

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
"HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.a."

67
2ej.

"PANCREATITIS AGUDA EN EL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO"

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. HECTOR NAVA SANCHEZ

Asesor de Tesis: Dr. Rubén Burgos Vargas



MEXICO, D. F.

1992

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 está 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.

CONTENIDO

I.	INTRODUCCION	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
III.	JUSTIFICACION	5
IV.	HIPOTESIS	6
V.	OBJETIVOS	7
VI.	POBLACION Y MUESTRA	8
VII.	CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION	9
VIII.	DEFINICION DE VARIABLES	10
IX.	PROCEDIMIENTO	14
X.	RESULTADOS	15
XI.	DISCUSION	27
XII.	CONCLUSION	30
XIII.	AGRADECIMIENTOS	31
XIV.	BIBLIOGRAFIA	32

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad multisistémica cuya etiología es desconocida. (1,2)

Las manifestaciones gastrointestinales son un hallazgo común en el LEG, reportándose en el 35 a 40% de los pacientes en algún momento de su enfermedad. (3) William Osler en 1895 fué el primero en describir esta asociación en once pacientes. (4) Sin embargo, la afección pancreática es - menos frecuente; inclusive no es mencionada en algunas de las revisiones de patología gastrointestinal asociada a LEG. (3,5)

Reinfestein en 1939 reportó el primer caso de pancreatitis asociada a - LEG. (6) Más tarde Dubois informó de dos casos de pancreatitis antes de la introducción de la terapia esteroidea. (2) Pollack encontró pancreatitis aguda en 4 de 14 pacientes con dolor abdominal severo. Los hallazgos histopatológicos demostraron vasculitis en las arterias pancreáticas en un caso, trombosis de vasos pancreáticos con trombos plaquetarios en relación a púrpura trombocitopénica trombótica en otro y cambios secundarios a urémia en un tercer paciente. (7)

La pancreatitis ha sido observada en 5 a 10% de los pacientes con LEG. (27) Sin embargo, la pancreatitis aguda es rara ya que solamente se han reportado en la literatura mundial 50 casos desde 1939 a la fecha. (6-26) Reynolds y cols. encontraron una frecuencia de 8.2% entre 241 pacientes con LEG estudiados en un período de 6 años en forma retrospectiva. (26) Watts y cols. compararon el grupo de Reynolds con los pacientes reportados desde el estudio original de Reinfestein. (27) En ambas series predominaron los pacientes de sexo femenino. La edad promedio fué de 24 años, comparada con 35 años en la serie de Reynolds, mientras que la duración del LEG antes del inicio de la pancreatitis aguda fué de 4 años,

comparada con 7 años en el primer estudio. En 4 de los casos más recientes la pancreatitis se ha presentado como parte inicial del cuadro de LEG. La mayoría de los pacientes recientemente estudiados se presentaron con pancreatitis aguda, algunos de los cuales tuvieron un desenlace fatal. Reynolds por su parte no encontró complicaciones serias de pancreatitis aguda.

En los últimos años se han reportado 7 casos de pacientes con pancreatitis aguda y LEG sin tratamiento previo y otros 4 en que la necropsia de mostró vasculitis generalizada e inflamación pancreática en grado variable, sin especificarse la presencia de vasculitis en el páncreas. (21, 26,28-30)

En México se han reportado dos casos. En el primero se pudo documentar vasculitis en casos pancreáticos con presencia de depósitos granulares a la inmunofluorescencia, y el segundo correspondió a una paciente que sobrevivió a un cuadro de pancreatitis aguda complicada por pseudoquistes y absceso pancreático. (31)

La etiología de la pancreatitis aguda asociada a LEG es controversial. Se han propuesto varios mecanismos patogénicos que incluyen vasculitis con isquemia, autoinmunidad y toxicidad de drogas (en particular esteroides, azatioprina y diuréticos). (27)

Existen evidencias de que la vasculitis en el LEG se acompaña de cambios obliterativos e isquemia. Estos últimos son los eventos principales que conducen a la inflamación pancreática. (21,26,28)

Estas lesiones varían desde arteriolitis hasta una vasculitis de vasos de mediano calibre lo cual ha sido apoyado en modelos experimentales como lo han demostrado Thal y Pfeffer. (33-35) También se ha documentado la participación de anticuerpos antipancreáticos en pacientes con pancreatitis crónica y carcinoma de páncreas. (36,37,38)

Alarcón-Segovia demostró la presencia de anticuerpos circulantes en animales a los que produjo daño pancreático con inyecciones subsecuentes de etionina. (38)

La terapia con drogas representa un factor etiológico importante en el desarrollo de la pancreatitis aguda asociada a LEG, pero la relación -- causal exacta no está clara. La asociación entre esteroides y pancreatitis aguda se reportó primero en conejos hacia el año de 1955. (39) Hasta el momento existe controversia entre si la utilización de esteroides constituye un factor que condiciona la presencia de pancreatitis aguda o si tiene un efecto benéfico, ya que la mayoría de los pacientes con LEG son tratados con los mismos.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pancreatitis aguda ocurre en asociación con Lupus eritematoso generalizado (LEG). Si bien se desconoce la causa de esta asociación se han propuesto varios factores desencadenantes de la lesión pancreática. Entre estos se encuentran la actividad del padecimiento, el tratamiento con esteroides, clorotiacidas, isocianida, etc.

En este trabajo se revisó la experiencia en diez años del Servicio de Reumatología del Hospital General de México, S.Sa. Se propuso analizar la frecuencia real, clínica y subclínica de la asociación de LEG y pancreatitis aguda, los factores asociados causales, su correlación clínica y en casos anatómicos o histopatológicos.

III. JUSTIFICACION

La relación entre Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) y pancreatitis aguda ha sido descrita desde 1939 en la literatura mundial, con una frecuencia que varía entre el 5 y 10%.

En México únicamente se han reportado dos casos de dicha asociación. Es posible que esta asociación sea más frecuente de lo que se piensa ya que algunos casos de pancreatitis aguda pueden presentarse subclínicamente.

Por otro lado, no existe en México ninguna serie que analice las variables de dicha relación, ni mucho menos correlación clínico-histopatológica.

En el presente protocolo se planteó revisar la asociación entre LEG y pancreatitis aguda cuyo análisis nos permitirá tomar decisiones terapéuticas más acertadas.

IV. HIPOTESIS

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) se asocia a pancreatitis aguda subclínica o clínica.

V. OBJETIVOS

1. Analizar la frecuencia real en el Hospital General de México, S.Sa. de la asociación de Lupus Eritematoso Generalizado y Pancreatitis -- aguda.
2. Valorar la presencia de factores causales asociados.
3. Comparar los hallazgos clínicos, de laboratorio e histopatológicos - de los pacientes en estudio con un grupo de pacientes con Lupus Eri-tematoso Generalizado sin pancreatitis.
4. Comparar la frecuencia y hallazgos con los reportes de la literatura mundial.
5. Análisis de morbi-mortalidad.
6. Correlación histopatológica en casos post-mortem.

VI. POBLACION Y MUESTRA

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) admitidos en el Servicio de Reumatología del Hospital General de México, S.Sa. en el periodo comprendido entre 1980 y 1990.

Aquellos que hayan cursado con pancreatitis aguda se revisaron de acuerdo con las variables expuestas en los cuestionarios 1 y 2.

Una vez seleccionados, se formó un grupo que se comparó con otro de pacientes con LEG sin pancreatitis y se analizaron sus características clínicas y/o histopatológicas.

VII. CRITERIOS

a) Inclusión

- Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de LEG (ARA 1982).

- Pacientes con diagnóstico de LEG más pancreatitis aguda. Esta última caracterizada por:

A. Dolor abdominal transictivo, súbito, intenso, persistente, de localización epigástrica y periumbilical.

B. Elevación de los niveles de amilasa y lipasa sérica cuando menos -- dos veces por encima de los valores normales.

C. Histologicamente presencia de necrosis grasa o hemorrágica, edema e infiltrado inflamatorio de páncreas.

D. Hallazgos radiológicos compatibles con el diagnóstico de pancreatitis aguda:

* Placa simple de abdomen: aumento de grasa perirenal, ensanchamiento del arco duodenal, engrosamiento de los pliegues de la mucosa duodenal con edema y angulación, asa centinela, colon cortado.

* Ultrasonografía: edema y aumento de volumen del páncreas.

El diagnóstico de pancreatitis aguda se estableció en todo paciente -- que pudo reunir los criterios A+B+C+D, A+B+D+, A+B, B+C o con C.

b) Exclusión

Se excluyeron los pacientes que no reunieron criterios para el diagnóstico de LEG.

c) Eliminación

- Se eliminaron aquellos pacientes cuyo expediente se encontró incompleto.

- Pacientes con pancreatitis sin diagnóstico de LEG.

VIII. DEFINICION DE LAS VARIABLES

- a) Dolor en pancreatitis aguda: es de inicio súbito, intenso, persistente, transfiectivo (50%), de localización epigástrica y periumbilical irradiado en hemicinturón (Izda), aumenta con el decúbito y mejora con la flexión del tronco y rodillas. (NOMINAL)
- b) Amilasaemia: Elevación de amilasa sérica por arriba de 160UI. (ORDINAL)
- c) Elevación de lipasa sérica: Se consideraron valores por encima de 1 UI. (ORDINAL)
- d) Necrosis grasa: Muerte de los adipocitos con formación o no de lípo granulomas. (NOMINAL)
- e) Necrosis hemorrágica: Muerte de las células pancreáticas de tipo is quémico con conservación de la arquitectura celular. (NOMINAL)
- f) Edema: Acumulación anormal de líquido intracelular o intersticial. (NOMINAL)
- g) Infiltrado inflamatorio: Reacción leucocitaria presente entre las áreas de hemorragia y necrosis de los adipocitos así como de elementos proteíacos. (NOMINAL)
- h) Vasculitis: Inflamación y/o necrosis de la pared vascular. (NOMINAL)
- i) Hallazgos radiológicos en pancreatitis aguda:
- Placa simple de abdomen:
 - * Aumento de la grasa perirenal (visualización de halo radiolúcido en el borde del riñón izquierdo). (NOMINAL)
 - * Ensanchamiento del arco duodenal. (NOMINAL)
 - * Engrosamiento de los pliegues de la mucosa duodenal con edema y angulación. (NOMINAL)
 - * Asa centineia . (NOMINAL)

*Colon cortado. (NOMINAL)

Criterios de actividad de Lupus Eritematoso Generalizado.

La actividad de la enfermedad se ha definido en este estudio como la -
presentación de por lo menos una de las siguientes manifestaciones:

- a). Encefalopatía lúpica: se consideran aquellas manifestaciones neuro
lógicas o psiquiátricas no relacionadas con el uso de esteroides.
- b). Por Laboratorio: Hallazgo de púrpura trombocitopénica o anemia he-
moltica con manifestaciones clínicas.
- c). Miocardiopatía con electrocardiograma anormal.
- d). Biopsia que demuestre vasculitis acompañada de otras manifestacio-
nes de lupus como:
 - * Pleuropericarditis
 - * Eritema malar
 - * Fiebre secundaria a LEG
 - * Artritis
- e). Linfopenia definida como la cuenta de linfocitos totales por abajo
de 1500 células/mm³
- f). Elevación de títulos de anticuerpos anti-DNA por encima de 35% (RIA)
- g). Disminución de los componentes del complemento C3 (menos de 50mg -
/dl) ó C4 (menor de 18.5 mg/dl).
- h). Sedimento activo: Eritrocitos (más de 3 eritrocitos/por campo de -
alto poder), leucocitos (más de 5 leucocitos/por campo de alto poder)
proteinuria (mayor de 0.5 gr por día), cilindros granulosos y hialinos.

CRITERIOS REVISADOS EN 1982 PARA LA CLASIFICACION
DE LUPUS ERYTEMATOSO GENERALIZADO.

CRITERIO	DEFINICION
1. Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
2. Eritema discoide	Placas elevadas eritematosas con descamación queratótica adherente, a veces cicatriz atrófica.
3. Ulceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente poco dolorosa, vista por el médico.
4. Fotosensibilidad	Eritema cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, referido por el paciente u observado por el médico.
5. Artritis	Artritis no erosiva en dos o más articulaciones periféricas, caracterizadas por hipersensibilidad al tacto, hinchazón o derrame articular.
6. Serositis	a) Pleuritis : Historia convincente de dolor pleurítico o frote pleural auscultado por el médico o evidencia de derrame pleural. b) Pericarditis : documentada por ECG, frote pericárdico o evidencia de derrame pericárdico.
7. Trastornos renales	a) Proteinuria persistente mayor de 0.5 gr por día o mayor de 3 + si no se cuantifica. b) Cilindros celulares de eritrocitos, hemoglobina, granulares, hialinos, leucocitos, tubulares o mixtos.
8. Trastornos neurológicos	a) Convulsiones en ausencia de toxicidad medicamentosa y disturbios metabólicos conocidos. Por ejemplo: uremia, cetoacidosis, y desequilibrio hidroelectrolítico. b) Psicosis en ausencia de toxicidad medicamentosa y disturbios metabólicos conocidos; por ejemplo uremia, cetoacidosis, desequilibrio hidroelectrolítico.

9. Trastornos hematológicos

- a) Anemia hemolítica con reticulocitosis.
- b) Leucopenia menos de 4000/mm³ en dos o más ocasiones.
- c) Linfopenia, menos de 1500/mm³ en dos o más ocasiones.
- d) Trombocitopenia, menos de 100 000/mm³ en ausencia de citotoxicidad medicamentosa.

10. Trastornos inmunológicos

- a) Células LE positivas.
- b) Anticuerpos anti-DNA : para el DNA nativo en titulaciones anormales.
- c) Anticuerpos anti-Sm : para el antígeno nuclear Sm.
- d) Pruebas séricas falso positivo para sífilis durante por lo menos seis meses consecutivos, confirmadas por la prueba de inmovilización del *Treponema pallidum* o por la prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes para *Treponema*.

11. Anticuerpos antinucleares

Titulo anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por prueba equivalente, en cualquier momento y en ausencia de medicación implicada en el síndrome de lupus inducido por medicamentos.

Para clasificar a un paciente con Lupus Eritematoso Generalizado ,se requiere que se reúnan cuatro o más de estos once criterios, en serie o simultáneamente, durante cualquiera de los periodos de observación.

IX. PROCEDIMIENTO

Se analizaron los expedientes de la población seleccionada de acuerdo con los criterios expuestos en el inciso 3, durante los meses comprendidos entre septiembre y octubre de 1990.

Los pacientes con LEG se dividieron en dos grupos:

- a) Pacientes que presentaron cuadro de pancreatitis aguda.
- b) Pacientes sin cuadro sugestivo de pancreatitis aguda.

Ambos grupos se subdividieron en aquellos que presentaron o no datos histopatológicos de pancreatitis aguda y posteriormente se compararon. Los hallazgos histopatológicos se analizaron por la Dra. Ma. del Carmen Avila Casado, del Servicio de Anatomía Patológica, por medio de microscopía de luz, búsqueda de anticuerpos por inmunofluorescencia directa en tejido desparafinado. Como control se utilizará ganglio linfático con inflamación.

X. RESULTADOS

Se revisaron 8150 necropsias realizadas en el HGM de los cuales 154 (1.8%) presentaron datos de enfermedad reumatológica, 63 casos demostraron hallazgos compatibles con Lupus Eritematoso Generalizado (40.9%) El número de casos que desarrollaron LEG más pancreatitis aguda fué de 16 lo que representó el 25.3% de los casos con LEG.

El rango de edad de los pacientes que asociaron LEG más pancreatitis aguda fué de 16 a 40 años con una media aritmética de 27.1 años DE=6.

77. Predominó en mujeres en relación de 15:1 con un tiempo de evolución de 3.3 ± 3.0 años. Sólo en 3 casos no se demostró actividad de la enfermedad.

En 9 de ellos se documento la utilización de esteroide al inicio del cuadro pancreático, en dos furosemide y en uno azatioprina. El diagnóstico clínico e histopatológico se realizó en 8 casos, en 16 casos fué histopatológico y en 8 clínico. En 6 de los 16 casos no se sospechó el cuadro pancreático. En 6 casos no se demostraron alteraciones macroscópicas post-mortem, pero si existió evidencia microscópica de daño.

Se revisaron también 620 casos de pacientes internados en el Servicio de Reumatología de los cuales 145 (23%) presentaron criterios para el diagnóstico de LEG. En 5 casos (3.2%) se asociaron datos de pancreatitis aguda. El rango de edad fué de 19 a 32 años con un promedio de 22.8 años ± 5.4 . Tres casos se presentaron en mujeres y dos en hombres. El tiempo de evolución promedio al momento de la presentación del cuadro de pancreatitis aguda fué de $3.4 \text{ años} \pm 3.0$. En todos los casos coincidió con actividad de la enfermedad. En relación a la ingesta de sustancias que potencialmente producen pancreatitis aguda 4 recibían esteroides y 2 furosemide.

La tabla 1 muestra cuales fueron los criterios más frecuentes de LEG - en el grupo de pancreatitis. La afección renal se presentó en 14 de 21 pacientes, serositis en 13/21.

Los hallazgos clínicos de pancreatitis aguda se enlistan en la tabla 2. Los más frecuentes fueron dolor abdominal (14/21), náusea y vómito --- (12/21), fiebre (12/21) y evacuaciones diarreicas (10/21).

Desde el punto de vista de laboratorio en 9 casos se encontró lipasa - sérica elevada, 7 hiperamilasemia y en 5 hiperglucemia (tabla 3).

Desde el punto de vista de imagenología los datos encontrados fueron - inespecificos (tabla 4).

El exámen macroscópico del páncreas mostró en 4/16 necrosis grasa, -- 4/16 hemorragia y en 4/16 nódulos yesosos.

El estudio microscópico del páncreas demostró en 14/16 infiltrado in-- flamatorio, 12/16 necrosis grasa y 5/16 fibrosis.

El resto de los hallazgos macro y microscópicos se detallan en la ta-- bla 5.

Como controles se estudiaron 16 casos post-morten de LEG tomados al -- azar. El rango de edad fué de 14 a 46 años con un promedio de 28.25 - años+9.3. Todos los casos pertenecían al sexo femenino.

El tiempo de evolución al momento del estudio tuvo una media aritméti- ca de 2.9 años+4.3. Doce de ellos presentaban datos de actividad. En - relación a la ingesta de medicamentos 8 utilizaron furosemide, 6 este- roide, ninguno utilizó otro medicamento.

También se tomaron al azar 5 casos de pacientes internados en la Uni-- dad de Reumatología. La edad promedio fué de 21+8.7 años, todos del se- xo femenino. El tiempo de evolución tuvo una media aritmética de 3.2 - años+5.16. Todos estaban activos y utilizaban esteroides. Solo dos uti- lizaron furosemide.

La tabla 6 y 7 muestran los datos comparativos entre el grupo de LEG - más pancreatitis aguda y el grupo control.

Se realizó prueba de T de student para determinar si la edad fué determinante para que se presentará la asociación entre pancreatitis y LEG, la cual no tuvo valor estadístico significativo. El análisis de tiempo de evolución entre los grupos de estudio tampoco fué significativo -- ($p < 0.5$).

Por medio de χ^2 con Yates se analizaron las siguientes variables: afección en SIC, daño renal y hematológico (por ser datos de actividad -- sistémica de la enfermedad), utilización de esteroides, diuréticos --- (furosemide) e inmunosupresores. Tampoco se encontraron diferencias -- significativas entre ambos grupos de estudio ($p < 0.5$).

De los 16 casos que presentaron hallazgos post-mortem compatibles con pancreatitis, se obtuvieron unicamente 12 laminillas. De ellas 6 resultaron positivas para la búsqueda de depósito de inmunocomplejos por inmunofluorescencia. Los resultados se ilustran en la tabla 8.

El hallazgo más frecuente fué depósito de IgG en 5/11 casos, IgM y fibrinogeno en 3/11 e IgA C1q en 2/11.

Tabla 1 Criterios para LEG Ara 1980 en pacientes con Pancreatitis Aguda y LEG

	N= 21
Daño renal	14
Serositis	13
Eritema malar	8
Ulceras orales	8
Alt. hematológica	8
Alt. inmunológica	7
Alt. S.H.C.	7
Fotosensibilidad	6
Artritis	6
AAN	4
Eritema malar	1

Tabla 2 Sintomatología pancreática en pacientes con LEG

	N= 21
Dolor abdominal	14
Naúsea y vómito	12
Fiebre	12
Evacuaciones diarréicas	10
Hipersensibilidad epigástrica	8
Sangrado tubo digestivo	7
Ausencia de peristalsis	7
Distensión abdominal	5
Rebote positivo	5
Ataque al estado general	5
Defensa muscular	4
Estado de choque	3
Signo de Cullens	1

Tabla 3 Determinaciones de Laboratorio significativas en pacientes que asociaron Pancreatitis Aguda y LEG

Hallazgos de Laboratorio	N= 21
Aumento lipasa sérica	9
Aumento amilasa sérica	7
Hiperglucemia	5
Disminución Ca sérico	3
Aumento amilasa urinaria	1
Aumento lipasa en líquido peritoneal	1

Tabla 4 Hallazgos radiológicos en pacientes que asociaron Pancreatitis Aguda y LEG

Hallazgos de Imagenología

I. Radiológico

Placa simple de abdomen

N= 5

Aumento espacio gastrocólico	2
Asa centinela	1
Ausencia de aire en recto	2
Niveles hidroaéreos	1
Nivel líquido	1
Ileo paralítico	1
Borramiento psoas	1

II. Ultrasonografía

N= 3

Aumento tamaño páncreas	2
Normal	1

Teleradiografía de tórax

N= 5

Derrame pleural	2
Atelectasia	1
Sx consolidación	1
Sx condensación	1

III. TAC

N= 1

Aumento tamaño páncreas 3:1	1
-----------------------------	---

Tabla 5 Hallazgos histopatológicos en pacientes que asociaron Pancreatitis Aguda y LEG

Hallazgos Histopatológicos

Macroscópicos

N= 16

Necrosis grasa	4
Hemorragia	4
Nódulos yesosos	4
Necrosis hemorrágica	3
Aumento peso páncreas	3
Aumento volumen	2
Disminución consisten.	1
Páncreas edematoso	1
Sin hallazgos	6

Microscópicos

N= 16

Infiltrado inflamatorio	14
Necrosis grasa	12
Otros tipos necrosis	7
Fibrosis	5
Hemorragia	4
Vasculitis	1
Calcificaciones	1
Microabscesos	1

Tabla 6 Comparación en frecuencia de criterios para el diagnóstico de LEG (Ara 1980) entre los grupos LEG con y sin Pancreatitis Aguda.

	LEG c/pancreatitis		LEG s/pancreatitis	
		N= 21		N= 21
Daño renal	Si	17		14
	No	4		7
Alt. S.N.C.	Si	7		8
	No	14		13
Alt. hematológica	Si	8		15
	No	13		6
Alt. inmunológica	Si	7		7
	No	14		14
AAH	Si	4		8
	No	17		13

Tabla 6 Comparación en frecuencia de criterios para diagnóstico de LEG (Ara 1980) entre los grupos LEG con y sin Pancreatitis Aguda

	LEG c/pancreatitis		LEG s/pancreatitis	
		N= 21		N= 21
Eritema malar	Si	8		16
	No	13		5
Eritema discoide	Si	1		1
	No	20		20
Úlceras Orales	Si	8		12
	No	13		9
Fotosensibilidad	Si	6		9
	No	15		12
Artritis	Si	6		14
	No	15		7
Serositis	Si	13		9
	No	8		12

Tabla 7 Utilización de medicamentos en el Grupo de LEG con y sin Pancreatitis Aguda.

	LEG c/pancreatitis	LEG s/pancreatitis
	N= 21	N= 21
Esteroides		
Sí	13	9
No	8	12
Diurético		
Sí	4	10
No	17	11
Azatioprina		
Sí	1	0
No	20	21

Tabla B Hallazgos por inmunofluorescencia en páncreas de pacientes con LEG y pancreatitis aguda.

Nombre	IgG	IgM	IgA	Fibrinógeno	C1q
1.- CPP	+ (pared vasc)	+ (pared vasc)	-	-	+
2.- PHI	+ (pared vasc)	-	-	+ (pared vasc)	-
3.- OZA	-	+	+	-	+
4.- CHMO	+	-	-	-	-
5.- IMC	+	-	-	+	-
6.- EPMG	-	-	-	-	-
7.- AAM	+	+	+	+	-
8.- RRRRI	-	-	-	-	-
9.- CPA	-	-	-	-	-
10.- AGB	-	-	-	-	-
11.- CLB	-	-	-	-	-

XI. DISCUSION

Desde Pollack (7) se documento que el LEG podfa simular una condición - quirúrgica aguda. La frecuencia de pancreatitis aguda en el LEG no es -- completamente conocida.

En este estudio la asociación de pancreatitis aguda y LEG ocurrió en 21 pacientes (6.7%) con Lupus Eritematoso Generalizado lo que coincide con los reportes de la literatura mundial. Llama la atención que en 7/21 casos no se haya detectado clínicamente la afección pancreática lo cual su giere que esta asociación puede ocurrir más frecuentemente de lo que se supone.

Los hallazgos encontrados en este estudio se detallan en las tablas 1,2, 3,4 y 8. Característicamente los pacientes con pancreatitis aguda presen taron hallazgos clínicos y de laboratorio en relación con el ataque sistémico del Lupus. El dolor abdominal se presentó en 14/21 casos, y a diferencia del estudio de Reynolds (26), náusea y vómito 12/21, fiebre en 12/21 y evacuaciones diarréicas en 10/21. El cuadro clínico de pancreati tis aguda y el patrón del dolor clásico se presentó unicamente en 1 caso, pero predominó el dolor epigástrico en 6 casos y el dolor difuso en 5.

Desde el punto de vista del laboratorio se pudo demostrar aumento de lipasa sérica en 9/21, amilasa sérica elevada en 7/21. Esta situación se - pudo presentar porque en 8/21 casos no se sospecho el cuadro clínico y por lo tanto no se solicitó el estudio, y a que en 3/21 las determinacio nes se mostraban normales.

Los hallazgos radiológicos fueron inespecíficos como lo demuestra la ta bla 4.

Los hallazgos histológicos microscópicos más frecuentes fueron infiltra do inflamatorio en 14/16 casos, necrosis grasa 12/16 y otros tipos de --

necrosis en 7/16 casos. El resto de los hallazgos se detallan en la tabla 5. Será necesario en un futuro estudio comparar estos hallazgos con los encontrados en pacientes de series tomadas al azar y no pareadas para establecer si estos hallazgos tienen valor estadístico significativo. Por otro lado, los hallazgos macroscópicos más frecuentes fueron necrosis grasa, hemorragia y nódulos yesosos en 4/16 pacientes, llamandonos la atención que en 6/16 no se observaron cambios. Esta situación obliga a realizar cortes de tejido pancreático para análisis posterior pues es posible que haya pacientes con pancreatitis aguda subclínica, elevación enzimática mínima o nula, sin modificaciones macroscópicas en quienes - la revisión microscópica podría demostrar datos compatibles con tal diagnóstico.

Otra situación que fué importante fué la ausencia de enfermedades asociadas a la presencia de pancreatitis aguda.

La pancreatitis aguda se ha asociado a la ingesta de medicamentos particularmente esteroides. Otros que se ha establecido como factores precipitantes incluyen hipercalcemia, diuréticos tiazídicos, azatioprina.

Sin embargo el análisis estadístico de nuestra serie no encontró diferencias significativas cuando se compararon con el grupo control ($p < 0.5$) Solo 1 paciente presentó asociación de ingesta de azatioprina por lo que no fué estadísticamente significativa.

Una situación que vale la pena comentar es que el tiempo de evolución del LEG no tuvo valor significativo para la presencia de pancreatitis aguda.

Cuando se compararon los grupos del LEG con o sin pancreatitis aguda en relación con la presencia de criterios para el diagnóstico de LEG (ARA 1980) no se contraron diferencias significativas. Esta situación pudo presentarse por varias situaciones:

- 1.- Los controles no habfan sido escogidos completamente al azar.
- 2.- La muestra es pequeña por lo que no se pudieron hacer análisis estadísticos adecuados.
- 3.- Que existan otros factores asociados que no se tomaron en cuenta en este protocolo (vg. dosis de esteroides aplicados durante el ataque de pancreatitis aguda, número de ataques de actividad lúpica, determinaciones de elevación enzimática durante períodos de actividad, etc.)

Las variables analizadas por ser importantes desde el punto de vista de la actividad sistémica del LEG fueron daño en SNC, hematológico, renal sin encontrarse hallazgos significativos (la prueba de χ^2 con prueba de Yates no tuvo valor estadístico significativo).

No fué posible valorar la mortalidad ya que se manejaron grupos pareables.

La inmunofluorescencia se realizó en 11/16 pacientes. De ellos 6/11 --- presentaron depósito de complejos inmunes. Esta situación parece apoyar que algunos casos de pancreatitis aguda asociados a LEG pueden estar -- condicionados por actividad de la enfermedad sin que necesariamente se encuentre relación con la ingesta de sustancias potencialmente productoras de pancreatitis aguda. En 5/11 casos no se encontró depósito de complejos inmunes. Esta situación pudo deberse a que las muestras de tejido pancreático hayan sido insuficientes, que haya inadecuadamente trabajada o que no sea solamente la actividad de la enfermedad la causante - del cuadro de pancreatitis aguda

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

XII. CONCLUSIONES

- 1.- La frecuencia real de pancreatitis aguda asociada a lupus eritematoso generalizado en el Hospital General de México, S.Sa. fué de 6.7%.
- 2.- La presencia de ingesta de medicamentos, tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo de actividad no tuvieron valor estadístico significativo.
- 3.- Existen casos de pancreatitis aguda asociada a LEG que pueden atribuirse a actividad del LEG en nuestro medio.
- 4.- Se deben hacer estudios histológicos de páncreas post-mortem con -- realización de búsqueda de anticuerpos por inmunofluorescencia a todas las pacientes con dolor abdominal y LEG.

XIII. AGRADECIMIENTOS

Dra. Leticia Lino Pérez, Dra. Carolina Duarte Salazar y Dr. Emilio Casas Mercado por su apoyo desinteresado.

Srita. Thamara Flores Téllez por su trabajo mecanográfico.

Bibliograffa :

- 1.- Harvey AM et al. SLE review of the literature. *Medicine* 33:291-310,1954.
- 2.- Dubois EL et al. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 190: 104-111, 1964.
- 3.- Brown CH et al. Gastrointestinal manifestation of SLE. *Gastroenterology* 31: 649-660, 1956.
- 4.- Osler W . On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci* 110: 629,1985.
- 5.- Couris GD et al . Gastrointestinal complications of collagen diseases. *Arch Surg* 89: 695 , 1964.
- 6.- Reinfenstein EC et al. A variable symptom complex of undetermined etiology with fatal termination. *Arch Inter Med* 63: 553, 1939.
- 7.- Pollak VE et al . Systemic lupus erythematosus simulating acute surgical condition of the abdomen. *N Engl J Med* 259: 258 , 1958.
- 8.- Carone FA, Liebow AA. Acute pancreatic lesions in patients treated with ACTH and adrenal corticoids. *N Engl J Med* 257:690, 1957.
- 9.- Bain GO. The pathology of Mikulicz-Sjögren disease in relation to disseminated lupus erythematosus. A review of the autopsy findings and presentation of a case. *Can Med Assoc J* 82:143-147,1960.
- 10.- Nelp WB. Acute pancreatitis associated with steroid therapy. *Arch Inter - Med* 108:702-710, 1961.
- 11.- Case records of Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 266:42-49, 1962.
- 12.- Seifert VG et al. Pancreatitis bei visceralem lupus erythematosus. *Gastroenterology* 107: 317-327 , 1967.
- 13.- Sparberg M. Recurrent acute pancreatitis associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Dig Dis* 12: 522-526 , 1967.
- 14.- Reimenschneider TA et al. Glucocorticoid induced pancreatitis in children. *Pediatrics* 41: 428-437 , 1968.
- 15.- Goldberg BH et al. Acute respiratory distress in a child after steroid induced pancreatitis. *Pediatrics* 61: 317-318 , 1978.
- 16.- Buntain et al . Pancreatitis in childhood. *J Pediatr Surg* 13:143-149,1978.
- 17.- Hamed et al. Acute pancreatitis following corticosteroid and azathioprine therapy. *Am J Med Sci* 276: 211-219 , 1978.
- 18.- Herskowitz LJ et al . Acute pancreatitis associated with longterm azathioprine therapy. Occurrence in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 115:179 , 1979.
- 19.- Mekori YA et al. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus. A case report and review of the literature. *Postgrad Med J* 56:145-147, 1980.
- 20.- Croft SM et al . Pancreatitis in systemic lupus erythematosus. A case report *Arthritis Rheum* 26: 238-239 , 1982.
- 21.- Marino C et al. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis - Rheum* 27: 118-119 , 1984.
- 22.- Baron M et al. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis - Rheum* 25: 1006-1009 , 1982.
- 23.- Martini A et al . Pancreatitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis - Rheum* 26: 1173 , 1983.
- 24.- Simons-Ling N et al. Childhood systemic lupus erythematosus. Association with pancreatitis, subcutaneous fat necrosis and calcinosis cutis. *Arch - Dermatol* 119: 491-491 , 1983.

- 25.- Bruijn JA et al. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol 15: 363-367 , 1986.
- 26.- Reynolds JC et al .Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and review of the literature. Medicine 61:25-32, 1982.
- 27.- Watts RA et al . Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. Semin Arthritis Rheum 19: 158-165 , 1989.
- 28.- Di Vittorio G et al .Pancreatitis in Systemic Lupus Erythematosus . - Arthritis Rheum (suppl) 25:s6 ,1982.
- 29.- Bruijn JA et al. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus. - Scand J Rheumatology 15: 363-367 , 1986.
- 30.- Wolman R et al. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus:report of a case unrelated to drug therapy. Ann Rheum Dis 47:77-9,1988.
- 31.- Vera-Arrieta R. Pancreatitis aguda en Lupus Eritematoso Generalizado. Rev Gastroenterol Mex 50: 161-7 , 1985.
- 32.- Koffler RB et al. Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. Annu Rev Med 25: 149-64 , 1974.
- 33.- Thal A . Studies on pancreatitis II.Acute pancreatic necrosis produced experimentally by Arthus sensitization reaction.Surgery 37:911 ,1954.
- 34.- Thal A,Brackney E. Acute Hemorrhagic Pancreatic Necrosis Produced by - Local Schwartzman Reaction. JAMA 155:569, 1954.
- 35.- Pfeffer RB et al. Gradacions of pancreatitis edematosus trough hemorrhagic experimentally produced by congrolled injection of microspheres into blood vessels in dogs. Surgery 51: 674 , 1962.
- 36.- Murray MJ,Thal AP. The clinical significance of circulating pancreatic antibodies. Ann Intern Med 53: 548 , 1960.
- 37.- Geduldung MM et al. Pancreatic lesions in inhbred mice produced by Freund Adjuvant. Gastroenterology 46: 175 , 1964.
- 38.- Alarcón-Segovia D et al. Immune mechanisms in chronic pancreatic disease. Am J Dig Dis 9: 845 , 1964.
- 39.- Stumpf HH, Wilens SL.Pancreatic lesions and peripancreatic gut necrosis in cortisone treated rabbits. Am J Pathol 31:563,1955.
- 40.- Alarcón-Segovia D et al . Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 21: 295-305 , 1978.
- 41.- Steinberg WM et al . Diagnostic assays in acute pancreatitis. Ann Intern Med 103: 86-100 , 1985.