

172
11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

**PREVALENCIA DE TROMBOCITOPENIA Y ANEMIA
HEMOLÍTICA COMO PRIMERAS MANIFESTACIONES
HEMATOLÓGICAS DE LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
**MEDICO ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA MÉDICA**
P R E S E N T A:
DRA. NORMA MONTES DE OCA GARCIA

ASESOR DE TESIS:
DRA. EUNICE SOLIS VALLEJO
ASESOR METODOLÓGICO:
DRA. YOLANDA LUNA SÁNCHEZ

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2003.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





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.


**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

HOJA DE AUTORIZACIÓN

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD DEL HOSPITAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA", CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.


DR. JOSÉ LUIS MATAMOROS TAPIA

INVESTIGADOR PRINCIPAL, SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA,


DRA. EUNICE SOLÍS VALLEJO

JEFE DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA", CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.


DR. JORGE MENA BRITO

COORDINADOR DEL CURSO DE PEDIATRÍA MÉDICA


DR. MARIO GONZÁLEZ VITE

MÉDICO RESIDENTE DE PEDIATRÍA MÉDICA


DRA. NORMA MONTES DE OCA GARCÍA

IMPRESO CON
PALLA DE CRIGEN

DEDICATORIA

A MIS PADRES

Por su apoyo constante e incondicional y
por su comprensión en todo momento

A MIS HERMANOS

Por su gran ayuda y cariño

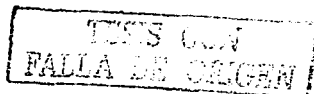
A MIS PROFESORES

Por compartir conmigo su sabiduría

A MIS AMIGOS

Que me dieron su apoyo y amistad
durante mi desarrollo profesional

¡ G R A C I A S !



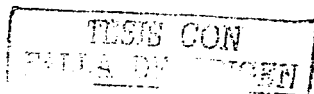
T I T U L O

PREVALENCIA DE TROMBOCITOPENIA Y ANEMIA HEMOLITICA COMO
PRIMERAS MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS DE LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO EN UNA POBLACIÓN PEDIATRICA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

ANTECEDENTES.....	6
EPIDEMIOLOGÍA.....	7
ETIOLOGÍA.....	8
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	9
JUSTIFICACION.....	13
OBJETIVOS.....	14
VARIABLES D ESTUDIO.....	15
LUGAR DE REALIZACION DEL ESTUDIO.....	19
TIPO DE ESTUDIO.....	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	21
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.....	21
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	22
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	22
MÉTODO ESTADÍSTICO.....	22
ASPECTOS ÉTICOS.....	23
RECURSOS.....	24
FINANCIAMIENTO.....	25
FACTIBILIDAD.....	26
CRONOGRAMA.....	27
RESULTADOS.....	28
DISCUSION.....	29
CONCLUSION.....	30
ANEXO.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	40



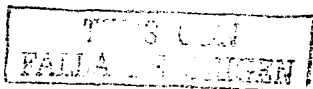
INTRODUCCION

EL Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune compleja (1), se caracteriza por inflamación generalizada de los vasos sanguíneos y del tejido conectivo y detección de anticuerpos antinucleares, sus manifestaciones clínicas son extremadamente variables y su historia natural es impredecible. (2)

ANTECEDENTES

No se ha aclarado por completo las razones para denominar a este padecimiento bajo el termino de lupus, que deriva del latín y significa lobo. En la revisión sobre la historia del lupus eritematoso realizada por Smith y Cyr en 1988, se sugiere que Heberno de Torres en el año 916 dC fue quien empleó por primera vez el termino para referirse a algún tipo de lesión dérmica, además en las descripciones iniciales que semejaban a las heridas producidas por mordedura de lobo; entre 1851 y 1852, Pierre Cazenave introdujo el término "Lupus eritematoso".

En 1933, Lyon definió la asociación de púrpura trombocitopénica y lupus eritematoso y a la vez informó sobre el desarrollo de este posterior a esplenectomía. La relación del lupus eritematoso generalizado y el sistema inmunológico fue propuesto primero por Coburn y Moore, quienes informaron la presencia de hipergammaglobulinemia y sugirieron que el daño orgánico podía ser consecuencia del deposito tisular de proteínas. Se describieron las células del lupus eritematoso (LE), en 1950, por Haserick et al. En 1957 George Friou identificó los anticuerpos antinucleares, y Deicher, Holman y Kunkel describieron los anticuerpos anti-DNA y en 1959 Bielchowsky reconoció el desarrollo de anemia hemolítica autoinmunitaria espontánea. (3)



EPIDEMIOLOGIA

El lupus eritematoso generalizado se cree poco frecuente en la práctica pediátrica general. Los datos previos estimaban que su prevalencia en niños variaba de cero por 100,000 mujeres blancas menores de 25 años de edad, a 31 casos por 100,000 en mujeres orientales de 10 a 20 años de edad (4). Aproximadamente 25% de todos los casos de lupus generalizado se inician en la edad pediátrica, aunque es raro antes de los 5 años, se va incrementando su frecuencia con la edad, 33% de los niños inicia su padecimiento antes de los 10 años y el resto en la adolescencia. (2)

Dentro de las alteraciones hematológicas presentes en pacientes con LEG la Trombocitopenia Autoinmune ocurre en un 25% de los casos, esta puede ser severa (conteo plaquetario menor de $20,000/mm^3$) en aproximadamente 5% de los casos. Los anticuerpos anti-núcleo se encuentran presentes en un 30% en los pacientes con Púrpura trombocitopénica Idiopática crónica (5)

La anemia hemolítica autoinmune es una causa poco común de anemia en pacientes con LEG, en una serie de casos se demostró que ocurre en aproximadamente del 7 al 10 o 15% de los pacientes con LEG y puede ser la manifestación inicial en un 2 a 6% de los pacientes. (4)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ETIOLOGIA

Las causas del LEG son desconocidas, mientras que los científicos creen que existe una predisposición genética para la enfermedad, también es conocido que los factores ambientales tienen un papel muy importante en la aparición del padecimiento. Algunos de éstos factores ambientales son: infecciones, antibióticos (especialmente los derivados de las sulfas y penicilinas), la luz ultravioleta, el estrés en exceso y las hormonas.

Aunque es conocido que el lupus se presenta en miembros de una familia, aun no se sabe si uno o varios genes son los responsables de la enfermedad. Solo el 10% de los pacientes con lupus tienen un familiar cercano (padres o hermanos), que presenta o pueden desarrollar lupus. (6)

Los factores ambientales inician la respuesta autoinmune en las personas genéticamente susceptibles y dentro de estos factores desencadenantes del LEG se encuentran los virus, los cuales pueden alterar la población de células T, dentro de estos se consideran el virus de Epstein Barr, citomegalovirus y el parvovirus B 19.

La luz solar y los rayos ultravioleta pueden alterar la estructura del DNA en las células situadas bajo la superficie cutánea.

Las hormonas, en general los estrógenos potencian la producción de anticuerpos y pueden causar brotes, mientras que la testosterona reduce su producción. (7)

TRIS CON
FALLA DE ORIGEN

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las expresiones iniciales más frecuentes son fiebre, artralgias o artritis, eritema en "alas de mariposa" y mialgias, precedidos de síntomas constitucionales como malestar general, fatiga y pérdida de peso. Dolor abdominal, úlceras bucales, alopecia y cefalea. Entre 70 y 90% de los niños presentan fiebre la cual no tiene ningún patrón característico. (2)

Manifestaciones músculo-esqueléticas: Las *artralgias y/o artritis* constituyen la manifestación clínica más común de LEG. **Manifestaciones cutáneas:** Estas son múltiples y la más frecuente y clásica es el "*eritema facial*" en alas de mariposa, otras lesiones agudas incluyen eritema generalizado que puede o no ser fotosensitivo. **Manifestaciones renales:** Es una de las más comunes y graves ya que no se identifica hasta que se manifiesta como síndrome nefrótico avanzado o falla renal. (5) **Manifestaciones Neuro-psiquiátricas:** Entre 9 y 45% de los niños presentan alteraciones neuropsiquiátricas en algún momento de su enfermedad y en 19% ha sido la primera y, en ocasiones única manifestación inicial. (2) **Manifestaciones cardiovasculares:** La *pericarditis* es la presentación más común de la alteración cardíaca en pacientes con LEG, tiene una incidencia de 20-30%. Se asocian otras alteraciones como *miocarditis* y *endocarditis*. **Manifestaciones Pulmonares:** La *pleuritis* se reporta en un 30-60% de los pacientes, puede presentarse *derrame pleural, neumonía o neumonitis intersticial difusa, hemorragia pulmonar*, así como Hipertensión Pulmonar (3)

Anormalidades Inmunológicas: El LEG es una enfermedad con alteraciones en la regulación inmune con pérdida de la tolerancia, de modo que los pacientes desarrollan respuesta autoinmune, esta se caracteriza por disminución de las células T citotóxicas y T supresoras (que normalmente inhiben la respuesta inmune), aumento de las células CD4 cooperadoras, activación policlonal de células B, defectos en la apoptosis y deficiencia del complemento lo que conduce a una vida prolongada de la célula, aumento en la producción de citocinas por células TH2, estos defectos en cascada que inician con una degradación celular normal y termina con la producción de anticuerpos, aumento de citocinas como son IL 4, IL6, IL 10, incrementan las células autoactivas las que a su vez proliferan y se diferencian para producir anticuerpos contra varios antígenos nucleares llamados así autoanticuerpos. (7)(8)

La mayor parte de los autoanticuerpos en el LEG se dirigen contra los componentes del núcleo celular encontrándose en el 95% o más de los enfermos, así mismo se puede dirigir contra DNA, RNA y otras proteínas contenidas en los ácidos nucleicos. Los anti-DNA de doble cadena (Anti-ds DNA) en general solo se encuentra en enfermos con Lupus, su potencial patogénico varía según el isotipo de inmunoglobulinas y su capacidad para fijar el complemento. Los anticuerpos Sm son nucleoproteínas pequeñas, anticuerpo específicos y están presentes en la mayoría de los casos con

TEEN CON
FALLA DE CORAZON

afcción renal. Los pacientes pueden formar también anticuerpos dirigidos contra el complejo fosfolípido Beta 2-glicoproteína, que activan las células endoteliales así como las plaquetas e interfieren en la función normal de algunos anticoagulantes naturales. Los anticuerpos anticardiolipina son una combinación de inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA. La clase IgG es la más frecuente y se ha correlacionado clínicamente como un factor de riesgo para sufrir eventos trombóticos ya sea secundario a compromiso venoso o arterial, la presencia de estos anticuerpos indica 4 veces más susceptibilidad para sufrir estos eventos que aquellos que no lo poseen.

El anticoagulante lúpico es una inmunoglobulina específica que prolonga los tiempos de coagulación y se presenta en el 25% de los pacientes, también se ha relacionado con las alteraciones anteriores y un VDRL falso positivo. (9)

Manifestaciones Hematológicas: Las anomalías hematológicas son excesivamente comunes en el LEG y frecuentemente son la manifestación inicial de la enfermedad. A veces estas características pueden semejar diserasia sanguínea primaria y este desorden puede pasar desapercibido a menos que se considere al LEG dentro de los diagnósticos diferenciales y se realicen estudios específicos para este diagnóstico, casi el 85% de pacientes con LEG experimentan problemas en este apartado. (10)

La anemia en el LEG puede ser clasificada en 2 grandes categorías de acuerdo al mecanismo empleado: 1) No inmune e 2) Inmune. La no-inmune incluye anemia por enfermedad crónica, deficiencia de hierro, etc. y la mediada por procesos inmunológicos incluye Anemia hemolítica autoinmune (AHAI), anemia hemolítica inducida por drogas, anemia aplásica, etc. En estudio prospectivo de 132 pacientes con LEG y anemia (Hemoglobina menor a 12gr/dl en mujeres y de 13.5gr/dl en hombres) se encontró que la causa más común fue la anemia por enfermedad crónica (37%), deficiencia de hierro (36%) y Anemia Hemolítica Autoinmune (14%) y por otras causas (13%).

La **Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI)** es una causa poco común de anemia en pacientes con LEG, aproximadamente el 7 a 15% la desarrollan. La AHAI puede ser la manifestación inicial de LEG presentándose en 2 a 6% de los pacientes, en 5 de 10 pacientes que fueron estudiados por Videbeek, la AHAI fue la manifestación inicial y la característica clínica dominante de la enfermedad por varios meses e incluso años antes de que otra manifestación de LEG apareciera, la AHAI se desarrolla durante el curso del LEG en los otros pacientes.

La AHAI puede ser clasificada en dos principales tipos con respecto a los anticuerpos antieritrocitarios y a la temperatura óptima en la que reaccionan los anticuerpos con los antígenos de la superficie de los eritrocitos. Los de tipo caliente están mediados por anticuerpos IgG, estos son capaces de reaccionar con el antígeno a temperatura óptima de 37°C. Las aglutininas frías de la AHAI es mediada por IgM que fija el complemento, con una óptima unión a los antígenos eritrocitarios a 4°C.

La AHAI de anticuerpos calientes es el tipo predominante en pacientes con LEG, los eritrocitos están cubiertos por anticuerpos calientes IgG y son retirados de la circulación primariamente por secuestro en el bazo. Los eritrocitos cubiertos de anticuerpos sufren una alteración de la membrana

FALLA DE IMPRESIÓN

in vivo resultando en la formación de esferecitos los cuales son fagocitados completamente por macrófagos del bazo y en menor grado por las células endoteliales de los sinusoides.

Los síntomas y hallazgos clínicos en la AHAI son diversos, son comunes los que se refieren al estado anémico como debilidad, vértigo y fiebre. En la evidencia de hemólisis se puede encontrar ictericia y coluria, hiperbilirrubinemia, incremento de la deshidrogenasa láctica, así como hepato-esplenomegalia. La AHAI en el marco del LEG se desarrolla gradualmente en la mayoría de los pacientes, pero ocasionalmente ésta puede presentarse como una crisis hemolítica rápidamente progresiva, con un grado significativo de hemólisis se puede encontrar frecuentemente en un frotis de sangre periférica anisocitosis y macrocitosis, en ocasiones se pueden encontrar eritrocitos policromatófilos y cuerpos de Howell-Jolly. La médula ósea esta hiperplásica con desviación a la izquierda en la serie mielóide, el conteo de reticulocitos se encuentra aumentado, asociado con un grado significativo de hemólisis. Los niveles séricos de haptoglobinas normalmente están reducidos durante la fase activa de la hemólisis, en presencia de infección o tratamiento con esteroides los niveles de haptoglobinas se elevan.

Sokol et al. encontraron que el 7% de 865 pacientes con AHAI quienes fueron referidos a un centro de transfusión sanguínea tenían anticuerpos antieritrocitarios calientes IgG y fríos IgM y que ambos anticuerpos contribuían a la hemólisis, de los pacientes en este grupo 20% tenían LEG. La alta frecuencia de LEG fue confirmada por Shulman et al. quien encontró que 5 de 12 pacientes (42%) con AHAI con anticuerpos calientes y fríos tenían LEG. (11)

Para confirmar el origen autoinmune de la hemólisis se demuestra la presencia de anticuerpos contra la membrana de los eritrocitos mediante la prueba de Coombs directo. (7)

Los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticoagulante lúpico (LAC) representan subclases de antifosfolípidos. Estos autoanticuerpos se han asociado a trombosis arterial y trombocitopenia. Varios estudios también han demostrado una correlación significativa entre los aCL o LAC y Anemia hemolítica con Coombs positivo en pacientes con LEG. La anemia hemolítica en el LEG se halla más bien asociado con aCL del tipo IgM que con aCL de isotipos IgG o con aCL de ambos isotipos. Sin embargo, el papel de las aCL de ambos isotipos en la patogénesis de las hemólisis autoinmune aun no es entendible. (12)

Otras manifestaciones hematológicas incluyen:

Leucopenia (Leucocitos menor de $4,000/mm^3$)

Linfopenia (Linfocitos menor de $1,500/mm^3$)

Trombocitopenia (Plaquetas menor de $100,000/mm^3$). (6)

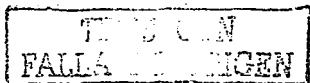
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) se caracteriza por la presencia de disminución plaquetaria, de tipo primaria; secundaria a destrucción periférica por el sistema inmune, y es una de las mayores complicaciones en pacientes con LEG con un rango de prevalencia de 7 a 30%. (13)

Las plaquetas juegan un papel importante en la hemostasia primaria, involucrando la adhesión plaquetaria a la matriz de la pared subendotelial del vaso sanguíneo lesionado, seguido por la activación plaquetaria, la reacción de liberación de los gránulos por exposición de la colagena o la acción de la trombina activando la síntesis de prostaglandinas con formación de tromboxano A2 liberando ADP, serotonina, fibrinógeno, enzimas lisosomales y factor neutralizante (factor 4 plaquetario) por disminución del AMPe; así como la translocación de la proteína selectina P que se adhiere a la superficie plaquetaria (14,15). La hemostasia primaria se une con la fase secundaria al exponerse las cargas negativas provocando catalización de los fosfolípidos en la superficie plaquetaria, en presencia de factor V y VII, los cuales activan el factor X y por lo tanto la conversión de Protrombina en Trombina. En condiciones patológicas los defectos en la función plaquetaria de cualquier origen, primario (hereditarias, Ej. Anemia de Fanconi) o secundario (adquirida: por mecanismos inmunológicos Ej. PTI o LEG; o no inmunológicos); interfiere con la hemostasia en la primera o segunda fase de esta, resultando clínicamente sangrados poco aparentes o hemorragias que pueden ser fatales como las gastrointestinales o cerebrales y alteraciones trombóticas. (15)

Una variedad de procesos patogénicos reportados en el desarrollo de la trombocitopenia por LEG son incremento en la destrucción de plaquetas mediante anticuerpos antiplaquetarios, asociada a coagulación intravascular diseminada, síndrome hemofagocítico y síndrome antifosfolípidos. Todas estas condiciones están asociadas con un incremento en el consumo de plaquetas en la circulación periférica, con megacariocitos en médula ósea normales o aumentados y la producción plaquetaria normal. (16)

El diagnóstico de PTI es por exclusión de otros procesos que puedan presentar trombocitopenia, sólo el 5% de estos pacientes reúnen criterios para clasificarlos como LEG durante su evolución. (17)



JUSTIFICACIÓN

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad sistémica de etiología aun no conocida, con diversidad de manifestaciones clínicas y de laboratorio incluyendo trombocitopenia y anemia hemolítica, las cuales en reportes mundiales revelan que estas manifestaciones se presentan en un 15% y 5% respectivamente.

En el Servicio de Reumatología pediátrica del Hospital General CMN "La Raza" es frecuente el ingreso de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado con alteraciones Hematológicas por lo que es necesario resolver las siguientes preguntas:

- 1.- Cual es la prevalencia del LEG con afección hematológica en niños hospitalizados en el servicio de Reumatología del HG CMN "La Raza"
- 2.- Cual es la prevalencia de trombocitopenia como manifestación hematológica inicial en niños con LEG, hospitalizados en el servicio de Reumatología Pediátrica del HG CMN "La Raza"
- 3.- Cual es la prevalencia de Anemia Hemolítica como manifestación hematológica inicial en niños hospitalizados en el servicio de Reumatología Pediátrica del HG CMN "La Raza"

TEMAS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

Generales:

- 1.- Determinar la prevalencia de manifestaciones hematológicas iniciales del Lupus Eritematoso Generalizado en niños hospitalizados en el servicio de Reumatología pediátrica del CMN "La Raza".
- 2.- Conocer la prevalencia de Púrpura Tromocitopénica como manifestación hematológica de Lupus Eritematoso Generalizado.
- 3.- Conocer la prevalencia de anemia hemolítica como manifestación hematológica del Lupus Eritematoso Generalizado

Objetivos Secundarios

- 1.- Conocer la prevalencia de la afección hematológica del Lupus Eritematoso Generalizado en ambos sexos.
- 2.- Conocer la prevalencia de la afección hematológica del Lupus Eritematoso Generalizado en los diferentes grupos etarios
- 3.- Determinar la causa mas frecuente de mortalidad en los pacientes con Lupus Eritematoso generalizado con presentación hematológica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VARIABLES DE ESTUDIO

EDAD

Definición conceptual.- Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta los 16 años.

Definición operacional.- Última edad consignada en el expediente clínico, a partir de la fecha de nacimiento, expresada en años.

Escala de medición.- Cuantitativa

Indicador.- Número de años cumplidos

SEXO

Definición conceptual.- Diferencias físicas y constitutivas del hombre y la mujer

Definición operacional.- Características fenotípicas de los genitales externos, que separan lo masculino y lo femenino.

Escala de medición.- Nominal

Indicador.- Masculino, femenino

TROMBOCITOPENIA

Definición conceptual.- Disminución del número de plaquetas en sangre

Definición operacional.- Cuenta de plaquetas menor de $100,000/\text{mm}^3$, en ausencia de medicamentos que produzcan disminución de estas (cloranfenicol, sulfonamidas, DFH, Fenilbutazona, Tiacidas, Cloroquina, entre otros)

Escala de medición.- Cuantitativa

Indicador.- Número de plaquetas en muestra sanguínea

TIENE CON
FALLA DE ORIGEN

ANEMIA HEMOLITICA

Definición conceptual.- Disminución de la cantidad de eritrocitos y hemoglobina secundario a destrucción de eritrocitos.

Definición operacional.- Hemoglobina menor de 11gr/dl, con reticulocitosis e incremento de bilirrubina, Prueba de Coombs directa positiva.

Escala de medición.- Cuantitativa

Indicador.- Cantidad de hemoglobina y de reticulocitos
Bilirrubina alta: Si o No
Coombs: Positivo o Negativo

LESIONES PURPURICAS

Definición conceptual.- Hemorragia espontánea de los capilares que da lugar a manchas rojizas en la piel y mucosas, debido a una alteración en las plaquetas

Definición operacional.- Presencia de lesiones eritemato-violáceas.

Escala de medición.- Nominal

Indicador.- Presente o ausente

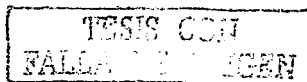
LESIONES PETEQUIALES

Definición conceptual.- Pequeñas manchas en la piel formada por la efusión de sangre, que no desaparecen a la presión.

Definición operacional.- Manchas puntiformes de color rojo, en la piel o mucosas

Escala de medición.- Nominal

Indicador.- Presente o ausente.



LESIONES EQUIMOTICAS

Definición conceptual.- Infiltración de sangre en el tejido subcutáneo que colorea la piel por transparencia

Definición operacional.- Coloración violácea de la piel secundario a infiltración de sangre en el tejido celular subcutáneo, que no desaparece a la digito-presión.

Escala de medición.- Nominal.

Indicador.- Presente o ausente.

PRESENCIA DE SANGRADOS

Definición conceptual.- Salida de sangre de cualquier parte del organismo

Definición operacional.- Salida de sangre por narina (epistaxis), gastrointestinal, cerebral o pulmonar.

Escala de medición.- Nominal

Indicador.- Presente o ausente

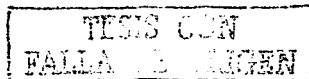
ICTERICIA

Definición conceptual.- Pigmentación de la piel y mucosas secundario a la acumulación de bilirrubina en sangre a un nivel mayor de 2.5mg/dl

Definición operacional.- Coloración amarilla de la piel, mucosas.

Escala de medición.- Nominal

Indicador.- Presente o ausente



ESPLENOMEGALIA

Definición conceptual: Crecimiento del bazo

Definición operacional: A la exploración física palpar Bazo.

Escala de medición: Nominal

Indicador: Presente o ausente

HEPATOMEGALIA:

Definición conceptual : Crecimiento anormal del hígado

Definición operacional: A la Exploración física palpar Hígado abajo del reborde costal

Escala de Medición: Nominal

Indicador: Presente o ausente

MORTALIDAD:

Definición conceptual.- Número proporcional de defunciones en población o tiempo determinado

Definición operacional.- Número de defunciones de pacientes con LEG y manifestación hematológica inicial

Escala de medición.- Cuantitativa

Indicador.- Número de pacientes finados



LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Servicio de Reumatología Pediátrica

Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza"

Durante el periodo comprendido del 1 de Enero de 1995 al 31 de Enero del 2003

TESIS CON
FALLA EN EL
ENCUEN

TIPO DE ESTUDIO

- 1.- Investigación
- 2.- Observacional
- 3.- Transversal
- 4.- Retrospectivo
- 5.- Descriptivo

TESIS CON
FALLA EN ORIGEN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

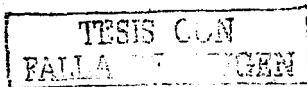
- 1.- Edad de 5 a 16 años
- 2.- Ambos sexos, genero masculino y femenino
- 3.- Pacientes hospitalizados en el servicio de Reumatología Pediátrica durante el periodo comprendido del 01 de Enero de 1995 al 31 Enero del 2003 con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado con afección hematológica

CRITERIOS DE NO-INCLUSIÓN

- 1.- Aquellos pacientes con afección hematológica del Lupus Eritematoso Generalizado en quienes no se encontró el expediente en el Archivo clínico
- 2.- Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado con Leucopenia y/o Linfopenia como única manifestación hematológica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.- Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado con presentación hematológica, cuyo expediente se encontró incompleto.



DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se incluirán a todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de LEG (que cumplieran por lo menos con 4 criterios del Colegio Americano de Reumatología), que presentaron como primera manifestación alteraciones hematológicas (Anemia hemolítica y/o Trombocitopenia), que fueron hospitalizados en el servicio de Reumatología pediátrica del Hospital General CMN " La Raza ", durante el período comprendido del 1 de Enero de 1995 al 31 Enero del 2003, complementando con la revisión de los expedientes en el Departamento de Archivo Clínico llenándose la hoja de recolección de datos la cual incluye datos generales del paciente: nombre, edad, sexo, diagnóstico de ingreso; manifestaciones hematológicas como petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragia, sangrado de tubo digestivo, palidez, ictericia; y datos de laboratorio incluyendo cuenta leucocitaria con diferencial, cuenta plaquetaria, Hemoglobina, Reticulocitos, Bilirrubinas, Coombs, si el paciente falleció y cual fue la causa de la defunción. (anexo 1).

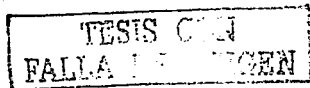
TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado con presentación hematológica que fueron hospitalizados en el servicio de Reumatología pediátrica del HIG CMN "La Raza" durante el período comprendido del 01 de enero de 1995 al 31 de enero del 2003.

METODO ESTADISTICO

Estadística descriptiva (media, mediana, moda, desviación estándar)

Tasa de mortalidad



ASPECTOS ETICOS

El estudio de investigación clínica, es retrospectivo, descriptivo y observacional, por lo que no requiere para su realización de una carta de consentimiento informado, ya que no implica ningún riesgo para la salud, sin embargo nos apegamos a todos los principios de investigación científica descritos desde 1947 en el código de Nuremberg, seguidas por las normas internacionales establecidas por la declaración de Helsinki en 1964, con sus respectivas revisiones en 1975 en Tokio, Japón; en 1983 en Venecia, Italia, 1989 en Hong-Kong, las guías internacionales de 1993 y finalmente por las normas internacionales de las buenas practicas clínicas en 1999. (18)

Apegándonos siempre a las normas del reglamento de la ley General de salud en materia de Investigación de los Estados Unidos Mexicanos, así como a las normas de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, y en todo momento se mantendrá la confidencialidad de los datos aportados por el paciente al expediente clínico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RECURSOS

Recursos humanos:

Dra. Norma Montes De Oca García, Médico residente de 4to año de Pediatría Médica, encargado de la búsqueda y redacción de datos.

Dra. Eunice Solís Vallejo, Jefa de Reumatología Pediátrica, quien asesora en el diseño metodológico y análisis de los resultados obtenidos en la investigación.

Recursos materiales:

- 1) Expedientes clínicos
- 2) Computadora
- 3) Impresora

Recursos financieros:

Los gastos generados durante la investigación serán cubiertos por los investigadores.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FINANCIAMIENTO

Todos los gastos generados durante la investigación serán cubiertos por los investigadores, ya que no implican un costo importante.

Como la investigación será a través de los expedientes clínicos estos están disponibles en el archivo clínico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACTIBILIDAD

Debido a que esta investigación es de tipo retrospectiva y descriptiva es factible realizarse, ya que se cuenta con libreta de registro de los ingresos al servicio de reumatología pediátrica. Tomando en cuenta que se tiene la accesibilidad al archivo clínico, donde se encuentran los expedientes clínicos, de por lo menos los últimos 5 años, el costo generado por la investigación es mínimo

TESIS CON
FALLA DE ENTRENAMIENTO

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

REVISION BIBLIOGRAFICA

ESTRUCTURACION DEL PROYECTO

REVISION POR EL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

OBTENCION DE DATOS

ANALISIS DE RESULTADOS

REALIZACION DE TESIS

DIFUSION DE RESULTADOS

TOTAL DE MESES

2002-2003	NOV	DIC	ENERO	FEB	MAR	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
REVISION BIBLIOGRAFICA	XX	XX							
ESTRUCTURACION DEL PROYECTO			XX	XX					
REVISION POR EL COMITE DE INVESTIGACION					XX				
OBTENCION DE DATOS						XX			
ANALISIS DE RESULTADOS							XX		
REALIZACION DE TESIS								XX	
DIFUSION DE RESULTADOS									XX

TESIS CON
FALLA EN ENTREGAR

RESULTADOS

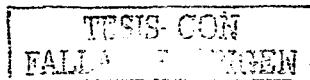
Se incluyeron 206 pacientes con diagnóstico establecido de LEG con más de 4 criterios de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología para clasificación y diagnóstico hospitalizados en el servicio de reumatología pediátrica durante el periodo de estudio, de los cuales solo 57 pacientes (27.6%) iniciaron con manifestaciones hematológicas. Veintisiete pacientes no fueron incluidos, 24 por falta de expediente en archivo clínico y 3 paciente por presentar alteraciones hematológicas distintas a las del estudio: Leucopenia y Linfopenia (n=2), deficiencia de factor II de la coagulación (n=1)

Se estudiaron 30 pacientes, 26 mujeres (86.67%) y 4 hombres (13.33%) (Cuadro 1), con un rango de edad de 8 a 16 años, una media 12.37, Mediana 12.5, Desviación Estándar +/- 2.17 y Moda 10, (Gráfica 1)

La trombocitopenia se presentó en 21 pacientes (70%) de los cuales 17 fueron mujeres (56.6%) y 4 Hombres (13.3%), Anemia hemolítica en 6 del sexo femenino que corresponde al 20%; la Trombocitopenia y la Anemia hemolítica se presentó en 3 pacientes (10%), 2 del sexo femenino (6.6%) y 1 del sexo masculino (3.3%) (Gráfica 2,3)

Las manifestaciones hematológicas que se encontraron con mayor frecuencia en el grupo de estudio fueron: Lesiones Purpúricas (63.3%), Petequias (63.3%), Equimosis (46.7%) y sangrados (56.7%); siendo la epistaxis el sitio más frecuente (Cuadro 2), Ictericia (36.7%), Esplenomegalia (6.7%), Hepatomegalia (26.7%) (Gráfica 4).

La mortalidad por Lupus hematológico es del cero por ciento, sin embargo se presentó una defunción (3.3%) secundaria a choque séptico sin germen aislado en una niña con trombocitopenia (Gráfica 5)



DISCUSION

La Púrpura Trombocitopénica Idiópatica es uno de los trastornos hematológicos más frecuentemente presentados en la edad escolar, hay pocos estudios en la literatura de esta manifestación hematológica y LEG; los reportes mencionan que la púrpura trombocitopénica tiene un porcentaje del 25% como manifestación inicial.

Nosotros encontramos que en la población total de LEG (206 pacientes) la Púrpura trombocitopénica como manifestación hematológica inicial se presenta en el 10.19%, y la anemia hemolítica en el 2.9%; en la población con LEG de inicio hematológico (57 pacientes), la Púrpura trombocitopénica se presenta en el 70% y la Anemia hemolítica en el 10-15%, estos datos muestran que nuestra población está por debajo de la reportada en la literatura mundial y nacional.

La prevalencia reportada en nuestro estudio se encuentra disminuida según la literatura, nosotros encontramos que estos datos cobran importancia en el momento en que ingresamos a estos pacientes y no se hace diagnóstico oportuno, pues el primer contacto es a través de pediatría médica, es necesario que se conozca el diagnóstico de LEG y sus manifestaciones hematológicas.

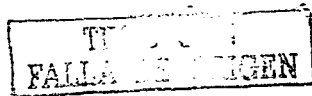
En el estudio integral de la Púrpura trombocitopénica y Anemia hemolítica se deben considerar el diagnóstico de LEG como una causa principal para un tratamiento temprano y mejor pronóstico.

Este estudio es importante por que nos permite conocer el comportamiento del LEG de inicio hematológico en una población mexicana y poder diferenciar a la púrpura trombocitopénica y Anemia hemolítica con un fondo autoinmune.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSION

- 1) El Lupus Eritematoso Generalizado de inicio hematológico tiene un comportamiento clínico diferente al conocido en la población adulta.
- 2) La púrpura trombocitopénica y Anemia hemolítica como manifestaciones hematológicas de Lupus Eritematoso Generalizado son asociaciones frecuentes en la población pediátrica.
- 3) Es necesario hacer estudios por más tiempo para poder conocer las manifestaciones clínicas del Lupus Eritematoso Generalizado de inicio hematológico.



ANEXO 1. Criterios de clasificación para LEG de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología

1. Eritema malar
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Ulceras nasales u orales
5. Artritis no erosiva
6. Serositis:
 - a. Pleuritis
 - b. Pericarditis
7. Alteraciones renales:
 - a. Proteinuria > 0.5 g/día
 - b. Cilindros celulares
8. Alteraciones neurológicas
 - a. Psicosis
 - b. Convulsiones
9. Alteraciones hematológicas:
(Presencia en más de dos ocasiones de)
 - a. Anemia hemolítica.
 - b. Leucopenia $< 4000/mm^3$
 - c. Linfopenia $< 1500/mm^3$
 - d. Trombocitopenia $< 100\ 000/mm^3$
10. Alteraciones Inmunológicas:
 - a. Células LE positivas
 - b. Anticuerpos anti-ADN nativo
 - c. Anticuerpos anti-Sm
 - d. VDRL falso positivo
11. Anticuerpos antinucleares positivos

TESIS CON
FALSO NEGATIVO

ANEXO 2.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____ No. DE AFILIACIÓN _____

EDAD: _____ SEXO: M _____ F _____

FECHA DE INGRESO _____ FECHA DE DIAGNÓSTICO _____

DIAGNOSTICOS: _____

FINADO SI _____ NO _____ EDAD DE FALLECIMIENTO _____

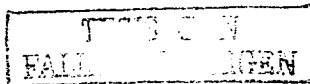
DIAGNOSTICOS FINALES _____

CUADRO CLÍNICO

MUCOCÚTANEO					
PETEQUIAS	SI	NO	EQUIMOSIS	SI	NO
SANGRADO	SI	NO	LOCALIZACIÓN	SI	NO
LESIONES PURPÚRICAS	SI	NO	HEPATOMEGALIA	SI	NO
ICTERICIA	SI	NO	ESPLENOMEGALIA	SI	NO

HEMATOLÓGICOS

HEMOGLOBINA	LEUCOCITOS
PLAQUETAS	RÉTICULOCITOS
BILIRRUBINAS	COOMBS



ANEXO 3.

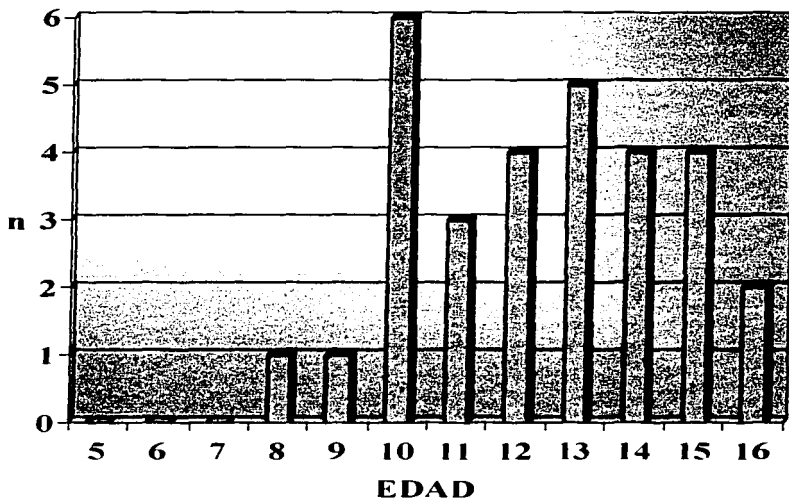
TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO DE INICIO HEMATOLOGICO EN RELACIÓN A SEXO

SEXO		
SEXO	n	%
F	26	86.67
M	4	13.33

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

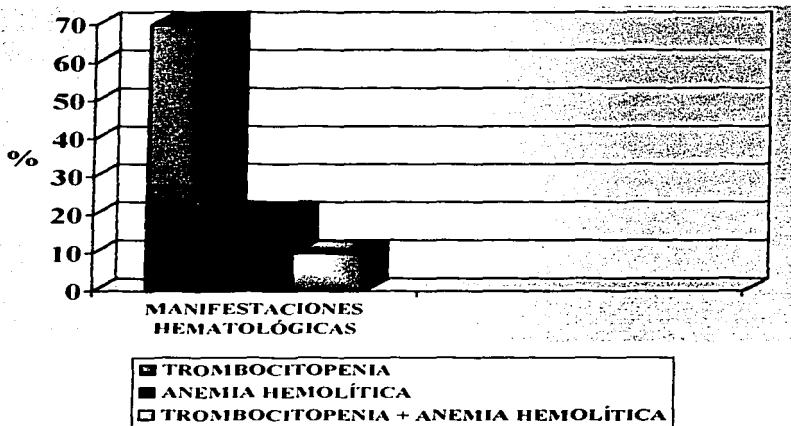
GRAFICA 1.

DISTRIBUCIÓN POR EDAD



INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA
TALLER DE ANÁLISIS

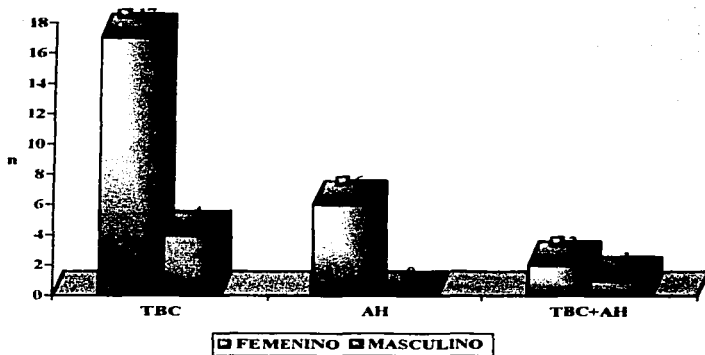
DISTRIBUCIÓN DE MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS



GRAFICA 2. Porcentaje de distribución de manifestación hematológica, trombocitopenia 70%, Anemia hemolítica 20%, Trombocitopenia y Anemia Hemolítica 10%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

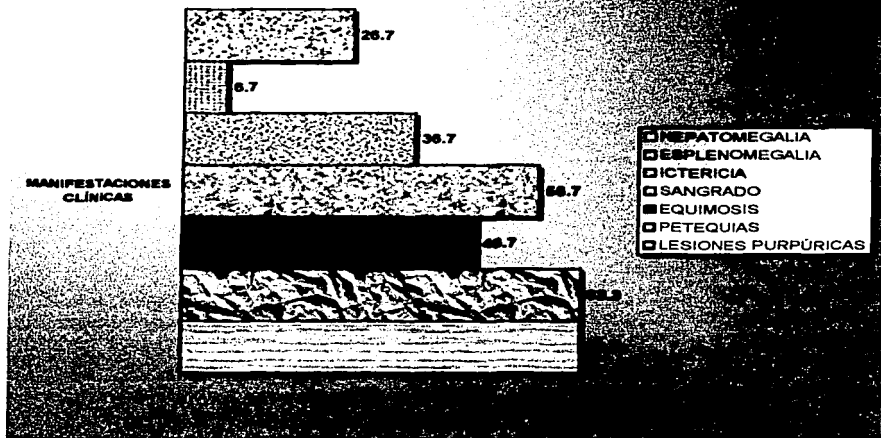
**DISTRIBUCIÓN DE MANIFESTACIONES
HEMATOLÓGICAS POR SEXO**



GRÁFICA 3. TBC: trombocitopenia, AH: anemia hemolítica, TBC + AH: trombocitopenia y Anemia hemolítica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LEG HEMATO



GRÁFICA 4. Lesiones purpúricas y petequias (63.3%), hemorragia (56.7%), equimosis (46.7%).

TITULO
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 2.

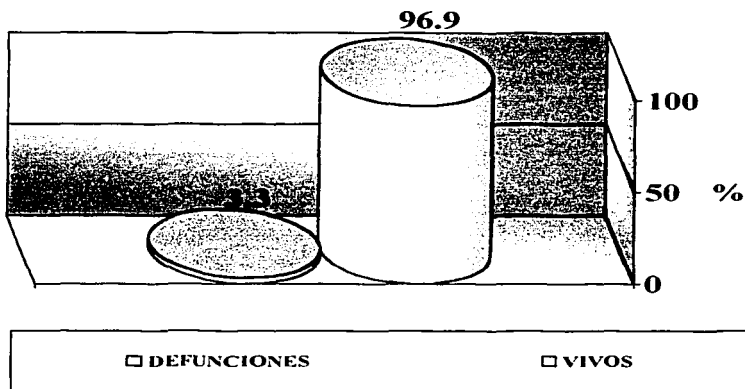
SITIOS MÁS FRECUENTES DE SANGRADO

TIPO DE SANGRADO	#	%
EPISTAXIS	16	94.1
A) GINGIVORRAGIA	2	12.5
B) STV*	1	6.25
GINGIVORRAGIA	1	5.88
A) MELENA		

* STV: Sangrado transvaginal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MORTALIDAD



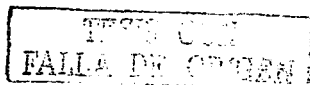
GRAFICA 5. Porcentaje de defunciones con LEG hematológico

TBSIG CON
FALLA EN EL
SISTEMA DE DEFUNCIONES

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Klippel, John H, Lockshin, Michael. *Systemic Lupus Erythematosus*. Annals of Internal Medicine 1995; 122: 940-950
- 2.- Novales, C.X.: *Medicina Interna*. Ed. Mc Graw-Hill. México. 2000, 245-248pp.
- 3.- Grennan, David M.: Manual de reumatología. Ed. Nueva Editorial Interamericana, México; 1987. 80-135 pp
- 4.- Stanford, T.: Guía práctica del Lupus eritematoso. Ed. Mc Graw-Hill. México. 4ª ed; 1985. 1151-1163pp.
- 5.- Klippel J.H.: *Rheumatology*. Ed. Mosby. EUA; 1995. 700-816pp.
- 6.- Harvey M.D. Lupus Eritematoso Generalizado. Asociación Americana de LEG, 2000
- 7.- Stephen A.D., Lupus Eritematoso Generalizado, Asociación Americana de LEG. 2001
- 8.- Moskowitz, Roland: *Clinical Rheumatology*. Ed. Saunder, Philadelphia. 1999; 236-245 pp
- 9.- William, N, Kelly: *Texbook of rheumatology*. Ed Saunder. México. 2ª ed.; 1985. 471-481pp.
- 10.- Daniel Dubois : *Lupus Eritematosus*. Ed Lippincott Williams y Wilkins. 6ta edición; 2002. 793-811pp.
- 11.- Styliani I, Kokori, MD; Autoimmune Hemolytic Anemia in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med*. 2000; 108: 198-204.
- 12.- Zev Sthoeger, Dalia S.. The role of anticardiolipin autoantibodies in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol* 1993; 20:2058-2061



- 13.- Marilu Mestanza, Rafael Ariza, Mario H, Cardiel, Thrombocytopenic Purpura as Initial Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus, *J. Rheumatol* 1997; 24:867-70.
- 14.- Haflbrand, A.V., *Hematología Básica*, Ed. Limusa, México, 1991: 243-263pp.
- 15.- SJ Machin, Platelets and antiphospholipid antibodies, *Lupus* 1996;5:386-387
- 16.- Masataka Kuwana, Yuka Okazaki, etal, Autoantibody to c-Mpl (Thrombopoietin Receptor) in Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:2148-2159
- 17.- Christopher arnal, Jean Charles, Jean Leone, Treatment of Severe Immune Thrombocytopenia Associated with Systemic Lupus Erythematosus:59 Cases, *J. Rheumatol* 2002;29:75-83
- 18.- De la Vega, L.C: *Un paso hacia el método Científico*. Ed. IPN. México. 2ª ed; 1997, 227-232pp.

