



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS EN LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE MÉXICO DEL 2000 AL 2015.”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ERIKA JAZMÍN SIFUENTES RODRÍGUEZ

TUTOR:

DR. FRANCISCO EDUARDO RIVAS LARRAURI



MÉXICO, D.F. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



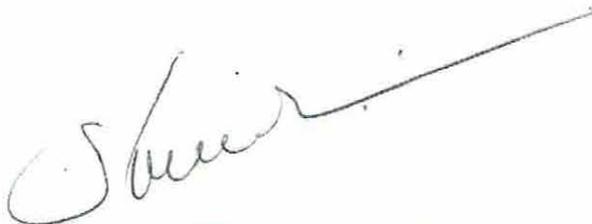
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

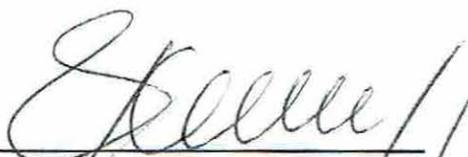
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS EN LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE MÉXICO DEL 2000 AL 2015.**



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. FRANCISCO EDUARDO RIVAS LARRAURI
TUTOR DE TESIS**

A mis padres y hermanos.

ÍNDICE

1. Antecedentes.....	1
2. Planteamiento del problema.....	7
3. Justificación.....	9
4. Objetivo General y Específicos.....	10
5. Material y Métodos.....	10
6. Resultados.....	16
7. Discusión.....	18
8. Conclusiones.....	21
9. Bibliografía.....	23
10. Anexos.....	25

1. ANTECEDENTES

a) Definición del problema de salud a tratar

Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y crónica la cual puede afectar cualquier órgano y es causa importante de morbilidad o incluso puede ser mortal.(1) Se caracteriza por una extensa disregulación inmune, con formación de autoanticuerpos y complejos inmunes, que resultan en inflamación y potencial daño a una gran variedad de órganos.(2)

Lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp) es la misma enfermedad que en adultos, sin embargo LESp es usualmente más severa y agresiva.(2,3) Un estimado de 10-20% de los casos de LES inician antes de los 20 años.(3,4) El LESp tiene un inicio más abrupto con mayor tasa de afección a distintos órganos, curso clínico más agresivo y un daño acumulado más rápido en comparación a la enfermedad en adultos.(3) En pediatría el inicio de la enfermedad ocurre frecuentemente entre los 12 y 16 años de edad, no es una enfermedad común antes de los 10 años y es muy rara antes de los 5 años.(3)

Al igual que en LES de adultos (LESa), la mayoría de los casos de LESp ocurren en el género femenino.(1) La relación mujer a hombre en LESp cambia de 4:3 cuando la enfermedad inicia en la primera década de la vida a una relación de 4:1 durante la segunda década de la vida, mientras que en adultos corresponde a 9:1.(4)

b) Epidemiología

La verdadera incidencia y prevalencia del LESp es difícil de estimar ya que existen muy pocos estudios enfocados en población pediátrica por lo que gran parte de la información se extrapola de estudios en adultos.

A nivel internacional se considera al LESp como una enfermedad rara con una incidencia de 0.36-0.9 por 100,000 niños al año y una prevalencia de 3.3-24 por cada 100,000 niños.(3)

Al igual que en otras enfermedades las tasas de incidencia y prevalencia varían de acuerdo a etnias y estas se han encontrado son más elevadas para LESp en Hispanos, Negros, Norteamericanos y Asiáticos.(5) Por lo anterior en México esperaríamos encontrar cifras elevadas en comparación a otros países, sin embargo no se cuenta con datos epidemiológicos de esta enfermedad a nivel nacional.

Se ha estimado que LESp representa del 10-20% de todos los casos de LES. La edad promedio de presentación es a los 12 años, con muy pocos casos presentándose antes de los 5 años de vida. El diagnóstico de LESp a edades más tempranas es más común en poblaciones no caucásicas.

c) Fisiopatología

LES es una enfermedad con compleja disregulación inmune, presentando alteraciones en la inmunidad tanto innata como adaptativa.

Inmunidad innata

Las hipótesis que actualmente se asocian con la aparición del LES y la pérdida de la tolerancia inician con una respuesta errónea de defensa del huésped. SLE se caracteriza por una regulación anormal de interferones de tipo I (INF- α), los cuales estimulan la producción de células innatas y de la respuesta inflamatoria. La apoptosis requiere una rápida eliminación de los desechos intracelulares. Sin embargo, en LES esta eliminación defectuosa o anormalmente regulada permite que se presenten materiales intracelulares, incluyendo autoantígenos, ARN y DNA. Tanto defectos en el complemento, en los receptores del complemento, en receptores de inmunoglobulina, Bcl2, Fas/ligando de Fas, y de muerte celular programada 1 (PCD1) pueden contribuir en diferente medida con la eliminación de los desechos apoptóticos. Las células fagocíticas responden a unidades específicas de ARN y ADN que han sido endocitadas a través de receptores tipo Toll (TLR) activados como TLR7 y 9. La señalización de los TLR conlleva a una persistente sobreproducción de citocinas proinflamatorias, incluyendo interferones de tipo I. (6)

Inmunidad adaptativa

Se ha demostrado que los pacientes con LES tienen anomalías en las células B, células T y células presentadoras de antígenos. El marcador característico de lupus es la producción de autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia. Distintos mecanismos pueden provocar esto, incluyendo la estimulación antigénica, proliferación de células B policlonales, disregulación de células T o defectos intrínsecos de células B.(6)

Se cree que LES se produce por una combinación de susceptibilidad genética y factores ambientales, incluyendo la exposición a luz solar, infecciones, fármacos y químicos.(5) Sin embargo, estas son solo asociaciones que se han encontrado en estudios de adultos y la verdadera etiología de la enfermedad aún se desconoce.

Con respecto a la susceptibilidad genética, existen escasos estudios de asociación en LESp, documentándose asociación con defectos en los genes SELP, IRAK1, RANTES, OR α , β 2GP1, IRF5, PTPN22, KLRG1, IL6, PTPRT, TLR8 y CASP10.(7)

Existen pocos estudios relacionados con la genómica del LES en población mexicana. En un estudio de casos y controles realizado en adultos mexicanos se encontró asociación del alelo DRB*0301 de HLA, del polimorfismo 1267^a/B del gen HSP70-2 y del -238G/A del TNF- α con el riesgo para desarrollar LES.(7) Sin embargo en otro estudio realizado tanto en adultos como en niños de población mexicana la asociación de TNF- α con LES en pediatría fue otorgada por el alelo -308A a diferencia del comentado previamente en adultos. Además existe un polimorfismo de nucleótido único, PD1.3G/A, localizado en el área reguladora del gen 1 de muerte celular programada, que se ha propuesto como locus de susceptibilidad para LESa y LESp en México. (4)

d) Diagnóstico clínico

LES es llamado el gran imitador ya que la enfermedad comparte características con muchas otras enfermedades. La presentación clínica, al ser una enfermedad multisistémica, es muy diversa, pudiendo encontrar afección a nivel

musculoesquelético, mucocutáneo, renal, neuropsiquiátrico, hematológico, cardiovascular, pleuropulmonar, gastrointestinal, endocrinológico y ocular.(1,2,5)

Los niños y adolescentes con LES frecuentemente se presentan con síntomas sistémicos y constitucionales como fiebre, pérdida difusa de cabello, fatiga, pérdida de peso y con inflamación difusa generalizada demostrada por linfadenopatía y hepatoesplenomegalia.(5) Cuando se compara la presentación inicial de LESp entre prepuberal y postpuberal, el primer grupo se presenta más comúnmente con anemia hemolítica y afección renal, mientras que en el segundo grupo se caracteriza por hallazgos cutáneos y musculoesqueléticos.(4)

Una de las particularidades de la enfermedad es que se caracteriza por recaídas y remisiones.

Estudios de laboratorio

Los reactantes de fase aguda se elevan en relación a la actividad de la enfermedad. La velocidad de sedimentación globular se encuentra incrementada, aunque la proteína C reactiva puede encontrarse normal en LESp, exceptuando en casos con infección concomitante, serositis o artritis.(6)

Los anticuerpos antinucleares (ANAs) se encuentran presentes en más del 99% de los niños con LES.(6) Y a la inversa, una prueba negativa tiene un importante valor predictivo negativo (0.96-1) para LES.(8) Sin embargo los ANAs se asocian con otras enfermedades autoinmunes, infecciones, malignidad, exposición a fármacos y familiares de primer grado de pacientes con enfermedades autoinmunes. Además hasta un 33% de niños sanos pueden tener ANAs positivos.(6) Y tomar en cuenta que de acuerdo a la técnica de laboratorio que se utilice para detectar ANAs influye en la interpretación de los resultados, el test de referencia o gold standard es mediante inmunofluorescencia, pero existen otras técnicas como por ejemplo el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA, acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay).(8)

Algunos anticuerpos específicos a antígenos nucleares se pueden asociar con LES como por ejemplo los anticuerpos anti-DNA de doble cadena que tienen una alta especificidad para LES. Y otros como anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), Smith e Histona.(8)

Evaluar el complemento es uno de los estudios de laboratorio más importantes para el diagnóstico de LES y como medición de la actividad de la enfermedad. Múltiples estudios han mostrado que una disminución de los niveles de C3 o C4 se correlaciona con actividad renal o recaída de la enfermedad.(8)

Para el diagnóstico de LES se utilizan los criterios modificados por el Colegio Americano de Reumatología (CAR) de 1997 para la clasificación de pacientes en estudios epidemiológicos. La mayor parte de los casos con LESp tienen 4 o más de estos criterios.(1)

e) Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales de LES son amplios e incluyen infecciones, enfermedades malignas, autoinmunes o inflamatorias.

<p>Infección</p> <p>Viral</p> <p>Bacteriana</p>	<p>Citomegalovirus</p> <p>Epstein-Barr virus</p> <p>Parvovirus B19</p> <p>Virus de inmunodeficiencia humana</p> <p>Herpes virus tipo 6</p> <p>Sepsis (Streptococcus, Salmonella)</p> <p>Brucellosis</p> <p>Leptospirosis</p>
Otros	<p>Fiebre Q</p> <p>Tuberculosis (mycobacterias)</p> <p>Enfermedad de Lyme (espiroqueta)</p> <p>Toxoplasmosis (protozoario)</p>
Malignidad	<p>Leucemia</p> <p>Linfoma (Hodgkin/No Hodgkin)</p> <p>Neuroblastoma</p> <p>Histiocitosis de células de Langerhans</p>
Autoinmune o inflamatoria	<p>Síndrome antifosfolípidos</p> <p>Artritis idiopática juvenil</p> <p>Dermatomiositis juvenil</p>

	Síndrome de Sjogren Enfermedad mixta del tejido conectivo Vasculitis sistémica Enfermedad de Crohn Fiebre reumática aguda Sarcoidosis Síndrome hemolítico urémico Síndrome linfoproliferativo autoinmune Inmunodeficiencia común variable Otras inmunodeficiencias primarias Linfocitosis hemofagocítica
--	--

f) Tratamiento

El principal objetivo del tratamiento es contener la actividad de la enfermedad utilizando los tratamientos menos tóxicos, con el objetivo de evitar los daños causados por la enfermedad y por el tratamiento elegido para controlar la enfermedad.

El tratamiento farmacológico deber ser designado para cada paciente de manera individual, basado en el tipo y severidad de las manifestaciones clínicas de su enfermedad.

Antiinflamatorios no esteroideos

Estos medicamentos se usan para tratar los síntomas musculoesqueléticos, sin embargo sus efectos adversos son importantes además que los pacientes con insuficiencia renal deben de evitarlos.

Antimaláricos

Tanto hidroxicloroquina como cloroquina siguen siendo un elemento básico para el tratamiento de síntomas leves, particularmente rash y artritis, además como terapia de mantenimiento ya que mantiene la remisión de la enfermedad.(1) En general tienen una baja toxicidad a excepción de su toxicidad retiniana cuando se utiliza por más de 5 años.

Glucocorticoides

Son el tratamiento principal para la mayoría de los niños con LES, ya que son efectivos para lograr un rápido control de la enfermedad por lo que a menudo se utilizan al diagnóstico, aunque también se pueden utilizar durante el curso de la enfermedad.(6)

Ciclofosfamida

Se usa principalmente para LES severo, especialmente cuando existe afección renal o del sistema nervioso central.(6)

Metotrexate

Se usa sobre todo en LES leve a moderado y es efectivo cuando existe afección a piel y mucocutánea. (6) Puede utilizarse en combinación con los glucocorticoides y eventualmente permitir la disminución paulatina de dosis de estos últimos e incluso hasta su suspensión.

Después del diagnóstico, el pronóstico se basa en una respuesta rápida que logre cambiar la actividad de la enfermedad, además de la adherencia de los pacientes al tratamiento médico.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de activación de macrófagos (SAM) es una complicación de las enfermedades autoinmunes en niños y adultos.(9) Se describe como una complicación inusual, pero severa y potencialmente fatal de enfermedades autoinmunes.(10) Es un síndrome clínico caracterizado por la excesiva activación de linfocitos T y proliferación de macrófagos bien diferenciados que resulta en una hemofagocitosis descontrolada y un aumento masivo de citocinas inflamatorias.(11,12)

El SAM pertenece a las causas secundarias del síndrome hemofagocítico, este último síndrome clínico se puede encontrar en asociación a una variedad de

condiciones, ya sea de forma genética (causas primarias) o de forma adquirida (causas secundarias) como en malignidad, infecciones o autoinmunidad.

El término SAM fue propuesto por Hadchouel et al en 1985 al describir a 7 pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) que desarrollaron esta complicación durante el curso de su enfermedad.(13) El término linfocitosis hemofagocítica reactiva también ha sido utilizado para describir esta condición, pero es más comúnmente llamado SAM y en ambos términos la característica más importante que ocurre siempre en el contexto de una enfermedad autoinmune de base.(14)

La etiología de este síndrome no se comprende completamente, sin embargo parece que se desarrolla debido a una anomalía en la regulación inmune que contribuye a la falta de control de una respuesta inmune exagerada.(11) También se sugiere que existe un defecto en la función citotóxica que interviene en el desarrollo del SAM,(14) sin embargo, la causa exacta aún no ha sido esclarecida. La hiperinflamación masiva característica del síndrome incluye niveles elevados de interleucina-1 β , interleucina-6, interferón- γ y el factor de necrosis tumoral- α .

Dentro de las enfermedades autoinmunes se describe el SAM ocurre entre el 10-50% de los pacientes con AIJ, siendo la enfermedad más comúnmente afectada, pero también se ha descrito como complicación de LES, Kawasaki y otras condiciones.(14)

El SAM puede ocurrir de manera espontánea como complicación concurrente de una enfermedad autoinmune activa o puede desencadenarse por una infección o un cambio en el tratamiento, incluso se ha descrito este síndrome como la manifestación inicial de la enfermedad autoinmune.(11) Los criterios diagnósticos se basan en los propuestos en el 2004 por la Sociedad del Histiocito, tanto para las formas primarias como secundarias,(14) sin embargo para las enfermedades autoinmunes se ha reconocido que distinguir un SAM de la propia actividad de la enfermedad de base es todo un reto diagnóstico, por lo que se han propuesto criterios para diferenciar SAM de la actividad de AIJ por Ravelli et al., no obstante

estos criterios se realizaron de manera retrospectiva y hace falta sean validados de manera prospectiva.

Asimismo, no existen criterios para diferenciar SAM de la actividad de LES por lo que su sospecha diagnóstica continua siendo un reto y dado que esta complicación atenta contra la vida del paciente debería ser diagnosticado de inmediato.

3. JUSTIFICACIÓN

El SAM es una complicación de las enfermedades autoinmunes más común de lo que antes se creía, sin embargo actualmente existen muy pocos estudios a nivel internacional y no existe ningún estudio realizado en población pediátrica mexicana.

De manera inicial este estudio nos permitirá conocer la incidencia y características de los pacientes con LESp del servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría que presentaron esta entidad en los últimos 10 años. Añadido a lo anterior, el conocer las características clínicas y de laboratorio de los pacientes afectados, nos permitirá sospechar esta complicación con mayor facilidad en un futuro. Y al diagnosticarse esta entidad de manera temprana podríamos mejorar el desenlace final, ya que se podría instaurar un tratamiento oportuno y con ello esperaríamos disminuir la tasa de letalidad del síndrome.

Con este estudio se generan las bases para en un futuro realizar un estudio prospectivo que identifique los factores de riesgo en pacientes con LES que desarrollan SAM, así como evaluar la funcionalidad de las células NK y linfocitos citotóxicos de los pacientes con SAM.

4. OBJETIVOS

a) Objetivo general

Reportar la incidencia y describir las características clínicas de los pacientes que presentaron Síndrome de Activación de Macrófagos con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 15 años.

b) Objetivos específicos

Describir las características y de laboratorio de los pacientes que presentaron Síndrome de Activación de Macrófagos con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en el Instituto Nacional de Pediatría.

Describir las intervenciones terapéuticas y desenlace de los pacientes que presentaron Síndrome de Activación de Macrófagos con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en el Instituto Nacional de Pediatría.

Describir la mortalidad de los pacientes que presentaron Síndrome de Activación de Macrófagos con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico del Instituto Nacional de Pediatría.

5. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, transversal y observacional.

b) Población objetivo

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

c) Población elegible

Expedientes de pacientes del servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 2000 y Julio de 2015.

d) Universo de estudio

- Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de Síndrome de Activación de Macrófagos y Lupus Eritematoso Sistémico del servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en un período entre Enero 2000 y Julio 2015.

- Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome hemofagocítico primario (Linfocitosis hemofagocítica familiar, síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Griscelli y síndrome linfoproliferativo ligado al X.

- Criterios de eliminación

Expediente clínico incompleto.

e) Variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
VARIABLES INDEPENDIENTES			
CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE			
Edad al diagnóstico de LES	Tiempo del nacimiento a la fecha de diagnóstico de LES	Numérica continua	Años y meses
Género	Género de acuerdo a fenotipo	Cualitativa nominal dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Nacionalidad	Condición de pertenencia a una nación	Cualitativa nominal dicotómica	1. Mexicano 2. Extranjero
VARIABLES DEPENDIENTES			
CRITERIOS DE LOS PACIENTES AL DIAGNÓSTICO DE LES DE ACUERDO AL CAR			
Rash malar	Rash malar que respeta	Cualitativa	1. Presente

	pliegues nasolabiales	nominal dicotómica	2. Ausente
Rash discoide	Rash discoide	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Fotosensibilidad	Rash posterior a la exposición solar	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Úlceras nasales u orales	Úlceras nasales u orales	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Artritis	Artritis que involucra ≥ 2 articulaciones	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Nefritis	Proteinuria o cilindros celulares	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Enfermedad del SNC	Psicosis o crisis convulsivas	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Serositis	Pleuritis o pericarditis	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Hematológico	Presencia de alguna citopenia	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Inmunoserología	Positividad para Acs anti-dsDNA, anti-Sm, o antifosfolípidos	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Anticuerpos antinucleares	Presencia de anticuerpos antinucleares positivos	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES AL DIAGNÓSTICO DE MAS			
Edad al diagnóstico de SAM	Tiempo del nacimiento a la fecha de diagnóstico de MAS	Numérica continua	Años y meses
Fase de LES al diagnóstico de SAM	Fase de la enfermedad en la que se diagnosticó SAM	Cualitativa nominal dicotómica	1. Diagnóstico inicial de LES 2. Evolución de LES
Tratamiento para LES	Tratamiento médico para control de LES	Cualitativa nominal	1. Glucocorticoides 2. Antimalárico 3. Mofetil micofenolato 4. Ciclofosfamida

			5. Metotrexate
Fiebre	Antecedente de fiebre	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Hepatomegalia	Antecedente de hepatomegalia	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Esplenomegalia	Antecedente de esplenomegalia	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Linfadenomegalias	Antecedente de linfadenomegalias	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Citopenias	Antecedente de citopenia o citopenias	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Hipertrigliceridemia	Antecedente de hipertrigliceridemia	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Hipofibrinogenemia	Antecedente de hipofibrinogenemia	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Aspirado de médula ósea	Aspirado de médula ósea	Cualitativa nominal dicotómica	1. Realizado 2. No realizado
Biopsia de bazo o ganglio linfático	Biopsia de bazo o ganglio linfático	Cualitativa nominal dicotómica	1. Realizado 2. No realizado
Hemofagocitosis	Presencia de hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglio linfático	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Hiperferritinemia	Antecedente de hiperferritinemia	Cualitativa nominal dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Admisión a UTIP	Transferencia a UTIP para manejo	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Estancia en UTIP	Duración de estancia hospitalaria en UTIP	Numérica continua	Días
Ventilación mecánica	Antecedente de ventilación mecánica	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Diálisis	Antecedente de diálisis	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No

Inotrópico/Vasopresor	Antecedente de uso de inotrópico y/o vasopresor	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Desequilibrio electrolítico	Antecedente de desequilibrio electrolítico	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Transfusión de hemocomponentes	Antecedente de transfusión de hemocomponentes	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Tratamiento para SAM	Tratamiento médico recibido para diagnóstico de SAM	Cualitativa nominal	1. Glucocorticoides 2. Ciclosporina 3. Inmunoglobulina 4. Ciclofosfamida 5. Azatioprina 6. Rituximab 7. Mofetil micofenolato 8. Etopósido
Duración de SAM	Tiempo transcurrido desde diagnóstico de SAM hasta desenlace	Numérica continua	Días
Muerte por SAM	Muerte del paciente secundaria a SAM	Cualitativa nominal dicotómica	1. Sí 2. No
Días de estancia intrahospitalaria	Tiempo transcurrido desde ingreso con diagnóstico de SAM hasta egreso	Numérica continua	Días

6. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- Se solicitó la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico registrados en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en un período comprendido de Enero de 2000 a Julio de 2015.
- Se realizó la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizó la recolección de los datos de los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio (edad, sexo, criterios para diagnóstico de LES, momento de diagnóstico de SAM, etc.).

- Se creó una base de datos en el programa estadístico SPSS v 2.0, donde se transcribió la información recolectada del expediente clínico de cada paciente y la cual posteriormente se analizó.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis de frecuencias para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer porcentajes para cada variable; para las variables categóricas se obtuvieron proporciones.

8. RECURSOS

a) MATERIALES:

- Expediente clínico.
- Base de datos para recolección de datos.

b) HUMANOS:

- Residente de Pediatría: Realizó el protocolo de investigación con búsqueda de la bibliografía más actual y relevante para la elaboración del marco teórico. Recolectó la información de los expedientes clínicos en la base de datos y realizó el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del investigador responsable.
- Investigador responsable: Colaboración en la elaboración del protocolo y marco teórico, así como seguimiento y asesoría del estudio.

9. FINANCIAMIENTO

Este protocolo de investigación no cuenta con financiamiento externo al Instituto Nacional de Pediatría y dado que es un estudio retrospectivo y descriptivo no generará gastos adicionales al mismo.

10. ÉTICA

La conducción del estudio así como el informe de sus resultados, acatarán en todo momento los principios éticos de la Declaración de Helsinki y el marco jurídico Mexicano, en particular la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud así como la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

No existen consideraciones de bioseguridad al tratarse de una investigación documental.

Dado que se trata de una documentación retrospectiva que no afecta directamente la integridad del paciente ni se tratan aspectos relacionados a la conducta, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud la categoriza en su artículo 17 como una investigación sin riesgos y, en virtud de lo estipulado en el artículo 23 del mismo Reglamento, no se requiere de una carta de consentimiento informado.

11. RESULTADOS

Se revisaron 307 expedientes clínicos de pacientes que habían sido codificados con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico desde enero del año 2000 hasta julio del año 2015. De estos, se excluyeron 46 casos por haberse descartado el diagnóstico de LES. Se incluyeron un total de 9 pacientes al estudio que contaban con ambos diagnósticos de LES y SAM.

Las principales características demográficas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados con LES antes o al momento de diagnóstico de SAM. La frecuencia de los criterios presentes al diagnóstico de LES según el CAR se muestran en la tabla 2.

Dos de los pacientes (22.2%) tenían morbilidad asociada, un caso con inmunodeficiencia común variable y otro con hepatitis autoinmune.

En 6 de los pacientes (66.6% de los casos) el diagnóstico de SAM fue la manifestación inicial de LES. Mientras que solo en el 33.3% de los casos el diagnóstico de SAM fue durante la evolución la enfermedad. En la tabla 3 se muestran los criterios clínicos y de laboratorio que presentaron los pacientes al momento en que se les diagnosticó SAM. Los únicos criterios que estuvieron presentes en todos los casos fueron fiebre e hiperferritinemia, el resto de los criterios variaron en frecuencia.

El factor desencadenante de SAM fue una infección en 4 de los casos (44.4%). De estos, un caso presentó infección y SAM al momento del diagnóstico de LES. Dos de los casos, al diagnóstico de SAM cursaban además con actividad de la enfermedad y en el último de ellos sólo se atribuyó la infección como el único desencadenante del SAM durante la evolución de su enfermedad de base.

Con respecto al tratamiento del SAM, todos los casos recibieron mínimo dos medicamentos y el único medicamento utilizado en todos los casos fue el corticoesteroide. Los distintos medicamentos utilizados y la frecuencia de su uso se muestran en la tabla 4.

Además de los medicamentos, el 66.6% de los casos ameritó transfusión de hemocomponentes (plaquetas y/o concentrado eritrocitario) como parte del manejo de SAM. Cuatro casos cursaron con desequilibrio electrolítico y ninguno de los pacientes requirió diálisis como parte del tratamiento.

Tres de los pacientes (33.3%) fueron admitidos a la unidad de terapia intensiva del hospital para el tratamiento del SAM, con una estancia promedio de 10 días. Todos estos casos requirieron de ventilación mecánica y el uso de algún inotrópico y/o vasopresor. Además de que los 3 pacientes, fueron de los casos que durante su evolución cursaron con algún desequilibrio electrolítico y requirieron de transfusión de hemocomponentes como parte de su tratamiento.

La duración del SAM en cada uno de los casos fue registrada en días, obteniendo un promedio de 35.8 días (mínimo 11 días y máximo 90 días). Asimismo, se registraron el total de días de estancia hospitalaria al haberse diagnosticado SAM, con una estancia hospitalaria promedio de 59.4 días (mínimo 28 días y máximo 148 días).

Tres de los pacientes murieron a causa del SAM (33.3%). Los tres casos fueron pacientes del género femenino, diagnosticadas entre los 14 y 16 años. En dos de estos casos el diagnóstico de SAM fue la manifestación inicial del LES, sin contar con otro factor desencadenante. Y en el último caso, el diagnóstico de SAM fue un mes después de diagnosticarse con LES atribuyéndose a una infección el desencadenante.

Del resto de los pacientes sobrevivientes al SAM, todos excepto uno que cumplió su mayoría de edad, continúan su tratamiento de LES en nuestro instituto.

12. DISCUSIÓN

Al igual que lo reportado a nivel mundial acerca de la edad de presentación del LESp (1,3), en nuestro estudio la mayoría de los pacientes (77.7%) fueron diagnosticados después de los 10 años de edad, un caso fue diagnosticado antes de los 10 años lo cual es poco común y siendo aún más raro, un caso con diagnóstico antes de los 5 años de edad.

Con respecto al género, la mayoría de los casos de LESp ocurren en el género femenino (1). Esto concuerda en nuestro estudio donde la mayoría de los pacientes fueron niñas (77.7%), de los 2 casos presentados en el género masculino, uno de ellos era menor de 10 años y el segundo caso era mayor de diez años al momento de diagnóstico de LES. Lo anterior coincide con lo reportado mundialmente, ya que la relación mujer a hombre en LESp es de 4:3 cuando la enfermedad inicia en la primera década de la vida, mientras que durante la segunda década de la vida cambia a 4:1.(4)

El LESp tiene un comportamiento más severo que el del adulto y existe una estrecha relación con las inmunodeficiencias primarias, es muy probable que los pacientes con LES que desarrollan SAM tengan algún defecto ya sea primario o transitorio en el sistema inmune que les condiciona esta complicación, ya que no todos los pacientes con LES desarrollan SAM. Una de nuestras pacientes cursó con una reactivación prolongada de SAM y actualmente está en abordaje por sospecha de algún defecto en la degranulación de células NK.

Para sustentar el diagnóstico de LES en nuestro estudio, se tomaron en cuenta los criterios modificados por el Colegio Americano de Reumatología (CAR) de 1997. Cabe mencionar estos criterios fueron desarrollados y validados en adultos y no en pacientes pediátricos, sin embargo según Levy *et al.* (2012) la mayoría de los pacientes que se diagnostican con LESp cumplen con 4 criterios o más, en nuestro estudio todos los casos cumplieron al menos con 4 criterios (44.4% cumplieron con 4 criterios; 22.2% con 5 criterios; 22.2% con 6 criterios y 11.1% con 7 criterios). De los 11 criterios, solo 2 (ANAs y el criterio hematológico) fueron presentados por todos nuestros pacientes. La presencia de ANAs en todos los pacientes concuerda con lo reportado internacionalmente (1,6), donde más del 95% de los niños con LES presentan ANAs. Mientras que el criterio hematológico se espera se cumpla en más del 50% de los pacientes.(1)

En nuestro estudio reportamos una prevalencia de SAM en LESp de 3.4%. A pesar de que no existen datos específicos para LESp, la prevalencia reportada para SAM en LES varía entre 0.9% a 4.6% (15). Como complicación se ha descrito en todas las edades, sin embargo, SAM es más común, o al menos más reconocido, en LESp que en LES de adultos.(4)

Para el diagnóstico de SAM, se tomaron en cuenta los criterios revisados por la Sociedad del Histiocito en el 2004 (14), ver tabla 5. Sin embargo, el primer criterio que hace referencia a linfohistiocitosis hemofagocítica familiar no se tomó en cuenta al ser un criterio de exclusión para fines de nuestro estudio. Además que la cuantificación del sCD25 y la medición de actividad de células NK no son estudios

que se soliciten de rutina a nuestros pacientes. Y sólo se realizó aspirado de médula ósea a 8 de los 9 pacientes.

En nuestro estudio llama la atención que en el 66.6% de los casos el debut de LESp fue el diagnóstico de SAM, ya que a pesar de que el SAM como manifestación inicial de LESp ha sido reportado por varios autores (11,16–19) estos en general han sido reportes de un caso. No obstante, si comparamos nuestra incidencia con el estudio multicéntrico de Parodi et al., donde se analizaron 38 casos con LESp y SAM, y reportaron que en el 63.2% de los casos se presentó el SAM durante el primer mes del diagnóstico de SAM, entonces ambas cifras serían equiparables. Cabe señalar que del resto de nuestros pacientes, donde la presentación del SAM fue durante la evolución de su enfermedad (33.3%), 2 de estos casos se diagnosticaron con SAM entre el primer y segundo mes de evolución, existiendo entonces la posibilidad de que el SAM haya sido diagnosticado tardíamente y por lo tanto estos casos también deberían ser considerados dentro del porcentaje de casos con SAM como manifestación inicial del LESp.

Acerca de las características clínicas, de laboratorio y de histopatología de nuestros pacientes, sólo 4 casos (44.4%) cumplieron con ≥ 5 criterios de los propuestos por la Sociedad del Histiocito 2004, ver tabla 3. De los criterios, 2 estuvieron presentes en todos los pacientes, fiebre y elevación de ferritina. La fiebre era persistente, de entre 38.5 a 40°C y era el primer criterio siempre descrito en nuestros pacientes. Mientras que el valor de la ferritina varió en un rango de 619 a 47,020 $\mu\text{g/L}$, sin asociarse su elevación con severidad de la enfermedad. Se ha descrito que la hiperferritinemia es el indicador más importante para diferenciar SAM de la actividad de LES (15), sin embargo, no se ha encontrado correlación entre el nivel de ferritina y la severidad o pronóstico de la enfermedad, pero se ha propuesto niveles seriados en un mismo paciente pueden orientar sobre el curso de la enfermedad. (18) Con respecto al criterio de citopenias, la trombocitopenia ha sido considerado un mejor indicador de SAM que leucopenia o anemia (15), mientras que en nuestro estudio la citopenia más frecuente fue leucopenia.

Se ha reconocido que distinguir un SAM de la propia actividad de la enfermedad de base es todo un reto diagnóstico, por lo que se han propuesto criterios para diferenciar SAM de la actividad de las enfermedades autoinmunes. Ravelli et al., propusieron los criterios para AIJ, mientras que Parodi et al., propusieron los preliminares de LES. Si bien en nuestro estudio no se pudieron analizar estos últimos por falta de disponibilidad de datos completos. Teniendo en cuenta que estos criterios fueron realizados de manera retrospectiva y hace falta sean validados.

En relación a la mortalidad por SAM de nuestros pacientes, nuestro porcentaje se encuentra muy por encima de lo reportado en otras series de casos con 8.6% y 10.5%. (15,20)

Es importante identificar nuevas opciones terapéuticas con miras a disminuir la mortalidad por esta complicación.

13. CONCLUSIONES

El síndrome de activación de macrófagos es una complicación severa y potencialmente fatal del lupus eritematoso sistémico. Este estudio nos permitió reportar la incidencia y describir las características de los pacientes que presentaron esta entidad en los últimos 15 años en nuestra institución. Reportando además la alta incidencia que tiene este síndrome como manifestación inicial del lupus eritematoso sistémico pediátrico en nuestra población mexicana. Y esperando se incremente la sospecha diagnóstica de este síndrome y con ello disminuir la alta tasa de letalidad que se reportó.

Acorde a los resultados de esta revisión, es de suma importancia sospechar SAM en todo paciente con LES de reciente diagnóstico que curse con fiebre y bicitopenia.

Uno de los principales factores causales de SAM son los procesos infecciosos, por lo cual el clínico debe estar atento a dichas complicaciones.

El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno incrementan la sobrevida de estos pacientes.

Se requiere la evaluación de nuevos tratamientos más eficaces para disminuir la mortalidad de SAM en LES.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):345–64.
2. Habibi S, Saleem M a., Ramanan a. V. Juvenile systemic lupus erythematosus: Review of clinical features and management. *Indian Pediatr*. 2011;48(11):879–87.
3. Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;27(3):351–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694213000594>
4. Mina R, Brunner HI. Pediatric Lupus-Are There Differences in Presentation, Genetics, Response to Therapy, and Damage Accrual Compared with Adult Lupus? *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;36(1):53–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2009.12.012>
5. Silverman E, Eddy A. Systemic Lupus Erythematosus. *Textbook of Pediatric Rheumatology* [Internet]. Sixth Edit. Elsevier Inc.; 2011. p. 315–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-6581-4.10021-4>
6. Klein-Gitelman M, Lane JC. Systemic Lupus Erythematosus. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Seventh. Elsevier Inc.; 2016. p. 285–317.
7. Velázquez-Cruz R, Jiménez-Morales S, Ramírez-Bello J, Aguilar-Delfín I, Salas-Martínez G, Ruíz VB, et al. Lupus eritematoso sistémico (LES): Genómica de la enfermedad. *Gac Med Mex*. 2012;148(4):371–80.
8. Mehta J. Laboratory Testing in Pediatric Rheumatology. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):263–84.
9. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev*. 2007;21:245–53.
10. Lin C-I, Yu H-H, Lee J-H, Wang L-C, Lin Y-T, Yang Y-H, et al. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2012;31(8):1223–30.
11. Avcin T, Tse SML, Schneider R, Ngan B, Silverman ED. Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood. *J Pediatr*. 2006;148(5):683–6.
12. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):306–12.

13. Sawhney S, Woo P, Murray K. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* [Internet]. 2001;85:421–6. Available from: <http://discovery.ucl.ac.uk/133254/>
14. Canna SW, Behrens EM. Making Sense of the Cytokine Storm: A Conceptual Framework for Understanding, Diagnosing, and Treating Hemophagocytic Syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):329–44.
15. Parodi A, Davì S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: A multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3388–99.
16. McCann LJ, Hasson N, Pilkington CA. Macrophage activation syndrome as an early presentation of Lupus. *J Rheumatol*. 2006;33(6):438–40.
17. Torres Jiménez A, Solís Vallejo E, Zeferino Cruz M, Céspedes Cruz A, Sánchez Jara B. Síndrome de activación de macrófago como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico severo de inicio juvenil. Respuesta favorable a ciclofosfamida. *Reumatol Clínica* [Internet]. SEGO; 2014;10(5):331–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X13001836>
18. Vilaiyuk S, Sirachainan N, Wanitkun S, Pirojsakul K, Vaewpanich J. Recurrent macrophage activation syndrome as the primary manifestation in systemic lupus erythematosus and the benefit of serial ferritin measurements: A case-based review. *Clin Rheumatol*. 2013;32(6):899–904.
19. Yeap S-T, Sheen J-M, Kuo H-C, Hwang K-P, Yang KD, Yu H-R. Macrophage activation syndrome as initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Pediatr Neonatol*. 2008;49(2):39–42.
20. Kostik M, Abramova N, Snegireva L, Vasykina L, Dubko M, Masalova V, et al. PReS-FINAL-2154: The early predictors of fatal outcome of macrophage activation syndrome in pediatric rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol* [Internet]. 2013;11(Suppl 2):P166. Available from: <http://www.ped-rheum.com/content/11/S2/P166>

15. ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

	Pacientes con SAM (n=9)
Género	
Masculino	2 (22.2)
Femenino	7 (77.7)
Nacionalidad	
Mexicana	9 (100)
Edad al diagnóstico de LES	
Menor a 5 años	1 (11.1)
Entre 5 y 10 años	1 (11.1)
Entre 10 y 15 años	4 (44.4)
Mayor a 15 años	3 (33.3)

*Porcentaje en base al número de pacientes (%)

Tabla 2. Criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología al momento de diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

	Rash malar	Rash discoide	Fotosensibilidad	Ulceras nasales u orales	Artritis	Nefritis	SNC	Serositis	Hemato lógico	Inmuno lógico	ANA
Total (n=9)	33.3	0.0	0.0	33.3	11.1	88.8	22.2	66.6	100.0	44.4	100.0
Caso 1	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+
Caso 2	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+
Caso 3	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Caso 4	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
Caso 5	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-	+
Caso 6	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+
Caso 7	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+
Caso 8	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+
Caso 9	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+

*Porcentaje en base al número de pacientes (%)

Tabla 3. Criterios clínicos y de laboratorio al diagnóstico de síndrome de activación de macrófagos.

	Fiebre	Hepatomegalia	Esplenomegalia	Adenomegalias	Citopenias	Hipertrigliceridemia	Hipofibrinogenemia	Hemofagocitosis	Hiperferritinemia
Total (n=9)	100	66.6	55.5	11.1	66.6	44.4	22.2	55.5	100
Caso 1	+	+	-	-	+	-	-	-	+
Caso 2	+	+	+	-	-	+	-	-	+
Caso 3	+	+	+	-	+	+	-	-	+
Caso 4	+	-	-	-	+	-	-	+	+
Caso 5	+	+	+	-	+	+	-	+	+
Caso 6	+	+	+	-	+	-	+	-	+
Caso 7	+	-	-	+	-	-	+	+	+
Caso 8	+	+	+	-	+	-	-	+	+
Caso 9	+	-	-	-	-	+	-	+	+

*Porcentaje en base al número de pacientes (%)

Tabla 4. Tratamiento del SAM

Tratamiento para SAM	Total de Pacientes
Corticoesteroide	9 (100)
Ciclosporina	8 (88.8)
Gammaglobulina IV	6 (66.6)
Ciclofosfamida	0 (0)
Azatioprina	0 (0)
Rituximab	4 (44.4)
Mofetil micofenolato	1 (11.1)
Etopósido	4 (44.4)
Plasmaféresis	0 (0)

*Porcentaje en base al número de pacientes (%)

Tabla 5. Criterios diagnósticos para linfohistiocitosis hemofagocítica según la Sociedad del Histiocito HLH 2004.

-
1. Enfermedad familiar/defecto genético conocido
 2. Criterios clínicos y de laboratorio (5/8 criterios)
 - Fiebre
 - Esplenomegalia
 - Citopenia ≥ 2 líneas
 - Hemoglobina < 90 g/L
 - Plaquetas $< 100 \times 10^9/L$
 - Neutrófilos $< 1 \times 10^9/L$
 - Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
 - Triglicéridos en ayuno > 3 mmol/L
 - Fibrinógeno < 1.5 g/L
 - Ferritina > 500 $\mu\text{g/L}$
 - sCD25 $\geq 2,400$ U/mL
 - Disminución o ausencia de la actividad de células NK
 - Hemofagocitosis en bazo, ganglio linfático o médula ósea
-