

11255

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

**PREVALENCIA DE ALTERACIONES HEPATICAS EN PACIENTES CON LUPUS  
ERITEMATOSO SISTEMICO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA LA  
**DRA. DIANA LETICIA CORONEL MARTÍNEZ.**

Dirigida por:

Dra. María del Rocío Maldonado Velázquez.

Jefe de Servicio

Departamento de Reumatología Pediátrica.

Dr. Roberto Carreño Manjarrez.

Jefe de Servicio

Departamento de Reumatología Pediátrica.

México, D.F.

2004.



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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

## PREVALENCIA DE ALTERACIONES HEPATICAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.



TESIS

SUBDIRECCION DE  
ENSEÑANZA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

2004

PRESENTA LA  
**DRA. DIANA LETICIA CORONEL MARTÍNEZ.**

Dirigida por:

Dra. María del Rocío Maldonado Velázquez.

Jefe de Servicio

Departamento de Reumatología Pediátrica.

Dr. Roberto Carreño Manjarrez.

Jefe de Servicio

Departamento de Reumatología Pediátrica.

México, D.F.

2004.

SUBDIRECCION DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, quien me ha dado la guía y la fuerza necesarias para llevar a cabo los proyectos de mi vida.

A mi Madre, la persona que más quiero en este mundo; quien me ha dedicado su amor y sus cuidados, y me ha dado el mejor regalo: su corazón y su fortaleza.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez, donde aprendí a ser pediatra, no solo en el área del conocimiento, sino también del alma.

A los Doctores Gamboa, Rocío Maldonado y Roberto Carreño, mis maestros, quienes me han compartido no solo sus conocimientos, sino también su amistad.

A Javier Garrido Mascott, que ha estado a mi lado a lo largo de este camino dándome su apoyo y su cariño.

A mis amigos Adriana Díaz y Lauro Vega, quienes terminan hoy día este ciclo conmigo, y con quienes los lazos del compañerismo se convirtieron en lazos entrañables de amistad.

A todos gracias por estar a mi lado.

## ÍNDICE

<b>Introducción</b>	<b>3</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>6</b>
<b>Justificación</b>	<b>7</b>
<b>Objetivos</b>	<b>8</b>
<b>Material y Métodos</b>	<b>9</b>
<b>Análisis Estadístico</b>	<b>13</b>
<b>Resultados</b>	<b>14</b>
<b>Discusión</b>	<b>28</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>29</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>30</b>
<b>ANEXOS</b>	
<b>Hoja de recolección de datos</b>	<b>33</b>

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por inflamación generalizada de la vasculatura y el tejido conectivo (1), su diagnóstico se basa en tres características principales: episódica, multisistémica, y presencia de anticuerpos antinucleares (principalmente aquellos dirigidos contra DNA de doble cadena). Los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología, revisados en el año de 1982, siguen siendo los más utilizados e incluyen: eritema malar, lupus discoide, fotosensibilidad, úlceras mucocutáneas orales o nasales, artritis no erosiva, nefritis (proteinuria > 0.5g/dl, cilindruria), encefalopatía (convulsiones, psicosis), pleuritis o pericarditis, citopenia, inmunoserología positiva (anticuerpos anti DNA de doble cadena, anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm, presencia de células LE o bien VDRL falsamente positivo) y anticuerpos antinucleares positivos (1,2).

En el año de 1973, la prevalencia de lupus eritematoso sistémico fue de 12 a 50 por cien mil habitantes y la incidencia de 7.6 a 20 por cien mil habitantes por año en adultos (2). Los datos epidemiológicos en niños son pocos, pero la incidencia media anual en la población pediátrica canadiense en el año de 1996 fue de 0.36 por cien mil habitantes y 0.37 a 0.9 por cien mil habitantes en el año de 1994 en Finlandia (3,4). Hasta en el 15% de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, el comienzo de la enfermedad es durante la edad pediátrica (5).

A excepción del lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos, la etiología de la enfermedad es desconocida, pero existen varios factores que pueden actuar independientemente y condicionar el inicio de la enfermedad como son: alteraciones inmunológicas, desequilibrio hormonal y factores ambientales (1).

Los signos y síntomas de lupus eritematoso sistémico son el reflejo de los órganos y sistemas afectados e incluyen síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, fatiga), signos cutáneos, musculoesqueléticos, vasculares, cardíacos (pericarditis, miocarditis y endocarditis de Libman Sacks), pulmonares (pleuritis, neumonitis basal, atelectasia y hemorragia), gastrointestinales, hepáticos, neurológicos, oculares y renales (6).

En el presente trabajo nos enfocaremos en la afección hepática, esta incluye: hepatomegalia, ictericia, esteatosis y hepatitis granulomatosa.

La hepatomegalia puede presentarse hasta en dos terceras partes de los niños con lupus eritematoso sistémico (7), habitualmente es leve, y en ocasiones es secundaria a esteatosis lo cual se asocia con la terapia esteroidea (8).

La ictericia es rara y debe excluirse siempre la posibilidad de anemia hemolítica. La hepatitis granulomatosa es poco frecuente (9).

Mackay y colaboradores usaron por primera vez el término "lupus hepático" en el año de 1959 cuando compararon las lesiones hepáticas en 14 pacientes con "hepatitis lupoide", estos investigadores concluyeron que la hepatitis lupoide y las alteraciones hepáticas de lupus eritematoso sistémico son diferentes, aunque pueden tener mecanismos fisiopatológicos similares, por lo que el término de hepatitis lupoide es controvertido, y no se acepta que sea de utilidad general (10-12).

Actualmente la hepatitis lúpica considera un subgrupo de pacientes con hepatitis crónica activa, quienes tienen hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos, incluyendo anticuerpos antinucleares, antimitocondriales y antimúsculo liso (70%), pero no anti DNA de doble cadena. Es rara en los niños y no debe confundirse con las alteraciones hepáticas en lupus eritematoso sistémico (11).

Otra diferencia importante es entre hepatitis autoinmune y hepatitis asociada a lupus eritematoso sistémico, ya que aunque ambas tienen características de patología autoinmune, la diferencia real se basa en los hallazgos histopatológicos (13, 14).

Harvey y colaboradores reportaron hepatomegalia en el 35% de su serie pero sin datos de alteración hepática (15,16).

Es común encontrar alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, pero habitualmente la morfología hepática presenta alteraciones mínimas. En el año de 1992, Matsumoto revisó el registro japonés de 1468 casos de lupus eritematoso sistémico en autopsias, el rango de edad fue de 1 a 84 años, las alteraciones hepáticas en orden de frecuencia fueron: esteatosis, congestión hepática, hepatitis crónica y cirrosis (17).

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen un 25 a 50% de posibilidades de presentar alteraciones en pruebas de función hepática en algún momento de la enfermedad, a este respecto Runyon y colaboradores revisaron doscientos pacientes con criterios de lupus eritematoso sistémico, 21% de los casos presentaron elevación de enzimas hepáticas en algún punto de la enfermedad, y el 20% la presentó durante la exacerbación de la enfermedad, los incrementos de transaminasa glutámico oxalacética y fosfatasa alcalina fueron menores de cuatro veces los límites superiores, el 25 % de los pacientes con anomalías enzimáticas presentaron ictericia.(18)

Se ha reportado ascitis hasta en el 11% de los pacientes en algún momento de la enfermedad, en ausencia de enfermedad hepática o secundaria a otras condiciones, la patogénesis de la ascitis parece ser inflamación peritoneal exudativa (19).

Es importante considerar que la infección por virus de la hepatitis C y el lupus eritematoso sistémico, comparten muchas características clínicas, biológicas e inmunológicas, y puede haber confusión con respecto a los signos clínicos e inmunológicos; con respecto a esto Perlemuter y colaboradores evaluaron 42 pacientes con lupus eritematoso, para búsqueda de infección por hepatitis C, en este estudio la infección por hepatitis C mostró un índice menor de actividad: 7 de 19 pacientes con anticuerpos RNA de virus de hepatitis C, tuvieron niveles normales de transaminasa glutámico pirúvica, cuatro pacientes tuvieron anticuerpos RNA de hepatitis C indetectables. Los resultados falsos positivos pueden ocurrir más frecuentemente en pacientes con enfermedad autoinmune. Con respecto al manejo, debido al involucro multivisceral de lupus eritematoso sistémico, la terapia esteroidea fue usada en todos los pacientes infectados por virus de la hepatitis C en este estudio. Hay controversia sobre el efecto de la terapia esteroidea porque se piensa que puede incrementar los niveles de transaminasa glutámico pirúvica y la replicación de virus de la hepatitis C condicionando necrosis hepática. Las dosis elevadas de corticosteroides que recibieron los pacientes de este estudio no parecen alterar el curso de la hepatitis C crónica, sin embargo no contaron con carga viral antes y después de la administración de los esteroides para asegurar este hecho (20-22).

La afección hepática es relativamente frecuente en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, pero esta ha sido poco estudiada sobre todo en niños, por esta razón es importante evaluar apropiadamente la función hepática en estos pacientes, con la finalidad de darles un tratamiento adecuado considerando todas las variantes de la enfermedad y las condiciones asociadas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las principales alteraciones hepáticas en los pacientes pediátricos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"?

## JUSTIFICACION

En el año de 1973 la prevalencia de lupus eritematoso sistémico en la edad adulta era de 15 a 50 habitantes por 100 000, y la incidencia media anual en países europeos y en Canadá era de 0.3 a 0.9 por 100 000 habitantes en el año de 1994, esto nos habla de que la enfermedad es relativamente frecuente, y considerando que de estos pacientes el 15% presentan la enfermedad por primera vez en la edad pediátrica es fundamental conocer a fondo todas las alteraciones y manifestaciones clínicas de la enfermedad para un adecuado diagnóstico y tratamiento. Los órganos y sistemas afectados por la enfermedad más estudiados hasta el momento incluyen el sistema nervioso central, el riñón y el sistema hematológico; la afección hepática asociada a lupus eritematoso sistémico ha sido poco estudiada tanto en poblaciones adultas como pediátricas, por lo cual es muy importante identificar sus características con la finalidad de realizar un abordaje apropiado de dicha afección y así orientar adecuadamente el tratamiento de la enfermedad partiendo del hecho de que como su nombre lo dice, es una enfermedad de tipo sistémico.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Obtener la prevalencia de alteraciones hepáticas en la población pediátrica con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

1. Identificar las principales alteraciones hepáticas asociadas a lupus eritematoso sistémico en la población pediátrica de nuestra institución.
2. Determinar el tiempo que transcurre entre el inicio de la enfermedad y la aparición de la afección hepática.
3. Describir la posible relación entre las dosis de los distintos fármacos empleados en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y la presentación de alteraciones hepáticas.
4. En el caso de los pacientes con biopsia hepática, describir el hallazgo histopatológico más frecuente.
5. Calcular la posible relación entre el índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) y la presencia de alteraciones hepáticas.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal.

El universo a estudiar fueron los pacientes pediátricos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que acudieron a la clínica de enfermedades por daño inmunológico en el año del 2003, la cual fue obtenida mediante la revisión de los registros de los pacientes de la clínica de enfermedades por daño inmunológico, siendo esta de 115 pacientes.

La muestra a estudiar fueron todos aquellos pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y alteraciones hepáticas registradas en el expediente clínico, que acudieron a esta institución en el año de 2003, siendo un total de 56 pacientes.

### **Criterios de inclusión:**

Se incluyeron todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en base a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (solamente fueron incluidos aquellos pacientes que cumplieron por lo menos con cuatro criterios), que acudieron a la clínica de enfermedades por daño inmunológico en el año de 2003.

Todos los pacientes tuvieron asentados en el expediente los criterios diagnósticos (cuatro o más), y este fue confirmado por un reumatólogo pediatra.

### **Criterios de no inclusión:**

#### **No se incluyeron:**

Aquellos pacientes con los siguientes diagnósticos: lupus incompleto, sobreposición o enfermedad mixta del tejido conectivo.

### **Criterios de exclusión:**

#### **Fueron excluidos:**

Aquellos pacientes que abandonaron el seguimiento clínico en el transcurso del año.

Los pacientes que no contaron con expediente clínico completo.

### **Variables.**

Edad: Consignada en meses y años.

Género: Femenino y masculino.

Edad al momento del diagnóstico: Consignada en meses y años.

Tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico y la aparición de la primera alteración hepática:  
Consignado en años, meses y días.

Dosis de los siguientes medicamentos en el momento de la aparición de las alteraciones hepáticas.

- a) Azatioprina
- b) Prednisona
- c) Metilprednisolona
- d) Ciclofosfamida
- e) Cloroquina
- f) Hidroxicloroquina
- g) Otros

Rango de dosis de los medicamentos ya enunciados desde el inicio de las alteraciones hepáticas hasta el momento de la investigación.

Presencia de manifestaciones clínicas de afección hepática

- a) hepatomegalia: se define como borde hepático palpable más de 3 cm en el recién nacido, más de dos centímetros hasta el segundo año de vida, más de un cm hasta el sexto año de vida, y palpable después del sexto año de vida.
- b) Ictericia
- c) Síndrome de Hipertensión Portal: Ascitis, red venosa colateral abdominal y sangrado de tubo digestivo.
- d) Otros.

Alteraciones de laboratorio

Transaminasa glutámico oxalacética: se consideran valores normales los niveles menores a 40 UI/L

Transaminasa glutámico pirúvica: se consideran valores normales los niveles menores a 30 UI/L

Deshidrogenasa láctica: se consideran normales los valores menores a 400 UI/L

Fosfatasa alcalina: se consideran normales los niveles menores a 141 UI/L

Bilirrubina directa: niveles menores a 0.30 mg/dl.

Bilirrubina indirecta: niveles inferiores a 0.70 mg/dl

Serología para hepatitis A: definidos como positivo o negativo.

Serología para hepatitis B: definidos como positivo o negativo.

Serología para hepatitis C: definidos como positivo o negativo.

Otras serología virales (citomegalovirus, epstein barr)

#### Exámenes inumológicos

- a) Anticuerpos antinucleares (valor de corte 1:80 en el laboratorio de inmunorreumatología de nuestro hospital)
- b) Anticuerpos anti DNA (dependerá de la referencia del laboratorio)
- c) C3 (dependiendo de la edad del paciente)
- d) C4 (dependiendo de la edad del paciente)
- e) Anti Ro, Anti La, Anti Sm, definidos como positivos alto, moderado, y negativo, dependiendo de los valores del laboratorio de referencia.
- f) Anticuerpos antimicrosomales (definidos como positivo o negativo dependiendo del laboratorio de referencia).
- g) Anticuerpos antimitocondriales (definidos como positivo o negativo dependiendo del laboratorio de referencia).
- h) Anticuerpos antimúsculo liso (definidos como positivo o negativo dependiendo del laboratorio de referencia).
- i) Anti LKM (definidos como positivo o negativo dependiendo del laboratorio de referencia).

#### Reporte de biopsia hepática

Tipo de lesión:

- I. Arteritis Hepática
- II. Lesiones histopatológicas asociadas con enfermedades del tejido conectivo
  - a) Cirrosis biliar primaria
  - b) Hiperplasia nodular regenerativa
  - c) Hepatitis autoinmune
- III. Otras alteraciones hepáticas
  - a) Esteatosis
  - b) Congestión hepática
  - c) Hepatitis reactiva inespecífica
  - d) Hepatitis C
  - e) Cirrosis hepática
  - f) Hepatitis inducida por medicamentos
  - g) Colangitis

Otros órganos afectados:

- a) Sistema nervioso central: que incluye crisis convulsivas, síndrome orgánico cerebral, cefalea, afección de pares craneales y otros.
- b) Piel y mucosas: eritema malar, fotosensibilidad, lupus discoide, úlceras orales o nasales.
- c) Pulmón: derrame pleural, hemorragia pulmonar, neumonitis intersticial.
- d) Corazón: endocarditis de Libman-Sacks, derrame pericárdico, miocardiopatía.
- e) Nefropatía lúpica: será clasificada de acuerdo a la OMS.
- f) Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia y otros.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

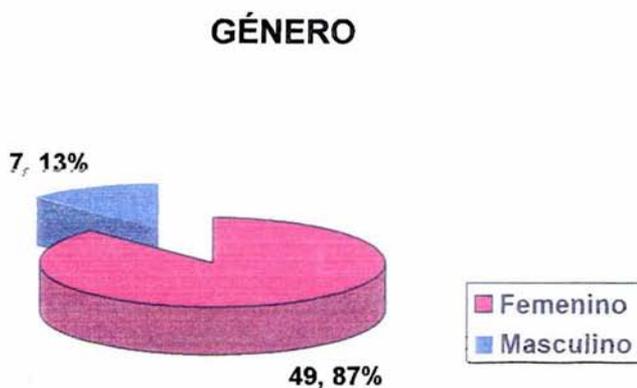
Se utilizaron medidas de tendencia central para las variables continuas, y porcentajes para las variables discontinuas. Se empleará regresión lineal simple para buscar correlación entre variables por medio del programa estadístico SPSS 11.0.

## RESULTADOS

La población total estudiada fue de 115 pacientes, dos pacientes fueron excluidos debido a que los expedientes estuvieron incompletos.

Del total de 113 pacientes estudiados, 56 tuvieron alteraciones hepáticas con un prevalencia de 49.55%.

De los 56 pacientes con alteraciones hepáticas 7 fueron del género masculino y 49 del género femenino (Gráfico 1), la edad promedio al momento de la presentación de alteraciones hepáticas fue de 10.9 años en el género femenino y de 11.3 años en el masculino (Gráfico 2).



**GRÁFICO 1**

## DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y GÉNERO

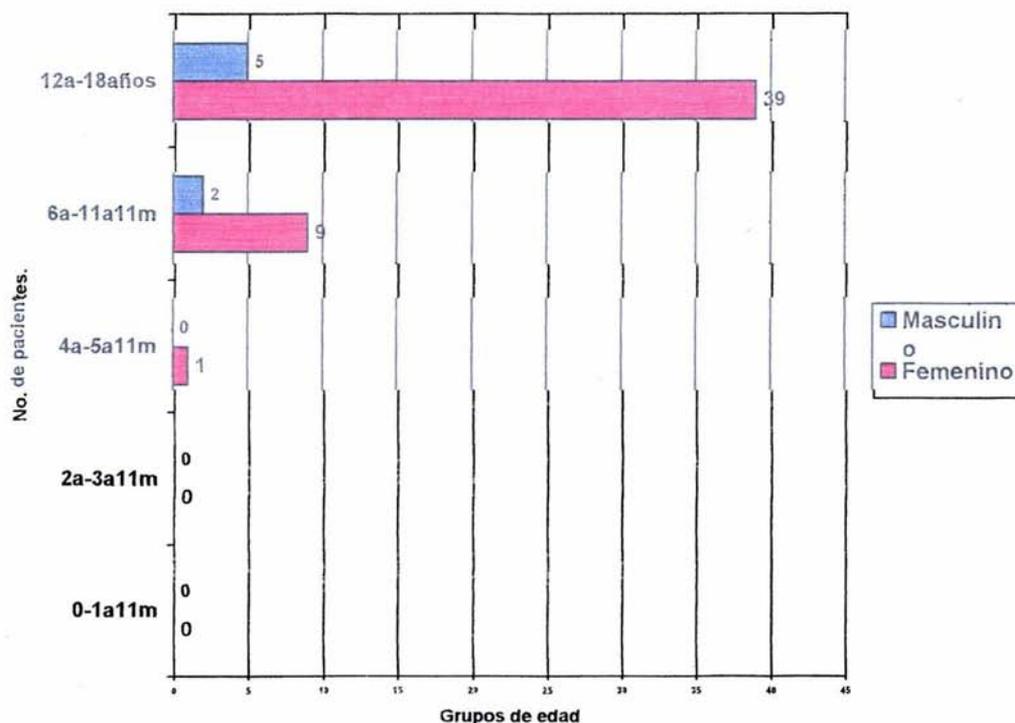


GRÁFICO 2

La manifestación clínica más frecuente fue la transaminasemia aislada que se presentó en 30 pacientes (53.6%), seguida por transaminasemia con hepatomegalia la cual se observó en 5 pacientes (8.9%), y elevación de deshidrogenasa láctica de forma aislada la cual también se observó en 5 pacientes (8.9%), estos resultados se ejemplifican en la tabla 1.

**TABLA 1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ALTERACIÓN HEPÁTICA MÁS FRECUENTES.**

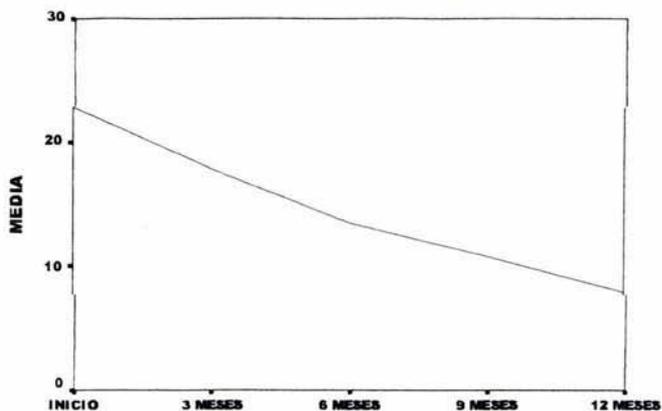
<b>TIPO DE MANIFESTACIÓN CLÍNICA</b>	<b>No. DE PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Transaminasemia	30	53.6
Transaminasemia con hepatomegalia	5	8.9
Elevación de deshidrogenasa láctica	5	8.9
Transaminasemia con ictericia e hiperbilirrubinemia	4	7.1
Transaminasemia con hepatomegalia con ictericia	4	7.1
Hepatomegalia	2	3.6
Elevación de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina	2	3.6
Hepatomegalia, ictericia, acolia, coluria	1	1.8
Elevación de fosfatasa alcalina	1	1.8
Hepatomegalia con elevación de deshidrogenasa láctica	1	1.8
Hepatomegalia, ictericia, ascitis y transaminasemia	1	1.8
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

Con respecto al tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la aparición de la primera alteración hepática, el tiempo promedio de aparición fue de 5.05 meses +/- 13.7, con un mínimo de cero y un máximo de 96 meses.

Los parámetros de laboratorio evaluados fueron: hemoglobina, leucocitos, linfocitos totales, plaquetas, velocidad de sedimentación globular, índice de reticulocitos, bilirrubina directa e indirecta, transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, albúmina, globulina, glucosa, tiempo de protrombina y tromboplastina parcial, al momento de la aparición de alteraciones hepáticas; y a los tres, seis, nueve y 12 meses de la aparición de las mismas, los promedios de los valores de pruebas de funcionamiento hepático y de la velocidad de sedimentación globular a través de los meses de seguimiento se representan en los gráficos 3 al 11.

## VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR

### PROMEDIOS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO

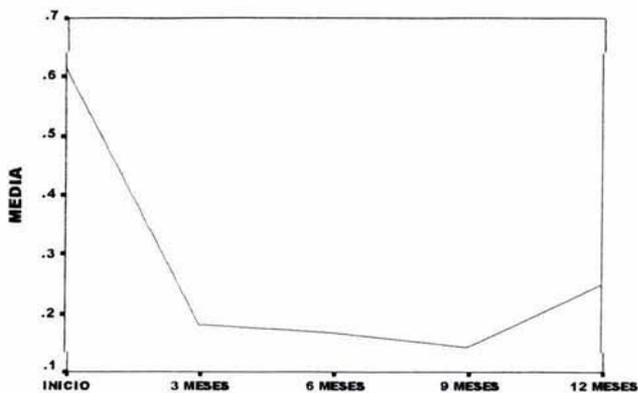


VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR

GRÁFICO 3

## BILIRRUBINA DIRECTA

### PROMEDIOS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO



BILIRRUBINA DIRECTA

GRÁFICO 4

## BILIRRUBINA INDIRECTA

### PROMEDIOS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO

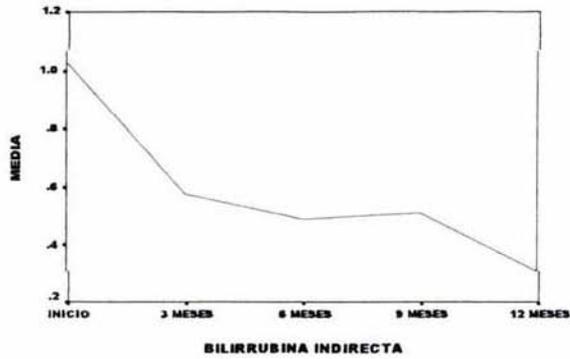


GRÁFICO 5

## TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA

### PROMEDIOS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO

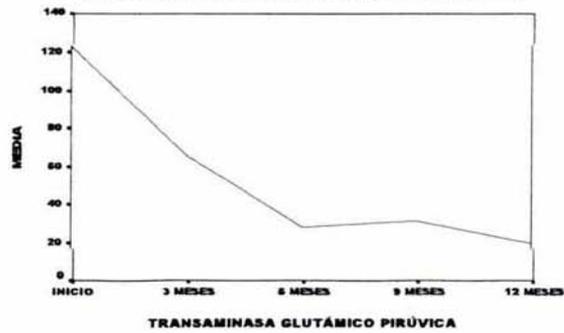


GRÁFICO 6

## FOSFATASA ALCALINA

### PROMEDIOS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO

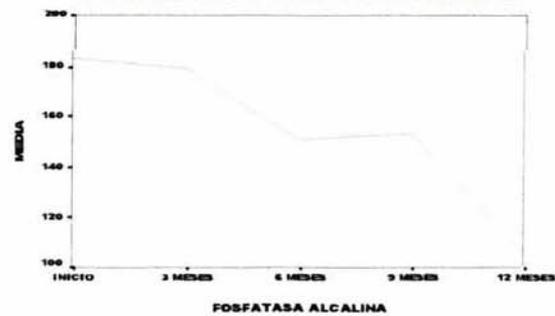


GRÁFICO 7

## DESHIDROGENASA LÁCTICA

PROMEDIOS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO

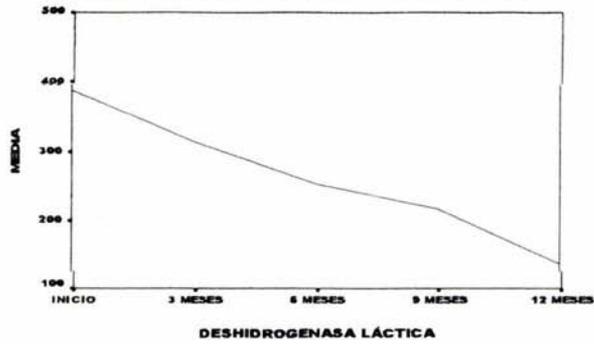


GRÁFICO 8

## GLUCOSA

PROMEDIOS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO

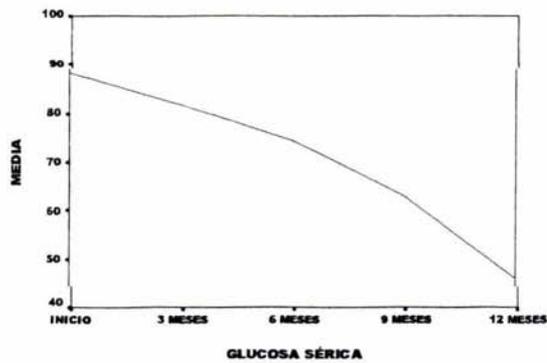


GRÁFICO 9

## TIEMPO DE PROTROMBINA

PROMEDIOS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO

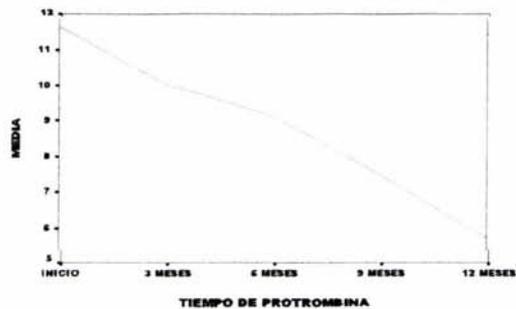


GRÁFICO 10

### TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL

#### PROMEDIOS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO

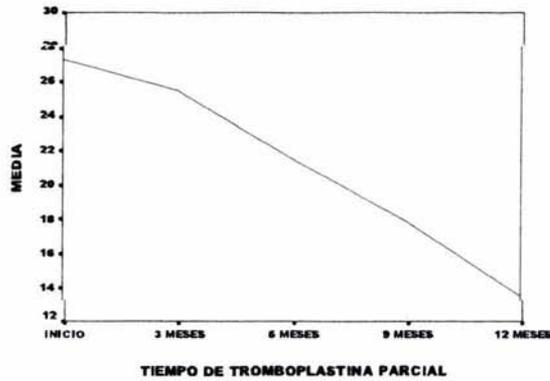


GRÁFICO 11

Exámenes inmunológicos.- Se evaluaron los anticuerpos antinucleares, los cuales en el momento de aparición de alteraciones hepáticas tuvieron valores promedio de 1:1439 +/- 2106.32, de anticuerpos anti DNA fueron de 1015.09 UWHO/ml +/- 3947.5314, de fracción C3 del complemento fueron de 21.37 +/- 47.12 mg/dl y de fracción C4 de complemento fueron de 14.27 +/- 7.51 mg/dl, la progresión de la media a través del tiempo se muestra en los gráficos 12 al 15. En algunos pacientes se realizaron determinaciones de anticuerpos Anti Ro (20 pacientes), Anti La (21 pacientes) y Anti Sm (21 pacientes) al inicio de las alteraciones hepáticas, estos resultados se reportan en el gráfico 16,

### ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

#### PROMEDIOS A TRAVÉS DEL SEGUIMIENTO

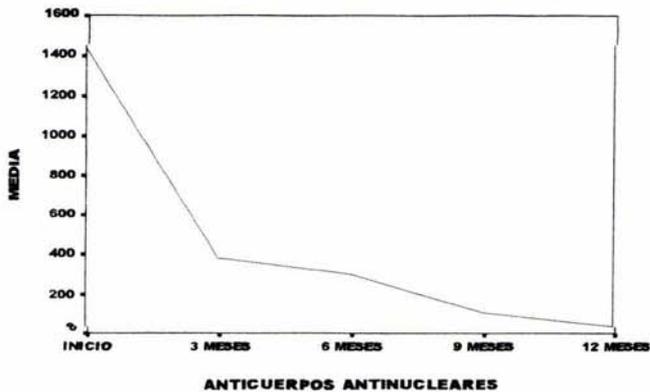


GRÁFICO 12

### ANTICUERPOS ANTI-DNA

PROMEDIOS A TRAVÉS DEL TIEMPO DE SEGUIMIENTO

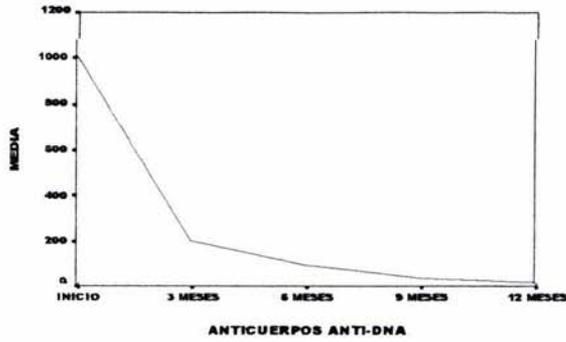


GRÁFICO 13

### FRACCIÓN C3 DEL COMPLEMENTO

PROMEDIOS A TRAVÉS DEL TIEMPO DE SEGUIMIENTO

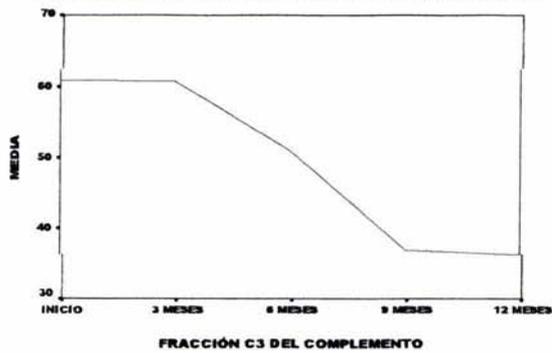


GRÁFICO 14

### FRACCIÓN C4 DEL COMPLEMENTO

PROMEDIOS A TRAVÉS DEL TIEMPO DE SEGUIMIENTO

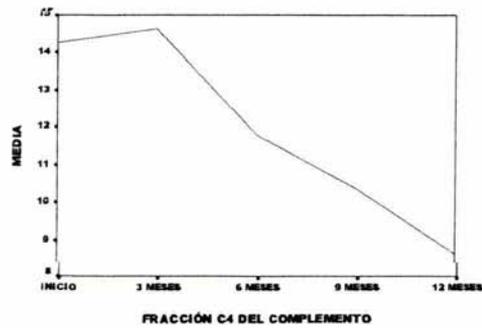
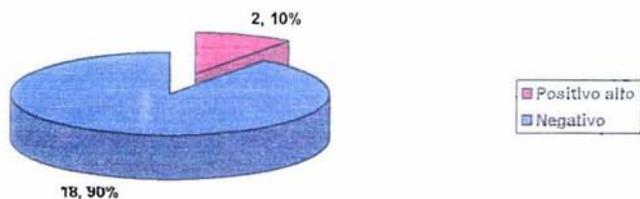


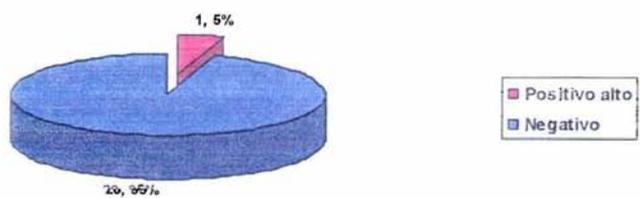
GRÁFICO 15

# GRÁFICO 16. RESULTADOS DE ANTICUERPOS ANTI-RO, ANTI-LA Y ANTI-Sm

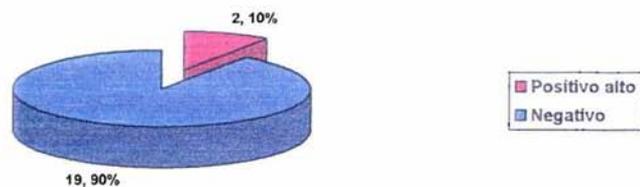
## ANTICUERPOS ANTI-RO



## ANTICUERPOS ANTI-LA

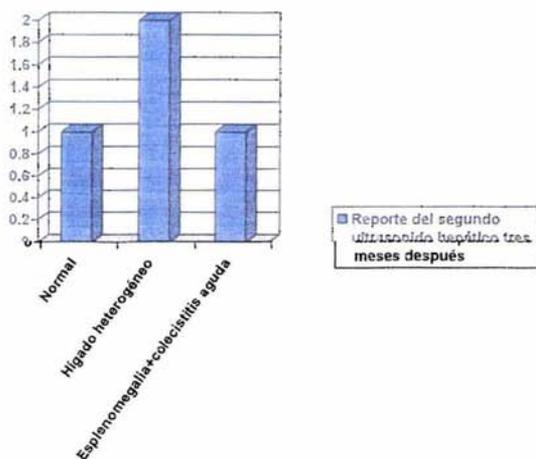
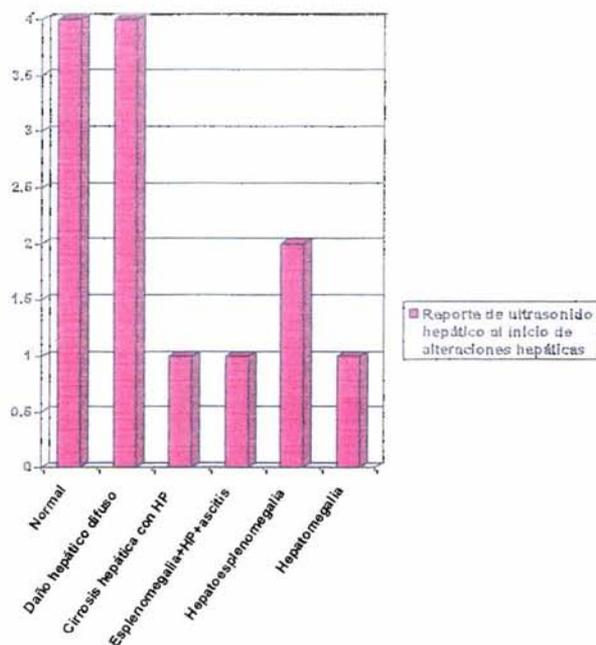


## ANTICUERPOS ANTI-Sm



Exámenes de gabinete.- Se realizó ultrasonido hepático en 13 pacientes al inicio de las alteraciones y en cuatro pacientes tres meses después (gráfico 17); se realizó tomografía computada en 3 al inicio de las alteraciones hepáticas (pacientes diferentes a los 13 pacientes en quienes se realizó ultrasonido al inicio de alteraciones hepáticas), los reportes fueron normal, hepatomegalia y hepatoesplenomegalia.

**GRÁFICO 17. RESULTADOS DE ULTRASONIDO HEPÁTICO**



Serologías virales.- Al inicio de las alteraciones hepáticas se realizaron serologías para Hepatitis A (46 pacientes), hepatitis B (46 pacientes), hepatitis C (46 pacientes), Citomegalovirus (19 pacientes) y Virus de Epstein Barr (18 pacientes), los resultados se reportan en la tabla 2.

**TABLA 2. RESULTADO DE SEROLOGÍAS VIRALES.**

SEROLOGÍAS VIRALES	POSITIVO	NEGATIVO
HEPATITIS A	1	45
HEPATITIS B	1	45
HEPATITIS C	0	46
CITOMEGALOVIRUS	19	0
EPSTEIN BARR	18	0

Serologías especiales asociadas a daño hepático.- Se realizaron anticuerpos anti-LKM, antimicrosomales, antimúsculo liso y antimitocondriales al inicio de alteraciones hepáticas (tabla 3.)

**TABLA 3. RESULTADOS DE SEROLOGÍAS ESPECIALES ASOCIADAS A ALTERACIONES HEPÁTICAS.**

ANTICUERPOS	NÚMERO DE PACIENTES	POSITIVO	NEGATIVO
Anti-LKM	26	0	26
Antimicrosomales	27	2	25
Antimúsculo liso	26	7	19
Antimitocondriales	25	2	23

Tratamiento.- Los fármacos empleados en el tratamiento para lupus eritematoso sistémico en nuestros pacientes fueron azatioprina, prednisona, metilprednisolona, ciclofosfamida, cloroquina, hidroxiclороquina, además del uso de protector solar (todos emplearon factor de protección solar 30 o más). El promedio de las dosis y el intervalo de las mismas durante el seguimiento se presentan en la tabla 4 para cada medicamento.

**TABLA 4. DOSIS DE FARMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO AL INICIO DE LAS ALTERACIONES HEPÁTICAS.**

FÁRMACO	V.A.	PROMEDIO DE DOSIS AL INICIO DE ALTERACIONES HEPÁTICAS	INTERVALO DE DOSIS DURANTE EL AÑO DE SEGUIMIENTO
AZA.	ORAL	1.35 +/- 0.76 mgkgdía	1.00-2.5 mgkgdía
PDN	ORAL	49.94 +/- 18.93 mgdía	5.00-60.00 mgdía
MPS	IV	30 mgkgdo. D.A. 79.28 +/-105.86 mgkgdo. No. de pulsos de MPS 2.64+/-3.52	30 mgkgdo
CFM	IV	245.53 +/-348.67mgm2scdosis. D.A. 2141.96 +/- 3967.76 mgm2scdosis. No. de pulsos de CFM 2.89 +/- 5.28	500.00 – 750.00 mgm2scdo
CLQ	ORAL	2.81 +/- 2.07 mgkgdía	3.50-4.80 mgkgdía
HCLQ	ORAL	2.00 +/- 2.78 mgkgdía	5.00-5.90 mgkgdía

V.A. Vía de administración, AZA azatioprina, PDN prednisona, MPS metilprednisolona, CFM ciclofosfamida, CLQ cloroquina, HCLQ hidroxiclороquina, I.V. intravenoso, D.A. dosis acumulada, mg=milligramos, kg=kilogramos, do=dosis.

Se buscó correlacionar por medio de regresiones lineales simples las dosis de los distintos fármacos con los valores de transaminasa glutámico oxalacética y glutámico pirúvica, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina a los 3, 6, 9 y 12 meses del tratamiento.

Se encontraron correlaciones parciales positivas entre las dosis de cloroquina a los 3 meses con los valores de transaminasa glutámica oxalacética, así como entre los niveles de transaminasa glutámico pirúvica, azatioprina y cloroquina.

A los seis meses de tratamiento se encontró correlación positiva con una  $p < 0.05$  entre los niveles de transaminasa glutámico pirúvica, oxalacética y deshidrogenasa láctica con las dosis de de prednisona en mg/día., de igual manera hubo correlación entre las dosis de azatioprina y elevación de fosfatasa alcalina, y entre deshidrogenasa láctica e hidroxiclороquina

A los nueve meses de tratamiento hubo correlación positiva entre las dosis de hidroxicloroquina y cloroquina con los niveles séricos de deshidrogenasa láctica.

A los doce meses de tratamiento encontramos correlación positiva entre las dosis de prednisona y los niveles séricos de transaminasa glutámico pirúvica, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina.

Con respecto a las dosis acumuladas de pulsos de ciclofosfamida, se encontró correlación negativa con los niveles séricos de transaminasa glutámico pirúvica, transaminasa glutámico oxalacética y fosfatasa alcalina a los doce meses del seguimiento, no hubo correlación con los niveles de deshidrogenasa láctica.

No se observó correlación positiva entre las dosis acumuladas de metilprednisolona y los niveles de transaminasa glutámico pirúvica, transaminasa glutámico oxalacética y fosfatasa alcalina, se observó correlación ligeramente negativa con los niveles de deshidrogenasa láctica (gráfico 30).

No hubo correlación entre los niveles de enzimas hepáticas en el momento de la aparición de las alteraciones con el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Activity Index).

BIOPSIA.- Se realizó en 8 pacientes, 7 fueron del género femenino y uno fue masculino, las edades al momento de la aparición de las alteraciones hepáticas fueron 7 años, 9 años, 11 años, 11 años 7 meses, 11 años 10 meses, 13 años, 13 años 8 meses y 14 años; en la tabla 5 se presentan sus características clínicas.

Las manifestaciones clínicas y laboratoriales de la enfermedad más frecuentemente asociadas fueron en orden de frecuencia: alteraciones cutáneas (23 pacientes) 41.07%, nefropatía lúpica (14 pacientes) 25.04%, leucocitopenia (13 pacientes) 23.21%, anemia hemolítica (5 pacientes) 8.9%, serositis (1 paciente) 1.78%.

P.	Manifestaciones clínicas	US	Serologías virales	Anticuerpos especiales	Biopsia	Tratamiento	SLEDAI	Alteraciones asociadas
1	HPM, TSM x 9 m	nl	ABC negativas *	LKM, antimicrosom, anti-mi, antimitocond negativos.	HCE GIII/III, sugiere hepatitis C.	AZA 2.5mg/kg/día, PDN 5 mg/24 hrs MPS 30 mg/kg/día (3), CLQ 3.8 mg/kg/día	8	leucolinfopenia
2	HPM, ICTER, TSM x 2 m	Daño difuso	ABC negativas *	LKM, antimicrosom negativos, Anti-mi positivos 1:320, antimitocond Negativos.	HCE GIII/III fibrosis extensa estadio IV/IV, sugiere hepatitis C.	AZA 2.5mg/kg/día, PDN 10 mg/24 hrs MPS 30 mg/kg/día (5)	5	cutáneas
3	HPM, ICTER, TSM x 1 m	Cirrosis con HP	ABC negativas*	LKM, antimitocond negativos, antimicrosom anti-mi positivos	HCE GIII/III 2a. biopsia HCactiva moderada GIII/III	AZA 2.7mg/kg/día PDN 5 mg/24 hrs CLQ 4.5mg/kg/día MPS 30mg/kg/día (6)	4	Nefropatía lúpica clase II
4	HPM, ICTER, ASC, TSM x 2 m	EPN HP, ascitis	ABC negativas, B positiva a los 5 meses PCR cuantitativa para Hep B 33636100 copias	LKM antimicrosom anti-mi, antimitocond negativos	Hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis crónica por hepatitis B (sugestiva)	AZA 2.5 mg/kg/día PDN 7.5mg/24 hrs CLQ 4.3mg/kg/día	22	Anemia hemolítica
5	HPM, TSM x 1 m	Daño difuso	ABC negativas	LKM antimicrosom anti-mi antimitocond negativos	Hepatitis autoinmune	AZA 2.3 mg/kg/día PDN 5 mg /24 hrs HCLQ 5.5mg/kg/día MPS 30mg/kg/día (4)	18	Serofitis cutáneas leucolinfopenia
6	HPM, ICTER, TSM x 1 m	Hepatoesplenomegalia	ABC negativas	LKM antimicrom, anti-mi, antimitocond negativos	HC actividad moderada II/III, pbe etiología autoinmune	AZA 2mg/kg/día PDN 7.5mg/24 hrs HCLQ 3.4mg/kg/día	5	Cutáneas
7	HPM, ICTER, TSM x 2m	No tiene	ABC negativas	LKM, antimitocond negativos, Antimicrosom, anti-mi positivos	HC actividad moderada II/III, fibrosis moderada III/IV, sugiere Hep C	AZA 2.3mg/kg/día PDN 5 mg/día HCLQ 5.6mg/kg/día MPS 30mg/kg/día (5)	8	Anemia hemolítica
8	HPM, TSM x 1m	Daño difuso	ABC negativas	LKM, antimitocond, antimicrosom, anti-mi negativos	Hepatitis granulomatosa compatible con LES	AZA 3mg/kg/día PDN 15 mg/24 hrs HCLQ 5.5 mg/kg/día MPS 30mg/kg/día (6) CFM 750mg/m <sup>2</sup> scdo (17)	18	Nefropatía lúpica clase V, leucolinfopenia.

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON BIOPSIA HEPÁTICA. HPM= hepatomegalia, TSM = transaminasemia, nl = normal, antimicrosom = antimicrosomales, anti-mi = antimitocondrio, antimitocond= antimitocondriales, HCE = hepatitis crónica extensa, G = grado, AZA = azatioprina, PDN = prednisona, MPS = metilprednisolona, entre paréntesis se indica el número de pulsos, CLQ = cicloquina, SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

## DISCUSIÓN

Las alteraciones hepáticas asociadas a lupus eritematoso sistémico han sido poco estudiadas hasta el momento tanto en poblaciones adultas como pediátricas (15). En la presente investigación encontramos una prevalencia de alteraciones hepáticas de 49.55%, similar a la reportada en la literatura, la cual se menciona del 25 al 50% (18).

Con respecto a las manifestaciones clínicas nosotros encontramos que la manifestación más frecuente en nuestros pacientes fue la transaminasemia persistente aislada (30 pacientes) en el 56.3% de los 56 casos, seguida por transaminasemia asociada a hepatomegalia y elevación aislada de deshidrogenasa láctica. En la serie de Runyon y cols., la cual consistió en doscientos pacientes con lupus eritematoso sistémico la alteración más frecuente fue elevación de enzimas hepáticas en el 21% de los casos y en 20% de los casos estas enzimas se elevaron durante la exacerbación de la enfermedad (17, 18). En el presente estudio no encontramos correlación positiva entre las alteraciones en enzimas hepáticas y el índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) (18).

Sabemos que siempre deben descartarse posibles infecciones virales en los pacientes con lupus eritematoso sistémico que presentan datos clínicos de afección hepática, sobre todo infecciones por virus de hepatitis C, ya que este comparte muchas características clínicas, biológicas e inmunológicas con lupus eritematoso sistémico. En el presente trabajo ninguno de los pacientes tuvo serología positiva para hepatitis C, se reportó positiva la serología para hepatitis A y B en un caso. (20-22).

En nuestra serie se realizó biopsia en 8 casos, de ellos el reporte histopatológico más frecuente fue hepatitis crónica extensa o bien activa, en la literatura las alteraciones más frecuentes fueron esteatosis y congestión hepática, situando la hepatitis crónica en tercer lugar (17).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad más frecuentemente asociadas fueron las alteraciones cutáneas seguidas por la nefropatía lúpica (17-19).

Con respecto al tratamiento encontramos correlación positiva entre la terapia esteroidea oral y la elevación de enzimas hepáticas a lo largo del seguimiento, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura, ya que sabemos que azatioprina, prednisona y los fármacos antipalúdicos son potencialmente hepatotóxicos (20-22), de igual manera se encontró correlación negativa con dosis acumulada de pulsos de ciclofosfamida lo cual pudiera correlacionar con un efecto terapéutico en el paciente lúpico con alteración hepática.

## CONCLUSIONES

1. La prevalencia de alteraciones hepáticas en pacientes con lupus eritematoso sistémico es mucho mayor de la que se piensa, en esta serie en particular alcanzó un 49.55%.

2. El abordaje diagnóstico y terapéutico de cualquier paciente con lupus eritematoso sistémico debe incluir de forma intencionada la búsqueda de alteraciones hepáticas y su posible etiología.

3. Encontramos correlaciones positivas entre las dosis de azatioprina, prednisona y antipalúdicos a lo largo del tiempo de seguimiento, con respecto a la elevación de enzimas hepáticas, sobre todo con respecto a prednisona, esto correlaciona con lo descrito en la literatura, ya que sabemos que los esteroides son fármacos hepatotóxicos así como los antipalúdicos, sin embargo no hubo correlación positiva entre la dosis acumulada de metilprednisolona y la elevación de enzimas hepáticas, lo cual pudiera hacer suponer que la metilprednisolona (intravenosa) tiene menos propiedades hepatotóxicas que la prednisona (oral), esto no es de extrañarse puesto que es conocido que metilprednisolona puede tener menos efectos adversos sistémicos que la corticoterapia oral.

4. Con respecto a la dosis acumulada de ciclofosfamida, se observó correlación negativa, lo cual puede sugerir que es eficaz en el tratamiento del daño hepático secundario a lupus eritematoso sistémico.

5. Con respecto a los hallazgos histopatológicos más frecuentes, en esta población se realizaron 8 biopsias, cuyo reporte más frecuente fue hepatitis crónica extensa grado III/III, esto es diferente a lo descrito en la literatura donde la lesión más frecuente es esteatosis, una causa de este hallazgo pudiera ser el tipo de población que étnicamente es diferente a las reportadas en la literatura.

6. Debido a que se trata de un estudio descriptivo solo podemos suponer que la terapia con ciclofosfamida mejora la función hepática, y que el manejo con esteroides orales, se correlaciona positivamente con la elevación de enzimas hepáticas por lo cual debe ser vigilado de forma estrecha.

7. Deberán realizarse estudios prospectivos con la finalidad de determinar parámetros de evaluación de función hepática específicamente en este tipo de pacientes y poder sentar parámetros para realización de biopsia hepática y modificar pautas de tratamiento, ya que los fármacos que empleamos en el manejo de este padecimiento son altamente hepatotóxicos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Petty RE, Cassidy JT. Systemic lupus erythematosus. En: Textbook of pediatric rheumatology. Fourth ed., WB Saunders Company, 2001.
2. Siegel M, Lee ML. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1973;3:1.
3. Malleson PN, Fung MY, Rosenber AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases. Result from the canadian pediatric rheumatology association disease registry. J Rheumatol 1996;23:1981.
4. Pelkonen PM, Jaikano HJ, Lantto RR y col. Incidence of connective tissue diseases in children; a nation wide prospective study in Finland. J Rheumatol 1994;21:2143.
5. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PH y col. Systemic lupus erythematosus, a review of the literature and clinical analysis of 138 cases. Medicine (Baltimore) 1954;33:291.
6. Meislin AG, Rothfield NF. Systemic lupus erythematosus in childhood. Analysis of 42 cases with comparative data in 200 adult cases followed concurrently. Pediatrics 1968;42:37.
7. Walravens PA, Chase HP. The prognosis of childhood systemic lupus erythematosus. Am J Dis Child 1976;130:929.
8. Gibson T, Myers AR. Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1981;8:752.
9. Estes D, Christina CL: The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. Medicine (Baltimore) 1971;50:85.
10. Mackay IR, Taft Li, Cowling DC. Lupoid hepatitis. Lancet 1956;2:1323.
11. Hall S, Czaja AJ, Kaufman DK, y col. How lupoid is lupoid hepatitis? J Rheumatol 1986;13:95.
12. Youssef W, Tavill A. Connective tissue diseases and the liver. J Clin Gastroenterol 2002;35(4):345-349.
13. Kofman S, Jonhnsn GC, Zimmerman HJ. Apparente hepatic dysfunction in lupus erythematosus. Arch Intern Med 1955;95:669-76.
14. Legget BA. The liver in systemic lupus erythematosus. J Gastroenterol Hepatol 1993;8:84-8.

15. Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K y col. The liver in systemic lupus erythematosus: pathologic analysis of 52 cases and review of japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1992;23:1151-1158.
16. Van Hoek B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Neth J MEJed*, 1996;48:244-53.
17. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H y col. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver* 2000;20:366-373.
18. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemci lupus erythematosus. *Am J Med* 1980;69:187-94.
19. Schousboe JT, Koch AE, Chang RW. Chronic lupus peritonitis with ascots: review of the literature with a case report. *Semin Arthritis Rheum* 1988;18:121.
20. Perlemuter G, Cacoub P, Sbai A y col. Hepatitis C virus infection in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol* 2003;30:1473-8.
21. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M y col. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 1324 spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:2801-6.
22. Manns MP, Rambusch EG. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999;31 suppl 1:39-42.

## **ANEXOS**

**HOJA DE CAPTURA DE DATOS**

Fecha de recolección: \_\_\_\_\_.

No. de expediente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: F M

Edad al momento del dx: \_\_\_\_\_.

Tiempo transcurrido entre el dx y la aparición de la primera alteración hepática: \_\_\_\_\_.

Primera manifestación clínica de afección hepática (marcar con una X).

Hepatomegalia      Ictericia      Ascitis      Red venosa colateral abdominal

Hemorragia de tubo digestivo      Otros

Tiempo transcurrido entre la aparición de la primera alteración hepática y una segunda (en caso de existir): \_\_\_\_\_.

Hepatomegalia      Ictericia      Ascitis      Red venosa colateral abdominal

Hemorragia de tubo digestivo      Otros

**Exámenes de laboratorio**

Lab	Al dx de LES	1era alt hepática	Al inicio del tx para alt hepática (si es que se inicio de forma específica)	A los 3 meses	A los 6 meses	A los 9 meses	A los 12 meses
Hb							
Leucocitos							
Linfocitos totales							
Plaquetas							
VSG							
Reticulocitos							
BD							
BI							
TGO							
TGP							
FA							
DHL							
Albumina							
Globulinas							
Urea							
Creatinina							
Cloro							
Sodio							
Potasio							
Calcio							
Magnesio							
Proteinuria orina 24 horas							
Dep de Cr en orina de 24 hrs							
Albuminuria(EGO)							
Hematuria (EGO)							

**Exámenes inmunológicos**

Labs	Al Dx. de LES	1era. hepática	Alt hepática	Al inicio del tx para la alt hepática (si se inició tx específico)	A los 3 meses	A los 6 meses	A los 9 meses	A los 12 meses
ANA								
Anti-DNA								
C3								
C4								
Anti-Ro								
Anti-La								
Anti-Sm								
Otros (especificar)								

**Ultrasonido**

Fecha de Realización	Hallazgos

## TAC abdominal

Fecha de Realización	Hallazgos

## Gammagrama hepático

Fecha de Realización	Hallazgos

## Biopsia

Tiempo transcurrido entre la realización de la biopsia y el diagnóstico de LES \_\_\_\_\_.

Hallazgos histopatológicos.

Arteritis hepática		Hepatitis reactiva inespecífica	
Cirrosis biliar primaria		Hepatitis C	
Hiperplasia nodular regenerativa		Cirrosis hepática	
Hepatitis autoinmune		Hepatitis inducida por medicamentos	
Esteatosis		Colangitis	
Congestión hepática		otra	

## Serologías

Lab	Al inicio de la alteración hepática	A los 3 meses	A los 6 meses	A los 9 meses	A los 12 meses
Hepatitis A					
Hepatitis B					
Hepatitis C					
Otras serologías virales (especificar)					
LKM					
Anticuerpos antimicrosomales					
Anti músculo liso					
Anticuerpos antimitocondriales					

## Tratamiento:

Fármaco	Tiempo entre el inicio del tx y la 1era. Alt hepát.	Rango de dosis de medicamento desde el inicio del tx hasta el momento actual
Azatioprina		
Prednisona		
Metilprednisolona		
Ciclofosfamida		
Cloroquina		
Hidroxicloroquina		
Protector solar		
Otros		

## Organos afectados

SNC (convulsiones, sx orgánico cerebral, cefalea, afección de pares craneales, otros)	
Piel y mucosas (eritema malar, fotosensibilidad, lupus discoide. Úlceras orales o nasales, otros).	
Pulmón (derrame pleural, hemorragia pulmonar, neumonitis intersticial, otros)	
Corazón (endocarditis de Libman Sacks, derrame pericárdico, miocardiopatía, otros)	
Nefropatía lúpica (clasificación de la OMS)	
Alteraciones hematológicas (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, otros)	
Otros.	