SLICC más tardíamente que los de CAR.

1.4 La Clasificación SLICC 2012

Las Clínicas Internacionales Colaboradoras para el Lupus Sistémico (SLICC, por sus siglas en inglés, The Systemic Lupus International Collaborating Clinics) decidieron revisar los criterios de clasificación debido a la intranquilidad que causaban algunos de los criterios, los cuales mencionamos anteriormente, en el año 2012 en el artículo en el que publicaron sus Criterios de Clasificación, hacen mención de la inquietud acerca de los criterios vigentes al momento, entre ellos la posibilidad de que se dupliquen términos altamente correlacionados como el eritema malar y la fotosensibilidad, la falta de inclusión de muchas otras manifestaciones cutáneas, neurológicas, la necesidad de usar nuevos estándares para la cuantificación de la proteinuria, con respecto a los criterios inmunológicos,

la omisión del complemento bajo, y la necesidad de incluir nueva información de los anticuerpos antifosfolípidos. Los criterios que propone SLICC son una derivación de los actuales criterios del CAR, se usó la técnica de árboles de clasificación y regresión no paramétrica, conocida como Recursive Partitioning.

Los ítems elegidos son:

Criterios Clínicos:

1. Lupus Cutáneo Agudo
 - a. Eritema malar Lupus buloso
 - b. Variante de lupus de la necrólisis tóxica epidérmica:
 - c. Fotosensibilidad ó Lupus Cutáneo Subagudo
2. Lupus Cutáneo Crónico
 - a. Clásico eritema discoide
 - b. Lupus hipertrófico (verrucoso)
 - c. Paniculitis (lupus profundo)
 - d. Afección de mucosas
 - e. Chilblains lupus, o Perniosis Lúpica
 - f. Lupus Discoide o sobreposición con liquen plano
3. Úlceras orales
4. Alopecia no cicatrizal
5. Sinovitis
6. Serositis
7. Renal
 - Proporción de Proteína urinaria sobre creatinina (o proteinuria de 24hrs) ó cilindros eritrocitarios
8. Neurológico
 - a. Crisis convulsivas
 - b. Psicosis
 - c. Mononeuritis múltiple
 - d. Mielitis
 - e. Neuropatía craneal o periférica
 - f. Estado agudo confusional
9. Anemia Hemolítica:
10. Leucopenia (<4000/mm³ por lo menos en una ocasión)
ó Linfopenia (<1000/mm³ por lo menos en una ocasión)
11. Trombocitopenia (<100,000/mm³ por lo menos en una ocasión)

Criterios Inmunológicos:

1. Niveles de AAN por arriba del valor de referencia del laboratorio
2. Niveles de Anti-DNA_{dc} por arriba del rango de referencia del laboratorio

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

Para poder clasificar a un paciente con LES con los nuevos criterios de SLICC, se requiere que al menos el paciente cumpla con cuatro criterios, pero a diferencia de las clasificaciones anteriores, aquí es requisito que se tenga al menos un criterio clínico, y uno de los criterios inmunológicos. Estos nuevos criterios de clasificación de SLICC, tienen una Sensibilidad de 97% y Especificidad de 84%(21).

1.4.1 Validez de Apariencia y Contenido

Se realizó una reunión en Suecia, en la que expertos en cada órgano afectado por LES dio una presentación formal, se revisaron los criterios de clasificación del CAR de 1997 y otras clasificaciones para ese órgano. La lista de variables se refinó posteriormente en otra reunión del grupo SLICC en Florida en octubre del 2003 (22). A cada uno de los centros que participó en el estudio se le pidió someter los datos de 10 a 12 pacientes consecutivos con diagnóstico clínico de LES y de 12 a 15 controles consecutivos.

1.4.2 Validez de Criterio y Constructo

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

1.4.2.1 Validez de Constructo

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

1.4.2.2 Validez de Criterio

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

Petri en su estudio hizo la validez de criterio tomando en cuenta el desempeño de los criterios propuestos de SLICC comparados con los del CAR, estos mostraron, sensibilidad del 94 vs 86 ($p < 0.0001$), especificidad del 92 vs 93 ($p < 0.39$) y casos mal clasificados 49 vs 70 ($p < 0.0082$), respectivamente. Cabe señalar que la utilidad total de la prueba, es decir de la clasificación de SLICC es del 80%, por lo tanto es una prueba muy útil. *“Los criterios de clasificación de SLICC proveen unos criterios de clasificación alternativos para uso en el cuidado clínico y de investigación en lupus. Los criterios de clasificación de SLICC validados han ganado en validez de apariencia comparados con los criterios revisados del Colegio Americano de Reumatología y son más consistentes con conceptos avanzados de la patogénesis del LES.”*

Cabe señalar que no se especifican las características de la población en la cual se ha llevado a cabo la validación de esta nueva propuesta de clasificación, por un

lado, se sabe que la población en los Estados Unidos de América es una población heterogénea que no representa a la nuestra, y por otro lado, debe hacerse mención, que es un instrumento generado en otro idioma, la barrera del idioma debe tomarse en cuenta, por lo tanto resulta importante para los médicos así como para nuestros pacientes que se podrían ver beneficiados de la transculturalización del instrumento.

2 Planteamiento del Problema

Si bien es conocido que desde el 2012 existe otra Clasificación para los pacientes con lupus eritematoso sistémico, de la cual se ha reportado que presenta mayor sensibilidad y especificidad en comparación a la Clasificación del CAR, éste instrumento sólo se ha aplicado a población de los Estados Unidos de América, y en otro idioma; por otro lado, sabemos que nuestra población no es comparable dada la gran variabilidad étnica y el grupo etario en el cual se ha aplicado, por lo cual es necesario contar con una herramienta ajustada a nuestras características.

El lupus eritematoso sistémico juvenil es una enfermedad grave que tiene impacto tanto en la morbilidad como en la mortalidad a largo plazo; pero su identificación temprana y tratamiento oportuno mejora las condiciones clínicas del paciente. Actualmente se sabe que con los criterios de clasificación del CAR, puede existir un retraso en el diagnóstico, reportado en promedio hasta 8 meses, que puede ser un factor determinante en el pronóstico del paciente.

3 Justificación

El personal que atiende las enfermedades autoinmunes en pediatría, basa el diagnóstico de LES en los criterios del Colegio Americano de Reumatología; sin embargo, sus criterios no están validados; además desde el 2012 se propuso una nueva clasificación (SLICC) en la cual, se separaron los criterios clínicos de los inmunológicos, se agregaron otros estudios inmunológicos, se modificó el criterio cutáneo y neurológico; lo cual mejoró su utilidad (sensibilidad 97% y especificidad del 84%).

Este estudio que corresponde a la primera fase del protocolo (018/2018), permitirá identificar de entre los pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune, quienes

cumplen con los criterios de clasificación tanto de SLICC como CAR, es decir, podremos obtener la frecuencia de presentación de los criterios en estos niños, para después en fases posteriores estimar la utilidad de ambas herramientas.

4 Pregunta de Investigación

1. ¿Cuál es la frecuencia de presentación de los criterios de clasificación de SLICC y de los criterios de CAR en niños con sospecha de enfermedad autoinmune que acuden al INP en el periodo 2017 - 2018?

5 Objetivos

Determinar la frecuencia de presentación de los criterios de clasificación SLICC y de los criterios de clasificación del CAR en pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad autoinmune que acuden al INP en el periodo de 2017 a 2018.

6. Metodología

6.1 Diseño del estudio

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

6.2 Definiciones operacionales de las variables

Nombre	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	calendario	Años
Sexo	Diferenciación de cada individuo de acuerdo a su naturaleza biológica (hombre o mujer) y su rol sexual.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física	1: M 0:F
Diagnóstico	Enfermedad de base del paciente	Cualitativa Nominal Politómica	Exploración física y auxiliares	0= Sano 1= LES 2= AIJ

			Diagnóstico: BH, EGO, proteinuria, anticuerpos, complemento Coombs	4= Vasculitis Sistémica 5=Kawasaki 6=PHS
Eritema malar	erupción cutánea que se caracteriza por la presencia de un eritema fijo sobre las mejillas y el puente nasal, puede ser plano o elevado	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física	Ausente/ Presente
Lupus Discoide	Lesiones en forma de disco, placas eritematosas de varios tamaños	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física	Ausente/ Presente
Fotosensibilidad	erupción macular o eritematosa difusa que ocurre en la zonas expuestas al sol	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física	Ausente/ Presente
Úlceras mucosas	La mucosa oral, el paladar duro y el borde vermilion son las localizaciones más comunes	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física	Ausente/ Presente
Artritis no erosiva	Más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física	Ausente/ Presente
Nefritis	Proteinuria >0.5g/d, o cilindros eritrocitarios, o granulares	Cualitativa Nominal Dicotómica	EGO y/o Recolección orina 24hrs	Ausente/ Presente
Encefalopatía	Crisis Convulsivas, o Psicosis	Cualitativa Nominal Dicotómica	EF y EEG	Ausente/ Presente
Serositis	Derrame pericárdico o pleural	Cualitativa Nominal Dicotómica	EF, Rx de tórax y/o Eco-cardiograma	Ausente/ Presente

Citopenias	Anemia hemolítica (Coombs +) y/o Leucopenia (<4000) y/o Linfopenia (<1500) y/o Trombocitopenia (<100,000)	Cualitativa Nominal Dicotómica	BH y Coombs	Ausente/ Presente
anti-DNA	anticuerpos anti-DNA	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Positivo/ Negativo
anti-Sm	anticuerpos anti-Sm	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Positivo/ Negativo
Anticardiolipinas	anticuerpos anti-Cardiolipinas IgA, IgM, IgG	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Positivo/ Negativo
aB2GP1	anticuerpos anti-B2 Glicoproteína 1 IgA, IgM, IgG	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Positivo/ Negativo
AL	Anticoagulante lúpico	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Positivo/ Negativo
Serología para sífilis falso positivo	Serología para sífilis falso-positiva por al menos 6 meses, confirmada por inmovilización de <i>Treponema pallidum</i> ó prueba de absorción fluorescente de anticuerpos para treponema	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Positivo/ Negativo
ANA	anticuerpos anti-nucleares	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ver Anexos	Positivo/ Negativo
Lupus Cutáneo Agudo	Eritema malar, Lupus buloso, Variante de necrólisis tóxica epidérmica, maculopapular, fotosensibilidad	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física	Ausente/ Presente
Lupus Cutáneo Crónico	Lupus discoide, paniculitis, Lupus hipertrófico, Lupus tumidus, Chilblains	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración Física/ Biopsia	Ausente/ Presente

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

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

Para el CAR se considera que un paciente se puede clasificar con LES con al menos 4 de los 11 criterios. Para SLICC se requieren igualmente 4 criterios, pero al menos debe tener un clínico (lupus cutáneo agudo, lupus

cutáneo crónico, úlceras orales, alopecia no cicatrizal, sinovitis, serositis, renal, neurológico, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia) y un inmunológico (ANA, anti-DNA, Anti-Sm, Anticuerpos antifosfolípidos, Complemento bajo y prueba de Coombs positiva).

6.3 Población

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

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

6.4 Criterios de Selección

Para la Fase A, Validez de Constructo:

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

Para la Fase B

Inclusión:

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

Exclusión:

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

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

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

6.5 Fase A: Validación de Criterio

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

6.6 Fase B: Aplicación de la Herramienta

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

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

7. Cálculo del Tamaño de la Muestra

Se calculará el tamaño de la muestra basados en el artículo de Petri, et al., (Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677–86), en

el cual se propusieron y validaron los Criterios e Clasificación que son los que se están analizando en el presente estudio.

7.1 Para Sensibilidad

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

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

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

N= 0.757835/0.0196
N= 38 + 20% = 42

7.2 Para Especificidad

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

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

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

N= 0.4969/ 0.0144
N= 35 + 20% = 39

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

8. Análisis Estadístico

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

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para establecer el tipo de distribución de cada variable; para variables cuantitativas se

realizará el cálculo de la media y desviación estándar. Para las variables cualitativas se obtendrán frecuencias y proporciones.

9. Financiamiento

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

10. Recursos Materiales y Humanos

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

b) Recursos humanos.

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

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

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

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

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

11. Aspectos éticos

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

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Informará a los padres o tutores de los pacientes sobre la maniobra a realizar, con el objeto de obtener el Aviso de Privacidad
2. Comunicará al comité de investigación y al jefe del servicio cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada.
3. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 5 años.
4. Se realizará un volcado riguroso de toda la información en la hoja de recolección de datos.
5. Se pondrá a disposición al comité de investigación, y del jefe de servicio toda la información que le sea requerida para el seguimiento de los pacientes.
6. Asegurará la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes incorporados al mismo.
7. Se presentará un informe final al comité de investigación y al jefe del servicio de dicho estudio, con resultados preliminares cada 6 meses, para que conozcan los avances del estudio.

En éste estudio se aplicará el abordaje convencional para la clasificación de pacientes con LESJ, no se requerirá de recursos extras, ni estudios adicionales a los habituales, sin embargo al ser una investigación realizada en seres humanos,

se solicitará a los pacientes y su padre, madre o tutor la firma de Consentimiento y/o Asentimiento informado.

11.1 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha:

Hoja 1/3

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

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

¿Para qué se efectúa este estudio?

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

¿En qué consiste el estudio?

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

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

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

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

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

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

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

¿Qué beneficio puedo (mi hijo puede) esperar?

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

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

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

Hoja 2/3

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

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

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

¿Quién pagará el costo del estudio?

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

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

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

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

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

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

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

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

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

Al firmar a continuación, acepto que:

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

Nombre del paciente

Nombre y firma del Padre, Madre o Tutor

Fecha

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

Fecha

Versión 1.0 26 marzo 2018

Hoja 3/3

Nombre y firma de Testigo

Fecha

Dirección

Relación que tiene con el voluntario

Nombre y firma de Testigo

Fecha

Dirección _____

Relación que tiene con el voluntario _____

Recibí copia de este consentimiento

Nombre y firma

Fecha

Versión 1.0 26 marzo 2018

11.2 CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Fecha:

Hoja 1/2

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

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

¿Para qué se efectúa este estudio?

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

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

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

¿Qué beneficio puedo esperar?

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

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

A la Dra. Ana Luisa Rodríguez Lozano. Tel. 1084 0900 ext 1337 y 1580. Si tiene dudas con respecto a los derechos de los pacientes, puedes llamar al Presidente del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría, Dra. Matilde Ruiz García al teléfono 10840900 extensión 1581.

¿Puedo negarme a participar en este estudio?

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

¿Quiénes van tener información de mis datos?

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

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

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

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

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

Hoja 2/2

Al firmar a continuación, acepto que:

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

Nombre del paciente

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

Fecha

Nombre y firma de Testigo
Dirección _____

Fecha

Relación que tiene con el voluntario _____

Nombre y firma de Testigo

Fecha

Dirección _____

Relación que tiene con el voluntario _____

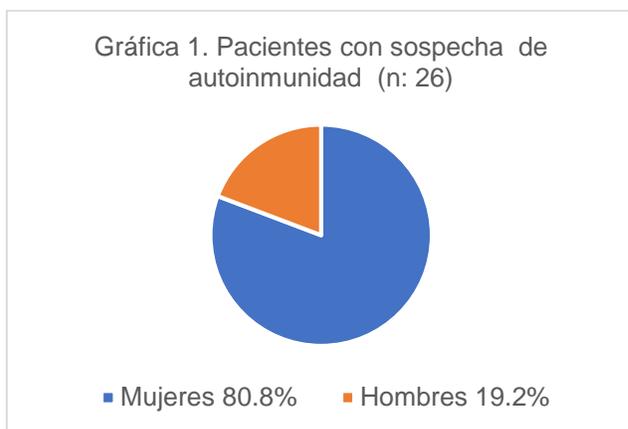
Recibí copia de este consentimiento

Nombre y firma

Fecha

12. Resultados

Se incluyeron 26 pacientes quienes ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría entre diciembre del 2018 y julio del 2019 con sospecha de enfermedad autoinmune, con una frecuencia de 80.8% mujeres (n: 21) y 19.2% hombres (n: 5), con una relación mujer: hombre 4.2:1. Los pacientes presentaron una mediana de edad de 12.6 años. Los principales motivos de inclusión fueron la presencia de síntomas musculoesqueléticos (42% n: 11) y nefritis (36% n: 9).



De los 26 pacientes que ingresaron al estudio 24 pacientes cumplieron algún criterio de la clasificación propuesto por la Colegio Americano de Reumatología, CAR y 25 pacientes cumplieron algún criterio de las Clínicas Colaboradoras Internacionales para el Lupus Sistémico, SLICC, (tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de criterios presentes para CAR y SLICC

Número de criterios	Frecuencia	Porcentaje (%)	Número de criterios	Frecuencia	Porcentaje (%)
CAR			SLICC		
1	2	7,7	1	4	15,4
2	5	19,2	2	8	30,8
3	10	38,5	3	7	26,9
4	4	15,4	4	2	7,7
5	2	7,7	5	1	3,8
6	2	7,7	7	1	3,8
7	1	3,8	8	1	3,8
			9	1	

Para las dos clasificaciones los principales criterios clínicos encontrados fueron síntomas cutáneos para CAR (8 pacientes presentaron eritema malar y 6 fotosensibilidad), para SLICC 9 pacientes presentaron síntomas cutáneos agudos

(8 eritema malar, 1 eritema maculopapular y 6 fotosensibilidad) ningún paciente presentó datos de lupus cutáneo subagudo o crónico. Tres pacientes presentaron úlceras orales de los cuales ninguno cumplió, al momento, criterios para lupus eritematoso sistémico (LES)

Con respecto a la afección articular once pacientes presentaron datos compatibles con compromiso articular para ambas clasificaciones; sin embargo en sólo 4 pacientes se reportó en la historia clínica la presencia de rigidez matutina; con respecto a las citopenias 11 pacientes cursaron con alguna al momento de la captación de datos principalmente linfopenia la cual se encontró en 10 pacientes seguido de anemia en 5 pacientes (mediana de hemoglobina de 12,4 mg/dl, con un mínimo de 5.4 mg/dl y un máximo de 16.5 mg/dl), dos de estos pacientes cursaron con anemia autoinmune con prueba de coombs positiva y datos de hemólisis.

Con respecto a la nefritis 9 pacientes cumplieron este criterio; entre estos 4 pacientes que fueron diagnosticados con purpura de Henoch-Schoenlein. Sólo en 3 casos se documentaron cilindros granulares de los cuales dos pacientes fueron diagnosticados con lupus eritematoso sistémico.

No se encontraron pacientes con síntomas en alguno de los otros rubros evaluados por los criterios (compromiso cardíaco, pulmonar, neurológico), excepto una paciente con derrame pleural y pancreatitis.

Para los criterios inmunológicos, 11 pacientes cumplieron algún criterio para CAR siendo el principal la presencia de anticuerpos antinucleares positivos y la presencia de B2 glicoproteína positiva; para SLICC 13 pacientes cumplieron algún criterio inmunológico, 11 pacientes presentaron anticuerpos antinucleares positivos, seguido de hipocomplementemia en 5 pacientes (con una mediana para C3 de 124 mg/dl, mínimo de 18.9 mg/dl y máximo de 181 mg/dl y para C4 una mediana de 20.05 mg/dl, mínimo de 7.3 mg/dl y máximo de 41 mg/dl), 11 pacientes presentaron serología para SAF positiva debido a la presencia de anticuerpos anti B2 glicoproteína 1 positiva en 10 de estos pacientes (6 con IgM positiva, 3 con IgA y 1 con IgG) sólo una paciente presentó anticoagulante lúpico positivo.

Se realizó un análisis bivariado exploratorio para las variables numéricas (proteinuria, Linfopenia e hipocomplementemia) se realizaron comparaciones tomando como factor de contraste el género, mediante la prueba de U de Mann-Whitney sin encontrar diferencias significativas.

Para las variables dicotómicas se construyeron tablas de contingencia y se aplicaron las pruebas estadísticas de χ^2 de Pearson o en caso necesario la prueba exacta de Fisher, ambas a dos colas, encontrándose que en el 35% de los pacientes femeninos que presentaron manifestaciones de lupus cutáneo agudo (eritema malar y/o fotosensibilidad) cumplieron criterios para LES (P=0.037). De todos los pacientes analizados sólo el 10% presentó trombocitopenia, sin embargo, la presencia de ésta última variable se asoció con el diagnóstico de LES (P=0.035)

En total se diagnosticaron 5 pacientes (19.2%) con lupus eritematoso sistémico (LES), 4 mujeres y 1 hombre que presentó datos de sobreposición con dermatomiositis juvenil. Los principales criterios que cumplieron para CAR fueron eritema malar (80%), nefritis (80%), citopenias (80%) y la presencia de ANA en 100% de los pacientes. Para SLICC los criterios más comunes fueron lupus cutáneo agudo (80%) 8 pacientes presentaron eritema malar, 6 fotosensibilidad y 1 paciente eritema maculopapular, nefritis (80%), citopenias (80%), mientras que artritis se presentó en 2 pacientes (40%); con respecto a los criterios inmunológicos 100 % de los pacientes tuvieron ANA positivos al igual que hipocomplementemia, solo una paciente presento anticuerpos anti DNAds positivos y una presentó anti Sm., estas dos pacientes presentaron igualmente serología positiva para SAF (síndrome anticuerpos antifosfolipidos), ver tabla 2.

Tabla 2 Criterios cumplidos en los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
# de Criterios ACR	4	3	5	7	5
Eritema malar	Si	No	No	Si	Si
Fotosensibilidad	No	No	Si	Si	Si
Artritis	No	No	No	Si	Si
Nefritis	Proteinuria 0.93 mg/dl / Cilindros granulares	Proteinuria	Proteinuria	Proteinuria/ cilindros granulares	No
Citopenias	Linfopenia	Linfopenia /Trombocitopenia	Anemia hemolítica/ linfopenia	No	Anemia hemolítica/ Linfopenia/ trombocitopenia
Coombs	No	No	Si	Si	Si
ANA	Si	Si	Si	Si	Si
Anti DNAds	No	No	Si	No	No
Anti Sm	No	No	No	Si	No
# de criterios de SLICC	5	4	9	7	8
Lupus cutáneo agudo	Eritema malar	No	Si	Si	Si
Artritis	No	No	No	Si	Si
Nefritis	Proteinuria/ cilindros granulares	Proteinuria	Proteinuria	Proteinuria/ cilindros granulares	No
Citopenias	Linfopenia	Linfopenia/ trombocitopenia	Anemia hemolítica/ linfopenia	No	Anemia hemolítica/ Linfopenia /trombocitopenia
ANA	Si	Si	Si	Si	Si
Anti DNAds	No	No	Si	No	No
Anti Sm	No	No	No	Si	No
Hipocomplementemia	C4 (10.9 mg/dl)	C4 (7.3)	C3 (18.9) C4 (7.3)	C3 (30.7) C4 (7.3)	C4 (7.3)
Serología SAF	No	No	IgM B2 glicoproteína	IgM B2 glicoproteína	Anticoagulante lúpico IgA B2 glicoproteína
Coombs	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo

13. Análisis de resultados y conclusiones

Los resultados descritos se generaron de la primera parte de un protocolo donde se busca determinar y comparar la utilidad de los Criterios de Clasificación de las Clínicas Colaboradoras Internacionales para el Lupus Sistémico vs los Criterios del Colegio Americano de Reumatología. Esto se realizará en varias fases, en la fase A se validó la herramienta mediante la estandarización de dos observados con una muestra de 10 pacientes, en la fase B se aplicó esta herramienta a los 26 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

De los pacientes incluidos, se encontró una relación hombre: mujer de 1:4,2 lo que está acorde con datos descritos en múltiples estudios que refieren mayor incidencia de enfermedades autoinmunes en el género femenino, igualmente se encontró una relación 4:1 (mujer: hombre) en los pacientes que cumplieron con criterios de lupus eritematoso sistémico, acorde con lo que se encuentra en la literatura donde se han reportada una relación que va de 2 a 8:1 (mujer: hombre) en la edad pediátrica (18,19). Igualmente la edad mediana al momento de inclusión y al diagnóstico de 12.9 años está acorde con lo reportado (19).

Con respecto a los síntomas clínicos descritos en este grupo se encontró con mayor frecuencia síntomas articulares, citopenias y síntomas cutáneos agudos lo cual también se encuentra descrito en la literatura donde se reporta una incidencia de síntomas cutáneos hasta en el 85% de los pacientes, de estos predominando la presencia de eritema malar hasta en 65%, con respecto a la artritis está se reporta hasta en 80% de los pacientes (20). De las citopenias en un estudio descriptivo que se realizó en 2012 en una cohorte de pacientes pediátricos se encontró una mayor prevalencia de anemia (81%), seguido de trombocitopenia (37%) y linfopenia (35%) (21) en los pacientes descritos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, en esta primera fase se encontró igual distribución de estas manifestaciones.

La nefritis se manifestó en 9 pacientes, de los cuales 4 cumplieron criterios de purpura de Henoch-Schoenlein; de los pacientes con lupus eritematoso sistémico 4 tuvieron nefritis lo que corresponde al 80% de la población, esto de igual manera se ha reportado en estudios donde se encuentra una incidencia entre 50-80% de los pacientes (22).

Al momento de realizar el análisis estadístico se encontró que para la pacientes de género femenino la presencia de eritema malar y trombocitopenia se asoció de manera estadísticamente significativa con la presencia de criterios para lupus eritematoso sistémico, sin embargo por el tamaño de la muestra y el tipo de estudio este hallazgo no se puede extrapolar al resto de la población.

Los anticuerpos antinucleares se encontraron positivos en 11 pacientes lo que reafirma que aunque son un marcador sensible (100% de los pacientes con diagnóstico final de lupus eritematoso sistémico), no son específicos de esta patología. Con respecto a los otros anticuerpos sólo se encontró una paciente con anti DNA ds y una con anti Sm.

Finalmente el lupus eritematoso sistémico es una enfermedad con una baja incidencia en la población pediátrica (3) sin embargo tiene una alta carga de morbimortalidad de ahí la importancia de determinar qué criterios diagnósticos podrían ser más costo-efectivos, en esta primera parte se describen la frecuencia de los criterios de CAR y SLICC en una población con sospecha de enfermedad autoinmune, encontrándose 5 pacientes con diagnóstico final de lupus eritematoso sistémico los cuales se comportaron acorde a la literatura con predominio de síntomas cutáneos, articulares y citopenias; por el tamaño de la muestra aunque se encontraron algunas variables estadísticamente significativas no se pueden realizar inferencias al resto de la población.

14. Bibliografía

1. Cassidy James T; Petty Ross E. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
2. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2344–51.
3. Cervera, R; Khamashta, MA; Font, J; Sebastiani, GD; Gil, A; Lavilla, P; Domènech I et al. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Immunologic Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine (Baltimore).* 1993;72:113–24.
4. Gottlieb B, Ilowite N. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Rev.* 2006;59:345–64.
5. Barsalou J, Levy DM, Silverman ED. An update on childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Sep;25:616–22.
6. Crosslin KL, Wiginton KL. The Impact of Race and Ethnicity on Disease Severity in Systemic Lupus Erythematosus. *Ethn Dis.* 2009;19:301–7.
7. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009 Nov;36:2539–46.
8. Levy DM, Peschken C a, Tucker LB, Chédeville G, Huber AM, Pope JE, et al. Influence of ethnicity on childhood-onset systemic lupus erythematosus: results from a multiethnic multicenter Canadian cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Jan;65:152–60.
9. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* Elsevier Inc.; 2010;39:257–68.
10. Alarcón GMGBARJLJFBBHFARJ. Systemic Lupus Erythematosus in Three Ethnic Groups IX. Differences in Damage Accrual. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2797–806.
11. Fernández M; Alarcón GS; Calvo-Alén J; Andrade R; McGwin G; Vilá LM; Reveille JD. A Multiethnic, Multicenter Cohort of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) as a Model for the Study of Ethnic Disparities in SLE. *Arthritis Rheum.* 2007;57(4):576–84.

12. Klein-Gitelman, M; Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:561–77.
13. Stichweh D P V. Systemic lupus erythematosus in children. *An Pediatr.* 2005;63:319–27.
14. Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel MH, Wojdyla d P-EB. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus.* 2008;17:596–604.
15. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *J Autoimmun. Elsevier Ltd;* 2014;48-49:10–3.
16. Ferraz M, Goldenberg J, Hilario M, Bastos W, Oliveira S, Azevedo E, et al. Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients . Committees of Pediatric Rheumatology of the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Society of Rheumatology . PubMed Commons. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12:83–7.
17. Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2004; 13:829-37
18. Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G, Magder LS, Petri MA, Pons-Estel BA, on behalf of the Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL) and Alarcón GS on behalf of the LUMINA cohort. The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a comentary. *Lupus* 2013; 0:1-7 DOI: 10.1177/0961203313512883
19. Guillermo J. Pons-Estel, Manuel F Ugarte-Gil & Graciela S. Alarcón (2017) Epidemiology of systemic lupus erythematosus, *Expert Review of Clinical Immunology*, 13:8, 799-814, DOI: 10.1080/1744666X.2017.1327352
20. Harry, Onengiya et al. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update, *The Journal of Pediatrics*, Volume 196, 22 - 30.e2 doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.045.
21. Gokce, M., Bilginer, Y., Besbas, N., Ozaltın, F., Cetin, M., Gumruk, F., & Ozen, S. (2012). Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggesting management strategies in children. *Lupus*, 21(8), 878–884. <https://doi.org/10.1177/0961203312443721>
22. Bennett, M., & Brunner, H. I. (2013). Biomarkers and updates on pediatric lupus nephritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 39(4), 833–853. doi:10.1016/j.rdc.2013.05.001

15. Anexos

ANEXO 1. Examen General de Orina

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

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

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

Nefelometría: es un procedimiento analítico que se basa en la medición de la dispersión de la radiación de un haz de luz cuando éste atraviesa un medio líquido en el cual hay partículas disueltas. En Inmunología, estas partículas están formadas por inmunocomplejos que incluyen la sustancia que se desea medir. Entre otros factores, la intensidad de la dispersión depende del tamaño de las partículas así como de su concentración de la solución.

ANEXO 3. Fundamentos de Nefelometría, Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) y Ensayo Inmunoadsorbente Ligado a Enzima (ELISA)

Nefelometría: es un procedimiento analítico que se basa en la medición de la dispersión de la radiación de un haz de luz cuando este atraviesa un medio líquido en el cual hay partículas disueltas. En inmunología, estas partículas están formadas por inmunocomplejos que incluyen la sustancia que se desea medir. Entre otros factores, la intensidad de la dispersión depende del tamaño de las partículas así como de su concentración en la solución.

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

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

ANEXO 4. Prueba Rápida Plasmática Reagina

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

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

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

Como con todos los antígenos tipo cardiolipina, pueden ocurrir resultados falsos positivos. Estos resultados pueden ser causados por enfermedades tales como lepra, lupus eritematoso, mononucleosis infecciosa, malaria y neumonía viral. Varios reportes indican la presencia de resultados falsos positivos en el embarazo.

Enfermedades autoinmunes y adicciones narcóticas pueden dar reacciones falso-positivas.

Resultados Cualitativos:

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

Poco Reactivo: Presencia de flóculos pequeños pero definidos

No reactivo: Apariencia lisa, uniforme pero sin flóculos visibles

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

Resultados cuantitativos:

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

Limitaciones:

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

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

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

ANEXO 3. Coombs Directo

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

Gamma-clone Anti-Globulina Humana, anti-IgG,-C3d; Poliespecífico (Murino Monoclonal) Verde o Incoloro está hecho para utilizarse en las pruebas de antiglobulina directa o indirecta cuando se requiere la detección de IgG o C3 (como C3b o C3d). El principio de la reacción de antiglobulina como fue descrita por Moreschi en 1908, fue aplicado primero por Coombs y sus colaboradores en 1945, en la serología de grupos sanguíneos, cuando se utilizaba el suero de animales inmunizados con proteína humana en la detección de los llamados anticuerpos “incompletos”. La capacidad del suero antiglobulina para reaccionar con componentes del complemento humano unido a los glóbulos rojos fue reportada en 1957 por Dacie y colaboradores. La prueba de antiglobulina (Coombs) es un procedimiento importante para la detección de inmunoglobulinas y/o complemento unidos a los glóbulos rojos. La prueba de antiglobulina directa es utilizada para demostrar los anticuerpos y/o complemento unido a células rojas in-vivo y la prueba de antiglobulina indirecta se utiliza, después de la incubación del suero y las células rojas, para demostrar la presencia de anticuerpos y/o complemento unido in-vitro.

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

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

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

Limitaciones: Como en todas las pruebas serológicas, factores como materiales contaminados, tiempo o temperatura de incubación inapropiado, centrifugación incorrecta y examinación inapropiada pueden dar un aumento en los resultados falsos. Además: 1. La sensibilidad de la prueba de antiglobulina se deteriora si se introducen proteínas humanas dentro del sistema de prueba después del lavado de células, 2. Si el propósito de la prueba es detectar IgG unida a las células rojas, es importante centrifugar la prueba sin retrasarse después de añadir Gamma-globulina humana al botón de lavado, 3. Ejemplos de subclases de anticuerpos IgG4 puros pueden no ser detectados por este reactivo.

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

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