

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES EN NIÑOS Y SU EVOLUCION A ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Jhosep Avila-Ruiz^a, Ruth Eraso-Garnica^{a,b}, Mónica Velasquez-Mendez^c, Joaquín Rodelo-Ceballos^{ac}, Johana Hernández-Zapata^a

- a. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
- b. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Antioquia.
- c. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

Palabras Clave: Anticuerpos antinucleares, pediatría, lupus eritematoso sistémico, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo

ABSTRACT

Objetivo. Describir las características demográficas, clínicas y paraclínicas de pacientes pediátricos remitidos a la consulta de reumatología pediátrica por un resultado positivo de ANA sin diagnóstico previo de autoinmunidad e identificar y caracterizar aquellos que desarrollaron enfermedad autoinmune durante el seguimiento, haciendo un análisis exploratorio inicial de los posibles factores de riesgo.

Métodos. Estudio tipo cohorte histórica de registros de pacientes atendidos entre 2017 y 2022, en los servicios de hospitalización y consulta externa de dos centros hospitalarios de alta complejidad en la ciudad de Medellín.

Resultados. Se revisaron 240 historias de pacientes pediátricos remitidos por ANA positivo y se incluyeron 195. El 75% fueron de sexo femenino; la media de la edad fue 10.9 años. Las indicaciones más frecuentes que motivaron la realización de los ANA y la remisión a reumatología fueron artralgias inespecíficas (28%), citopenias (20%) y antecedente familiar de enfermedad autoinmune (16%). El 74 % presentaba ANA con títulos menores o iguales a 1:160. 46 pacientes (25%), tuvieron progresión a enfermedad reumatológica (tiempo promedio de seguimiento 13,5 meses), en 13 (6%) se diagnosticó lupus eritematoso sistémico. Los pacientes con diagnóstico final de enfermedad reumatológica tuvieron ANA en título significativo o elevado en un 74% desde la primera consulta, destacándose el patrón moteado (63%). Las manifestaciones más frecuentes relacionados con el diagnóstico de enfermedad reumatológica que no fueron reportadas en la consulta inicial si no que se desarrollaron durante el tiempo de seguimiento fueron linfopenia (n=7), artritis (n=6), trombocitopenia (n=6) y fotosensibilidad (n=4). Tener niveles normales de complemento se comportó como un factor protector para el desarrollo de enfermedad reumatológica.

Conclusión. El resultado de los ANA en la mayoría de los casos no implica evolución a enfermedad y siempre deben tomarse en el contexto clínico adecuado. El seguimiento de estos pacientes por personal entrenado, principalmente por un reumatólogo pediatra, es fundamental para la identificación temprana de manifestaciones clínicas y/o paraclínicas de aquellos que tienen un riesgo mayor de progresión, ayudando a la realización más pertinente de intervenciones en cada individuo. La población de este estudio tiene un comportamiento similar a la de otros estudios previos en población adulta.

Palabras Clave: Anticuerpos antinucleares, niños, lupus eritematoso sistémico, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo

Aim. To describe the demographic, clinical and paraclinical characteristics of pediatric patients referred to the pediatric rheumatology clinic for a positive ANA result without a prior diagnosis of autoimmunity, and to identify and characterize those who developed autoimmune disease during follow-up, making an initial exploratory analysis of possible risk factor's.

Methods. Historical cohort study of records of patients treated between 2017 and 2022, in the hospitalization and outpatient services of two highly complex hospitals in the city of Medellín.

Results. 240 records of pediatric patients referred for positive ANA were reviewed and 195 were included. 75% were female; the mean age was 10.9 years. The most frequent indications that led to the performance of ANA and referral to rheumatology were nonspecific arthralgias (28%), cytopenias (20%), and a family history of autoimmune disease (16%). 74% presented ANA with titles less than or equal to 1:160. 46 patients (25%) had progression to rheumatic disease (mean follow-up time 13.5 months), in 13 (6%) systemic lupus erythematosus was diagnosed. Patients with a final diagnosis of rheumatologic disease had ANA in a significant or high titer in 74% from the first consultation, highlighting the speckled pattern (63%). The most frequent manifestations related to the diagnosis of rheumatological disease that were not reported at the initial consultation but instead developed during the follow-up time were lymphopenia (n=7), arthritis (n=6), thrombocytopenia (n=6) and photosensitivity (n=4). Having normal levels of complement behaved as a protective factor for the development of rheumatic disease.

Conclusion. The result of the ANA in most cases does not imply disease progression and should always be taken in the appropriate clinical context. The follow-up of these patients by trained personnel, mainly by a pediatric rheumatologist, is essential for the early identification of clinical and/or paraclinical manifestations of those who have a higher risk of progression, helping to carry out more relevant interventions in each individual. The population of this study behaves similarly to that of other previous studies in the adult population.

Keywords: Antinuclear antibodies, children, systemic lupus erythematosus, undifferentiated connective tissue disease

INTRODUCCION

Los anticuerpos antinucleares (ANA) en el contexto clínico adecuado, son una de las herramientas más útiles para orientar el proceso diagnóstico de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES)¹. En adultos se ha demostrado su positividad, inclusive, muchos años antes de la progresión a la fase clínica ².

Es común que en la práctica clínica cotidiana se soliciten los ANA de forma indiscriminada, por síntomas inespecíficos como fatiga o infecciones.³ Su positividad en este contexto, puede generar confusión en el personal de salud que no está familiarizado con su interpretación, así como en el paciente y su familia; siendo un motivo de remisión muy frecuente a la consulta de reumatología⁴, derivando en realización de estudios y abordajes adicionales que muchas veces no aportan al enfoque integral y que en cambio elevan el gasto en salud.

Por otra parte, los ANA pueden detectarse antes de que exista una expresión clínica de enfermedad autoinmune, esto se denomina fase preclínica; para el caso del Lupus eritematoso sistémico (LES) se han usado los términos “LES incompleto” y “enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (EITC)”, haciendo referencia a individuos con ANA positivo y síntomas sospechosos de enfermedad, pero que aún no cumplen los criterios de clasificación; en el caso de la EITC estos síntomas podrían preceder a otras enfermedades reumatológicas diferentes a LES⁵.

Existen estudios, en su gran mayoría en adultos, que han seguido este grupo de pacientes, para intentar identificar predictores de transición a LES, para adultos se han encontrado como factores de riesgo para el desarrollo de LES el eritema malar, fotosensibilidad, úlceras orales, fenómeno de Raynaud, anticuerpos anti DNA de doble cadena (anti DNAs) y los niveles bajos de C4⁵. Dilucidar las características preclínicas de la enfermedad y el tiempo de evolución, luego de la aparición de los anticuerpos, es una herramienta de gran utilidad en la práctica clínica del reumatólogo⁶.

En pacientes pediátricos, el hallazgo de ANA positivo también puede encontrarse en diferentes contextos, no siempre asociados a presencia de enfermedad reumatológica, en especial si se trata de un hallazgo aislado⁷ o asociados a síntomas inespecíficos. El dolor musculo esquelético se ha encontrado como la indicación principal para solicitar los ANA, cuya positividad en la mayoría de los casos no se asoció a presencia de enfermedad autoinmune^{8,9}. Actualmente, existen pocas investigaciones similares. En población latinoamericana, solo se cuenta con un estudio brasileño donde ninguno de los participantes con ANA positivo progresó a enfermedad autoinmune¹⁰. En Colombia no se han realizado trabajos semejantes.

Esta investigación pretendió describir las características demográficas, clínicas y paraclínicas de pacientes pediátricos remitidos a la consulta de reumatología pediátrica por un resultado positivo de ANA sin diagnóstico previo de autoinmunidad e identificar y caracterizar aquellos que desarrollaron enfermedad autoinmune durante el seguimiento, haciendo un análisis exploratorio de los posibles factores asociados a la progresión a enfermedad autoinmune.

MÉTODOS

Diseño

Estudio tipo cohorte histórica¹¹. La base de datos recolectada se encuentra disponible para poder reproducir sus resultados.

Participantes

Se revisaron los registros médicos electrónicos de dos centros hospitalarios de cuarto nivel de la ciudad de Medellín: el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) y el Hospital San Vicente Fundación (HUSVF) – sede Medellín. Todos los pacientes que ingresaron al estudio debían tener un reporte completo del resultado de ANA (título y patrón). Se incluyeron los datos de pacientes evaluados en consulta externa y hospitalización con una edad menor a 18 años 0 días; clasificados por código diagnóstico, según la *Clasificación internacional de enfermedades, 10ª revisión*¹², como otras enfermedades especificadas con compromiso sistémico del tejido conectivo (M35.8) o titulación elevada de anticuerpos (R76.0), que fueran evaluados entre el 1 de junio de 2017 y 31 de mayo de 2022, por un reumatólogo pediatra.

Criterios de exclusión: Registros con reporte incompleto de los ANA, diagnóstico de enfermedad autoinmune, neoplasia o infección activa al momento de la primera consulta por reumatología.

Revisión de historias clínicas

Todos los datos se obtuvieron de los registros médicos electrónicos. El diagnóstico de enfermedad se registró de acuerdo con el criterio del reumatólogo pediatra de cada centro. Por consenso del grupo investigador se aplicó el termino enfermedad reumatológica como aquella que era tratada por el reumatólogo, para diferenciarla de la enfermedad autoinmune que incluye patologías como los trastornos tiroideos que son tratados por otras especialidades.

El grupo investigador creó una encuesta digital en la plataforma REDCap¹³; los datos de interés de la historia clínica fueron registradas por el investigador principal.

Variables

Se registraron los datos de edad y sexo de cada paciente, el número de consultas a reumatología, el lugar de procedencia (rural o urbana), el tipo de aseguramiento, el tiempo de seguimiento y la progresión o no a enfermedad.

Los síntomas de interés fueron definidos por consenso del grupo investigador, registrándose los referidos durante la primera consulta a reumatología y en los casos en los cuales hubo progresión a enfermedad autoinmune los que se presentaron durante el seguimiento.

Para los ANA se registró la fecha de toma, la técnica utilizada para su detección, el título y el patrón. En caso de que se hubiera solicitado ANA en el seguimiento se ingresó el tiempo en meses, entre el resultado inicial y la segunda toma. Para el anticuerpo anti ácido desoxirribonucleico de doble cadena (anti dsDNA) si su resultado era positivo o negativo, de ser positivo se registró el título reportado. En cuanto a los demás autoanticuerpos, se registraron aquellos que fueron positivos según el parámetro del laboratorio. Se definió como títulos bajos como aquellos menor o igual a 1:80, títulos significativos como 1:160 y títulos altos los iguales o mayores a 1:320.

De los estudios complementarios, se incluyó hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, proteína 3 del complemento (C3), proteína 4 del complemento (C4), eritrosedimentación (VSG) y proteína c reactiva (PCR). Para aquellos pacientes que progresaron a enfermedad autoinmune, se registró el tiempo en meses entre el primer resultado de ANA y el diagnóstico clínico.

Se definió un valor menor a 1500 linfocitos absolutos para linfopenia y menor de 150000 plaquetas para trombocitopenia; en el caso del complemento de acuerdo con los parámetros del laboratorio se definió nivel bajo de C3 como aquel menor a 88 mg/dl y de C4 aquel menor a 10 mg/dl, los resultados superiores a estos valores se consideraron como normales. Dentro de los motivos de remisión se definió artralgia inespecífica como aquel dolor articular que cumplía características de dolor mecánico o inflamatorio, lo que dificultaba diferenciar si correspondía a artritis o artralgia mecánica.

Análisis de los datos

Se utilizó el paquete estadístico Stata 16 para el análisis de los datos¹⁴. Para las variables de laboratorio, se analizaron las medianas y rangos intercuartiles (R.I.C). En cuanto variables cualitativas como edad, sexo, procedencia, aseguramiento, tipo y patrón de ANA se analizaron las frecuencias y proporciones.

Para los pacientes que desarrollaron enfermedad reumatológica durante el seguimiento, se analizó el tiempo en meses entre el primer resultado de ANA y el momento del diagnóstico de enfermedad. Así mismo se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox¹⁵, para determinar los factores de riesgo al evento considerando las variables de laboratorio.

Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, para determinar el tiempo libre de enfermedad autoinmune¹⁶; se utilizó el LogRank test, para determinar curva de supervivencia de los pacientes que tenían ANA positivo persistente versus los que no.

Aspectos éticos

El protocolo de investigación sigue las normas establecidas por la declaración de principios éticos de Helsinki 2013¹⁷ y fue aprobado por el comité de ética de las dos instituciones donde se llevó a cabo el estudio. Dado que el estudio se realizó a partir de la revisión de historias clínicas no requirió consentimiento informado.

RESULTADOS

Población de estudio

Se revisaron 240 historias clínicas de pacientes pediátricos: 138 de HUSVF y 102 de HPTU, ambos centros de alta complejidad de la ciudad de Medellín (Colombia). De los cuales se incluyeron 195, excluyéndose 45 por no contar con reporte completo de los ANA.

La mayoría de los pacientes (75%) fueron de sexo femenino, con una media de edad de 10.9 años y pertenecientes al régimen contributivo (78%). Otras características demográficas y laboratorios, incluyendo los anticuerpos específicos, se detallan en la **Tabla 1**. De todos los pacientes ingresados en este estudio a 133 (68%) se les hizo ENA de los cuales 108 (81%) fueron negativos; se destacan 8

que tuvieron anti-Sm positivo de los cuales 3 tuvieron un diagnóstico posterior de LES y 2 de EITC; y 8 anti RNP de los cuales 3 tuvieron diagnóstico posterior de LES y de los pacientes con anti dsDNA positivo 1 tuvo diagnóstico de LES y 2 de EITC. Finalmente 69 (35%) se le tomo algún tipo de anticuerpo antifosfolípido de los cuales 56 (77%) fue negativo; de 9 pacientes con anticoagulante lúpico positivo, se tuvieron 2 diagnósticos de LES y 5 de EITC. Para estos anticuerpos específicos el tiempo promedio entre el reporte inicial y diagnóstico fue de 6 meses

Las indicaciones más frecuentes por las cuales se remitieron a la consulta de reumatología pediátrica los pacientes con ANA positivo fueron las artralgias inespecíficas (28%) seguidas por las citopenias (20%) y el antecedente familiar de autoinmunidad (16%) (Ver **Tabla 2**). La distribución por títulos y patrón de los ANA en la primera consulta (inicial) se encuentra en la **Tabla 3**, resaltándose que en el 72% de los pacientes la determinación inicial arrojaba títulos en valor menor o igual a 1:160, siendo el patrón moteado el más frecuente (53%).

A 82 pacientes (42%) se les realizó una segunda toma de ANA en algún momento del seguimiento, el comportamiento de los anticuerpos en la segunda toma se evidencia en la **Tabla 4**. Se encontró que en 23 (28%) el reporte fue negativo y 23 (28%) de estos, presentó aparición de nuevos síntomas durante el seguimiento. Para estos pacientes con segunda toma un total de 35 (42%) presentaron disminución de los títulos (23 de estos negativos), 34 (41%) se mantuvieron en el mismo rango y 13 (17%) aumentaron. Para los pacientes con segunda toma hubo 4 diagnósticos de LES, uno con título bajo inicial que aumento y el resto a títulos altos o significativos que se mantuvieron.

Evolución a enfermedad reumatológica

En total 54 pacientes (28%) desarrollaron enfermedad autoinmune, siendo el diagnóstico más frecuente la EITC (33%) seguida por el LES (24%). (Ver **Tabla 5**). El tiempo desde el momento de la primera toma de los ANA al diagnóstico, fue en promedio de 4 meses. Dentro del grupo de pacientes con los títulos más altos de ANA ($\geq 1:1280$, n=10), 9 tuvieron diagnóstico de enfermedad autoinmune en un promedio de 4,7 meses correspondiendo 3 a LES, 2 a EITC, 1 a AIJ y 1 a esclerosis sistémica; el paciente restante durante el seguimiento tuvo disminución del título y hasta el momento de la finalización del estudio no tenía diagnóstico de enfermedad autoinmune.

Las manifestaciones relacionadas con el diagnóstico de enfermedad reumatológica que se reportaron durante el seguimiento y que no se encontraban en la consulta inicial fueron: linfopenia en 7 (15%) individuos, artritis en 6 (13%), trombocitopenia en 6 (13%) y fotosensibilidad en 4 (8%). Cada uno de los síntomas anteriores, se presentó de forma aislada en la evolución de cada caso.

La comparación de los paraclínicos reportados en pacientes con (n=46) y sin enfermedad reumatológica (n= 141) se encuentran en la **Tabla 6**. En esta comparación no se incluyeron 8 pacientes con enfermedad autoinmune no reumatológica (diagnóstico de hipotiroidismo o hipertiroidismo).

El análisis multivariado exploratorio arrojó que tener niveles normales de complemento C3 - (HR 0.99: p <0.05, IC 0.98-0.99%) o de C4 (HR 0.97: p <0.04, IC 0.95-0,99%) serían posibles factores protectores para el desarrollo de enfermedad reumatológica, el análisis de las variables mediante regresión de Cox se encuentra en la **Tabla 7**.

La posibilidad de desarrollar enfermedad reumatológica es de 44% a 20 meses y de 77% a 40 meses en los pacientes con ANA persistentemente positivo, versus 10% a 40 meses en los que fueron negativos ($p= 0.014$), como se muestra en la **Gráfica 1**. Los análisis de tiempo libre de enfermedad se encuentran en la **Tabla 8**.

Tabla 1. Características sociodemográficas, de laboratorio y anticuerpos específicos de la población al iniciar el estudio

Variables	n = 195
Edad – Media \pm D.E.	10.9 \pm 3.8
Sexo – Femenino	146 (75%)
Procedencia urbana	170 (87%)
Régimen contributivo de salud	153 (78%)
Consultas – Mediana (R.I.)	5 (2-14)
Tiempo de seguimiento (meses) – Media	13,5 (3-84)
Laboratorios	
Hemoglobina (g/dl) – Mediana (R.I.)	13.8 (12.8 – 14.5)
Leucocitos (cel/mm ³) – Mediana (R.I.)	6490 (5300 – 8100)
Linfocitos (cel/mm ³) – Mediana (R.I.)	2520 (1970 – 3200)
Linfopenia	
\leq 1500 (cel/mm ³) - Media	24 (12%)
$>$ 1500 (cel/mm ³) - Media	161 (83%)
Plaquetas (celulas_mm3) – Mediana (R.I.)	296000 (221000 – 351000)
Trombocitopenia	
\leq 150000 (cel/mm ³) - Media	19 (19%)
$>$ 150000 (cel/mm ³) - Media	170 (87%)
C3 – Mediana (R.I.) – Media	123 (104 – 142)
C3 bajo ($<$ 88 mg/dl) – Media	11 (6%)
C3 normal (\geq 88 mg/dl)	94 (48%)
C4 – Mediana (R.I.)	21.2 (17.0 – 27.5)
C4 bajo ($<$ 10 mg/dl) – Media	5 (3%)
C4 normal (\geq 10 mg/dl) - Media	99 (51%)
ENA (n= 133)	
Negativo	108 (55%)
Anti Sm	8 (4%)
Anti Ro	5 (3%)
Anti La	4 (2%)
Anti RNP	8 (4%)
No se evaluó	62 (32%)
Anti dsDNA (n= 110)	
Negativo	102 (52%)
Positivo	8 (4%)
Antifosfolípido (n= 69)	
Negativo	53 (27%)
Anticoagulante lúpico	9 (5%)
Anticardiolipina IgM	6 (3%)

Anti beta 2 glicoproteína IgA

1 (0.5%)

PCR: Proteína C reactiva; VSG: Eritrosedimentación; C3: Proteína del complemento 3; C4: Proteína del complemento 4; ENA: Anticuerpos nucleares extractables; Sm: Smith; RNP: Ribonucleoproteína; Anti ds DNA (anticuerpos anti DNA doble cadena) IgM: Inmunoglobulina M; IgA: Inmunoglobulina A

Tabla 2. Manifestaciones que motivaron la remisión a consulta de reumatología y toma de ANAS

Síntomas	n: 195
Artralgia inespecífica	55 (28%)
Citopenias	38 (20%)
Antecedente familiar de autoinmunidad	31(16%)
Eritema malar	26 (14%)
Artralgia mecánica	25 (13%)
Manifestaciones renales	25 (13%)
Síntomas constitucionales	21 (11%)
Artritis	17 (9%)
Fiebre	17 (9%)
Cefalea	17 (9%)
Otros síntomas	13 (7%)
Alopecia	10 (6%)
Dolor abdominal	9 (5%)
Ulceras orales	6 (3%)
Dolor torácico	6 (3%)
Raynaud	4 (2%)
Adenopatías	1 (0.5%)
Fotosensibilidad	1 (0.5%)

Manifestaciones renales: proteinuria y/o hematuria; Síntomas constitucionales: fiebre sin causa aparente y/o pérdida de peso

Tabla 3. Distribución de título y patrón de los ANA en toda la muestra del estudio (inicial) y en pacientes a quienes se realizó una nueva determinación

ANA*	Determinación inicial
Títulos	
1:40	8 (4%)
1:80	67 (34%)
1:160	66 (34%)
1:320	33 (17%)
1:640	11 (6%)
1:1280	7 (4%)
1:2560	3 (2%)
Patrón	
Moteado	103 (53%)
Homogéneo	37 (19%)
Nucleolar	19 (10%)

Moteado fino	18 (9%)
Citoplasmático	16 (8%)
No reporta	1 (0.5%)
Otra	1 (0.5%)

ANA: Anticuerpos antinucleares. *La totalidad de los ANA registrados fueron tomados por inmunofluorescencia indirecta usando células Hep2.

Tabla 4. Comportamiento de los ANA entre la primera y la segunda toma

Títulos iniciales (n=195)	Títulos control (n=82)				Total
	Negativo	Bajos	Significativos	Altos	
Bajos (n=75)	15	8	4	2	29
Significativos (n=66)	5	4	8	7	24
Altos (n=54)	3	4	4	18	29
Total	23	16	16	27	82

Tabla 5. Desenlaces clínicos enfermedad autoinmune

Diagnóstico de autoinmunidad	n=54
EITC	18 (33%)
LES	13 (24%)
Hipotiroidismo/Hipertiroidismo	8 (15%)
AIJ	4 (7%)
Otros	4 (7%)
Purpura trombocitopénica inmune	3 (6%)
Esclerosis sistémica	1 (2%)
Hepatitis autoinmune	1 (2%)
Neuromielitis Óptica	1 (2%)
Vitíligo	1 (2%)

LES: Lupus eritematoso sistémico; AIJ: Artritis idiopática juvenil; EITC: Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo

Tabla 6. Parámetros de laboratorio de los pacientes ANA positivo con y sin diagnóstico de enfermedad reumatológica tomados en la primera consulta

Características	Con diagnóstico * n = 46 (25%)	Sin diagnóstico n = 141 (75%)	Valor p
Edad – Media ± D.E.	11.2 ± 3.6	10.8 ± 3.9	0.483
Sexo - Femenino	37 (80%)	102 (72%)	0.275
Título			
1:80	12 (26%): EITC 7, LES 3, AIJ 1, Otros 1	60 (42%)	0.464
1:160	16 (35%): EITC 6, LES 5, OTROS 3, AIJ 1, HAI 1	48 (34%)	
1:320	7 (15%): EITC 6, LES 1	24 (17%)	
1:640	4 (9%): EITC 2, LES 1, AIJ 1	6 (4%)	
1:1280	5 (11%): LES 2, EITC 2, AIJ 1	2 (2%)	
1:2560	2 (4%): LES 1, EITC 1	1 (1%)	
Patrón inicial			
Homogéneo	9 (20%)	23 (16%)	0.410
Moteado	30 (65%)	88 (62%)	
Moteado fino	1 (2%)	17 (12%)	
Nucleolar	4 (9%)	15 (11%)	
Citoplasmático	3 (7%)	13 (9%)	
No reporta		1 (0.7%)	
Otra		1 (0.7%)	
Laboratorios			
Hemoglobina (g/dl) – Mediana (R.I.)	14 (13 – 14)	14 (13 – 15)	0.967
Leucocitos (10 ³ cel/mm3) – Mediana (R.I.)	5.92 (5.02 – 7.63)	6.62 (5.58 – 8.22)	0.101
Linfocitos (células/mm3) – Mediana (R.I.)	2118 (1700 – 2599)	2719 (2119 – 3205)	0.002
Linfopenia			
≤ 1500	7 (15%)	11 (8%)	0.166
>1500	39 (85%)	124 (88%)	0.002
Plaquetas (células/mm3) – Mediana (R.I.)	210000 (119000 – 281000)	309500 (259500 – 358500)	<0.001
Trombocitopenia			
≤ 150000 (células/mm3) – Media	15 (33%)	9 (6%)	<0.001
>150000 (células/mm3) – Media	30 (65%)	123 (87%)	0.697
PCR (mg/dl) – Mediana (R.I.)	0.40 (0.06 – 0.47)	0.40 (0.09 – 0.64)	0.650
VSG (mm/h) – Mediana (R.I.)	11 (7 – 23)	9 (4 – 19)	0.377
C3 – Mediana (R.I.)	125 (98 – 137)	122 (104 – 146)	0.697
C3 normal (≥ 88 mg/dl) - Media	30 (65%)	61 (43%)	0.283
C3 bajo (<88 mg/dl) - Media	5 (11%)	5 (4%)	
C4 – Mediana (R.I.)	21 (13 – 28)	22 (18 – 27)	0.215
C4 normal (≥ 10 mg/dl) – Media	31 (67%)	64 (45%)	
C4 bajo (<10 mg/dl) - Media	4 (9%)	1 (0.7%)	0.030

PCR: Proteína C reactiva; VSG: Eritrosedimentación; C3: Proteína del complemento (valor referencia: 90-200 mg/dl); C4: Proteína del complemento 4 (valor referencia: 14-22 mg/dl). EITC: enfermedad indiferenciada

del tejido conectivo; LES: Lupus eritematoso sistémico; AIJ: Artritis idiopática juvenil; HAI: Hepatitis autoinmune

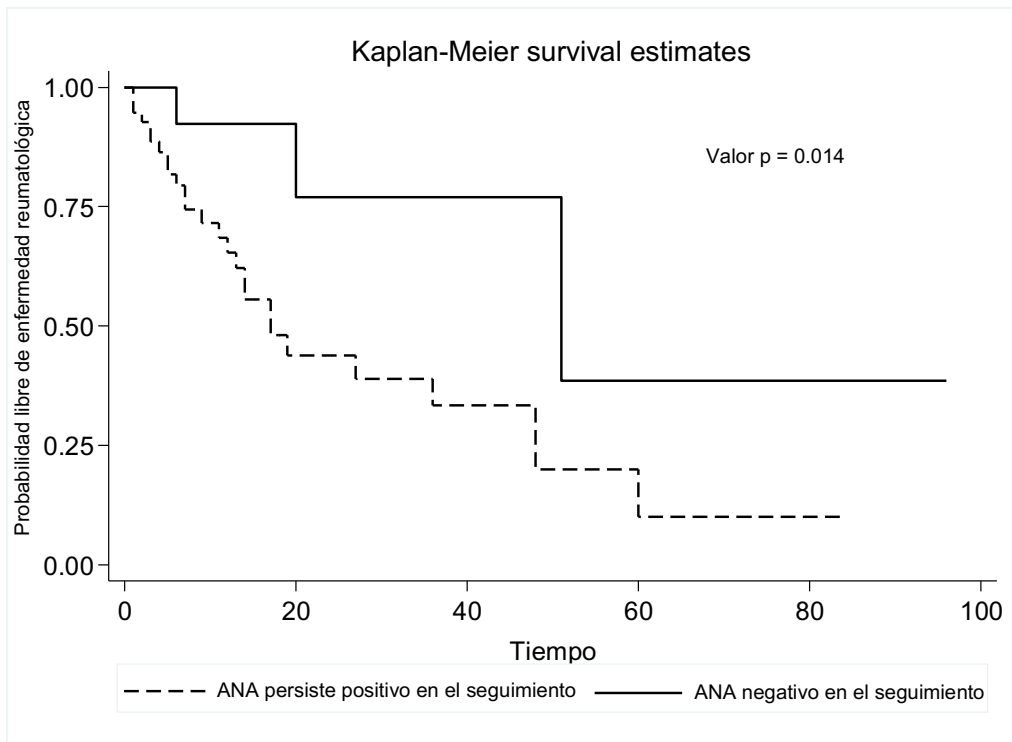
*Para este análisis se excluyeron los pacientes con enfermedad tiroidea.

Tabla 7. Análisis variables de laboratorio (regresión de Cox)

Variable	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	HR	IC 95%	Valor p	HR	IC 95%	Valor p
Edad	0.99	0.92 – 1.08	0.951	1.01	0.92 – 1.11	0.835
Sexo: Mujer	1.02	0.51 – 2.05	0.951	0.94	0.33 – 2.65	0.902
Título inicial	1.00	1.00 – 1.00	0.464	1.00	1.00 – 1.00	0.654
C3	0.99	0.99 – 1.00	0.170	0.99	0.98 – 1.00	0.050
C4	0.98	0.96 – 1.01	0.166	0.97	0.95 – 1.00	0.041
Patrón inicial						
Homogéneo	1.72	0.86 – 3.44	0.122	1.40	0.58 – 3.39	0.460
Moteado	1.48	0.66 – 3.33	0.340	1.06	0.36 – 3.07	0.919

C3 (proteína 3 del complemento), C4 (proteína 4 del complemento)

Gráfica 1. Desarrollo de enfermedad autoinmune en pacientes con ANA persistentemente positivos en el tiempo



Método: LogRank Test

Tabla 8. Probabilidad de desarrollo de enfermedad reumatológica si ANA persiste positivo

Tiempo	ANA persiste positivo en el seguimiento					
	Si			No		
	Número de individuos con diagnósticos	Probabilidad de enfermedad	Intervalos de confianza	Número de individuos con diagnósticos	Probabilidad de enfermedad	Intervalos de confianza
A los 20 meses	21	0.44	0.26 – 0.60	2	0.77	0.31 – 0.94
A los 40 meses	2	0.33	0.16 – 0.51	0	0.77	0.31 – 0.94
A los 60 meses	3	0.10	0.01 – 0.33	1	0.38	0.01 – 0.81
A los 80 meses	0	0.10	0.01 – 0.33	0	0.38	0.01 – 0.81

DISCUSION

El presente estudio describe una cohorte histórica de pacientes pediátricos con ANA positivo sin diagnóstico inicial de enfermedad autoinmune, evaluados en el servicio de reumatología pediátrica de dos hospitales de la ciudad de Medellín. De éstos, un 25% tuvo progresión a enfermedad autoinmune durante el seguimiento, correspondiendo el 6% a LES. Esto apoya lo que se ha descrito en otras investigaciones^{5,18,19,20,21}, cuyos resultados sugieren que en la mayoría de los pacientes los ANA positivos no implican necesariamente enfermedad reumatológica¹⁶. Estos ANA pueden ser un hallazgo transitorio e incluso encontrarse en individuos sanos, dada la función natural regulatoria de los anticuerpos, la fluctuación en su expresión y la presencia de factores genéticos, exposicionales y ambientales¹⁸; sin embargo, si ameritan que se haga seguimiento y vigilancia de los pacientes en el tiempo, especialmente en aquellos con ANA persistentemente positivos, según lo que pudo establecerse en el análisis exploratorio llevado a cabo.

Una evaluación de una población pediátrica latina, realizado en Brasil por Hilario y cols¹⁰, con una muestra similar a la de nuestra cohorte, no tuvo individuos con evolución a enfermedad autoinmune. Pero este fue un estudio de frecuencia de positividad de ANA en pacientes sanos versus aquellos que tenían enfermedad reumatológica establecida, utilizando inmunofluorescencia indirecta con células Hep-2, 17 (63%) tuvieron títulos $\leq 1:160$ un resultado similar al de esta cohorte donde 108 (76%) de los pacientes sin diagnóstico de enfermedad correspondieron a este rango de títulos.

En los datos del estudio Satoh y cols²⁰, es un estudio de prevalencia de ANA en la población de Estados Unidos tomando sueros de un registro nacional; entre los factores relacionados con la positividad de los ANA se destacan: ser mujer, edad menor de 40 años, con anticuerpos principalmente contra antígenos nucleares y baja prevalencia de ENA. Este estudio intentó explorar factores asociados al desarrollo de enfermedad, lográndose destacar que la mayoría fueron mujeres, en la segunda década de la vida, antígenos nucleares y baja prevalencia de ENA positivo. Esto refuerza lo descrito en la literatura sobre la mayor prevalencia de ANA en mujeres jóvenes.

En el estudio de Aygün y cols⁸, acerca de la relación de los ANA en niños turcos referidos a la consulta de reumatología, se encontró al igual que lo evidenciado en nuestro estudio, que la mayoría de los individuos con ANA positivo correspondían a mujeres, adolescentes y el principal motivo de consulta fue el dolor musculoesquelético hasta en un 50%. Tuvieron 33 (32%) casos de enfermedad reumatológica dentro de los pacientes con ANA positivo, 15 (50%) de estos, correspondiendo a LES;

cabe destacar que ellos incluyeron todos los pacientes pediátricos remitidos para toma de ANA, lo que difiere del diseño de nuestro estudio, pero se destaca que 73% tuvo ANA negativo de la muestra total (409 individuos). Al igual que en esta cohorte, el principal motivo de remisión a reumatología pediátrica y que justificó la toma de los ANA, fue el dolor musculoesquelético (51%), sin embargo, solo 3 (6%) de estos correspondieron a pacientes que fueron diagnosticados con enfermedad, lo cual apoya lo descrito en la literatura acerca de la solicitud indiscriminada de ANA en pacientes con esta manifestación y su poca correlación con la evolución a enfermedad.

Este estudio, mostró una mayor progresión a enfermedad reumatológica que el estudio con la población pediátrica más grande de estados unidos, de Deane y cols, donde solo un paciente de 113 evoluciono a enfermedad autoinmune²². Esto podría estar en relación, con el hecho de que estos pacientes fueron tomados de una población escolar de Rochester (Nueva York), no de un centro hospitalario de referencia para la atención de pacientes con patología reumatológica. Además, los criterios de clasificación para LES usados (Colegio Americano de Reumatología de 1982), tenían una menor sensibilidad y especificidad que los actualmente disponibles, utilizados en los pacientes de nuestro estudio (Clínica colaborativas internacionales para el diagnostico de LES-SLICC 2012²³).

Dentro de las causas de remisión a reumatológica pediátrica, también se destaca el antecedente familiar de autoinmunidad, las descripciones de asociación familiar²⁴ en la literatura han mostrado una prevalencia del 10% de diagnóstico de LES en familiares de primer grado de pacientes con LES comparado con el 1% en encontrado en familias control, además que 1 de cada 10 individuos en estos grupos familiares tendrá otra enfermedad del tejido conectivo. En este estudio un total de 31 (16%) individuos fueron remitidos a estudio por tener ANA positivo y antecedente familiar, de los cuales 8 tuvieron un diagnóstico de enfermedad reumatológica en un promedio de 12 meses destacándose un caso de LES, 4 de EITC y el resto a otras patologías; para el paciente con diagnóstico de LES se destaca que presento un aumento significativo del título de ANA de un título inicial de 1:320 a 1:2560 además de aparición de manifestaciones como linfopenia, fotosensibilidad y artritis. Mostrando un porcentaje similar a la literatura (17%), teniendo en cuenta la carga genética del LES, este grupo de pacientes podría beneficiarse de un seguimiento clínico y paraclínico más estrecho especialmente si tiene títulos iniciales elevados. Para el resto de la muestra la aparición de síntomas en el tiempo no fue estadísticamente significativo con el desarrollo de enfermedad, dentro de la literatura disponible la comparación con otros estudios es difícil por el diseño y solo se reportan los síntomas iniciales de consulta.

El estudio de autoanticuerpos y progresión a LES de Arbuckle y cols⁶, se basó en que el sistema militar de Estados Unidos almacena los sueros de los militares a través del tiempo, por lo que para aquellos que desarrollaron LES, tenían la posibilidad de analizar las muestras de años anteriores para evaluar en qué momento tenían aparición de los autoanticuerpos y como se relacionaban en el tiempo con la aparición de síntomas de la enfermedad. La determinación de ANA se realizó por inmunofluorescencia indirecta con células Hep2. La positividad de los ANA se evidencio entre 3,2 años antes del diagnóstico de enfermedad reumatológica⁶, lo que soporta la importancia del seguimiento de estos individuos en el tiempo. Para este estudio, entre el resultado de ANA y el diagnostico hubo un promedio de 4 meses, pero no se conoce el primer momento en que los ANA fueron positivos, pues no contamos con muestras guardadas previas a la primera consulta de los individuos de nuestra cohorte. Mientras que, para los pacientes con enfermedad reumatológica, los títulos altos iniciales correspondieron a 29/42 (69%) versus 18/46 (39%), lo que podría explicarse

por la diferencia en el tipo de estudios y que la mayoría de nuestra muestra se encontraba en el rango de títulos significativos. Además, se destaca la presencia de anticuerpos específicos (anti-Sm, anti dsDNA y anti RNP) en promedio 6 meses antes del diagnóstico de enfermedad reumatológica en nuestro estudio, que es concordante con lo encontrado por este grupo donde los anticuerpos específicos se encontraron en promedio 1,2 años antes del diagnóstico de LES.

Es llamativo el no reporte por parte de los laboratorios del patrón moteado fino denso, que esta reportado en la literatura desde el año 2012, este patrón no se ha relacionado con enfermedad reumatológica por ser el antígeno del estudio el DFS70 y no otras dianas intracelulares^{25,26}.

No existen estudios en población pediátrica en la literatura que reporten una segunda toma de ANA en el tiempo, en este estudio se reporta que de 82 pacientes a los que se le realiza una segunda toma, 69 (83%) presentan descenso de los títulos o se mantienen en la misma medición, siendo 23 (28%) negativos). El resto aumentó los títulos, pero de estos solo un caso correspondió a diagnóstico de LES en el seguimiento, lo que resalta que probablemente en esta población los ANA en el seguimiento no ayudan en el adecuado diagnóstico de la enfermedad reumatológica.

Es importante destacar que, de los pacientes remitidos por sospecha de enfermedad autoinmune, hubo 8 individuos (4%) con un título de ANA de 1:40, resultado que no se considera positivo y ninguno de estos individuos presentó evolución a autoinmunidad en el seguimiento. Esto genera el interrogante acerca de si los profesionales que remiten estos pacientes pueden estar cometiendo un error, ya que no hay resultado paraclínico que lo justifique y, por tanto, no requerían evaluación por reumatología.

En cuanto a los estudios similares encontrados en la literatura de población pediátrica, se han limitado a evaluar la relación entre las manifestaciones clínicas y los ANA con el desarrollo de enfermedad, por lo que la relación con los otros resultados paraclínicos es una gran limitante. En el estudio de Vila y cols⁵, se destacó el papel de la hipocomplementemia como factor de progresión a LES, si bien hay diferencias en tipo de población y diseño, al realizar un análisis exploratorio de factores asociados al desarrollo de enfermedad se resalta que los niveles normales de complemento en nuestra cohorte podrían comportarse como factores protectores, lo que puede ser un resultado complementario, por lo que se necesitan estudios más estructurados para poder validar este resultado. El resto de los paraclínicos (líneas hematológicas, VSG, PCR), no tuvieron una correlación estadísticamente significativa con el desarrollo de autoinmunidad en este estudio.

En la cohorte de Olsen y cols¹⁸, se estudiaron sueros del registro de Dallas (Estados Unidos) encontrándose mayor progresión a LES en mujeres, cuarta década de la vida y títulos elevados de ANA; destacándose la aparición durante el seguimiento de síntomas mucocutáneos, citopenias y artritis como signos de progresión de enfermedad incompleta a LES. Esta cohorte, destaca al igual la aparición de síntomas como linfopenia, artritis, trombocitopenia y fotosensibilidad como marcadores de compromiso orgánico sistémico por el LES, reforzando lo descrito en la literatura.

El presente estudio tiene una limitación importante relacionada con la forma como los pacientes son seguidos en nuestro sistema de salud, que impide un seguimiento en el mismo centro de forma consecutiva, genera pérdidas de los individuos e imposibilita conocer sus desenlaces. Por ser estudio retrospectivo, existen diferencias en los esquemas de seguimiento, por lo que no todos los pacientes

tienen los mismos datos registrados que permitan que se agrupen de forma más homogénea; además existen diferencias en el momento de establecer un criterio claro de definición de la EITC.

Se parte de individuos remitidos a centros de referencia de reumatología, lo que puede generar un sesgo al tratarse de pacientes con mayor sospecha diagnóstica de enfermedad. En Colombia no tiene un registro regional o nacional de pacientes con enfermedades autoinmunes, donde se agrupen para almacenar los datos de las características clínicas de la evolución de su enfermedad, lo cual también limita la comparación con el resto de la población con características étnicas similares. Si bien la clasificación internacional sobre la nomenclatura de los ANA está disponible desde 2015²⁷, aun los laboratorios en nuestro medio no usan de manera generalizada la nomenclatura disponible, lo que dificulta la homogeneidad del reporte de este resultado.

Diferentes estudios realizados en niños han justificado la toma de los ANA a partir de síntomas inespecíficos que se han relacionado con situaciones fisiológicas como el crecimiento o el dolor musculoesquelético, en esos casos los títulos de los ANA no se correlacionaron con los casos de autoinmunidad y la mayoría tenían el resto de paraclínicos normales^{5,22}. Al igual que lo reportado, en el análisis exploratorio que se realizó en esta investigación, no se encontró relación entre los títulos o el patrón de los ANA con el desarrollo de enfermedad autoinmune, únicamente se destacan los síntomas desarrollados durante la evolución, pero sin una significancia estadística.

Sin embargo, en este estudio se encontraron algunas características de interés en resultados de laboratorio de los pacientes pediátricos con ANA positivo que evolucionan a enfermedad autoinmune, destacando el posible papel protector de los niveles normales de complemento, lo que podría proponerlo como una herramienta de gran utilidad en el seguimiento. Es interesante, como en este estudio los pacientes con ANA persistentemente positivos en el tiempo tienen mayor probabilidad de evolución a enfermedad autoinmune en el tiempo, comparado con los que en el control los ANA eran negativos. Actualmente en la literatura se propone que los ANA deben tomarse en un contexto clínico adecuado²⁸ (alta sospecha de enfermedad), pero no hay una indicación de la toma de títulos de control, por lo que se requieren estudios más estructurados para poder definir si este hallazgo es reproducible y cuales serían las indicaciones para la toma de una nueva medición de los ANA.

A pesar de esto, esta cohorte logra mostrar algunas características en resultados de laboratorio de los pacientes pediátricos con ANA positivo que evolucionan a enfermedad, entre ellas que ningún paciente con niveles normales de complemento desarrolló enfermedad proponiéndolos como un posible factor protector. Además, es un estudio innovador en nuestra región pues intenta hacer un análisis de la demográfica, las manifestaciones, los paraclínicos, el tiempo de seguimiento con los autoanticuerpos y su asociación con el desarrollo de enfermedad en población pediátrica, grupo étnico en el que como se ha resaltado en este estudio la evidencia sigue siendo escasa.

Esto abre la puerta para la realización de estudios prospectivos a mayor escala en nuestra población, para hacer una evaluación más exhaustiva de las características que se relacionan con el desarrollo de autoinmunidad luego de tener un resultado de ANA positivo.

CONCLUSION

Un resultado positivo de los ANA, por sí solo no indica la presencia de autoinmunidad órgano específica o sistémica, en la mayoría de los casos tampoco implica evolución a enfermedad reumatológica. Siempre deben tomarse en el contexto clínico adecuado, sin embargo, el seguimiento de estos pacientes por personal entrenado como el reumatólogo pediatra, es fundamental para la identificación temprana de manifestaciones clínicas o paraclínicas de aquellos que tienen un riesgo mayor de progresión, ayudando a la realización más pertinente de intervenciones en cada individuo.

La población de este estudio tiene un comportamiento comparable a la de otros estudios previos en población adulta y pediátrica. Se requieren estudios prospectivos a una escala mayor para validar estos resultados, definir factores de riesgo para progresión y evaluar factores protectores.

CONFLICTO DE INTERES

Ninguno de los autores declara conflicto de interés.

No se recibió ningún tipo de financiación externa para el desarrollo del estudio.

REFERENCIAS

1. Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J. S., Wofsy, D., Boumpas, D. T., Kamen, D. L., Jayne, D., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Diamond, B., Gladman, D. D., Hahn, B., Hiepe, F., Jacobsen, S., Khanna, D., Lerstrøm, K., Johnson, S. R. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & rheumatology*. 2019, 71(9): 1400–1412.
2. Ma W, Chang C, Gershwin ME, Lian Z. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2017; 83:95-112.
3. Allen R.C., Dewez P., Stuart L., et al.: Antinuclear antibodies using HEp-2 cells in normal children and in children with common infections. *J Pediat Child Health*. 1991; 27 (1):39-42.
4. Satoh M., Chan E.K., Ho L.A., et al.: Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (7):2319-2327.
5. Vila LM, Mayor AM, Valentin AH, et al. Clinical outcome and predictors of disease evolution in patients with incomplete lupus erythematosus. *Lupus*. 2000; 9(2):110–5.
6. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:1532.
7. Craig W.Y., Ledue T.B., Johnson A.M., et al.: The distribution of antinuclear antibody titers in “normal” children and adults. *J Rheumatol*. 1999; 26 (4):914-919
8. Aygün E, Kelesoglu FM, Dogdu G, et al Antinuclear antibody testing in a Turkish pediatrics clinic: is it always necessary?. *Pan Afr Med J*. 2019;32:181.
9. Peter M. G. Deane, MD; Gisele Liard, BS; David M. Siegel, MD, MPH ; and John Baum, MD. The Outcome of Children Referred to a Pediatric Rheumatology Clinic with a Positive

- Antinuclear Antibody Test but Without an Autoimmune Disease. *Pediatrics*. 1995; 95 (6):892-895.
10. Hilario MO, Len CA, Roja SC, Terreri MT, Almeida G, Coelho LE. Frequency of Antinuclear Antibodies in Healthy Children and Adolescents. *Clin Pediatrics*. 2004:637-642.
 11. Setia MS. Methodology Series Module 1: Cohort Studies. *Indian J Dermatol*. 2016;61(1):21-25.
 12. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems. 2004.
 13. PA Harris, R Taylor, R Thielke, J Payne, N Gonzalez, JG. Conde, Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, *J Biomed Inform*. 2009 Apr;42(2):377-81.
 14. StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC.
 15. Pearson, K. X. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*. 1990;50(302), 157–175.
 16. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958; 53:457–81.
 17. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194.
 18. Olsen NJ, Li QZ, Quan J, et al. Autoantibody profiling to follow evolution of lupus syndromes. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(4):174.
 19. Greer JM, Panush RS. Incomplete lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1989; 149(11):2473–6.
 20. Satoh M, Chan EK, Ho LA, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2319-2327.
 21. Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, et al. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(1): R30.
 22. Deane P.M., Liard G., Siegel D.M., et al.: The outcome of children referred to a pediatric rheumatology clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease. *Pediatrics*. 1995; 95 (6):892-895
 23. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 2012; 64 (8): 2677-8
 24. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, Zhang W, Doherty M. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med*. 2015 Sep;175(9):1518-26. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3528. PMID: 26193127. Mahler M, Parker T, Peebles CL. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2012; 39:2104-1
 25. Ochs RL, Mahler M, Basu A. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: integrating basic science with clinical understanding. *Clin Exp Med* 2016;16:273-93.
 26. Chan, E.K.L., et al., Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015. *Front Immunol*, 2015. 6: p. 412.

27. Tan E, Feltkamp T, Smolen J, Butcher B, Dawkins R, Fritzler Met al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(9): 1601- 11.