



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Manifestaciones Clínicas Iniciales al Diagnóstico de Lupus
 Eritematoso Sistémico en pacientes pediátricos del
 Hospital Infantil de México Federico Gómez.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
 PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dra. Karina Senyase Zamarripa Martínez

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ

ASESOR DE TESIS:

M en C. ALEJANDRA HERNÁNDEZ ROQUE



[Firma manuscrita]



MÉXICO, D. F. a Febrero de 2013



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Manifestaciones Clínicas Iniciales al Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ



ASESOR DE TESIS:

M en C. ALEJANDRA HERNÁNDEZ ROQUE

MÉXICO, D. F. a Febrero de 2013

ÍNDICE.

	Página.
1. ANTECEDENTES.....	3
2. MARCO TEÓRICO.....	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
5. JUSTIFICACIÓN.....	16
6. OBJETIVOS.....	17
7. METODOLOGÍA.....	17
Diseño del estudio	
Criterios de selección	
Descripción de variables	
Plan de Análisis Estadístico	
8. RESULTADOS.....	19
9. DISCUSIÓN.....	23
10. CONCLUSIÓN.....	25
11. BIBLIOGRAFÍA.....	26
12. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	27
13. CRONOGRAMA.....	28

ANTECEDENTES

Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad crónica, multisistémica, autoinmune, caracterizada por periodos de actividad de la enfermedad causada por inflamación de vasos y tejido conectivo. (1)

Los niños presentan un curso clínico más severo en comparación con los adultos. El 20% de los casos se diagnostican durante las 2 primeras décadas de la vida. La incidencia reportada que antes de los 19 años es de 6 a 18.9 casos por 100 000 en niñas blancas reportando mayor incidencia en hispanos, nativos americanos, asiáticos que en blancos. (1)

Las características clínicas, laboratorios y presentación del Lupus, puede variar en diferentes poblaciones (2,3)

Estudios en Estados Unidos han incluido pacientes Latino americanos, usualmente referidos como Hispanos(5) clasificados por el lenguaje no por sus antecedentes étnicos. Encontrando mayor severidad de la enfermedad y peor pronóstico, en Hispanos y afroamericanos debido a la situación socioeconómica (menos ingresos que los blancos) .

Otros estudios han evaluado la epidemiología, clínica y características serológicas. Algunos han comparado a los adultos con los niños, en términos de presentación clínica, inmunogenética y pronóstico (1,2) .

Existe un grupo, llamado GLADEL, (Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus) que realizó la cohorte más grande hasta el momento de pacientes Latinoamericanos con Lupus, realizada a finales de la década de los 90, incluye 1214 pacientes, de los cuales 230 fueron niños, 207 (90%) femeninos y 23 (10%) masculinos.

Se incluyeron 18 pacientes (7.8%) entre 0-9 años y 212 (92.2%) entre 10-18 años. La distribución étnica, 102(44.4%) fueron mestizos, 93 (40.4%) blancos y 25(15.2%) africano-latinoamericanos. La definición de los grupos se determinó por la etnia de los padres y abuelos, así los Mestizos, se refieren a pacientes que nacieron en Latino América y sus antecesores son de Latinoamérica o Europeos.1,2

Las características clínicas más frecuentes fueron Eritema malar (70.4%), Fiebre (63.4%), Úlceras orales (49.1%), trombocitopenia (25.2%) y anemia hemolítica

(16.1%) , en contraste con la serie de adultos que reporta Mialgias (18.9%)
Síndrome de Sjogren (9.3%)afección a nervios craneales (4.2%) (1,2)

Se comparo el tiempo de diagnostico, siendo menor en los niños que en adultos con
media de 129.5 días vs 186.5 días. A diferencia de grupos europeos, en los cuales
el tiempo que tomo al diagnostico fue mayor en niños. (6,7)

(14) Font, y col., describe que es mas frecuente la afección renal y eritema malar,
fiebre y chorea; Turcker y colaboradores refiere con mayor frecuencia la afección
hematológica (8). En estudios Españoles la presencia de artritis es mas
frecuente(1,2)

GLADEL sugiere mayor severidad de neurololupus, explicado como asociación con
anticuerpos antifosfolipidos.

Los anticuerpos antinuclares se encontraron con mayor frecuencia en Blancos que
en Mestizos , Anti DNA fueron más frecuentes en mestizos que en blancos , los
blandos presentaron hipocomplementemia mas frecuentemente que mestizos (1)

Un estudio en Tailandia muestra con una incidencia de afección renal de un 80% vs
53% en niños, comparado con los adultos.

En México existen estudios que describen actividad de la enfermedad, daño y
supervivencia en pacientes mexicanos. Zonana y Colaboradores realizan un estudio
con el propósito de evaluar los factores asociados a la mortalidad en pacientes con
Lupus.

Incluyeron pacientes 41 pacientes referidos al Hospital de Especialidades de
Centro México Nacional Siglo XXI en el periodo de 2004-2006. Reportando 71%
afección cutánea, 66% articular, 37% cardiopulmonar, 58% renal, 12%
neuropsiquiatría, 73% hematológica y 95% inmunológica. La causa principal de
ingreso hospitalario de primera vez, fue actividad renal en el 27%, neuropsiquiatría
22% y cardiopulmonar 15% . (10)

Sin embargo este estudio se realizo únicamente en adultos.

Sotelo Cruz y colaboradores realizan una revisión de 26 expedientes clínicos de
niños con Lupus eritematoso sistémico, atendidos en el Hospital Infantil del Estado
de Sonora entre 1979-2005. Las variables consideradas fueron edad, genero, lugar

de procedencia, antecedentes familiares, antecedentes personales, diagnóstico de admisión, cuadro clínico, laboratorios, gabinete, biopsias, tratamiento y evolución. Reportan 19 pacientes del género femenino y 7 masculinos, con una relación de hombre:mujer de 1:2.7. Al momento del diagnóstico 10 pacientes se encontraban entre los 6-12 años y 16 entre 13-19 años. Solo 8 pacientes ingresaron con diagnóstico probable de LES (cuadro 1). En 17 casos se realizó el diagnóstico definitivo a las 2 semanas. En dos casos tardaron 2-3 años en realizar el diagnóstico definitivo. Los signos y síntomas predominantes, en orden de frecuencia fueron: fiebre, artralgias y artritis, edema de extremidades inferiores, eritema malar, fotosensibilidad, adenomegalias, pericarditis y pleuritis. (cuadro 2)(11,15)

Cuadro 1. Diagnósticos de ingreso en niños y adolescentes con lupus eritematoso sistémico.

Diagnóstico	(n = 26)	No. casos	Proporción
Probable lupus eritematoso (colagenopatía)		8	0.30
Artropatía en estudio		3	0.11
Purpura trombocitopenica autoinmune		2	0.07
Síndrome mieloproliferativo		2	0.07
Adenopatía en estudio		2	0.07
Fiebre en estudio		2	0.07
Anemia hemolítica		2	0.07
Bicitopenia en estudio		1	0.03
Purpura vascular aguda		1	0.03
Dolor abdominal en estudio		1	0.03
Enfermedad de Kawasaki		1	0.03
Miocardopatía dilatada		1	0.03

Zonana-Nacoch, P. Yanez, F.J. Jimenez-Balderas, A. Carmargo –Coronel. "Disease activity, damage and survival in Mexican patient with acute severe systemic lupus erythematosus" *Lupus* 2007, 16:997

Cuadro 2. Signos y síntomas al ingreso al hospital en niños y adolescentes con lupus eritematoso sistémico.

Signo/síntoma	(n = 26)	
	No. casos	Proporción
Fiebre	22	0.84
Artralgias y artritis no erosiva	18	0.69
Eritema malar	15	0.57
Edema de miembros inferiores (vasculitis)	15	0.57
Fotosensibilidad	13	0.50
Pleuritis	11	0.42
Adenomegalias	10	0.38
Pericarditis	10	0.38
Cefalea	10	0.38
Hepatoesplenomegalia	7	0.26
Anemia e ictericia	5	0.19
Úlceras orales	3	0.11
Livedo reticularis	3	0.11
Crisis convulsivas	3	0.11
Fenómenos tromboticos (extremidades)	2	0.07
Psicosis	3	0.11
Exantema generalizado	1	0.03
Hemoptisis	1	0.03

Zonana-Nacoch, P.Yanez, F.J. Jimenez-Balderas, A.Carmargo –Coronel. "Disease activity , damage and survival in Mexican patient with acute severe systemic lupus erythematosus" Lupus 2007, 16:997

2. MARCO TEÓRICO

En 1833 Biett Laurent describe por primera vez, esta patología, clasificándola como un eritema centrifugo. El termino de Lupus lo usa Pierre Alpheé Cazenabe en 1851 por la semejanza que tiene las lesiones cutáneas de la enfermedad con los rasguños provocados por los lobos.(9)

En 1856 Ferdinand Von Hebra describe el eritema Malar o en alas de mariposa; posteriormente en 1863 Isidor Neumann aporta datos microscópicos del Lupus. En 1872 Moritz Kaposi descubre la variante sistémica y lo divide en discoide y sistémico. Hutchinson en 1879 expone la presencia de fotosensibilidad en los pacientes con Lupus.

Dubois Edmund manifiesta que esta enfermedad puede extenderse de una forma local y benigna , hasta una forma diseminada y maligna.(14)

Fue hasta 1981 que se le dio el nombre de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), que hoy en día, se considera una enfermedad compleja y misteriosa.(10,11)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de base genética y patogenia autoinmune de evolución crónica. Si bien es una afección de baja prevalencia en niños y adolescentes, 15-30% se inician en esta etapa de la vida (12)

EPIDEMIOLOGIA

El 15-30% de LES se diagnostica durante las primeras 2 décadas de la vida. Y se presenta con mayor frecuencia en mujeres postpuberal. Previa a la pubertad se reporta un relación hombre:mujer de 1:3, posterior a la pubertad 1:9 debido a los estrógenos y hormonas sexuales femeninas, ya que se considera un factor clave en el desarrollo de Lupus.(12)

En los Estados Unidos más de un millón de personas afectadas con Lupus, presentan una gran variedad de síntomas. En más de la mitad de los casos es letal. Estudios realizados en Nueva York, demuestran que el 90% de los pacientes con Lupus son mujeres, en donde las afroamericanas son tres veces más susceptibles a desarrollar la enfermedad que las de raza blanca. Esto ha dado lugar como factor de riesgo la Etnia , ya que juega un papel importante en la incidencia de Lupus.(13)

En el niño y en el adolescente son más frecuentes las formas graves de presentación con manifestaciones: nefrológicas, neurológicas, respiratorias, cardiovasculares, hematológicas; lo que conlleva la necesidad de tratamientos inmunosupresores habitualmente enérgicos y prolongados para mejorar el pronóstico.

El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) se basa en 11 criterios, de los cuales se requieren 4 o más de estos criterios, ya sea en secuencia o simultáneamente, durante cualquier intervalo de la observación. Estos criterios fueron publicados en 1982

por el comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del American College of Rheumatology (ACR), y fueron revisados en 1992.

Los criterios son los siguientes:

1. Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
2. Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis:
 - a. Pleuritis: Claro antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural, o bien
 - b. Pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.
7. Trastorno renal:
 - a. Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3+ sino se ha cuantificado, o bien
 - b. Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.

8. Trastorno neurológico:

- a. Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico, o bien
- b. Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.

9. Trastorno hematológico:

- a. Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o bien
- b. Leucopenia: menos de 4.000/mm³ en dos o en más ocasiones
- c. Linfopenia: menos de 1.500/mm³ en dos o más ocasiones, o bien
- d. Trombocitopenia: menos de 100.000/mm³ en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.

10. Trastorno inmunitario:

- a. Preparación de células LE-positivas (Este ítem fue eliminado de los criterios diagnósticos en la revisión realizada en 1992), o bien
- b. Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o bien
- c. Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm.
- d. Hallazgo positivo de Anticuerpos antifosfolipídicos (AFL) basado en:
 - 1. Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolopina IgG o IgM,
 - 2. Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o

3. Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de *Treponema pallidum* o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).

11. Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

Autoanticuerpos en Lupus Eritematoso Sistémico

ADNn Ac. marcador específico de LES. 40-70% en enfermedad activa y nefropatía lúpica. Patrón de IFI homogéneo con refuerzo periférico.

Sm Ac. marcador específico de LES. 15-30% de todos los casos. Patrón de IFI moteado grueso nucleoplásmico.

U1RNP 30-40% de todos los casos de lupus. Se asocia a fenómeno de Raynaud y enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC). Patrón de IFI moteado grueso nucleoplásmico.

Ro/SS-A 24-60%. Se asocia a LCSA (70-90%), fotosensibilidad, lupus neonatal (>90%), deficiencias de C2 y C4 (90%) y en la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) asociado a LES. Patrón de IFI moteado fino, a veces ANAs negativos.

La/ SS-B 9-35%; síndrome de lupus neonatal (75%). Patrón de IFI moteado fino.

Histonas 95% en Lupus inducido por fármacos; 50-70% resto lupus; bajo título en AR (5-14%); Patrón de IFI homogéneo nucleoplásmico.

Antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti-beta2 glicoproteína I) : 25-30%; asociados a trombosis, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia, livedo reticularis y anemia hemolítica.(13)

Índices de medición de la actividad de la enfermedad.

En el año 1988 hubo una revisión en esta área llevada a cabo por Liang y colaboradores donde informó que existían más de 60 instrumentos diferentes para medir la actividad del LES, después de este informe, se han publicado, al menos, una decena más de cuestionarios con el mismo propósito.

El Índice de Actividad del LES (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-SLEDAI), fue creado por un grupo de reumatólogos provenientes de Canadá y de diferentes centros de Estados Unidos durante una conferencia de consenso sobre estudios pronósticos del LES, celebrada en la Universidad de Toronto en 1985. Estos especialistas adjudicaron un valor determinado a 37 variables para definir la actividad del LES y, utilizando 24 de estas, se confeccionaron más de 500 perfiles teóricos de actividad que fueron evaluados por un panel de expertos, adjudicándoles a cada paciente hipotético un determinado grado de actividad. Mediante un análisis estadístico multivariado, se estimó el valor relativo de cada una de estas variables para confeccionar el score. Posteriormente se utilizaron pacientes reales y observadores diferentes encontrándose correlación significativa. El Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), consiste entonces en 24 variables agrupadas en 9 sistemas orgánicos de tal forma que, a los potencialmente mortales (compromiso del SNC, vasculitis, renal), se les asigna un peso específico mayor. La puntuación máxima teórica es de 105 puntos, pero en la práctica difícilmente se superan los 45 puntos, si bien su utilidad más importante es en el seguimiento longitudinal de los pacientes para detectar variaciones(17)

En México, Guzmán y colaboradores desarrollaron el índice MEX-SLEDAI que es una validación/modificación del índice SLEDAI y se ha demostrado la accesibilidad, reproducibilidad, validez y sensibilidad al cambio del mismo. Su objetivo fundamental fue dirigirlo a países cuyas condiciones económicas impiden el acceso a reactivos para los test inmunológicos, por lo que en su estructura no se incluyen variables del laboratorio inmunológico. Este índice goza de gran aceptación en nuestro continente por realizar valoraciones basadas esencialmente en elementos clínicos.(17)

• **INDICE DE ACTIVIDAD DEL LES (MEX-SLEDAI)**

PUNTUACIÓN	DESCRIPCIÓN
8	Trastorno neurológico
6	Trastorno renal
4	Vasculitis
3	Hemólisis
3	Miositis
2	Artritis
2	Trastornos mucocutáneos
2	Serositis
1	Fiebre
1	Fatiga
1	Leucopenia
1	Linfopenia

INTERPRETACIÓN: A mayor cantidad de puntos sumados de cada criterio, mayor actividad del LES.

El índice de actividad que define el grado de afección lupica en cualquier momento dado y que puede oscilar desde la remisión o actividad mínima o nula hasta la actividad grave que compromete la vida del paciente.

La determinación del grado o intensidad de la enfermedad en un momento dado, establece criterios terapéuticos y a largo plazo, identifica el grado de daño progresivo que ha experimentado el paciente, por ende, es de gran ayuda para el pronóstico a largo plazo y determinante para indicar el tratamiento(17)

TRATAMIENTO

Evitar en lo posible los brotes de actividad, ya que al tiempo prevenimos el daño irreversible derivado de la enfermedad.(13,16)

El pronóstico de los pacientes con LES no debe realizarse sólo en términos de supervivencia, sino también debe considerarse su calidad de vida, por lo que también habrá que atender y tratar aspectos psicológicos como el estrés, la depresión, etc.

Principales fármacos

- **Antipalúdicos**

Desde el punto de vista de la relación eficacia/toxicidad, los antipalúdicos (cloroquina y, de elección la hidroxiclороquina) pueden considerarse fármacos de elección para la mayoría de los pacientes con LES. Clásicamente, han sido fármacos utilizados para tratar manifestaciones menores de la enfermedad, como astenia, artritis, pleuritis y eritema. Tienen un importante efecto sobre la actividad de la enfermedad, previniendo el daño irreversible y con un efecto muy consistente sobre la mortalidad.(13)

La tendencia actual es recomendar el tratamiento con hidroxiclороquina desde el inicio de la enfermedad en la inmensa mayoría de pacientes y mantenerlo de forma prolongada, incluso en presencia de actividad visceral grave y en situaciones de remisión prolongada, pese a tratamiento concomitante con glucocorticoides o inmunosupresores.(13)

Desde el punto de vista de la toxicidad, son medicamentos bien tolerados con efectos adversos en su mayoría leves, destacando el depósito en retina. Frecuencia de retinopatía: 1 por 1000 en pacientes con LES tratadas con hidroxiclороquina durante una mediana de 10 años. En pacientes tratados con cloroquina, la frecuencia es 25 veces superior. La frecuencia de toxicidad no es lineal, aumentando a partir de dosis acumuladas de hidroxiclороquina de 1000 gr. Las revisiones oftalmológicas deben realizarse antes de su introducción y posteriormente anuales, o incluso semestrales en casos de administración durante más de 10-12 años o si hay dudas de inicio de toxicidad ocular.(13)

Cloroquina y quinacrina quedarían relegadas para pacientes con intolerancia a hidroxiclороquina o formas cutáneas refractarias.(13)

- **AINEs**

Son de utilidad en las manifestaciones articulares y serositis, pero siempre se debe valorar los efectos adversos digestivos, elevación tensional y evitar en caso de afectación renal, así como un uso prolongado.(13)

- **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides han sido durante años la base del tratamiento del LES. De utilidad en el tratamiento de situaciones agudas, en las que puede salvar muchas vidas. En tratamientos a largo plazo, su toxicidad es inaceptable, y los glucocorticoides orales son un predictor independiente y consistente de daño irreversible en LES, por lo que, siempre que sea posible, se deberán suprimir.

- **Inmunodepresores y terapias biológicas**

Numerosos fármacos pueden ser utilizados en pacientes con lupus. Se deben reservar para tratamiento de formas graves y/o refractarias de la enfermedad, como por ejemplo la nefropatía lúpica. Sin embargo, pueden ser de gran utilidad como ahorradores de glucocorticoides en pacientes que, para su control clínico.

Las indicaciones también varían, si bien la respuesta individual puede ser muy variable, destacando como generalidades:

- Ciclofosfamida en forma de pulsos iv. quincenales o mensuales se reserva para situaciones de afección orgánica grave (nefropatía proliferativa, psicosis, hemorragia alveolar)
- Micofenolato (mofetilo o sódico), es una alternativa a la ciclofosfamida en determinados casos de nefropatía lúpica, y también se ha usado en formas graves o refractarias de la enfermedad.
- Metotrexate, está particularmente indicado en pacientes con clínica cutánea y articular

- Azatioprina es un buen ahorrador de glucocorticoides y una alternativa a metotrexato. Asimismo, es el fármaco habitual en terapias de mantenimiento tras tratamientos con ciclofosfamida.

- Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) son poco utilizados en el LES, pero pueden ser de utilidad en nefropatías proteinúricas refractarias.(13,16)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El LES es un padecimiento que puede dar múltiples manifestaciones a órganos y sistemas llevando al daño irreversible, con esto ocasionando la muerte.

El 20 % de los casos se diagnostican durante las 2 primeras décadas de la vida.

La presencia de actividad lúpica que afecta a ciertos órganos, como el riñón y el sistema nervioso central, impactan negativamente la supervivencia.

La determinación del grado o intensidad de la enfermedad en un momento dado, en este caso, al diagnóstico del LES, establece criterios terapéuticos y a largo plazo o durante la enfermedad, identifica el grado de daño progresivo que ha experimentado el paciente, esto es de gran ayuda para el pronóstico a largo plazo y determinante para indicar el tratamiento inicial y durante la enfermedad.

Durante las últimas décadas el pronóstico ha mejorado significativamente, debido al diagnóstico temprano y al uso apropiado de inmunosupresores.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas iniciales de los pacientes con diagnóstico de LES en el Hospital Infantil de México?

En el hospital Infantil de México no se han documentado las características clínicas iniciales más frecuentes.

6. JUSTIFICACIÓN.

El diagnóstico oportuno de Lupus propicia información que permite la intervención temprana que minimiza el daño a órganos y muerte.

Se ha reportado en algunos estudios diferencias en la presentación clínica, dependiendo de la etnia, género y estado socioeconómico, que orienta hacia el tratamiento y pronóstico del paciente.

A nivel internacional, se cuenta con varias cohortes, entre ellas la más grande GLADEL de 1214 pacientes, de estos solo 230 niños, de los cuales, solo 55

fueron de México, y se incluyen en el grupo de Mestizos. Por lo que no se documenta las características clínicas específicas para pacientes mexicanos.

En México, se realizó un estudio de 26 pacientes en un Hospital en Sonora, siendo una población pequeña.

El Hospital Infantil de México es un centro de referencia a nivel nacional, hasta el momento no se encuentra documentado las características clínicas al diagnóstico.

Se ha documentado que el diagnóstico oportuno y el tratamiento individualizado han permitido mejorar la calidad de vida, el pronóstico y supervivencia a 5 años.

Por lo que documentar las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos mexicanos del Hospital Infantil de México, centro de referencia, permitirá a médicos de primer contacto sospechar o diagnosticar la enfermedad oportunamente y referir tempranamente.

5. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

Describir las características clínicas al momento del diagnóstico de LES en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez

OBJETIVOS ESPECÍFICOS SECUNDARIOS

Describir índice de actividad a su Diagnóstico.

Describir la frecuencia de presentación según género y edad en pacientes del Hospital Infantil de México.

Describir el tiempo de evolución de las manifestaciones clínicas hasta el diagnóstico de Lupus

7. METODOLOGÍA.

7.1. Diseño del estudio.

Tipo de estudio: Estudio observacional, transversal retrospectivo y descriptivo.

7.2. Criterios de selección.

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes de ambos géneros y cualquier grupo etario que ingrese al Hospital Infantil de México Federico Gómez, con Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, que cumplan los criterios del colegio americano de reumatología(ACR) de 1982 .

Criterios de exclusión

- Expedientes incompletos, que no cuenten en el expediente con los signos o síntomas de inicio.
- Pacientes con diagnóstico de Lupus discoide o lupus incompleto

Plan de análisis estadístico

Descriptivo, se aplicaron medidas de tendencia central,
Media, Mediana, Moda

VARIABLES

- Edad: edad al momento del diagnóstico expresada en años.
Cuantitativa continua.
- Sexo: características fenotípicas del paciente al momento del ingreso. Masculino o femenino.
Cualitativa Nominal Dicotómica.

- Tiempo de evolución: Tiempo comprendido entre la aparición de la primera manifestación y el momento en que cumple con los criterios clínicos para LES.
Cuantitativa discreta.
- Características clínicas iniciales signos y síntomas que presentan los pacientes.
Cualitativa nominal.
- Características clínicas al diagnóstico según ACR signos y síntomas al diagnóstico.
Cualitativa nominal.
- Índice de actividad Mex-SLEDAI El índice de actividad que define el grado de afección lúpica en cualquier momento dado.
Cualitativa nominal

LIMITACIONES

Colección de datos incompletos de cada paciente e información del expediente.

8. RESULTADOS

Se revisaron 102 expedientes de pacientes del Hospital Infantil de México, de los cuales 88 mujeres y 14 hombres, se excluyeron 4 expedientes, 2 Lupus Incompleto , 1 por Lupus Discoide y el cuarto con Diagnostico de Lupus-Like . Se encontró una relación de hombre:mujer de 1:6.2.

En menores de 12 años la relación fue de 1:8.9, y mayores de 12 años (postpuberal) 1:5

En cuanto los grupos de edad, menores de 4 años 4 (3.92 %) entre 5-11 años 51 (50%) y entre 12-18 años 47 pacientes (46.07%) . (tabla 1) .

Tabla No. 1 Distribución por grupo etario en 102 pacientes con LES

Grupo Etario	Numero de casos=102	Porcentaje
De 1 a 4 años	4	3.92
De 5 a 11 años	51	50.00
De 12 a 18 años	47	46.07

Las manifestaciones previas al diagnostico mas frecuentes fueron eritema malar 52 pacientes (50.98%), artritis 44(43.12%) , vasculitis cutánea 31 (41.17%) proteinuria 34 (33.33%) artralgiyas 30 (30.39%) fiebre 28 (27.45), úlceras orales 26 (25.49) anemia 22 (21.56%). 9 (8.82%) presentaron fenómeno de Raynaud. Serositis 9(8.82) pacientes de los cuales 7 fueron pleural y 2 pericardico. (tabla 2)

Tabla 2. MANIFESTACIONES PREVIAS AL DIAGNÓSTICO DE LES EN 102 PACIENTES

Manifestaciones iniciales	n= 102	%
Eritema malar	52	50.98
Artritis	44	43.13
Vasculitis cutánea	42	41.17
Proteinuria	34	33.33
Artralgias	31	30.39
Fiebre	28	27.45
Úlceras orales	26	25.49
Leucopenia	24	23.52
Fotosensibilidad	22	21.56
Anemia	22	21.56
Astenia y Adinamia	22	21.56
Linfopenia	21	20.58
Alopecia	20	19.60
Hematuria	18	17.64
Cefalea	10	9.80
Fenomeno de Raynaud	9	8.82
Serositis	9	8.82
Edema de extremidades inferiores	8	7.84
Hiporexia	8	7.84
Hepato-Esplenomegalia	3	2.94
Convulsiones	2	1.96
Estado confesional agudo	2	1.96
Ansiedad	2	1.96
Trastorno del estado de animo	2	1.96
Psicosis	2	1.96
Edema facial	1	0.98

En cuanto a las manifestaciones iniciales más frecuentes al diagnostico en el 102 pacientes (100%) se encontraron anticuerpos antinucleares positivos, eritema malar 60 (58.82%), fotosensibilidad 57 (55.88%) artritis y artralgias 55(53.92) leucolinfopenia 55(52.92%) alteraciones renales (hematuria, proteinuria, cilindruria) 49 (48.03%) alteraciones inmunológicas 45 (44.11) úlceras orales 43(42.15) anemia 27(26.47%) trombocitopenia 20 (19.60%). (Tabla 3).

Tabla 3. Manifestaciones iniciales al Diagnostico de LES

Manifestaciones	N=102	Porcentaje
Anticuerpos antinucleares	102	100
Eritema malar	60	58.82
Fotosensibilidad	57	55.88
Artritis y Artralgias	57	55.88
Leucolinfopenia	55	53.92
Alteraciones renales	49	48.03
Alteraciones inmunológicas	45	44.11
Ulceras orales	43	42.15
Anemia	32	31.37
Neurolupus	27	26.47
Trombocitpenia	20	19.60
Anemia Hemolitica	19	18.62
Hipogammaglobulinemia	10	9.80
Hipocomplementemia	10	9.80
Alopecia	10	9.80
Transaminasemia	10	9.80
Serositis	9	8.82
Fenomeno de Raynaud	9	8.82
Lupus discoide	9	8.82
Livedo reticularis	8	7.84

En cuanto a estudios de laboratorio los anticuerpos antinucleares se encontraron en el 100% de los pacientes, solamente 27(26.47%) se encontraban reportados y positivos en la primer consulta de reumatología, antiDNAdc 45 (44.11%) anti B2GPI IgG, IgM 29(28.43%), anticoagulante lúpico 20 (19.60%) anticardiolipinas IgG, IgM 19 (18.62%)

El índice de actividad al Diagnostico se valoro con la escala de SLEDAI-MEX, con una media de 7.5 puntos.

Con tiempo promedio de 434 días del inicio de los signos y síntomas al Diagnostico de LES.

15 pacientes presentaron SAAF, 7 se presento previamente al diagnostico de LES y 8 posterior al diagnostico. 8 pacientes con Antecedente de Síndrome Nefrótico, 6 pacientes con antecedente de 1 año previo con Purpura de Henoch Shonlein, y 4 pacientes con Purpura trombocitopenica Inmune previo al Diagnostico de Lupus. 1 con Dermatomiositis, 2 con Hepatitis Autoinmune.

9. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio es documentar las manifestaciones iniciales al diagnóstico de Lupus en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, centro de referencia a nivel nacional.

El 15-30% de los pacientes con Lupus corresponde a pacientes pediátricos, los resultados variado en diferentes estudios, en cuanto a las manifestaciones iniciales en pacientes pediátricos comparados con adultos, y la etnia a la que corresponden, sin embargo estos estudios se han hecho a nivel internacional, y otros países, en lo que se han incluido pacientes "Hispanos", catalogados así únicamente por el lenguaje; en la Cohorte de GLADEL presentan un grupo de Mestizos, catalogados por sus antecesores, de esta manera no se documentando específicamente la frecuencia de manifestaciones iniciales al diagnóstico en pacientes Mexicanos.

En México en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, se realizó un estudio de 26 casos de pacientes con Lupus.

En el presente estudio se revisaron 102 expedientes de pacientes del Hospital Infantil de México, todos estos pacientes de origen Mexicano, se estableció como edad límite 18 años, en cuanto al género, con 88 mujeres y 14 hombres, con una relación hombre:mujeres de 1.6.2, a diferencia de la literatura que reporta relación de 1:3, y postpuberal 1:9, en esta revisión, se encuentra invertida esta relación, prepuberal 1:8.9 y postpuberal (mayores de 12 años) 1:5. Aunque hay diferencia en la relación hombre:mujer, reportamos frecuencia mayor en mujeres que en hombres, como en otros estudios.

La edad media de los pacientes al diagnóstico de lupus fue de 10.6 años, en contraste con GLADEL que reporta edad media de 15.3 años.

El tiempo que tomó el diagnóstico de Lupus fue 434 días, del inicio de las manifestaciones hasta el diagnóstico de LES, GLADEL reporta una media de 129.5 días. En la serie de Sotelo Cruz, del Hospital de Sonora, refiere en 17 casos el diagnóstico definitivo se hizo antes de dos semanas, un tiempo requerido para establecer el

diagnóstico en 17 casos, fue menor de dos semanas, en siete el diagnóstico se logró en dos semanas y en los dos casos restantes transcurrieron dos a tres años para identificar la enfermedad. Sin embargo reportan el tiempo transcurrido del ingreso hospitalario al diagnóstico y no se reporta tiempo transcurrido desde el inicio de los primeros signos y síntomas.

El tiempo reportado en este estudio es con gran diferencia mayor al de GLADEL.

En cuanto a las manifestaciones iniciales al diagnóstico de Lupus, encontramos con mayor frecuencia la presencia de eritema malar (58.83%) fotosensibilidad (53.92%) en tercer lugar leucolinfopenia(53.92%) artralgias y artritis con la misma frecuencia y alteraciones renales renales (48.03%) alteraciones inmunológicas (44.11%) úlceras orales (42.15%) principalmente, en contraste con la serie del Sotelo Cruz que reporta con mayor frecuencia, fiebre(81.4%), artralgias y artritis(66.66%), edema de extremidades inferiores (57.69%) eritema malar(11.53), fotosensibilidad, adenomegalias, pericarditis y pleuritis.

En estudios europeos reportan con mayor frecuencia eritema malar, en nuestro caso presentan en mayor frecuencia, en España hay estudios que reportan que con mayor frecuencia presentan artritis, sin embargo en nuestro estudio artritis y artralgias también corresponde a un alto porcentaje

.

Al diagnóstico de Lupus, encontramos una media de 7.5 puntos de SLEDAI-Mex. Relacionando el score más altos con complicaciones renales, y neurolupus.

Encontramos finalmente 15 pacientes presentaron SAAF, 7 se presentó previamente al diagnóstico de LES y 8 posterior al diagnóstico. 8 pacientes con Antecedente de Síndrome Nefrótico, 6 pacientes con antecedente de 1 año previo con Purpura de Henoch Shonlein, y 4 pacientes con Purpura trombocitopenica Inmune previo al Diagnóstico de Lupus. 1 con Dermatomiositis, 2 con Hepatitis Autoinmune. Encontrando gran importancia de otras alteraciones inmunológicas en pacientes con LES.

10. CONCLUSIÓN

Se describieron las manifestaciones clínicas iniciales al diagnóstico de Lupus, encontrando con mayor frecuencia anticuerpos antinucleares en el 100% de los pacientes, eritema malar en 60% y fotosensibilidad 57%, al igual que artritis y artralgias.

En cuanto al género, se encontró similitud con lo ya reportado en la literatura, con mayor frecuencia en los pacientes femeninos.

En el grupo de edad con mayor número de pacientes fue de 5-11 años con 51 y 12-18 años 47 pacientes.

11. BIBLIOGRAFIA

1. LA Ramírez Gómez¹, O Uribe Uribe ¹, O Osio Uribe¹, H GrisalesRomero¹, MHCardiel², D Wojdyla³, BA Pons-Estel⁴ and on behalf of the Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL). “Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children” *Lupus* (2008) 17, 596–604.
2. Bernardo A. Pons-Estel, MD, Luis J. Catoggio, MD, Mario H. Cardiel, MD, MSc, Enrique R. Soriano, MD, Silvana Gentiletti, MD, Antonio R. Villa, MD, MSc, Isaac Abadi, MD, Francisco Caeiro, MD, Alejandro Alvarellos, MD, and Donato Alarcón-Segovia, MD, PhD, on behalf of the Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL). “The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus Ethnic and Disease Heterogeneity Among “Hispanics”. *Medicine*. Volumen 83, Numero 1, Enero 2004
3. Tan, EM, Cohen, AS, Fries, JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25: 1271–1277.
4. Ramos Niembro, F. Lupus eritematoso generalizado. In: RamosNiembro, F, (ed) *Enfermedades reumáticas. Criterios y diagnóstico*. México: McGrawhill Interamericana; 1999. p. 79–137.
5. King, KK, Kornreich, HK, Bernstein, BH, Singsen, BH, Hanson, B. The clinical spectrum of systemic lupus erythematosus in childhood. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 287–294.
6. Cervera, R, Khamashta, MA, Font, J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113–124.
7. Font, J, Cervera, R, Espinosa, G, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 456–459.

8. Tucker, LB, Menon, S, Schaller, JG, Isenberg, DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 866–872.
9. Marcano, M, Monagas, A, Rodriguez, A, Ruotolo, A, Terán, J, Urbaneja, D. “Factores asociados con la respuesta inmunológica en el lupus cutáneo”. *Instituto de Biomedica, Facultad de Medicina, Venezuela*.
10. Norberto Sotelo Cruz, Rodrigo Ibarra-Silva, Lourdes Monge López, Jaime Hurtado-Valenzuela, “Veintiocho años de experiencias en el manejo de niños con lupus eritematoso sistémico. Revisión de 26 casos” *Rev Mex Pediatr* 2006; 73(2); 60-66
11. Sergio H. Sánchez-Rodríguez¹, Gerardo E. Barajas-Vásquez¹, Elena D. Ramírez-Alvarado¹, Alejandra Moreno-García¹, Olga Y. Barbosa-Cisneros². “Lupus eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica”. *Rev Biomed* 2004; 15:173-180.
12. Jennifer E. Weiss. “Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: More than a positive antinuclear Antibody” *Pediatrics in Review* 2012; 33;62.
13. Guías de EAS de la SEMI Lupus Eritematoso Sistémico, 2011 ,GUÍAS CLÍNICAS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (SEMI) LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO 2011
14. Marshall Eliot. Lupus: Mysterious disease holds Its secrets tight. *Science* 2002; 296:689.
- 15.- Zonana-Nacoch, P.Yanez, F.J. Jimenez-Balderas, A.Carmargo –Coronel. “Disease activity , damage and survival in Mexican patient with acute severe systemic lupus erythematosus” *Lupus* 2007, 16:997.
16. Marina Caggiani, Guillermo Gazzara. Lupus Eritematosos sistémico en niños y adolescents. Características clínicas, inmunológicas y evolutivas, Analisis y consideraciones terapéuticas. *Arch Pediatr. Urg* 2003; 74(4) : 237-244
17. Guzman J, Cardiel MH Arce –Salinas A, Sanchez Guerrero J Alarcon – Segovia D.Measurement of disease activity in systemic lupus

erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J. Rheumatol.* 1992 Oct 19(10): 1551-8

18. Julie Schwartzman-Morris^{1, 2} and Chaim Putterman². "Gender Differences in the Pathogenesis and Outcome of Lupus and of Lupus Nephritis" *Clinical and Developmental Immunology* Volume 2012

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
Manifestaciones Clínicas Iniciales al Diagnostico de Lupus
Eritematoso Sistémico en pacientes pediátricos

Nombre	Exp	
Diagnósticos Actuales	Fecha de Nacimiento	
	Edad al Dx LES	
Fecha de Diagnostico LES		Fecha de Inicio de Síntomas
Primera Consulta en Reumatología		

MANIFESTACIONES INICIALES			
Eritema Malar		Trastornos Autonómicos	
Fotosensibilidad		Mononeuropatías	
Ulceras Orales/Nasales		Miastenia Gravis	
Lupus Discoide		Neuropatía de pares craneales	
Artritis		Proteinuria	
Serositis		Cilindros	
Anemia Hemolítica		Hematuria	
Trombocitopenia < 100,000		Artralgias	
Leucopenia < 4000		Debilidad Muscular	
Linfopenia < 1500		Vasculitis cutánea	
Meningitis aséptica		Anticuerpos Antinucleares	
Trastornos Cerebrovasculares		Anti DNAdc	
Síndrome Desmielinizante		Anti β2 GPI IgG, IgM	
Cefalea		Anticardiolipinas IgG IgM	
Trastornos del movimiento (corea)		Anticoagulante lúpico	
Mielopatías			
Convulsiones			
Estado confusional agudo			
Trastornos por Ansiedad			
Trastornos del Estado de Ánimo			
Disfunción Cognitiva			
Psicosis			
Poliradiculoneuropatía desmielinizante subaguda (Sind Guillain Barre)			

			31

INDICE DE ACTIVIDAD AL DIAGNOSTICO

Trastornos Neurológicos (8)	
Alteraciones Renales (6)	
Vasculitis (4)	
Hemólisis o Trombocitopenia (3)	
Miositis (3)	
Artritis (2)	
Afección mucocutánea (2)	
Serositis (2)	
Fiebre o Fatiga (1)	
Leucolinfopenia (1)	
TOTAL	

OBSERVACIONES

