

112401 8



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

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

**ASOCIACIÓN ENTRE LAS ESTACIONES DEL AÑO Y LA
APARICIÓN O EXACERBACIONES DEL LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO EN NIÑOS MEXICANOS ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL
Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

L

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA



México, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

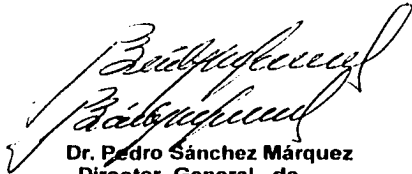
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

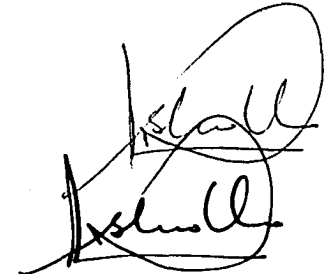
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**ASOCIACIÓN ENTRE LAS ESTACIONES DEL AÑO Y LA
APARICIÓN O EXACERBACIONES DE LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO EN NIÑOS MEXICANOS ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



Dr. Pedro Sánchez Márquez
Director General de
Enseñanza



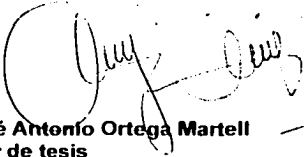
Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe de Enseñanza de Pre y
Posgrado



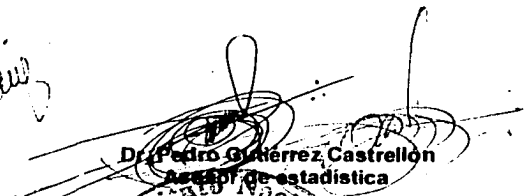
Dr. Renato Berrón Pérez
Jefe del Servicio Inmunología



Dr. José G. Huerta López
Jefe del Servicio de Alergia



Dr. José Antonio Ortega Martell
Tutor de tesis



Dr. Pedro G. Herrera Castellón
Asesor de estadística



DIVISION DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO
DIVISION DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO
FACULTAD DE PEDIATRIA
U. N. A. M.

Dedicado a

Mis padres y maestros de inmunología quienes me han enseñado con el ejemplo.

Miriam, por su amor y apoyo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

I-	Resumen	1
II-	Introducción	2
III-	Justificación	7
IV-	Objetivos	7
V-	Hipótesis	7
VI-	Diseño del estudio	7
VII-	Material y Métodos	
	VII-1. Población objetivo	8
	VII-2. Criterios de Inclusión	8
	VII-3. Criterios de exclusión	8
	VII-4. Descripción del método y variables de impacto	8
	VII-5. Cálculo del tamaño muestral	9
	VII-7. Análisis estadístico	9
VIII-	Resultados	10
IX-	Discusión	15
X-	Conclusión	17
XI-	Hoja de recolección de datos	18
XII-	Referencias	21

ASOCIACIÓN ENTRE LAS ESTACIONES DEL AÑO Y LA APARICIÓN O EXACERBACIONES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN NIÑOS MEXICANOS ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

Berrón Renato, Ortega Martell José A., Yamazaki Marco A.
Servicio de Inmunología. Instituto Nacional de Pediatría.

I- RESUMEN

Objetivo: Describir las estaciones del año en las que aparece o se exagera el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en niños mexicanos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y Métodos: Estudio Observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal, realizado en el Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría, de Octubre del 2000 a Febrero del 2001. Se revisaron los expedientes de pacientes con LES de 1971 a 2000 con el diagnóstico de LES con edades de 0 a 18 años, documentándose en qué mes del año presentó por primera ocasión su primera sintomatología relacionada con el LES y en qué meses del año presentó datos compatibles con reactivación de la enfermedad. Se efectuó el análisis a través del paquete SPSS Versión 9.0 para Windows. Dado que se trata de un estudio descriptivo se reportaron los resultados mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio \pm desviación estándar para aquellas variables con distribución Gaussiana o mediante medianas (mínimo- máximo) para las variables con distribución sesgada o porcentajes para las variables categóricas.

Resultados: Se revisaron 91 expedientes y se encontró una mayor frecuencia de aparición de LES durante el mes de noviembre con 15.4%, y tomando en cuenta los meses de noviembre, diciembre y enero de manera conjunta, encontramos que el 30.8% de los pacientes comienzan con la sintomatología durante estos meses. No hubo relación documentada con factores estresantes. Las infecciones se encontraron en 23.1% en la aparición del LES de diversa índole. No se observó mayor frecuencia de exacerbaciones en relación a los meses del año.

II- INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica y común. Se estima que entre 500,000 y 750,000 personas sufren de la enfermedad en Estados Unidos, mientras que en otras partes del mundo los números son inclusive mayores (1). Ahora bien, aproximadamente 25% de todos los casos de LES comienzan en las primeras dos décadas de la vida, pero esta enfermedad es extraordinariamente rara en niños menores de 5 años (1). En la primera década de la vida la relación mujer-hombre es de 3:1 en LES, mientras que aumenta a 6:1 en la adolescencia (1). Respecto a la experiencia en el INP se cuentan varios trabajos, dentro de los cuales destaca el estudio realizado por el Dr. Bolaños y el Dr. Berrón, quienes registraron hasta 1982, 48 pacientes con LES, y el realizado por el Dr. Arnaud y el Dr. Berrón quienes hasta 1990 captaron 142 expedientes con el diagnóstico de LES (de los cuales 26 eran varones), actualmente se estima que por lo menos se han atendido en el instituto cerca de 320 pacientes (2). En relación a la sobrevida de los pacientes con LES podemos mencionar el estudio realizado por Huicochea y cols. en 1996 en el servicio de Inmunología del INP en el cual se revisaron los expedientes de 65 pacientes de 1970 a 1993, encontrándose una mortalidad de 14 pacientes (21.5%), con 5 a 10 años de seguimiento, siendo el retraso en el diagnóstico el factor pronóstico más importante (3).

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad en la cual varias anomalías inmunológicas, factores genéticos, virus y estímulos ambientales contribuyen a las características clínicas y serológicas. El LES probablemente sea el resultado de defectos de un número de genes actuando de forma aditiva (1). Se ha descrito un aumento en la frecuencia de HLA-DR3 en caucásicos europeos con LES y de HLA-DR2 en negros americanos, chinos y japoneses (4). Defectos genéticos como la deficiencia del componente del complemento C1q se asocian con infecciones recurrentes y alto riesgo para desarrollar LES (5). La frecuencia de concordancia de expresión clínica de la enfermedad entre gemelos monocigóticos es de alrededor de 25% mientras que la concordancia de los autoanticuerpos séricos puede ser tan alta como 92%. Por otro lado sólo 1-2% de los hermanos o

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

gemelos dicigóticos son concordantes para LES (6,7,8). Además 10 a 12% de los pacientes con LES tienen un familiar de primer grado con la enfermedad (9). El LES aparece en mujeres de manera predominante y puede estar en relación con factores hormonales. Dentro de los factores hormonales, en general los estrógenos tienden a tener un efecto activador del sistema inmune (1). Otra hormona que pudiera tener un papel en la patogénesis del LES es la prolactina, que puede encontrarse elevada en hombres y mujeres con LES (10). La prolactina participa en funciones inmunes y existen receptores para la prolactina en los linfocitos humanos y monocitos. Los pacientes sin lupus con hiperprolactinemia tienden a tener autoanticuerpos lúpicos (1). Aunque las mujeres con LES tienen niveles normales de estradiol, muestran un aumento en la 16-alfa hidroxilación de la estrona que tiene una actividad estrogénica más potente. También tienden a tener niveles más bajos de testosterona. Los hombres con LES pueden tener niveles aumentados de 16-alfa-hidroxiestrona y disminución de la testosterona y los pacientes con Klinefelter pueden desarrollar LES y tienen un aumento de la 16-hidroxilación de estrona (10,11).

Dentro de los factores ambientales invocados en la etiopatogénesis del LES se encuentran varios medicamentos, principalmente en los acetiladores lentos, además de alimentos (alfalfa) y virus (ej. virus del Epstein Barr) (1). El papel de estos últimos en relación a la producción de autoinmunidad en lupus no es muy claro, sin embargo estructuras tubuloreticulares (mixovirus-like) han sido encontradas en las células endoteliales de pacientes con LES mediante microscopía electrónica (12). Estudios extensos han demostrado que el DNA es un pobre antígeno que no induce respuestas inmunes. Sin embargo en años recientes se ha visto que pequeñas diferencias estructurales en el DNA de los vertebrados y de bacterias puede conferirle a éste propiedades activadoras inmunes incluyendo la habilidad de inducir la producción de anticuerpos anti-DNA (13). El DNA se une a los linfocitos conduciendo a una endocitosis hacia compartimentos intracelulares acidificados en la cual el DNA se degrada en oligodesoxinucleótidos (ODNs). Los ODNs estimuladores contienen motivos CpG. Estos motivos CpG activan directamente a las células presentadoras de antígeno

(5). Los motivos CpG activan importantemente a los linfocitos B, de hecho representan un sistema de defensa innato que permite que los linfocitos distinguan el DNA microbiano del propio, probablemente a través de no encontrarse el DNA bacteriano metilado como el de los vertebrados (13,14). El DNA CpG protege a los linfocitos B de una apoptosis espontánea. La exposición al DNA CpG podría permitir que los linfocitos B autorreactivos escapen de la eliminación e induzcan la producción de autoanticuerpos y autoinmunidad. El DNA CpG induce también la producción de IL-6, IL-10, IL-12 e IFN- γ (13).

El mimetismo molecular entre los antígenos propios y las proteínas virales se ha considerado desde hace mucho tiempo como disparador de autoinmunidad. La proteína de 40 kD (RNP-U1) ribonucleoproteína rica en uridina fue el primer autoantígeno que mostró tener una región de homología y reactividad cruzada con las proteínas gag 30 de los retrovirus tipo C. Se ha encontrado otra región de gran homología con reactividad cruzada entre el componente Sm y el antígeno nuclear del virus del Epstein Barr. Este mimetismo podría también disparar la autoinmunidad por activación policlonal de los linfocitos B. Sin embargo hasta el momento no se han identificado virus capaz de producir LES hasta el momento (13). En un artículo reciente se propone que una alteración en la depuración de células moribundas conduce a un acumulo de debris celular (10). Las células dendríticas en vez de los macrófagos captarían estos autoantígenos activando a los linfocitos T, que cooperarían con los linfocitos B para reconocer los autoantígenos nucleares y secretar autoanticuerpos (10).

Se ha encontrado una modulación estacional de los ritmos circadianos de los linfocitos T y de las células NK circulantes en sujetos sanos. Parece haber una desorganización circadiana del ritmo circadiano de los linfocitos circulantes durante primavera, correspondiente al tiempo de incidencia pico de las infecciones virales y de la enfermedad de Hodgkin (15). Shifrine y cols. estudiando la respuesta a mitógenos de los linfocitos encontró un pico en verano y una pobre respuesta en invierno, sugiriendo una variación estacional en la inmunidad celular en perros y en humanos. Algunos ritmos que afectan el sistema inmune son generalmente fijos (endógenos) pero en algunas frecuencias se ajusta el tiempo a

factores ambientales periódicos; como los patrones de luz-oscuridad, actividad-descanso, distintas temperaturas y exposiciones distintas a antígenos. Los efectos ambientales en el sistema inmune también pueden ser mediados por cambios estacionales en la función de las glándulas pineal y tiroides, así como de la prolactina (15).

La radiación ultravioleta conduce a una foto-oxidación y degradación del DNA, proceso que podría aumentar su inmunogenicidad (4). La fotosensibilidad es una de las características principales del LES observada en 29% de los pacientes y en 45% de los pacientes durante la evolución de su enfermedad (16). Estudios previos han reportado una incidencia mayor de fotosensibilidad en los meses de verano en los pacientes con LES (17). En un estudio realizado por Amit y cols se siguieron a 105 pacientes con LES durante 4 años y se examinaron los datos clínicos y de laboratorio así como los resultados del índice de actividad de enfermedad (SLEDAI) siendo puntuados en el mes en el que se obtuvieron. El SLEDAI es un índice de actividad de la enfermedad en el cual se valoran 9 órganos o sistemas (18,19,20). La fotosensibilidad fue la única variable que mostró un patrón estacional (11). Por otro lado otro estudio reportó la aparición de las manifestaciones clínicas durante los meses de invierno (21). Krause y cols evaluaron mediante cuestionarios la actividad de LES de 42 pacientes durante un año encontrando que el puntaje clínico de actividad de la enfermedad fue mayor en los meses de invierno comparado con los meses de primavera, verano y otoño (21). Los pacientes con LES tenían una tendencia hacia un empeoramiento de la sintomatología durante los meses de invierno, con mayor fatiga, dolor articular, fenómeno de Raynaud, rash y debilidad, aumento en el número de hospitalizaciones y aumento en la dosificación de los medicamentos (21). La tendencia a la exacerbación durante los meses de invierno implica que en el periodo postverano asociado con un aumento en la exposición al sol es un factor de riesgo para la exacerbación del LES. El mecanismo por el cual los rayos UV exacerbaban los síntomas cutáneos y sistémicos no está claro, pero se ha sugerido que el DNA liberado por las células epiteliales provocan la formación de autoanticuerpos (21). Según especula Krause, el acumulo de rayos UV en varios

meses durante el verano es el responsable de la sintomatología durante el invierno (21).

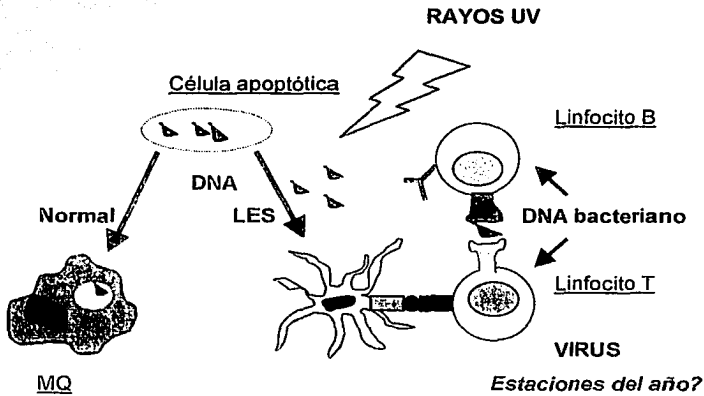


Figura 1. Etiopatogénesis del LES

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III- JUSTIFICACIÓN

La etiología del LES es multifactorial, encontrándose implicados factores ambientales como la estación del año en la aparición y actividad del LES. Existe controversia en cuanto a esta relación, sin embargo no existen estudios referidos en la literatura en LES de los niños, además de que el número de pacientes estudiados no es significativo en los estudios previos. La impresión no investigada del Instituto Nacional de Pediatría acerca de esta entidad, es que existe un aumento de los casos en los meses de invierno.

IV- OBJETIVOS

1. Describir los meses del año en los que aparece o se exacerba el LES en niños mexicanos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
2. Describir la primera sintomatología con la cual debuta el paciente con LES.

V- HIPÓTESIS

1. El LES tiende a aparecer con mayor frecuencia o a presentar mayores exacerbaciones en los meses de invierno

VI- DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, longitudinal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VII- MATERIAL Y METODOS

VII-1. Población Objetivo

Se revisaron los expediente de los pacientes con LES vistos en el servicio de Inmunología del INP desde 1971 a 2000.

VII-2. Criterios de inclusión

1. Edad < 18 años
2. Cualquier género
3. Diagnóstico de LES

VII-3. Criterios de exclusión

1. Criterios sugestivos de falta de apego al tratamiento, lo que por si mismo pudiera exacerbar el cuadro.
2. Información incompleta en el expediente clínico (Se incluirán solo aquellas variables que se encuentren en más del 80% de los pacientes).

VII-4. Material Y Métodos

Se revisaron 92 expedientes de pacientes con LES y se documentaron el mes en el que apareció la primera sintomatología de la enfermedad y los meses en los que ha habido exacerbaciones de su actividad (Definida como las manifestaciones reversibles del proceso inflamatorio subyacente, reflejo del tipo y severidad del órgano afectado en un punto dado). Se documentó la existencia o no de factores de estrés en relación a la aparición de la enfermedad. De igual manera se analizaron el tipo de reactivación (sistema afectado), así como el tipo de autoanticuerpo responsable de la exacerbación. La información obtenida se capturó en las hojas de recolección de datos diseñadas para los objetivos del estudio.

VII-5. Cálculo del tamaño muestral

Considerando los estudios de Krause y colaboradores, quienes han observado que el mayor porcentaje de diagnósticos de LES se establece en Invierno (60%) y la mayor parte de las exacerbaciones ocurren en este mismo periodo (Primavera 20%, Verano 14 %, Otoño 13% e Invierno 53%) y considerando una delta del 30%, se tiene una p1 de 0.60 y una p2 de 0.42 para el primer análisis (Aparición del cuadro) y una p1 de 0.53 y una p2 de 0.371 para el segundo análisis (Exacerbaciones).

Por lo anterior de acuerdo a la fórmula para el cálculo del tamaño muestral para proporciones $(n = [(2PQ) * (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2] / \delta^2)$, se tiene un cálculo del tamaño muestral con un alfa de 0.05 y un poder del 0.80 de 259 considerando el diagnóstico y de 342, por lo que se incluirán todos los pacientes con LES diagnosticados desde 1971 a 1999. Al término del estudio si no se logra obtener el tamaño de la muestra calculado, se efectuará un análisis post hoc del poder del estudio.

VII-6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

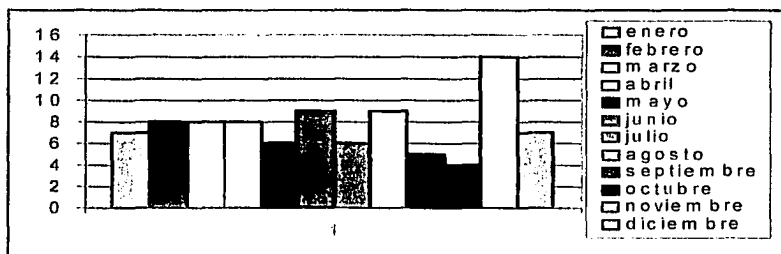
Se efectuó el análisis a través del paquete SPSS Versión 9.0 para Windows. Dado que se trata de un estudio descriptivo se reportaron los resultados mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio \pm desviación estándar para aquellas variables con distribución Gaussiana o mediante medianas (mínimo -máximo) para las variables con distribución sesgada o porcentajes para las variables categóricas.

VIII- RESULTADOS

Se revisaron 91 expedientes de pacientes con LES vistos en el hospital por el servicio de Inmunología, de los cuales 17 (18.7%) eran del género masculino y 74 (81.3%) eran del género femenino. En relación al mes de aparición de la enfermedad se observó mayor frecuencia de inicio en el mes de noviembre con 14 casos (15.4%), y el mes de octubre con 4 casos fue el de menor frecuencia (Ver tabla 1).

Tabla 1. Mes de aparición del LES

Debut	Ene	Feb	Mar	Abril	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic
n=91	7	8	8	8	6	9	6	9	5	4	14	7
(%)	7.7	8.8	8.8	8.8	6.6	9.9	6.6	9.9	5.5	4.4	15.4	7.7



Dentro de los autoanticuerpos relacionados con la aparición se muestran en la siguiente tabla las frecuencias, encontrándose como era de esperar una alta frecuencia de anticuerpos antinucleares.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Autoanticuerpos relacionados con la aparición.

Anticuerpo	ANA	DNAn	Sm	aCL	β 2GP1	Jo1	Ro/La	DNAd	RNP	FR	ANCA
Negativo (%)	2.2	36.7	76.9	65.9	93.4	90.1	83.5	69.2	83.5	87.9	82.4
Positivo (%)	97.8	63.7	23.1	34.1	6.6	9.9	16.5	30.8	16.5	12.1	17.6

Registramos también el primer signo o síntoma que presentó el paciente al inicio de la enfermedad, encontrando que la afección articular (artralgias o artritis) era la más frecuente con 26 casos (28.6%), posteriormente en frecuencia la s manifestaciones cutáneas (rash malar) con 25 casos (27.5%) y la fiebre encontrándose en 18 casos (19.8%).

Tabla 3. Primer sistema afectado al iniciar la enfermedad.

Sistema afectado en el debut	Frecuencia	Porcentaje (%)
Articular (artralgias o artritis)	26	28.6
Cutáneo (Rash malar, fotosensibilidad, alopecia)	25	27.5
Fiebre	18	19.8
Hematológico (anemia hemolítica autoinmune, PTI, leucopenia etc).	12	13.2
Síntomas generales (astenia, adinamia, pérdida de peso)	4	4.4
Renal	2	2.2
Abdominal (hepatitis, vasculitis intestinal)	2	2.2
Muscular	1	1.1
Sistema nervioso (crisis convulsivas, psicosis etc).	1	1.1

Ahora bien, con relación a los sistemas afectados en todos los casos con LES, se encontró como era de esperarse 100% de pacientes con afección inmunológica. Llama la atención la presencia de afección al nivel de ganglios linfáticos manifestado por adenomegalias en un 12.1% de los pacientes, hallazgo que no relacionamos frecuentemente con el LES. En la siguiente tabla se muestran los resultados:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4. Afección por sistemas al ingreso por primera vez al hospital.

Afección (%)	Renal	Seros	Hem	Cut	Artic	Nerv	Inmun	Abd	Fiebr	Gral	Musc	Resp	Adeno
Positivo	65.9	18.7	64.8	67	74.7	14.3	100	16.5	56	19.8	4.4	3.3	12.1
Negativo	34.1	81.3	35.2	33	25.3	85.7	0	83.5	44	80.2	95.6	96.7	87.9

Con relación a las exacerbaciones no hubo diferencias con relación a los meses de aparición. A continuación se presenta las frecuencias de exacerbaciones en relación con los meses del año.

Tabla 5. Número de exacerbaciones por meses.

Mes	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
n ex	26	19	16	19	13	23	17	17	8	0	15	16

Ahora tomando en cuenta tanto las exacerbaciones por mes como el número de casos de aparición por mes sumados nos muestra lo siguiente:

Tabla 6. Suma de exacerbaciones y apariciones por meses

Mes	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
n ex	33	27	24	27	19	32	23	26	13	4	29	23

Representa así la suma de noviembre, diciembre y enero el 30% de los casos.

En relación con la situación de estrés, se encontró documentado en las notas de Salud Mental en la primera valoración sólo en 4 pacientes representando 4.4% del total de pacientes examinados. Nos referimos a situación de estrés la separación de los padres, muerte de algún familiar etc.

En cuanto a la presencia de infección al diagnóstico como factor simultáneo se documentó en 21 pacientes (23.1%) mientras que en 70 no se encontraba infección en la aparición (76.9%). Las infecciones encontradas se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 7. Tipo de infecciones en la aparición.

Tipo de infección	Número
Infección de vías urinarias	5
Infección de vías aéreas	5
Bronconeumonía	3
Infección por Parvovirus B19	2
Sinusitis	2
Neuroinfección	2
Absceso periamigdalino	1
Celulitis facial	1

También se registró el puntaje del índice de actividad de lupus (SLEDAI), encontrándose como media 17.8+/-8.96, y analizando este índice en relación al género no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre masculinos y femeninos ($p < .046$).

Tabla 7. SLEDAI según género a la aparición.

Género	SLEDAI
Masculino	21.3+/-7.48
Femenino	16.9+/-8.79

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 7. Diferencia de órganos afectados según el género

Órgano afectado	Masculino (%)	Femenino (%)	P
Riñón	64.7	66.2	0.55
Serosas	23.5	17.5	0.39
Hematológico	76.4	62.1	0.20
Cutáneo	64.7	67.5	0.51
Articular	76.4	74.3	0.56
Sistema nervioso	28.5	12.1	0.20
Inmunológico	100	100	
Abdominal	23.5	14.8	0.29
Fiebre	82.3	50	0.014
Sínt. Generales	29.4	17.5	0.21
Muscular	0	5	0.43
Respiratorio	11	1	0.08
Adenomegalias	17	10	0.33

En lo referente a diferencias en los órganos afectados al debut no se encontraron diferencias significativas, excepto en la presentación de la fiebre, la cual fue más frecuente en el género masculino con una $p < 0.014$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IX- DISCUSIÓN

En nuestra población no parece existir una relación importante entre los meses del año y las exacerbaciones del lupus, a diferencia de lo reportado por otros autores, sin embargo hay que mencionar que en nuestra república no existen variaciones tan extremas o tan nítidas entre las estaciones como en otros países. Sin embargo encontramos una mayor frecuencia de aparición de LES en el mes de noviembre con 15.4%, y al tomar en conjunto los meses de noviembre, diciembre y enero encontramos una frecuencia de 30.8%. Llama la atención que Collier y cols. reportan mayor nivel de anticuerpos anti-DNA en los meses de noviembre, diciembre y enero (22). Este estudio sobre la influencia del mes del año en la aparición de LES difiere del realizado por Krause en Israel en varios puntos: 1. los pacientes del estudio de Krause son adultos con edad media de 45+/-11.9 años y 2. se recopilaban las manifestaciones clínicas por medio de cuestionario (21). Krause y cols. encontraron que había reportes aumentados en los meses de invierno en relación a hospitalizaciones, aumento en la dosis de medicamentos, artralgias y fenómeno de Raynaud así como síntomas respiratorios, mientras que el rash aparecía en verano. Los autores sugieren que el acumulo de radiación UV puede causar exacerbaciones varios meses después de la exposición prolongada a la luz en verano. Por otro lado en el estudio de Haga y cols. no se encontró variación significativa de la actividad de LES durante el año aunque se encontró una tendencia de aumento de la actividad en los meses de marzo, cuando hay más horas de luz solar (16). Por otro lado en el presente estudio infecciones fueron documentadas en un quinto de la población estudiada, lo cual nos indica cierto factor ambiental que pudiese estar relacionado con el disparo del fenómeno autoinmune o por lo menos hacerlo más evidente. En un importante número de pacientes (28%) la sintomatología o queja inicial eran las artralgias o artritis, situación importante para alertar al clínico, principalmente al pediatra de primer contacto en relación a considerar esta entidad, lo cual coincide con lo reportado en la literatura, en la cual se reporta que las tres manifestaciones más frecuentes son la artritis, la fiebre y el rash (1). De hecho se ha visto que en ocasiones algunos pacientes con LES tienen una afección articular tan importante

que el cuadro clínico es indistinguible del de la artritis reumatoide juvenil, de hecho se menciona que la presencia de factor reumatoide es más frecuente en los pacientes con LES, en nuestra revisión se encontró en 12% de los pacientes. Sin embargo la artritis de los pacientes con LES no causa destrucción de cartilago, erosión ósea o alteración en el crecimiento. La afección cutánea se observó en menor frecuencia comparado con otras series, en las cuales se encuentra hasta en 50% en la aparición. Otro hallazgo importante es el hecho de encontrar como parte del cuadro clínico en 12.1% de los pacientes adenomegalias, mismas que en un inicio, junto con la fiebre, la pérdida de peso, las artralgias y pancitopenia pudiesen confundirnos en pensar que se trata de un proceso neoplásico linfoproliferativo y no de lupus. Se ha mencionado inclusive que puede encontrarse hasta en un 40% de los pacientes en la aparición y 70% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Con relación a la afección renal ésta se encontró en 65.9% de los pacientes al ingresar al hospital, o cual coincide con los estudios en adultos. Llama la atención la relación de infección con en el debut como posible disparador del LES, encontrándose en 23% de nuestros pacientes. Es de resaltar el hallazgo de serología positiva para el parvovirus B19. Como sabemos es el agente etiológico del eritema infeccioso, pero se ha sugerido que este virus puede inducir o exacerbar el LES (23, 24). Existen analogías impresionantes entre ambas entidades; fiebre, rash malar, fotosensibilidad, leucopenia, trombocitopenia y anemia, hipocomplementemia y la presencia de ANA y factor reumatoide. Sin embargo la infección por el parvovirus B19 no produce lesiones discoides, alopecia o fenómeno de Raynaud, presenta fiebre de corta duración y el involucro neurológico, renal y cardiaco es raro aunque sí se puede observar serositis. No pudimos documentar la relación existente entre el factor del estrés y la aparición de la enfermedad, probablemente porque muchas veces no se consigna en el expediente.

X- CONCLUSIÓN

Se encontró una mayor frecuencia de aparición de LES en el mes de noviembre con 15.4%, y tomando como conjunto a los meses de noviembre, diciembre y enero se encontró una frecuencia de 30.8%, sin embargo no se encontró relación con algún mes en especial en cuanto a las exacerbaciones. En aproximadamente 1/5 de los pacientes se documentó algún tipo de infección al inicio de la enfermedad. El síntoma de inicio en nuestros pacientes fue primordialmente articular, en segundo lugar cutáneo y en tercer lugar la presencia de fiebre. Es recomendable realizar serología para virus, especialmente parvovirus B19 en todo paciente con LES.

XI- HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____

Expediente: Edad (meses): Género 0-masculino

1- femenino

Lugar de Origen: _____

Residencia: _____

Mes de aparición de primera sintomatología de LES (1- enero, 2-febrero etc.)

Sistemas afectados en la aparición: _____

1. Riñón
2. Serosas
3. Hematológico
4. Cutáneo
5. Articular
6. Sistema nervioso
7. Inmunológico
8. Abdominal
9. Fiebre
10. Síntomas generales (astenia, adinamia, pérdida de peso).
11. Muscular
12. Respiratorio
13. Linfático (adenomegalias)

Mes de exacerbación del LES (1- enero, 2-febrero, 3-marzo etc.)

Sistemas afectados en la exacerbación: _____

1. Riñón
2. Serosas
3. Hematológico
4. Cutáneo
5. Articular
6. Sistema nervioso
7. Inmunológico
8. Abdominal
9. Fiebre
10. Síntomas generales

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- 11. Muscular
- 12. Respiratorio

Autoanticuerpo relacionado con la aparición (1-ANA, 2-DNAN, 3-Sm, 4-anticardiolipina, 5- β 2glicoproteína-1, 6- Jo-1, 7- Ro o La, 8- anti-DNA_d, 9- RNP, 10- FR):

Autoanticuerpo relacionado con exacerbaciones (1- DNAN, 2-anticardiolipina, 3- β 2glicoproteína-1):

Infección (SI=1, No=0)

Situación de estrés previa a la aparición del LES:

SI-1 No-0

Especifique _____

(SLEDAI) HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (2)

Nombre _____

Expediente _____

Fecha de actividad _____

Peso	Puntaje SLEDAI	Descripción	Definición
8	_____	Convulsiones	Aparición reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas o medicamentosas.
8	_____	Psicosis	Habilidad alterada para funcionar normal debido a un disturbio severo en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida de asociaciones marcada, contenido de pensamiento pobre, pensamiento ilógico, bizarro, desorganizado o comportamiento catatónico. Excluir uremia y causas medicamentosas.
8	_____	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con orientación alterada, memoria u otra función intelectual, con rápida aparición de características clínicas fluctuantes. Incluye alteración de la conciencia con capacidad para concentrarse reducida más dos de los siguientes: disturbio perceptual, habla incoherente, insomnio o mareo diurno o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas metabólicas, infecciosas o medicamentosas.
8	_____	Disturbio visual	Cambios retinianos de LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudado seroso o hemorragias en la coroides o neuritis óptica. Excluir hipertensión, medicamentos o infección.
8	_____	Enfermedad de nervio craneal	Nueva aparición de neuropatía sensorial o motora.
8	_____	Cefalea lúpica	Cefalea persistente severa, puede ser migrañosa pero no responde a analgesia narcótica.

8	_____	EVC	Accidente cerebrovascular de
			nueva aparición. Excluir arterioesclerosis.
8	_____	Vasculitis	Nódulos ulcerados, gangrena,
			dedos sensibles, infarto periungueal, hemorragias en asilla, o biopsia o angiografía con vasculitis.
4	_____	Artritis	Más de dos articulaciones con
			dolor y signos de inflamación.
4	_____	Miositis	Debilidad o dolor proximal
			con CPK elevada o cambios en EMG o biopsia con miositis.
4	_____	Cilindros urinarios	Cilindros granulares o de
			eritrocitos.
4	_____	Hematuria	>5 eritrocitos por campo. Excluir
			otra causa.
4	_____	Proteinuria	>0.5 g/24 hrs de nueva aparición o
			de reciente aparición.
4	_____	Piuria	>5 leucocitos por campo. Excluir
			infección.
2	_____	Nuevo rash	Rash inflamatorio de nueva
			aparición o recurrencia.
2	_____	Alopecia	Pérdida de cabello de nueva
			aparición o recurrencia.
2	_____	Úlceras mucosas	Úlceraciones orales o nasales de
			nueva aparición o recurrentes.
2	_____	Derrame pleural	Dolor pleurítico con frote o
			engrosamiento de la pleura.
2	_____	Pericarditis	Dolor pericárdico con derrame,
			ecocardiograma o electrocardiograma que confirmen el diagnóstico.
2	_____	Complemento bajo	
2	_____	DNA_n positivo	
1	_____	Fiebre	Excluir causas infecciosas
1	_____	Trombocitopenia	<100,000
1	_____	Leucopenia	<3000

TOTAL _____ (en los 10 días precedentes)

TESIS CON
TALLA DE ORIGEN

XII- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alarcón Segovia D, Alarcón Riquelme M, Ethiopathogenesis of Systemic Lupus erythematosus, Lahita R. *SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS*, 3rd edition 1999:55-66.
2. Arnaud R., Tesis de especialidad en Pediatría- 1992, INP, *Lupus Eritematoso Sistémico en varones del grupo de edad pediátrica*.
3. Huicochea ZL, Berrón R., Ortega Martell JA et al. Survival up to 5 to 10 years of mexican pediatric patients with systemic lupus erythematosus. Overhaul of 23 years experience. *Allergol et Immunopathol*, 1996;24:36-8.
4. Cassidy, Petty, *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 3a edición, Filadelfia, Pensilvania, Saunders, 1995:260-322.
5. Herrmann M, Voll RE et al. Ethiopathogenesis of Systemic Lupus erythematosus, *Immunology Today*;2000:424-5.
6. Jarvinen P, Aho K, Twin studies in rheumatic diseases, *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:19
7. Reichlin M, Harley JB, Locksckhin MD, Serologic studies of monozygotic twins with SLE: *Arthritis Rheum* 1992;35:457.
8. Deapen D, Escalante A, Weinrib L et al. A revised estimate of twin concordance in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:311.
9. Lawrence JS, Martins L, Drake G, A family survey of SLE: I heritability. *J Rheumatol* 1987;14:913.
10. Lavallo C, Loyo E, Paniagua R et al. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with SLE. *J Rheumatol* 1990;14:268.
11. Lahita RG, Bradlow HL., Klinefelter syndrome hormone metabolism in hypogonadal males with SLE. *J Rheumatol* 1987;14 (Suppl 3): 14.
12. Schwartz RS, Viruses and Systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 1975 ;293:132.
13. Kammer GM, Tsokos GC, *Lupus Molecular and Cellular Pathogenesis*, 1999 Humana Press, 43-64, 79-100.
14. Krieg A, Wagner H, Causing commotion in the blood: immunotherapy progresses from bacteria to bacterial DNA. *Immunology Today* 2000;21:521-6.

15. Haus E., Smolensky M, Biologic Rhythms in the immune system, *Chronobiology International*, 1999;16:581-622.
16. Haga HJ, Brun JG et al. Seasonal variations in activity of systemic lupus erythematosus in a subarctic region. *Lupus* 1999;8(4):269-73.
17. Amit M, Molad Y et al. Seasonal variations in manifestations and activity of systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1997;36(4):449-52.
18. Bombadier C., Gladman D., Urowitz M, et al. Derivation of the SLEDAI, a disease activity index for lupus patients. *Arthritis & Rheum* 1992;35:630-
19. Liang M., Socher S., Larson M. et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheum* 1989;32:1107-1118.
20. Gladman D, Ginzler E, Godsmith C et al. The development and initial Validations of Systemic Lupus international collaborating clinics/ American College of Rheumatology damage index for SLE, *Arthritis & Rheum* 1996;39:363-9.
21. Krause I, Shraga I et al. Seasons of the year and activity of SLE and Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 1997;26(6):435-9.
22. Collier DH, Levin MJ, Significantly abnormal antidouble stranded DNA (anti-DNA) levels have seasonal variations. *Arthritis & Rheum* 1987;30 (Suppl) S87.
23. Trapanis S, Ermini M, Falani F, Human Parvovirus B19 infection: its relationship with systemic lupus erythematosus, *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:319-25.
24. Moore T, Bandlamundi R, Alan S et al. Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus in a pediatric population, *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:314-8.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN