



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

DETERMINACIÓN DE ATEROESCLEROSIS TEMPRANA EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO EN LA EDAD PEDIÁTRICA. UTILIZANDO LA MEDICIÓN
DEL ESPESOR INTIMA-MEDIA CAROTÍDEO Y CORRELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO.

(R-2012-3502-71)

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DRA. JESICA ADRIANA RODRÍGUEZ MONROY

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. EUNICE SOLIS VALLEJO.

INVESTIGADOR METODOLÓGICO

DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA



MÉXICO D.F.

AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**DRA. EUNICE SOLIS VALLEJO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
IMSS**

**DRA. EUNICE SOLIS VALLEJO
ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
IMSS**

DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA
INVESTIGADOR METODOLÓGICO
INVESTIGADOR ASOCIADO B.
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

INVESTIGADORES ASOCIADOS

DR. JORGE RAMÍREZ PÉREZ
JEFE DEL SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGENOLOGÍA
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

DR. JESÚS RAMÍREZ MARTÍNEZ.
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGENOLOGÍA
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

DRA. MARITZA ZEFERINO CRUZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

DRA. JESICA ADRIANA RODRÍGUEZ MONROY
ALUMNO
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

DEDICATORIAS.

A Dios.

Por darme la oportunidad de vivir este sueño, por estar conmigo en cada paso y por ser mi fortaleza en los momentos difíciles.

A mis padres:

Teresa y Roberto por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, por su incondicional apoyo a través del tiempo, pero sobre todo por su gran amor.

A mi esposo.

Guillermo, por su apoyo, cariño, paciencia y confianza durante este largo camino que hemos recorrido juntos. Te amo.

A mis hijos.

Eduardo y Rodrigo, que han sido mi motivo y razón para superarme cada día, por que a pesar del poco tiempo que les otorgue estos años, su amor ha sido incondicional. Los amo.

A mis hermanos.

Roberto y Ricardo por ser parte de mi vida, por que son y serán siempre mis mejores amigos. Gracias por su cariño y apoyo.

AGRADECIMIENTOS.

Dra. Eunice Solís.

Agradezco el apoyo y confianza que me brindo desde el inicio, por ser un ejemplo en mi formación profesional y personal.

Dra. Maritza Zeferino.

Agradezco sus conocimientos, sus consejos y por el tiempo compartido; pero sobre todo agradezco su amistad.

Dra. Adriana céspedes.

Agradezco el empeño y dedicación que mostro cada día en mi formación como Reumatólogo Pediatra. Además de su amistad y confianza.

Dra. Gabriela Medina.

Agradezco su apoyo y paciencia para la elaboración de esta tesis.

Dr. Jesús Ramírez

Agradezco su apoyo y tiempo invertido para la culminación de esta tesis.

A mis compañeros.

*A Alfonso y Elva por ser un ejemplo de perseverancia y dedicación; y sobre todo por su amistad.
A Rosy y Julia por su amistad, apoyo y sobre todo por compartir esta aventura conmigo.*

A todos los pacientes y personal.

Que participaron en este trabajo, agradezco su disposición y ayuda.

ÍNDICE.

Resumen.....	7
I. Marco Teórico.....	8
II. Justificación.....	21
III. Planteamiento del problema.....	22
IV. Objetivos.....	23
V. Pacientes, material y métodos.....	24
VI. Análisis estadístico.....	30
VII. Recursos físicos, financieros y humanos.....	31
VIII. Aspectos éticos.....	32
IX. Resultados.....	33
X. Discusión.....	35
XI. Conclusiones.....	38
XII. Bibliografía.....	39
XIII. Tablas y Gráficas.....	42
XIV. Anexos:	
Anexo 1.....	45
Anexo 2.....	47
Anexo 3.....	50
Anexo 4.....	53

RESUMEN.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de aterosclerosis temprana en una población de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de inicio en la edad pediátrica (LESp) y factores de riesgo relacionados. Se utilizó el ultrasonido (USG) doppler para la medición del espesor intima media (EIM) de carótida común como marcador de aterosclerosis.

MÉTODOS: Estudio con diseño prospectivo, transversal, y observacional. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LESp que cumplieron con los criterios de selección. Se les aplicó el cuestionario de recolección de datos y posteriormente se les realizó USG donde se determinó el EIM de la carótida común derecha e izquierda. Se analizó la asociación entre los resultados del USG con las diferentes variables establecidas. Se utilizó el programa Excel para la captura de datos y el programa SPSS versión 20.0 para el análisis estadístico, el cual incluyó: distribución de frecuencias, media, desviación estándar, mediana, desviación estándar, rangos, para las variables nominales se usó χ^2 y análisis de regresión logística para los factores de riesgo.

RESULTADOS: Se incluyeron 52 pacientes, 84.6% mujeres, con edad media de 12.6 años y media de tiempo de evolución de 32.9 meses. Se encontró que el 73% de los pacientes presentó engrosamiento del EIM, y el factor de riesgo que se asoció con este engrosamiento fue la dosis alta de esteroides. Sólo el 9.5% de los pacientes presentó aterosclerosis temprana; ninguno de los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales, valorados en este estudio, mostraron asociación significativa con la presencia de aterosclerosis.

CONCLUSIONES: Nuestro estudio muestra una alta prevalencia de engrosamiento del EIMC en los pacientes con LESp, lo que sugiere aterosclerosis temprana. No se encontró asociación entre los factores de riesgo tradicionales con el EIMC. El ultrasonido carotídeo es un método útil para detectar aterosclerosis temprana en pacientes con LESp, por lo que se debe de implementar como parte de su evaluación integral y evitar complicaciones.

I. MARCO TEÓRICO.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica y crónica. Se caracteriza por alteraciones en el sistema inmune, con la formación de auto anticuerpos y complejos inmunes, que propician la inflamación extensa de vasos sanguíneos y del tejido conectivo; con daño potencial a varios órganos. (1)

Su etiología es aún desconocida; aunque se ha considerado como una entidad multifactorial; en la que interactúan factores genéticos, ambientales y hormonales lo que desencadena alteraciones inmunológicas que propician las manifestaciones de esta enfermedad. (2, 3, 4)

La enfermedad es más común en nativos americanos, en afroamericanos y asiáticos. Es una enfermedad relativamente rara en niños, con una incidencia estimada en un rango de 10 a 20 por cada 100,000 niños, dependiendo de la población. (1)

Aproximadamente un 15% de los individuos adultos con LES llegan a iniciar la enfermedad antes de los 18 años. El inicio del LES antes de los cinco años es muy raro y es más común su inicio antes de la adolescencia. (5)

Es más frecuente en mujeres, con un rango de 5 a 10:1 en estudios con adultos. En los niños, las niñas se afectan 4.5 veces más frecuentemente que los niños, aunque la relación global varía con la edad de inicio.

La proporción de niñas : niños del LES en el rango de 0 – 9 años es de 4:3; en el rango de 10 -14 años es de 4:1; y del rango de 15 – 19 años es de 5:1. (4, 6)

En 1971, la *American Rheumatism Association (ARA)* publicó los primeros criterios de clasificación de la enfermedad; estos criterios se crearon con el propósito de clasificar a los pacientes en estudios clínicos. Estos criterios fueron revisados en 1982 por el *American College of Rheumatology (ACR)*, tomando en cuenta nuevos estudios serológicos. En base a estos criterios, una persona se dice que tiene el diagnóstico de LES si cumple 4 o más de los 11 criterios propuestos; ya sea simultáneamente o durante la evolución de la enfermedad.

Los criterios de 1982 fueron posteriormente revisados y actualizados en 1997, donde se eliminan a las células LE y se añade la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos. Estos cambios particulares fueron aprobados, pero aún no han sido validados. (7)

Existen pocos trabajos a gran escala para validar los criterios de clasificación de la ACR para LESp. El único estudio que evalúa estos criterios es de Ferraz y colegas, que examinaron la sensibilidad y especificidad de estos en un grupo de 103 pacientes pediátricos, reportándose una sensibilidad del 96% y especificidad del 100%, demostraron que este sistema de clasificación de la ACR es preciso cuando se aplica a la población pediátrica. (7) (ANEXO 1)

El LESp tiene un curso clínico caracterizado por episodios de actividad y remisión, cuyas manifestaciones clínicas son extremadamente variables en los distintos pacientes.

Los niños y adolescentes generalmente tienen una presentación más severa de la enfermedad, desarrollando un daño más rápido que los adultos; con una mayor prevalencia y severidad de la afección renal y a sistema nervioso central. (1)

Las características clínicas y los órganos afectados varían dependiendo de la edad de inicio, género y raza. En general los pacientes con LESp suelen tener una afección más grave en el inicio de la enfermedad, con mayor afección de órganos y un curso clínico más agresivo que los pacientes adultos. (5)

Al inicio, el 40 al 90% de los niños se presentan con síntomas constitucionales (fiebre, fatiga o pérdida de peso), 20-82 suelen tener afección renal, 20-74 % con afección musculo esquelética, 22-74% con eritema malar, 15-45% con linfadenopatías y 15-74% con visceromegalias. (8,9)

El espectro de la enfermedad cardíaca en el LESp es parecido al de los adultos. Comprende 4 principales tipos de manifestaciones: pericarditis (más común), miocarditis, enfermedad valvular y enfermedad de arterias coronarias debido a arteritis coronaria o aterosclerosis. La isquemia de miocardio se ha descrito en el 16% de pacientes asintomáticos con LESp. (8, 9)

La afección cardíaca está claramente reconocida como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta población. Los niños con LESp tienen significativamente tasas más altas de enfermedad coronaria que pacientes controles, y este incremento del riesgo se explica en parte por un incremento en los factores de riesgo cardiovascular convencionales. Los factores de riesgo identificados para aterosclerosis temprana en LESp incluyen: dislipidemia, altos niveles de homocisteína, presencia de anticuerpos antifosfolípidos, hipertensión, hiperinsulinemia, proteinuria en rango nefrótico, sobrerregulación en la interacción de CD40-ligando CD40 y obesidad inducida por esteroides. (8, 9)

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAAF), se considera un estado de hipercoagulabilidad adquirida, de etiología autoinmune; puede ocurrir como una entidad clínica aislada (SAAF primario) o en asociación con otras enfermedades sistémicas, como el LES. (10)

Los eventos trombóticos son menos frecuentes en la población pediátrica. En un registro internacional de pacientes pediátricos con SAAF (Ped-APS Register), se reportaron un total de 97 casos pediátricos con SAAF, 48% se asociaron con otra enfermedad autoinmune, 40% se asoció con LESp: de estos últimos el 56% presentó trombosis venosa, 36% trombosis arterial, 7% trombosis de vasos pequeños. Otras manifestaciones clínicas asociadas incluyeron alteraciones hematológicas, cutáneas y manifestaciones neurológicas no trombóticas. En cuanto a la presencia de anticuerpos, los estudios de laboratorio revelaron un 72% con positividad para anticardiolipinas IgG, 58% de positividad para anticardiolipinas IgM, 44% positivos para anticuerpo anti β_2 -glicoproteína IgG, 53% positivos para anticuerpo anti β_2 -glicoproteína IgM y 74% positivos para anticoagulante lúpico. (11)

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos en los pacientes con SAAF contribuye al desarrollo prematuro y/o acelerado de aterosclerosis, complicando, aún más, el curso de la enfermedad. (12)

La aterosclerosis, que contribuye a los eventos vasculares son significativamente más frecuentes en los pacientes con LES, en comparación con personas sanas, y varios factores contribuyen a este incremento en el riesgo de desarrollarla. (6)

ATEROESCLEROSIS Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

La aterosclerosis está considerada como una enfermedad inflamatoria, la cual se caracteriza por el depósito anormal de lípidos en la capa íntima de las arterias, ya sea de grande, mediano o pequeño calibre; produciendo con el tiempo la denominada placa aterosclerótica, donde las células endoteliales, los monocitos-macrófagos y células T activos son los principales actores de esta enfermedad. (13, 14)

Una cantidad importante de citocinas, principalmente proinflamatorias, son producidas por la células en el sitio de la lesión. Aunque la naturaleza inflamatoria de la aterosclerosis ya es conocida, los mecanismos subyacentes son todavía parcialmente conocidos, y la naturaleza exacta de los antígenos o compuestos que causan la activación inmune no están bien caracterizados.

La aterosclerosis no es, como se asumía anteriormente, un proceso irreversible, que causa enfermedad por el lento proceso de estrechamiento del lumen arterial; más bien se considera, que la inflamación típica de la lesión aterosclerótica, al igual que otros procesos inflamatorios y enfermedades autoinmunes, puede mejorarse y lograr una regresión de la misma. Además, la enfermedad cardiovascular se relaciona más con la ruptura de la placa y la aterotrombosis, que con el engrosamiento pasivo de la pared del vaso.

La lesión aterosclerótica propensa a la ruptura se caracteriza por incremento en la expresión de citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral – alfa (TNF- α) e Interferón- γ (IFN- γ), y a su vez de activación de una respuesta inmune. (13, 15)

Se ha demostrado que tanto los factores de riesgo tradicionales (edad, sexo masculino, dislipidemias, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad y diabetes mellitus) como los no tradicionales para enfermedad cardiovascular pueden explicar el alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en el LES. En resumen, estos factores de riesgo no tradicionales son: marcadores de inflamación (incremento de los niveles de reactantes de fase aguda y TNF-alfa), reforzamiento de oxidación de LDL, anticuerpos antifosfolípidos, altos niveles de homocisteína y la dosis acumulada de esteroide (prednisona) son importantes factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en LES. (15,16)

Dado que los niños y adolescentes con LESp presentan menos comorbilidades y factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular que los adultos, esta población representa un punto de estudio importante para poder comprender mejor el papel del LES en la patogénesis de la aterosclerosis prematura. (16)

Durante las últimas 3 décadas, la mortalidad relacionada con el lupus ha disminuido en todas sus categorías, excepto la enfermedad cardiovascular. La ausencia de mejoría en la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con LES se puede reflejar con la mayor supervivencia de los pacientes con lupus, los cuales viven el tiempo suficiente para desarrollar enfermedades cardiovasculares. (13)

Existen pocos estudios publicados específicos de factores de riesgo cardiovascular en pacientes pediátricos con LES, la patogénesis de la aterosclerosis en niños y adolescentes con LES es probablemente multifactorial, como en los adultos. (13)

La Hipercolesterolemia y la obesidad son dos factores clásicos de riesgo cardiovascular, que de forma repetitiva se han asociado a coronopatía en el LES. En cuanto al patrón lipídico proaterogénico,

se ha observado en estudios realizados en pacientes con LES sin tratamiento previo y sin nefropatía, que muestra el llamado “patrón de lupus”: pacientes inactivos muestran triacilgliceroles (TAG) y colesterol unido a lipoproteínas de densidad muy baja (cVLDL) mayores que pacientes de un grupo control y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) menor que el grupo control; los pacientes activos muestran mayor intensidad en este patrón. En los pacientes activos no tratados, con nefropatía, se ha descrito el mismo “patrón de lupus”, presentando además niveles de colesterol total (CT) más elevados que los pacientes de un grupo control. (17)

El mecanismo de este patrón lipídico en el LES fue propuesto por Reichlin M, et al; refiriéndolo como el resultado de auto anticuerpos anti lipoprotein lipasa (enzima que se encarga de la eliminación de los triacilgliceroles del torrente sanguíneo), que conduce a la hipertrigliceridemia. Esto a su vez, provoca disminución de los niveles de cHDL por aumento en la eliminación plasmática de las partículas cHDL. La hipertrigliceridemia comporta un aumento de cVLDL (encargada de llevar los triglicéridos circulantes). (18)

La duración prolongada de tratamiento con glucocorticoides (valorada como la dosis acumulada de prednisona o como años de duración del tratamiento esteroideo) se describe como un factor de riesgo de enfermedad coronaria o aterosclerosis subclínica en pacientes con LES.

Los corticoesteroides no parecen actuar directamente dañando la pared vascular, sino, se cree que aumentan los factores de riesgo clásicos, como hipertensión, diabetes, dislipidemia y obesidad.

El tratamiento con prednisona *per se* provoca un aumento de triacilgliceroles, sobretodo con aumento de los niveles de cLDL. En algunos estudios se ha relacionado la dosis de esteroides, observando que sólo dosis altas de estos (>10mg/día) producen un perfil lipídico adverso. (19)

Los agentes antimaláricos, usados ampliamente en el tratamiento de lupus, han mostrado efectos benéficos no sólo en el control de la actividad de la enfermedad, sino también, en el control del perfil lipídico y glucémico de los pacientes con LES, reduciendo los niveles de triglicéridos totales y cVLDL. (15, 17)

Para el abordaje del riesgo de aterosclerosis contamos con:

- Marcadores clínicos: el índice de masa corporal y determinación de obesidad.
- Marcadores serológicos: perfil lipídico, que incluyen los niveles de colesterol total (CT), triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), proteínas de muy baja densidad (VLDL) e índice aterogénico.
- Marcadores de Imagen: ultrasonido carotideo y la tomografía computarizada.

OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO DE ATEROESCLEROSIS.

La obesidad infantil es un problema de salud pública mundial; esta es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular por aterosclerosis.

En México, actualmente se recomienda utilizar el Índice de Masa Corporal (IMC) para evaluar el sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes.

Según el IMC, se definen los siguientes grupos de peso:

- Normopeso: IMC de 20 a 25. Supone una masa adiposa de 15 a 25% del peso corporal.
- Sobrepeso: IMC de 25 a 30. Se subdivide en 1er grado= 25 a 27; y 2º grado 27 a 30. Equivale a percentiles entre 75 y 85, o masa grasa mayor al 30% del peso corporal.
- Obesidad leve: IMC de 30 a 35. Equivale a percentiles entre 85 y 90.
- Obesidad moderada: IMC de 35 a 40. Equivale a percentiles entre 90 y 97.
- Obesidad grave: IMC mayor a 40. Equivale a percentiles superiores a 97.

En estudios realizados en México y en Chile, con población pediátrica, se demostró que los niños obesos presentan una tendencia a mayor espesor intima media carotídeo. (20, 21)

MARCADORES SANGUÍNEOS DE ATEROESCLEROSIS E ÍNDICE ATEROGÉNICO.

Numerosos factores genéticos y ambientales influyen en el riesgo cardiovascular, pero su contribución a la variabilidad de sus manifestaciones, más allá de los factores clásicos, está todavía por definir. Se han empleado numerosos valores e índices en busca de elementos importantes en la patogénesis, que contribuyan a la presencia de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

La evidencia de la asociación de las alteraciones cuantitativas en el metabolismo de las lipoproteínas con las enfermedades cardiovasculares está avalada por numerosos estudios experimentales y epidemiológicos; en los que el colesterol destaca como uno de los responsables. (17, 22)

Se ha demostrado que los triglicéridos regulan diversas interacciones de las lipoproteínas, se correlacionan bien con las partículas aterogénicas pequeñas y densas de LDL, y participan en la esterificación, la transferencia y el remodelado del HDL plasmático. Los valores plasmáticos de

triglicéridos dependen de la actividad de lipoproteinlipasa, que eleva los remanentes de quilomicrones y reduce los valores de HDL.

La asociación entre el predominio de partículas aterogénicas de LDL, valores elevados de triglicéridos y bajos de HDL, convierten a la relación triglicéridos/HDL en un marcador útil del metabolismo anormal de los triglicéridos. (22)

Para realizar una valoración rápida y sencilla del riesgo de enfermedad cardiovascular al que está sometido un paciente, en función de sus niveles de colesterol se ha desarrollado el denominado Índice Aterogénico de Castelli. Este se calcula dividiendo el valor de Colesterol total entre el valor de colesterol-HDL (c-HDL).

TABLA I. ÍNDICE ATEROGÉNICO EN HOMBRES Y MUJERES.

	Hombres	Mujeres
Riesgo bajo.	Inferior a 5%	Inferior a 4.5%
Riesgo moderado.	5-9%	4.5 – 7%
Riesgo alto.	Superior a 9%	Superior a 7%

En cuanto a los valores de índice aterogénico (IA) en población pediátrica se documenta en un estudio realizado en niños de 6 a 11 años de edad sanos, en Madrid: (23)

TABLA II. ÍNDICE ATEROGÉNICO (IA) EN NIÑOS.

	GRUPO GLOBAL.		NIÑOS.		NIÑAS.	
	6 años. (media ±DE)	11 años (media ±DE)	6 años. (media ±DE)	11 años (media ±DE)	6 años. (media ±DE)	11 años (media ±DE)
IA.	1.38 ± 0.88	1.18 ± 0.8	1.23 ± 0.8	1.08 ± 0.8	1.55 ± 0.94	1.28 ± 0.95

La relación entre las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas y enfermedad cardiovascular está bien establecida. Los niveles elevados de colesterol total (CT), de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y de apoproteína B (Apo B), así como las concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y apoproteína A (Apo A), hacen que aumente el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. (24)

También se ha demostrado que la proteinuria en rango nefrótico en niños con LES está asociado con engrosamiento de la intima de la carótida. (24)

El uso de técnicas de imagen no invasivas, como la tomografía computarizada, ultrasonido carotídeo y la dilatación arterial medida por flujo, han demostrado ser útiles para detectar la presencia de enfermedad vascular aterosclerótica en pacientes asintomáticos con LES en todos los rangos de edad.

Actualmente no hay estudios de imagen estándar para la evaluación de la aterosclerosis subclínica en las personas jóvenes, sin embargo, las técnicas no invasivas utilizadas en estudios observacionales y ensayos clínicos en diferentes patologías pueden considerarse útiles. La medición del espesor de la intima-media de la carótida (EIM) medido por ecocardiografía es un estudio adecuado como marcador de aterosclerosis, que ayuda a predecir eventos cardiovasculares (accidente cerebral vascular e infarto del miocardio). (13)

En estudios de autopsias y angiografías se ha demostrado que la prevalencia de lesiones ateroscleróticas fue alta en LES, y el papel de los corticoesteroides se ha establecido como una posible causa subyacente. También se ha señalado que la enfermedad cardiovascular relacionada con LES y la aterosclerosis pueden diferir de otras condiciones, tales como diabetes mellitus y la hipertensión, donde a menudo se asume que estas condiciones confieren un mayor riesgo. Podría darse el caso de que la enfermedad cardiovascular, como muchas otras manifestaciones del LES, sólo afecte a un subgrupo de pacientes con LES. Se requiere de estudios prospectivos para establecer si la enfermedad cardiovascular es una característica general de la enfermedad o es más bien una complicación que afecta solo a un subgrupo de pacientes. (15, 17)

ESPESOR INTIMA-MEDIA CAROTIDEO COMO MARCADOR DE ATEROESCLEROSIS

Se han desarrollado marcadores no invasivos que permiten detectar la aterosclerosis de manera temprana, antes de desarrollarse la enfermedad. (25)

Hay dos modalidades diagnósticas por ultrasonido (no invasivas) que se utilizan actualmente como marcadores sucedáneos de enfermedad aterosclerótica y de eventos cardiovasculares:

- La medición del espesor íntima-media carotídeo (EIM) e identificación de placas ateromatosas.
- La dilatación mediada por flujo de la arteria braquial para evaluar función endotelial. (26)

El ultrasonido de alta resolución que mide el espesor de la capa media e íntima (EIM) de la arteria carótida es uno de estos métodos. Múltiples estudios han demostrado cambios en EIM, que pueden ser utilizados como punto final para determinar el éxito de algunas intervenciones que disminuyen el riesgo de enfermedad cardiovascular. (26)

En una revisión sistemática y meta-análisis se mostró que el EIM puede ser utilizado como predictor de futuros eventos vasculares en personas previamente sanas. En particular, se demostró que un aumento en el EIM de 0.1mm, incrementa el riesgo futuro de infarto al miocardio hasta en un 10 a 15% y del riesgo de accidente cerebrovascular en un 13 a 18%. (25, 27)

MÉTODO DE MEDICIÓN DEL EIM Y DE LA PLACA ATEROESCLEROTICA.

Existen diferentes protocolos que determinan la forma de medición del grosor íntima-media carotídeo; estos incluyen la medición de uno, dos o los tres segmentos carotídeos: arteria carótida común, bifurcación o bulbo carotídeo y arteria carótida interna.

Además se puede medir solamente el aumento difuso del EIM, excluyendo las zonas con placa; o incluir el espesor de la placa como parte de EIM. (27)

También cabe la posibilidad de medir sólo la pared lejana o posterior de la arteria carótida común o de los tres segmentos carotídeos; o bien medir la pared cercana o anterior y la pared lejana o posterior y promediarlas. La mayoría de los estudios utilizan la carótida común derecha e izquierda y promedian los valores de ambas. (26)

La medición de EIM y la presencia de placas ateromatosas en las arterias carótidas pueden valorarse de cuatro formas:

- La medición de EIM combinado todos los segmentos carotídeos extra craneales, en las paredes cercana y/o lejana de la arteria carótida (EIMC)
- La medición de EIM de la pared lejana de la arteria carótida común en el tercio distal (EIM-ACC).
- La medición del EIM de la arteria carótida común más el EIM de la bifurcación carotídea (EIM-ACC y EIM-BIF).
- Presencia de placa, su caracterización y cuantificación. (26)



Fig. I Luz de la arteria carótida común (C. Común) y de la bifurcación carotídea (Bifurc.) y espesor íntima-media de la pared cercana (EIM1) y de la pared lejana (EIM2).

(26)



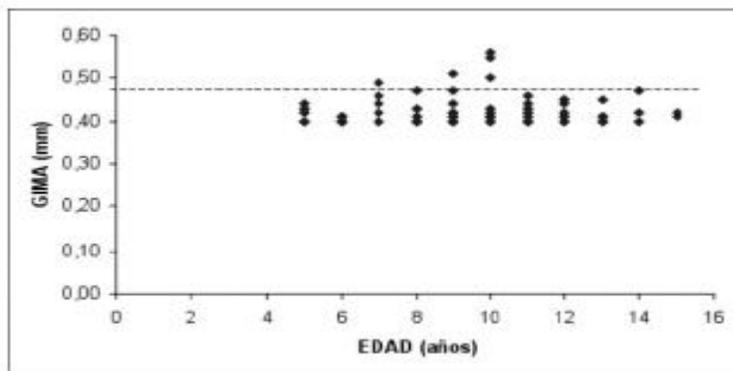
Fig. II Luz de la arteria carótida interna (C.Int.) y espesor íntima-media de la pared cercana (EIM1) y de la pared lejana (EIM2). (26)

VALORES NORMALES DEL ESPESOR INTIMA-MEDIA CAROTIDEO.

Los valores normales de EIM están influenciados por la edad y el sexo. El punto de corte para caracterizar el valor de EIM como normal suele ser arbitrario, y en general se ubica por encima del percentil 75 de la población estudiada. (26)

El rango de valores normales del EIM en adultos, tanto en la carótida común como el combinado de todos los segmentos carotídeos, oscila entre 0.4 y 1.0 mm; con una progresión anual de 0,01 a 0,02 mm. Algunos autores señalan otros rangos del incremento del EIM de la carótida común o EIM combinado de los segmentos carotídeos entre 0,44 a 0.54 mm anual. En general, ambos son considerados anormales cuando son mayores de 1mm. (27, 28)

En cuanto a los valores normales en pacientes pediátricos, se han reportado valores que oscilan entre 0.40 y 0.56mm, con una mediana de 0.41mm; esto en un estudio chileno, donde determinaron el grosor de intima-media carotidea en niños sanos por ecografía. En este estudio no se encontraron diferencias de acuerdo a edad y sexo. (28) (Gráfica 1)



Gráfica I. Valores del grosor intima-media carotidea derecha según la edad en escolares y adolescentes chilenos aparentemente sanos. La línea punteada expresa el percentil 75 de los datos analizados (0.49mm) (28)

El EIM incrementa con la edad, la progresión de esta en niños y adolescentes puede ser indistinguible desde 0.000mm/año; en adultos se estima en promedio un incremento de 0.015/año en mujeres y en hombres de 0.018mm/año. (13, 29)

ESPESOR DE LA ÍNTIMA - MEDIA DE LA CARÓTIDA Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

En un estudio realizado en 2010, se analizó la base de datos del estudio APPLE, una cohorte de pacientes pediátricos con LES, de razas y etnias diversas, donde se revela que tanto los factores de riesgo tradicionales como los no tradicionales se asocian con un aumento de EIM en LESp.

Los valores del EIM encontrados en este estudio, se reportan como la media-máxima de EIM de $0.58\text{mm} \pm 0.052$ (mediana de 0.579mm) y la media-media del EIM en 0.46 ± 0.041 (mediana de 0.46mm). (13)

Los factores de riesgo predictivos para el incremento de EIM en esta cohorte incluye el índice de masa corporal, sexo masculino y el incremento de la edad. Pero quizá lo más sorprendente fue la identificación de los factores de riesgo no tradicionales, como uso de azatioprina y dosis ajustada al peso de prednisona (con respecto a esta última, se refiere una dosis baja, a la correspondiente de $<$ de 0.15mg/kg/día , dosis moderada de $0.15\text{-}0.4\text{mg/kg/día}$ y dosis alta de $>0.4\text{mg/kg/día}$). (13)

El uso frecuente y crónico de los glucocorticoides en niños y adolescentes con LES, es probable que jueguen un papel en la prevalencia de la dislipidemia y aterosclerosis, pero estos datos no han sido bien especificados. Algunos estudios en adultos sugieren una asociación entre el uso de prednisona con el incremento de los niveles de colesterol total y con EIM. (17)

Por el contrario, otros estudios en adultos con LES sugieren que aquellos con placa aterosclerótica en carótida, recibieron terapia inmunosupresora menos agresiva (incluyen menos prednisona y ciclofosfamida), que aquellos sin placa aterosclerótica; sugiriendo un posible efecto protector de la terapia inmunosupresora en el desarrollo de la aterosclerosis. Esto posiblemente debido a un mejor control de la enfermedad inflamatoria subyacente. (13, 17)

En el estudio del 2010 antes mencionado, se observó que la dosis moderada de prednisona se asocia con una disminución de la media-max EIM, mientras que dosis más altas o más bajas de prednisona pueden predecir un aumento en la media-media o media-máxima de EIM, respectivamente. (13)

Al demostración las diferentes asociaciones entre la dosis de prednisona y EIM, se puede sugerir que los esteroides pueden afectar a más de una vía de la aterogénesis.

A dosis altas, la prednisona puede aumentar la EIM por incremento de los factores de riesgo tradicionales, como el colesterol, LDL e índice de masa corporal. En contraste con los conocimientos actuales sobre la importancia de los mecanismos inflamatorios en la patogénesis de la aterosclerosis, bajas dosis de prednisona pueden estar asociadas con un mayor EIM, debido a la

presencia de enfermedad inflamatoria activa continua. Otros medicamentos utilizados en el tratamiento del LES pueden impactar sobre el desarrollo de la aterosclerosis. Por ejemplo, ciclosporina que puede contribuir a la dislipidemia; la hidroxicloroquina, la cual mejora el perfil de lípidos y se asocia con disminución del riesgo de eventos cardiovasculares; entre otros. (13)

Derivado a lo anterior, se ha demostrado ampliamente que los pacientes con LES y LESp se encuentran en mayor riesgo de desarrollar afección coronaria, pudiendo desarrollar aterosclerosis temprana o subclínica, la cual resulta de una serie de los factores previamente mencionados.

Existen pocos estudios que aborden el desarrollo de aterosclerosis temprana en pacientes con LESp y actualmente no se cuenta con un estándar de evaluación de aterosclerosis subclínica en las personas jóvenes, sin embargo, las técnicas no invasivas se consideran de gran utilidad.

Es por esto que nos damos a la tarea de investigar la prevalencia de aterosclerosis temprana en nuestra población de pacientes con LESp utilizando el estudio de ultrasonido carotídeo y medición del espesor íntima media de carótida común.

II. JUSTIFICACIÓN.

El Lupus Eritematoso Sistémico de inicio en la edad pediátrica representa aproximadamente de un 15 a 20% de todos los pacientes con LES; el cuál suele tener una expresión más agresiva que en los adultos.

El resultado a corto plazo de la enfermedad y el rango de supervivencia de los niños con LES ha mejorado en la última década, con una tasa de supervivencia a 5 años del 50 al 90%; esto gracias a la cantidad de fármacos inmunosupresores; haciendo una excepción en aquellos pacientes con afección cardiovascular; en la población adulta se estima una incidencia de afección cardiovascular del 55% y en la población pediátrica oscila entre 25-60%.

Se ha demostrado que en los pacientes adultos con LES la presencia de aterosclerosis subclínica se encuentra hasta en un 17-65%. En los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de inicio en la edad pediátrica aún no se conoce el porcentaje que presentan aterosclerosis temprana, ni la edad en la que aparece; se piensa que el largo periodo de exposición a la enfermedad multisistémica inflamatoria y el uso de diversos fármacos inmunosupresores de manera crónica (como los esteroides) son factores que los predisponen a desarrollarla.

En la actualidad no contamos con un estándar de evaluación de aterosclerosis temprana en las personas jóvenes, sin embargo, las técnicas no invasivas se consideran de gran utilidad.

Es por esto que determinamos la presencia de la aterosclerosis temprana (subclínica) en pacientes con LES de inicio en la edad pediátrica, por medio de la medición del grosor de la íntima y media de la arteria carótida utilizando el estudio de ultrasonido doppler carotídeo y determinamos los factores de riesgo presentes en cada paciente.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la prevalencia de aterosclerosis temprana en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de inicio en la edad pediátrica, del servicio de Reumatología Pediátrica, de la UMAE General, C.M.N. La Raza?

¿Cuáles son los valores del grosor de la intima y media de la arteria carótida en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de inicio en la edad pediátrica, del servicio de Reumatología Pediátrica, de la UMAE General, C.M.N. La Raza?

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados con la presencia de aterosclerosis temprana en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de inicio en la edad pediátrica?

IV. OBJETIVOS.

Objetivo General.

- Determinar la prevalencia de aterosclerosis temprana en pacientes con LESp y correlacionar con factores de riesgo presentes.

Objetivos Específicos.

- Determinar el grosor de la intima-media de la carótida por medio de ultrasonido en pacientes pediátricos con LES.
- Determinar los factores de riesgo presentes en pacientes con LESp y aterosclerosis subclínica.

V. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DE ESTUDIO.

- ❖ Descriptivo.
- ❖ Prospectivo.
- ❖ Transversal.
- ❖ Observacional.

POBLACIÓN Y MUESTRA:

- CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de Inclusión.

- Pacientes pediátricos (menores de 16 años) con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, en base a los criterios de ACR (ANEXO 1), vistos en el servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE General, C.M.N. La Raza.
- Pacientes con un tiempo de evolución del diagnóstico de LES mayor o igual a 6 meses.
- Pacientes que cuenten con el consentimiento informado firmado por el padre o tutor.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes con antecedentes de dislipidemia familiar.
- Pacientes con enfermedad renal crónica terminal.
- Pacientes que presenten comorbilidades como Diabetes Mellitus o hipotiroidismo

Criterios de Eliminación.

- Pacientes en quienes no se pueda realizar el estudio de ultrasonido carotídeo por problemas en la técnica del estudio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se incluyó a todos los pacientes del servicio de Reumatología Pediátrica que cumplieron con los criterios de selección. Se esperaba incluir un número aproximado de 70 pacientes.

UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL.

El estudio se realizó entre los meses de abril a julio del 2012, donde se captaron todos los pacientes con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de inicio en la edad pediátrica menores de 16 años, con un periodo de diagnóstico de la enfermedad mayor o igual a 6 meses, vistos en el servicio de Reumatología Pediátrica; del Hospital General C.M.N. La Raza.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLE DEPENDIENTE.

VARIABLE.	DEFINICIÓN CONCEPTUAL.	DEFINICIÓN OPERATIVA.	TIPO DE VARIABLE.	NIVEL DE MEDICIÓN	NIVEL OPERATIVO.
ATEROESCLEROSIS TEMPRANA	Depósito e infiltrado de sustancias lipídicas en las paredes de las arterias, en ausencia de síntomas o signos clínicos.	Medición ultrasonográfica del espesor intima media de la arteria carótida mayor o igual a 1.0 mm, en ausencia de síntomas o signos clínicos relacionados con aterosclerosis carotídea. los valores entre 0.6 a 0.9 se consideraron sólo como engrosamiento del EIM.	Cualitativa.	Nominal.	Presente Ausente.

VARIABLES UNIVERSALES:

VARIABLE.	DEFINICIÓN CONCEPTUAL.	DEFINICIÓN OPERATIVA.	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	NIVEL OPERATIVO.
EDAD.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de in individuo.	Tiempo de vida desde el nacimiento.	Cuantitativa	Continua.	No. Años.
SEXO.	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en mujer u hombre.	División del género humano en dos grupos: femenino o masculino.	Cualitativa.	Nominal.	Femenino. Masculino
ESTADO NUTRICIONAL	Condición corporal resultante del balance entre la ingesta de alimentos y su	Situación en la que se encuentre el individuo de acuerdo al índice de masa corporal.	Cualitativa.	Ordinal.	Normopeso. Sobrepeso 1er grado. Sobrepeso 2º

	utilización.				grado. Obesidad leve. Obesidad moderada. Obesidad grave.
TIEMPO DE EVOLUCIÓN.	Medida del tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad, hasta que se realiza el análisis o determinación del mismo.	Tiempo transcurrido desde el momento en el que se realiza el diagnóstico hasta el momento del estudio.	Cuantitativa	Continua.	Meses.
DOSIS DE CORTICOESTEROIDES (mg/kg/día)	Cantidad total del medicamento que se administra a un individuo, en un tiempo determinado.	Cantidad de glucocorticoides administrada en miligramos por kilogramo de peso por día.	Cuantitativa	Continua.	mg/kg/día
OTROS INMUNOSUPRESORES.	Otros medicamentos capaces de suprimir la respuesta inmunológica.	Uso de otro medicamentos dentro del grupo de inmunosupresores.	Cualitativa.	Nominal	Si No.
COLESTEROL TOTAL.	Es un lípido esteroide, constituido por cuatro carboxilos, presente en tejidos y líquidos corporales.	Es un esteroide (lípido) que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo.	Cuantitativo	Continuo.	mg/dl.
TRIGLICERIDOS	Es un acilglicerol, formado por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxílicos por tres ácidos grasos insaturados o saturados.	Son un tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilos por tres ácidos grasos, saturados o insaturados.	Cuantitativo	Continuo.	mg/dl.
VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad)	Complejo macromolecular, que se componen principal de lípidos (90%) y un 10% de proteínas específicas. Transporta triglicéridos y colesterol hacia los tejidos.	Son macromoléculas que transportan triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos, hacia los tejidos extra hepáticos.	Cuantitativo	Continuo.	mg/dl.
HDL (Lipoproteínas de alta densidad)	Lipoproteína compuesta por una alta proporción de proteínas. Encargadas de transportar el colesterol desde los tejidos hasta el hígado.	Son lipoproteínas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.	Cuantitativo	Continuo.	mg/dl.
ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS Y/O	Grupo heterogéneo de auto anticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA,	Grupo de auto anticuerpos, que ataca un producto químico	Cualitativo.	Nominal.	Positivo. Negativo.

ANTICOAGU_LANTE LÚPICO.	dirigidos contra diferentes fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos.	que recubre las paredes exteriores de todas las células, los fosfolípidos.			
HIPERTENSIÓN ARTERIAL.	Incremento continuo de las cifras de presión sanguínea por encima del percentil 95 para la edad.	La presencia de una presión arterial sistólica y diastólica promedio por encima del percentil 95 para la edad.	Cualitativo.	Nominal.	Presente. Ausente.
INDICE ATEROGÉNICO	Proporción matemática entre los niveles de colesterol total en el organismo y el colesterol HDL.	Resultado de la división del colesterol total entre el colesterol-HDL	Cuantitativo	Continuo	%
SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS.	Desorden autoinmune multisistémico que se caracteriza por trombosis venosa o arterial, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia y la persistencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes.	Paciente en quien se concluya (en base a los criterios diagnósticos ya establecidos de SAAF) la presencia de por lo menos 1 criterio clínico + 1 criterio de laboratorio.	Cualitativa.	Nominal.	Presente Ausente.
INDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD LSp.	Medición de la intensidad o severidad de la enfermedad lúpica en un momento dado.	Instrumento que nos permite definir el grado de actividad o afección de la enfermedad, en cualquier momento, utilizando la medición del MEX-SLEDAI. (ANEXO2)	Cualitativo	Ordinal.	Inactivo (SLEDAI=0) Actividad leve (SLEDAI ≤ 6). Actividad severa (SLEDAI ≥ 7)

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

1. Se captaron a todos los pacientes que contaran con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de inicio en la edad pediátrica, vistos en la Consulta Externa de Reumatología Pediátrica de la UMAE General, C.M.N. La Raza; y que además cumplieron con los criterios de inclusión antes mencionados.
2. A los pacientes que cumplieron los criterios de selección se les aplicó un cuestionario de recolección de datos (ANEXO 3), donde se obtuvo las variables consideradas en este estudio.

3. En la visita de la Consulta Externa se obtuvo peso, talla, Índice de masa corporal y medición de la tensión arterial. En sus estudios de laboratorio de rutina se determinó los valores séricos de colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, colesterol HDL, VLDL e índice aterogénico.
4. Se aplicó a cada uno de los pacientes el cuestionario de MEX-SLEDAI (ANEXO2), para valorar la actividad de la enfermedad de LES.
5. Se programó directamente con el padre o tutor el estudio de Ultrasonido Carotídeo, el cual se realizó en el servicio de Radiología e Imagenología, en el 2º piso de la UMAE General, C.M.N. La Raza.
6. Previo a la realización del estudio de ultrasonido se entregó al padre o tutor de cada paciente una hoja de consentimiento de información (ANEXO 4), donde autorizó la realización del estudio de ultrasonido carotídeo y la participación en el protocolo de investigación de su hijo(a).
7. El estudio de ultrasonido se realizó con un sistema de ultrasonido ACUSON X300, Premium Edition:
 - Este equipo consta de una pantalla plana a color de 17", con alta resolución; unidad de CD/DVD integrada al sistema; capacidad de disco duro de 160MB; tres puertos activos para transductor; modos de imagen 2D, M, simultáneos, doppler color, doppler pulsado, power doppler, dúplex, triplex y virtual o trapecoidal; transductores multifrecuencia de amplio ancho de banda, etc.
8. El estudio constó de los siguientes puntos:
 - Todos los estudios se realizaron por el mismo médico radiólogo, el cual desconocía las variables presentes en cada paciente.
 - Se colocó al paciente en decúbito supino, colocando una almohadilla debajo del mismo a nivel de ambas escápulas, realizando extensión del cuello. Primero se giró 45° la cabeza hacia la izquierda para medir carótida derecha y posteriormente se giró 45° a la derecha para medir carótida izquierda.
 - Se colocó el transductor del ultrasonido sobre la cara antero lateral del cuello en busca del vaso indicado, realizando ligera presión sobre este sitio anatómico.
 - Se midió el espesor de la capa intima –media de las arterias carótida común derecha e izquierda, por su pared posterior

- Se exploró carótida externa e interna derecha e izquierda, en sus porciones proximales, con escala de grises sin doopler para detección de placas de ateroma.
9. Una vez obtenidos los resultados de cada una de las variables, se pasaron los resultados a un programa de Excel y SPSS versión 20.0 para ordenar y analizar los resultados, se hizo el análisis de los mismos y se obtuvo el resultados de todas las variables y las relaciones de las mismas.

VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el programa Microsoft Excel 2010 para la captura de los datos de cada paciente.

Mediante el programa SPSS versión 20.0 se realizó el análisis estadístico de los resultados.

El análisis descriptivo se hizo mediante:

Distribución de frecuencias.

Media, más - menos desviación estándar.

Mediana, más - menos desviación estándar.

Rangos (mínimo – máximo).

Para las variables nominales se usó χ^2 .

VII. RECURSOS FÍSICOS, FINANCIEROS Y HUMANOS.

FÍSICOS:

- Instalaciones de la Consulta Externa, el Laboratorio Clínico del 5º piso, el Área de Radiología e Imagenología del 2º piso de la UMAE General C.M.N. La Raza.
- Equipo de Ultrasonido.
- Expedientes clínicos del Archivo de la UMAE General, C.M.N. La Raza.
- Báscula, estetoscopio y baumanómetro de la Consulta Externa.
- Computadora portátil marca Sony VAIO que cuente con los programas de Windows Vista, Office y SPSS para capturar los datos.
- Impresora HP LaserJet M1133 MFP
- Hojas blancas y bolígrafos

FINANCIEROS:

- Los proporcionados por el Instituto Mexicano del Seguro Social para la realización de los estudios de laboratorio y ultrasonido; y los proporcionados por los investigadores.

HUMANOS:

- Pacientes con diagnóstico de LES de inicio en la edad pediátrica vistos en la Consulta Externa del servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE General, C.M.N. La Raza.
- Médicos Radiólogo, Reumatólogos Pediatras, Residente de Reumatología Pediátrica y personal del laboratorio clínico.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS.

Los autores de este proyecto de investigación consideramos que se trata de un estudio ético, ya que la finalidad del mismo será, identificar aquellos pacientes con factores de riesgo para establecer un tratamiento oportuno y evitar complicaciones.

Este estudio se ajustó a las normas éticas institucionales y a la ley general de salud, considerando la:

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964; y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996; 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000; Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM; Washington 2002 Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM; Tokio 2004 y la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

Así como las pautas internacionales para la investigación biomédica relacionada con seres humanos (1982) y la Ley Federal De Salud.

IX. RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 52 pacientes con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de inicio en la edad pediátrica, 44 pacientes (84.6%) del sexo femenino y 8 pacientes (15.4%) del sexo masculino, con una relación Mujer: Hombre de 5.5 : 1. La edad media de los pacientes fue de 12.6 años (rango 4-15.9 años), con una edad media de duración de la enfermedad de 32.09 meses (6 – 84 meses).

La media del peso fue de 48.37 kg (15.5 – 90 kg), la media de la talla 145cm (91 – 163 cm) y la media del índice de masa corporal fue 22.95. Se valoró el estado nutricional en base al índice de masa corporal clasificándose en 6 categorías: 34 pacientes (65.4%) se encontraban con peso normal, 10 pacientes (19.2%) con sobrepeso 1er grado, 4 pacientes (7.7%) con sobrepeso de 2º grado, 3 pacientes (5.8%) con obesidad leve y 1 pacientes con obesidad moderada (1.9%). Las características clínicas se muestran en la tabla 1.

La presencia de dislipidemia se encontró en el 34.6% de los pacientes.

- El 25% presentó elevación de las cifras de colesterol total, el 57% elevación de los valores normales de triglicéridos, el 15.2% elevación de los valores de c-VLDL, el 22.8% con niveles bajos de c-HDL, el 24.7% con valores elevados de c-LDL y el 45.6% con Índice Aterogénico mayor a lo normal.

Con respecto a Hipertensión Arterial sistémica 6 pacientes (11.5%) la presentaban en el momento del estudio.

De los 52 pacientes incluidos en el estudio el 76.9% se encontraban en tratamiento con corticoesteroide sistémico vía enteral, la distribución en base a la dosis acumulada fue la siguiente:

- El 7.7% se encontraba con dosis baja de esteroide (dosis menor a 0.15mg/kg/día), el 22.9% con dosis moderada (0.15 – 0.4 mg/kg/día) y el 46% con dosis alta de esteroide (>0.4mg/kg/día). Como se muestra en la gráfica 1.

Con respecto al tratamiento inmunosupresor el 100% de nuestra población de estudio se encontraba con algún inmunosupresor (el 20.9 % se encontraba con 2 o más inmunosupresores). De los medicamentos utilizados se encuentran: Ciclofosfamida 17 pacientes (32.3%), Micofenolato de mofetilo 20 pacientes (38%), Azatioprina 7 pacientes (13.3%), Cloroquina 7 pacientes (13.3%), Rituximab 2 pacientes (3.8%) y Metotrexate 1 pacientes (1.9%).

Se evaluó la actividad de la enfermedad utilizando el instrumento de medición MEX-SLEDAI. Como se muestra en la gráfica 2.

- La mayoría de los pacientes se encontraban con un índice de actividad leve; es decir con una calificación en base al MEX-SLEDAI menor de 6 puntos. Y sólo el 5.8% (3 pacientes) se encontraban con actividad severa; calificación del MEX-SLEDAI mayor de 6.
- De los pacientes con actividad severa los órganos afectados fueron Sistema Nervioso Central y Renal.

Se analizó la frecuencia de pacientes con presencia de anticuerpos anticardiolipinas y de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Anticuerpo Antifosfolípidos, asociado a LESp.

- El 38.5 % del total de los pacientes resultó con anticardiolipinas positivas en suero y sólo el 26.9 % del total contaban con el diagnóstico de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos.

A los 52 pacientes se les realizó estudio de ultrasonido para valorar el espesor íntima media de la carótida común derecha e izquierda. De los cuales 38 pacientes (73%) presentaron engrosamiento del espesor íntima media carotídea y la presencia de Aterosclerosis temprana se encontró en 5 pacientes (9.6%)

Se realizó el análisis para determinar la posible asociación de aterosclerosis de las arterias carótidas comunes (ACC) con alguno de los factores de riesgo (variables de confusión) sin encontrar asociación estadísticamente significativa.

En el análisis de regresión logística que analizó la presencia de engrosamiento del EIM de ACC con los diferentes factores de riesgo, el único que mostró significancia estadística fue el uso de dosis altas de corticoesteroides ($p=0.023$) como se muestra en la tabla 2.

De los 38 pacientes con Engrosamiento del EIM de la arteria carótida común sólo 10 pacientes (26.3%) tenían el antecedente de Síndrome Nefrótico sin significancia estadística; pero de los 12 pacientes que contaban con el antecedente de Síndrome Nefrótico 10 de ellos (83%) desarrollaron engrosamiento de EIM ACC.

De este grupo de pacientes con engrosamiento del EIM carotídeo el 63% se encontraba con un peso normal (IMC 20-25), el 36% presentaban dislipidemia, el 15.7% fueron hombres y sólo el 10% con Hipertensión Arterial Sistémica; por lo que los factores de riesgo tradicionales no fueron significativos para el engrosamiento del EIM carotídeo.

X. DISCUSIÓN.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la enfermedad coronaria constituyen una importante causa de morbimortalidad en los pacientes con LESp.

Nuestra población presentó una alta prevalencia de engrosamiento del EIM de arteria carótida común (en base a los valores reportados en estudios de población infantil sana) y el único factor de riesgo relacionado, estadísticamente significativo, fue el uso de dosis altas de corticoesteroides ($p=0.023$). Un punto sobresaliente, aunque sin valor estadístico significativo, fue la relación de Síndrome Nefrótico (SN), ya que la mayoría de los pacientes con antecedente de haber cursado con este síndrome al inicio de la enfermedad, desarrollaron engrosamiento del EIM carotídeo (EIMC).

Cabe mencionar que el sexo masculino, la obesidad, la HAS y la dislipidemia no fueron determinantes para el desarrollo de engrosamiento de EIMC en nuestra población, lo que traduce que estos factores de riesgo tradicionales no son los principales factores que intervienen en el desarrollo de alteraciones en el EIMC.

La asociación de los factores de riesgo no tradicionales (tiempo de evolución de la enfermedad, estado de actividad de la enfermedad, síndrome de anticuerpos Antifosfolípidos, presencia de anticardiolipinas, uso de inmunosupresores y síndrome nefrótico) no mostraron asociación estadísticamente significativa con la presencia de engrosamiento del EIMC.

El porcentaje de pacientes con aterosclerosis temprana en nuestro estudio fue bajo, sin encontrarse relación significativa con los factores de riesgo tradicionales, ni con los factores de riesgo no tradicionales. No existen datos consistentes sobre el valor normal del EIMC en población infantil sana.

Espinoza y col. ⁽²⁸⁾ realizaron un estudio en Chile, publicado en el 2011, donde determinaron los valores normales del grosor de la íntima media de carótida mediante ultrasonido en población infantil sana; incluyeron pacientes de 5 a 15 años, de origen chilenos, eutróficos, de estrato socioeconómico medio-alto, de los cuales 39 eran varones y 33 mujeres. Reportando un media del EIMC de 0.41 mm (rango 0.4 – 0.56).

Jourdan y col. ⁽³⁰⁾ en el 2005 presentó una serie de 247 pacientes adolescentes Caucásicos, aparentemente sanos, de entre 10 y 20 años. El grosor de la íntima media carotídea presentó medidas mínimas de 0.37mm y máximas de 0.40 mm.

Schanberg L y col. ⁽³¹⁾ en el 2009 reporta resultados del análisis de la base de datos del estudio APPLE (pacientes con LESp, de 21 regiones de Norte América, en su mayoría Hispanos). Con

respecto a la medición del grosor íntima media carotídea, encontró una media mínima de 0.46 ± 0.004 y una media máxima de 0.58 ± 0.05 , en este estudio no se especifica el porcentaje de pacientes con aterosclerosis temprana, ni el porcentaje de pacientes con engrosamiento de íntima media carotídea.

En nuestra población de pacientes con LESp la media del EIM ACC derecha fue de 0.62 mm y la media del EIM ACC izquierda fue de 0.58 mm, mayor que lo reportado en la literatura para población sana y población con LESp, sin embargo los estudios mencionados previamente corresponden a población de América del Sur (28) y pacientes caucásicos (30), y el factor étnico pudiera ser una dificultad para comparar nuestros resultados con los reportados previamente.

Existen muy pocos estudios que determinen la prevalencia de Aterosclerosis subclínica y factores de riesgo en pacientes con LESp.

Schanberg L y col. (31) en el mismo estudio del 2009 evalúa los factores de riesgo de aterosclerosis subclínica en población pediátrica con LES. En el análisis univariado se mostró asociación significativa el EIM carotídea con los siguientes factores de riesgo: mayor edad, larga duración del LES, IMC mayor, sexo masculino, proteinuria, uso de azatioprina y el uso de prednisona. En el análisis multivariado destacó que el uso de dosis moderadas de corticoesteroides se relacionó con una disminución en el EIM carotídeo. La azatioprina fue el único inmunosupresor que tuvo fuerte asociación como factor de riesgo para el incremento de EIM carotídeo. En comparación con nuestro estudio donde ninguno de estos factores se relacionaron significativamente con la presencia de aterosclerosis y/o engrosamiento del EIMC, siendo que ambas poblaciones de estudio correspondían a pacientes de Norte América, con LESp, aunque con respecto a las edades el estudio de Schanberg L incluyó pacientes de mayor edad que los de nuestro estudio (10 a 21 años, media 15.7 años vs 4 – 15.9 años, media 12.6 años); y en su mayoría Hispanos en comparación con nuestra población de raza mestiza principalmente. El peso e índice de masa corporal fueron mayores en el estudio de Schanberg que en el nuestro (media del peso 62kg e IMC 24.2 vs media del peso 48.3 kg e IMC 22.4).

Falaschi y col. en el 2000 (32), mediante la realización de ultrasonografía carotídea bilateral a 26 pacientes con LESp, observó que el complejo íntima media carotídeo fue mayor en estos pacientes que en un grupo control ($0.57 \pm 0.05\text{mm}$ vs 0.54 ± 0.03 , respectivamente). Los resultados del EIMC no se correlacionaron con la edad de los pacientes, la duración de la enfermedad, SLEDAI, SLICC/ACR, indicadores de laboratorio de actividad de lupus o dosis acumulada de prednisona. Sin embargo, los pacientes con proteinuria en rango nefrótico presentaban mayor EIMC, con valor estadístico significativo ($p=0.02$). En nuestra población de pacientes con LESp el 23% (12 pacientes)

tenían el antecedente de síndrome nefrótico al inicio del diagnóstico de LES, de estos el 83% (10 pacientes de 12) desarrollaron engrosamiento del EIMC, aunque en el análisis estadístico no se encontró asociación estadísticamente significativa.

En comparación con lo que se ha reportado en la literatura, en nuestro estudio ningunos de los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales se relacionó con un incremento en el EIM carotídeo; a excepción del uso de dosis altas de esteroide.

En población adulta con LES, Abu-Shakra (33), en 1995, incluyó 665 pacientes con LES mayores de 18 años, de los cuales 18.5% (124 pacientes) habían fallecido, de estos pacientes el 52% presentaban evidencia de aterosclerosis al momento de la muerte, demostrada en la autopsia.

Roman *et al* (34), en el 2003, reporta un estudio en el que incluye 197 pacientes con LES y 197 pacientes controles, ambos mayores de 18 años (edad media 44 años), de raza blanca en su mayoría; encontrando que la presencia de aterosclerosis fue mas prevalente el grupo de LES (37.1%) que en el grupo control (15%). En este estudio los factores relacionados con la presencia de aterosclerosis fueron: tiempo de evolución de la enfermedad prolongada, puntuación alta del índice de daño, una menor incidencia del uso de ciclofosfamida y la ausencia de anticuerpos anti Smith.

La prevalencia de aterosclerosis en pacientes adultos con LES reportada en la literatura es mucho mayor que la prevalencia que encontramos en nuestro estudio de pacientes con LESp, probablemente debido a la presencia de mayor número de factores de riesgo en los adultos.

La principal limitante de nuestro estudio fue la falta de un grupo control de niños-adolescentes sanos, que fueran pareados por edad, sexo y factores de riesgo de aterosclerosis. Además el tipo de diseño del estudio, que fue transversal, por lo que se requieren estudios longitudinales para dar seguimiento a estos pacientes y poder valorar la evolución de los cambios del EIMC.

Otra limitante fue el tamaño de muestra pequeño (52 pacientes), lo que pudiera intervenir en la falta de asociación de los diferentes factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis subclínica.

XI. CONCLUSIONES.

1. Nuestro estudio muestra una alta prevalencia de engrosamiento del EIMC en los pacientes con LESp.
2. La aterosclerosis temprana (asintomática) se presenta en población pediátrica con LES.
3. En nuestro estudio los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales no mostraron asociación significativa con las alteraciones del EIMC, a excepción del uso de dosis altas de esteroides.
4. El ultrasonido carotídeo es un método no invasivo útil para detectar aterosclerosis temprana en pacientes con LESp por lo que se sugiere el empleo de este método en todos los pacientes como parte de su evaluación integral para determinar el riesgo de aterosclerosis y lograr dar un tratamiento oportuno, así como disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y la muerte.

XII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Habibi S, Saleem MA, Ramanan AV. Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: Review of Clinical Features and Management. IAP. 2011; 17: 879-887
2. Donato Alarcón-Segovia. Lupus Eritematoso Sistémico- Etiopatogenia **En** Tratado Hispanoamericano de Reumatología. / Molina M, Segovia A, 1ª ed. Colombia: Schering Plougt, 2006. (Vol. I) p 765-802
3. Bevra H H. Overview of Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus **En** Dubois' Lupus Erythematosus. / Wallace D J, Hannahs, B, et al (ed). 7a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007, p 47-51.
4. Earl Silverman. Systemic Lupus Erythematosus. **En** Textbook of Pediatric Rheumatology / Cassidy J T, Laxer R M, et al. Canada: Saunders Elsevier. 2011, p 315-343
5. Falcini F, Nacci F. Systemic lupus erythematosus in the young: the importance of a transition clinic. Lupus. 2007; 16: 613-617.
6. Tosokos G C. Mechanisms of disease Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med. 2011; 365: 2110-2121.
7. Tucker L B. Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. Lupus. 2007; 16: 546-549.
8. Stichweh D, Pascual V. Systemic lupus erythematosus in children. An Pediatr Barc. 2005; 63: 319-327.
9. Mina R, Brunner H I. Pediatric Lupus – Are There Differences in Presentation, Genetics, Response to Therapy, Damage Accrual Compared to Adult Lupus? Rheum Dis Clin North Am. 2010; 36: 53-80.
10. Avcin T, Silverman E. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. Lupus. 2007; 16: 627-633.
11. Avcin T, Cimaz R, et al. The Ped-APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. Lupus. 2009; 18: 894-899.
12. Espondaburu, O. Fara V, et al. El proceso aterogénico y su desarrollo en las enfermedades autoinmunes. Acta Bioquim Latinoam. 2004; 38: 181-192.
13. Schanberg L E, Sandbor C, et al. Understanding Premature Atherosclerosis in Pediatric SLE: Risk Factors of Increased Carotid Intima Medial Thickness (CIMT) in the Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus (APPLE) Cohort. Arthritis Rheum. 2009; 60: 1496-1507.
14. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. JAAC. 2006; 47: c7-c12.
15. Frostegard J. SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. JIM. 2005; 257: 485-495.

16. Frostegard J. Atherosclerosis in Patients With Autoimmune Disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1776-1785.
17. Roman M J, Shanker B A, et al. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2399-2406.
18. Reichlin M, Fesmire J, et al. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002; 21: 520-524.
19. Ettinger WH, Goldberg AP, et al. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. Effect of corticosteroids. *Am J Med.* 1987; 83: 503-508.
20. Barja S, Acevedo M, et al. Marcadores de aterosclerosis temprana y síndrome metabólico en niños. *Rev Med Chile.* 2009; 137: 522-530.
21. Ramírez G A, Núñez P A; et al. Alteraciones cardiovasculares en una población infantil y su relación con trastornos metabólicos y antropométricos. *Rev Esp Med Quir.* 2011; 16: 199-207.
22. Romero V. Campollo R. et al. Factores de riesgo de dislipidemia en niños y adolescentes con obesidad. *Salud Pública Mex.* 2007; 49: 103-108.
23. Sánchez BM, Sánchez BA, et al. Seguimiento de 5 años del perfil lipídico en los niños. Estudio Rivas-Vaciamadrid. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63: 34-38.
24. Morales SJ, Sánchez BM, et al. Valores del perfil lipídico y de los índices CT/C-HDL, C-LDL/CHDL, Apo B/A e índice aterogénico, en niños de 6 años de Rivas-Vaciamadrid. *An Esp Ped.* 1998; 49: 140-144.
25. Thompson t, Sutton-Tyrell K, et al. Progression of Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 835-842.
26. Chain S, Luciardi H L, et al. El espesor íntima-media carotideo, un marcador de aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular. Importancia de su valoración y dificultades en su interpretación. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2005; 34: 392-402.
27. Tyrell P N, Beyene J, et al. Rheumatic Disease and Carotid Intima-Media Thickness: A systemic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 1014-1026.
28. Espinoza G A, Bages M C, et al. Grosor de Intima-Media Carotídea en Niños Sanos por Técnica Ecográfica Computarizada. *Rev Chil Pediatr.* 2011; 82: 29-34.
29. Howard G, Sharrett A R, et al. Carotid Artery Intimal-Medial Thickness Distribution in General Populations As Evaluated by B-Mode Ultrasound. *Stroke.* 1993; 24: 1297-1304.
30. Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, et al. Normative values for intima – media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens.* 2005; 23: 1707-1715.
31. Schanberg L, Sandborg C, Barnhart H, et al. Premature Atherosclerosis in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1496-1507.

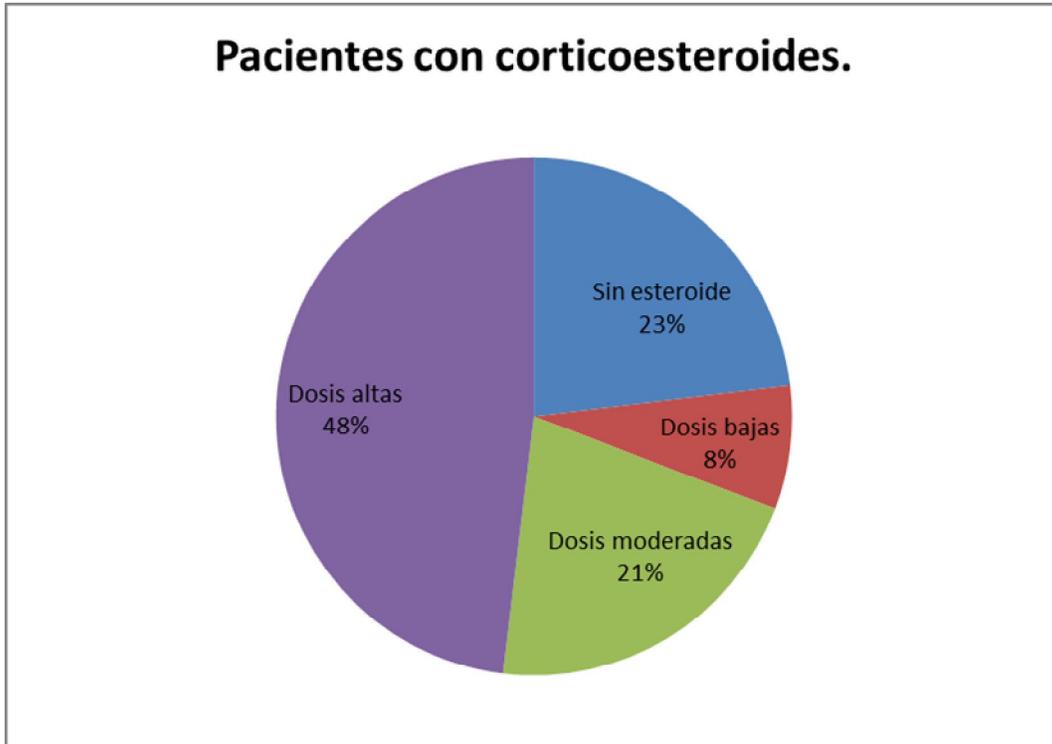
32. Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, et al. Nephrotic-Range Proteinuria, The Major Risk Factor For Early Atherosclerosis in Juvenile – Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1405-1409.
33. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol.* 1995; 22: 1259–64.
34. Roman MJ, Shanker BA, Davis A et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2399–406.

XIII. TABLAS Y GRÁFICAS.

Tabla1. Características clínicas de los pacientes con LESp.

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
EDAD	52	4	15.9	12.633	2.6227
PESO	52	15.5	90	48.3769	14.77537
TALLA	52	91	163	145.06	14.741
IMC	52	15	37.5	22.9542	4.45477
TIEMPO DE EVOLUCIÓN	52	6	84	32.0962	21.80957
COLESTEROL TOTAL	52	100	282	168.1538	44.58408
TRIGLICÉRIDOS	52	40	364	148.4615	63.01835
c-VLDL	52	8	72.6	29.7942	12.62538
c-HDL	52	9.9	111.5	47.2404	18.26146
c-LDL	52	4	191	90.0519	39.35146
PCR	52	0.1	101	4.5846	14.30271
IA	52	1.23	11.8	3.9279	1.69945
SLEDAI-MEX	52	0	8	1.7115	1.98362
ESPESOR ACCD	52	0.4	1	0.62	0.1551
ESPESOR ACCI	52	0.4	0.9	0.58	0.13288
DOSIS ESTEROIDES	52	0	1.2	0.4094	0.36409

Gráfica 1.



Gráfica 2.

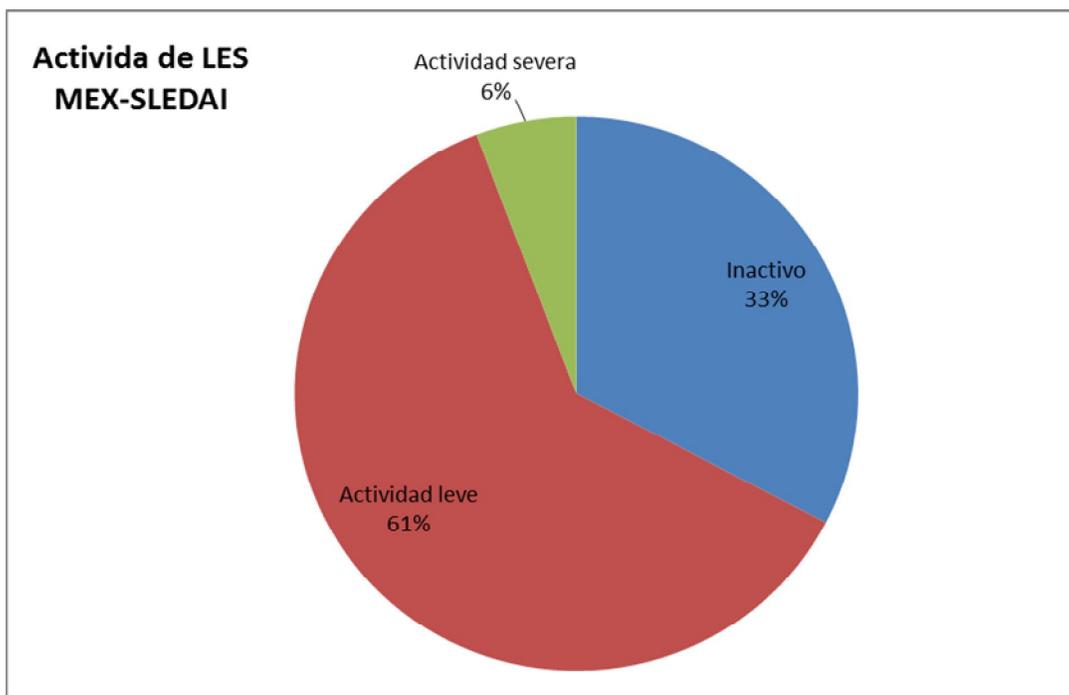


Tabla 2. Características de los pacientes con Engrosamiento del EIM ACC

	Engrosamiento		
	Presente	Porcentaje	p
Femenino	32	84.2	NS
Masculino	6	15.7	NS
Normopeso	24	63.00%	NS
Sobrepeso1er	7	18.4	NS
Sobrepeso2o	3	7.8	NS
Obesidad leve	3	7.8	NS
Obesidad moderada	1	2.6	NS
Obesidad severa	0	0	NS
Dosis altas de esteroide	20	52	0.023
Con dislipidemia	14	36.8	NS
Con aCL	16	42	NS
Con SAAF	11	28.9	NS
Con HAS	4	10.5	NS
Inactivo	13	34.2	NS
Actividad leve	22	57.8	NS
Actividad severa	3	7.8	NS
Ciclofosfamida	12	31	NS
Micofenolato de mofetilo	17	44%	NS
Azatioprina	6	15%	NS
Síndrome Nefrótico	10	26%	NS

NS= no significativo.

XIV. ANEXOS.

ANEXO 1.

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (ACR) ⁽⁸⁾

Para decir que una persona tiene LES se requiere que reúna 4 ó más de estos 11 criterios en serie o simultáneamente, durante cualquiera de los periodos de observación.

1. RASH MALAR. Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues naso labiales.

2. RASH DISCOIDE. Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces retracción en las lesiones antiguas.

3. FOTOSENSIBILIDAD. Rash cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.

4. ULCERAS ORALES. Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.

5. ARTRITIS. No erosiva en 2 ó más articulaciones periféricas. Caracterizada por:
 - Hipersensibilidad al tacto dolor a la presión
 - Hinchazón
 - Derrame articular.

6. SEROSITIS.
 1. Pleuritis:
 - Historia de dolor pleurítico, o
 - Roce pleural, o
 - Derrame pleural.

 2. Pericarditis:
 - Documentada por EKG, o
 - Roce pericárdico, o
 - Derrame pericárdico.

7. TRASTORNOS RENALES.

- Proteinuria persistente. Mayor de 0,5 g/día o mayor de 3 + si no se cuantifica, o
- Cilindros celulares: Eritrocitos, granulares, tubulares o mixtos.

8. TRASTORNOS NEUROLÓGICOS.

- Convulsiones. En ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrolíticas, o
- Psicosis. En ausencia de todos los factores descritos en párrafo anterior.

9. TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS.-

0. Anemia hemolítica con reticulocitosis, o
1. Leucopenia menor de 4000 en 2 ó más ocasiones, o
2. Linfopenia menor de 1500 en 2 ó más ocasiones, o
3. Trombocitopenia menor de 100.000 en ausencia de toxicidad medicamentosa.

10. TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS.-

0. Anticuerpos anti DNA nativo, o
1. Anticuerpos anti Sm, o
2. Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM
3. Anticoagulante lúpico
4. Pruebas serológicas falsas positivas para sífilis:
 - por lo menos 6 meses consecutivos.
 - confirmadas por: inmovilización Treponema; FTA abs.

11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES. Un título anormal de Acs. Antinucleares por inmunofluorescencia o por una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos implicados en Síndrome Lupus inducido.

ÍNDICE DE ACTIVIDAD MEX-SLEDAI

PUNTUACIÓN	SLEDAI	DESCRIPTOR	DEFINICIÓN
TRASTORNO NEUROLÓGICO 8		PSICOSIS	Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastornos grave en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, pensamiento ilógico notorio, desorganizado. Se debe excluir la presencia de uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis
		EVC	Síndrome reciente: se excluye aterosclerosis.
		CONVULSIONES	De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundarias a drogas.
		SÍNDROME ORGÁNICO CEREBRAL	Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteración de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración perceptual, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad psicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
		MONONEURITIS	Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno más nervios craneales o periféricos.
		MIELITIS	Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de la vejiga e intestino excluyendo otras causas.
		CEFALEA	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
TRASTORNO		CILINDROS URINARIOS	Cilindros granulosos o eritrocitario
		HEMATURIA	Hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas.

RENAL			
6		PROTEINURIA	Proteinuria > 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
		PIURIA	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
VASCULITIS			Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4			
HEMOLISIS		ANEMIA HEMOLÍTICA	Hb <12 g/dl y con reticulocitos corregidos > 3 %.
3		TROMBOCITOPENIA	< 100.000 plaquetas, no debida a drogas u otras causas
MIOSITIS			Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia
3			
ARTRITIS			Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
2			
TRASTORNOS DERMATOLÓGICOS		EXANTEMA	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio
2		ALOPECIA	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
		ÚLCERAS BUCALES	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales
PLEURITIS			Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2			
PERICARDITIS			Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2			
FIEBRE			Temperatura > 38°C. Excluir infección.

1			
LEUCOPENIA			< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos
1			
PUNTUACIÓN TOTAL			

Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Prospective Validation of 3 Clinical Indices. J Rheumatol 1992;19:1551-8

HOJA DE CAPTURA DE DATOS.

NOMBRE: _____ NO.AFILIACIÓN _____

NOMBRE DEL TUTOR: _____ TELÉFONO: _____

SEXO _____ EDAD: _____ TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL LUPUS

ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES): _____ meses.

CRITERIOS DE ACR PARA LES (Anexo 1):

DIAGNÓSTICOS ASOCIADOS:

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO: A) Presente B) Ausente

HIPERTENSIÓN ARTERIAL: A) Presente B) Ausente

SÍNDROME NEFRÓTICO A) Presente B) Ausente

Otro

Especificar: _____

PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____

- **ESTADO NUTRICIONAL**

- a) Normopeso b) Sobrepeso 1º grado c) Sobrepeso 2º grado d) Obesidad leve e) Obesidad moderada f) Obesidad grave

EXÁMENES DE LABORATORIO**PERFIL DE LÍPIDOS**

Elemento	Reporte	Normal / Anormal
Colesterol. (mg/dL)		

Triglicéridos. (mg/dL)		
HDL. (mg/dL)		
VLDL. (mg/dL)		
LDL. (mg/dL)		
CT / c-HDL		
c-LDL / c-HDL		
Índice aterogénico		

- **DISLIPIDEMIA :** a) Presente b) Ausente

Elemento	Reporte	Normal/ Anormal
Hb. (g/dL)		
Hct. (%).		
Leucocitos (K/ μ L)		
Neutrófilos. (K/ μ L)		
Linfocitos. (K/ μ L)		
Plaquetas. (K/ μ L)		
Examen de orina		
Anticardiolipina IgM		
Anticardiolipina IgG		
Anticoagulante Lúpico.		
Anticuerpos antinucleares		
Anticuerpos Anti DNA		

ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD (SLEDAI Anexo 2): _____

- **ESTADO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD:**

A) INACTIVO: _____ B) ACTIVIDAD LEVE: _____ C) ACTIVIDAD SEVERA: _____

ULTRASONIDO DE CARÓTIDA

SEGMENTO.	MEDIDAS.
-----------	----------

Carótida común	Derecha: Izquierda:
----------------	------------------------

OTROS DATOS DE IMPORTANCIA: _____

- **ATEROESCLEROSIS TEMPRANA:** a) Presente b) Ausente

- **TRATAMIENTO.**

MEDICAMENTO	FECHA DE INICIO	FECHA SUSPENDIDO	TIEMPO DE USO	DOSIS.	TX ACTUAL (SI/NO)
Prednisona					
Cloroquina					
Azatioprina					
Ciclofosfamida					
Micofenolato					



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

U.M.A.E. GENERAL. "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

Lugar y Fecha: _____

Por medio de la presente acepto de forma voluntaria que mi hijo(a) _____

participe en el protocolo de investigación titulado:

"Determinación de aterosclerosis temprana en pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio en la edad pediátrica. Utilizando la medición del espesor íntima-media carotídeo y correlación con factores de riesgo."

En el cual se le realizara un estudio de ultrasonido carotídeo a nivel de cuello.

Características del estudio.

- No requiere de medidas invasivas.
- No requiere de administración de medicamentos, ni ayuno previo al estudio.
- Tendrá una duración aproximada de 20 a 30 minutos.
- No induce dolor.

Se me ha informado y explicado de manera verbal que los riesgos y beneficios para mi hijo son:

Riesgos y molestias: no se han reportado riesgos relacionados al estudio; únicamente puede producir molestias al colocar el transductor del equipo de ultrasonido sobre el cuello, ya que requiere aplicar ligera presión para localizar el vaso sanguíneo estudiado.

Posibles beneficios: detección oportuna de la presencia de aterosclerosis (formación de placas de grasa en la pared de los vasos sanguíneos que producen disminución del flujo de sangre), y en caso de presentarse iniciar tratamiento oportuno para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Confidencialidad: los resultados obtenidos se mantendrán bajo estricta confidencialidad, y no se utilizara el nombre de mi hijo en el reporte de los resultados.

Al contar con los resultados se analizaran en conjunto con su médico tratante para definir el tratamiento a seguir en caso de encontrarse alguna alteración. El resultado se le dará a conocer en su próxima consulta.

En caso de dudas o aclaraciones acerca de este estudio dirigirse a: Dra. Jesica A. Rodríguez Monroy Residente de 2º año de Reumatología Pediátrica, número telefónico 5724 5900- extensión 23510; o con la Dra. Eunice Solís Vallejo, Jefa del Servicio de Reumatología Pediátrica, C.M.N. La Raza, número telefónico 5724 5900- extensión 23510.

Nombre y firma del padre o tutor.

Nombre y firma del investigador que
obtiene el consentimiento.

Nombre y firma de Testigo 1.

Nombre y firma de Testigo 2.