



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" U.M.A.E
HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

**"MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON INICIO EN LA EDAD PEDIÁTRICA"**

(R-2013-3502-96)

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. JULIA VERÓNICA RAMÍREZ MIRAMONTES

Residente de Reumatología Pediátrica

ASESOR DE TESIS:

DRA. EUNICE SOLÍS VALLEJO

Médico Adscrito al Servicio de Reumatología Pediátrica

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA

Investigador Asociado "B"

MÉXICO, D.F.

Agosto 2013





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

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 SOLÍS VALLEJO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

IMSS

DRA. EUNICE SOLÍS 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

DRA. MARITZA ZEFERINO CRUZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

DRA. ADRIANA IVONNE CÉSPEDES CRUZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DR. ALFONSO RAGNAR TORRES JIMENEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

UMAE HOSPITAL GENELRAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. JULIA VERONICA RAMÍREZ MIRAMONTES

ALUMNO

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

DEDICATORIAS:

A MIS PADRES

Salvador y Ma. Del Carmen por ser mi mayor apoyo y ejemplo, gracias por su amor y comprensión incondicional para cumplir cada uno de mis objetivos, GRACIAS.

.

A MIS HERMANOS

Salvador y Rocio por acompañarme y compartir esta nueva aventura y brindarme su apoyo como siempre.

AGRADECIMIENTOS:

Dra. Eunice Solis.

Gracias por compartir sus experiencias y conocimientos, por tener fé en la enseñanza y por la confianza depositada.

Dra. Maritza Zeferino.

Agradezco sus enseñanzas y las largas charlas sobre temas diversos, espero que tengamos muchas más.

Dra. Adriana Céspedes.

Agradezco la dirección y el empeño mostrado durante mi formación además de su confianza.

Dra. Gabriela Medina.

Agradezco su apoyo para la elaboración de esta tesis.

Dr. Alfonso Torres

Agradezco por compartir sus conocimientos, su entusiasmo y participación en nuestra formación además de su amistad.

A mis compañeras:

A Jesy y Rosy por ser las mejores “R” superiores que pude tener y excelentes amigas.

A Flor por acompañarme en la aventura, “ánimo y adelante compañerita”.

A Myriam una excelente amiga y compañera en pediatría y futura colega reumatóloga pediatra

ÍNDICE

	Pág.
Resumen.....	8
I. Marco teórico.....	9
II. Justificación.....	17
III. Planteamiento del problema.....	18
IV. Objetivos.....	19
V. Pacientes, Material y Métodos.....	20
VI. Análisis estadístico.....	31
VII. Recursos.....	32
VIII. Consideraciones éticas.....	33
IX. Resultados	34
X. Discusión	36
XI. Conclusiones	40
XII. Tablas.....	41
XIII. Anexos.....	44
Bibliografía.....	48

RESUMEN:

Objetivo: Describir las alteraciones hematológicas más frecuentes en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de inicio en la edad pediátrica (LESp) al momento del diagnóstico y su impacto en las manifestaciones clínicas multisistémicas, el índice de actividad de la enfermedad, el tiempo de recuperación de la afección hematológica y los medicamentos más usados.

Metodología: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal. Se incluyeron los expedientes de pacientes con diagnóstico de LESp que cumplieron con los criterios de inclusión, obteniendo los datos necesarios para el llenado de la hoja de recolección de datos y posteriormente su captura en Microsoft Excel 2010 y programa SPSS versión 17.0 para el análisis estadístico, que incluyó: distribución de frecuencias, media, desviación estándar, rangos y χ^2 para la relación de las variables nominales.

Resultados: Se analizaron 62 expedientes que cumplían los criterios de inclusión, el 83.9% (52) del género femenino y el 12.1% (10) masculino, con una relación mujer: hombre de 5.2:1; la edad media al diagnóstico fue de 10.16 ± 2 años y al momento del estudio de 13.1 ± 2 (rango 5-17 años). La afección más frecuente fue la hematológica en el 80.6% (50), 45.2% (28) con mucocutánea y renal en el 43.5% (27), de ellas la linfopenia (76%) y trombocitopenia (52%) fueron las características más comunes. Encontramos relación estadísticamente significativa para la linfopenia con anticardiolipina IgG positiva y el grado severo de actividad de la enfermedad y de la trombocitopenia con anticardiolipinas IgG e IgM positivas, afección musculoesquelética y el grado moderado de actividad de la enfermedad. El 41.90% de los pacientes tuvieron actividad severa de la enfermedad. Y el 100% requirió de tratamiento corticoesteroides, inmunosupresores e incluso terapia anti-CD20 y con un tiempo de recuperación de 123.40 ± 232.154 días.

Conclusión: la afección hematológica es la manifestación más frecuente del LESp en nuestra población, sus características más frecuentes, linfopenia y trombocitopenia están directamente relacionadas con la severidad de la actividad de la enfermedad, el tiempo de recuperación de la misma y la respuesta al tratamiento.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON INICIO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

I. MARCO TEÓRICO:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por la presencia de autoanticuerpos y afección a múltiples órganos y sistemas, la presentación clínica es muy diversa, desde una enfermedad leve con eritema y artritis hasta ser severa con afección multiorgánica que pone en peligro la vida, al inicio puede afectar uno o más órganos o sistemas, sin embargo la afección se manifiesta en un corto periodo de tiempo. Su diagnóstico se debe considerar en todo niño particularmente adolescentes, con sintomatología multisistémica severa con altos grados de compromiso orgánico por más de una semana de duración y sin diagnóstico preciso¹⁻². La incidencia en adultos es de 2-7,6 /100 000 personas por año, con una prevalencia de 12-50/100 000, en el 20% de los pacientes la enfermedad se inicia en la infancia, por lo tanto con una incidencia de 0,3 a 0,9 por 100.000 niños por año y una prevalencia de 3,3 a 8,8 por 100.000 niños, se informa mayor frecuencia en los asiáticos, afroamericanos, hispanos, y los nativos americanos. La mayoría de los estudios reportan una edad media de aparición entre 11 y 12 años y es poco frecuente en niños menores de 5 años. Cerca del 15 a 20%, desarrollan los primeros síntomas antes de los 8 años, es más común en niñas con una tasa de 4-9:1¹⁻².

El LES de inicio en la edad pediátrica (LESp) es más agresivo que en los adultos con mayor prevalencia y severidad de nefritis y afección a SNC por lo que requiere de mayores dosis y por mayor tiempo de corticoesteroides y otros medicamentos inmunosupresores¹⁻².

DIAGNÓSTICO:

El lupus puede presentarse de manera insidiosa, lentamente progresiva con exacerbaciones y remisiones o como una enfermedad aguda y fatal. Su diagnóstico implica una serie de manifestaciones clínicas y serológicas; existen los criterios de clasificación del American College of Rheumatology para categorización, en este caso deben cumplir 4 de 11 criterios. (Ver anexo 1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Entre las múltiples características clínicas al momento de su diagnóstico, además de los síntomas constitucionales la afección articular es de las más comunes, a continuación de las hematológicas (definidas como las anormalidades de los elementos formes de la sangre, la coagulación o los factores fibrinolíticos y sistemas relacionados) y las renales¹⁻³.

La afección hematológica puede estar presente al inicio de la enfermedad o desarrollarse durante el curso de la misma, varios estudios han reportado que se presenta en el 34% a 82%, incluso un 27% de los pacientes tienen antecedentes de enfermedades autoinmunes (principalmente púrpura trombocitopenia inmune) en los 6 meses previos al diagnóstico y se observa hasta en el 100% de los pacientes durante la evolución de la enfermedad por múltiples factores incluso la raza o etnia²⁻³. En general las anormalidades hematológicas representan un marcador de severidad, de los efectos de una enfermedad inflamatoria sobre la función de la médula ósea y la sobrevivencia de las células sanguíneas periféricas⁴.

Las manifestaciones hematológicas consideradas dentro de los criterios del American College of Rheumatology (ACR) son:

1) Anemia hemolítica con reticulocitosis y una prueba de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) la cual detecta IgG o C3b unido a la membrana de los eritrocitos, sin considerar las anemias producidas por mecanismos no inmunes como por enfermedad crónica, la de insuficiencia renal crónica y la inducida por fármacos. El tipo más común es la hemolítica autoinmune en el 15% de los pacientes, aunque la prueba de Coombs es positiva en el 30-40%, solo un 10-15% expresan la hemólisis, lo cual indica la presencia de anticuerpos circulantes contra eritrocitos. Hallazgos adicionales son incremento de la bilirrubina indirecta y deshidrogenasa láctica y disminución de la haptoglobina sérica¹⁻⁴.

Las bases celulares para la producción de la anemia hemolítica autoinmune en el LES se dividen en 3 áreas: 1) células responsables de la formación de autoanticuerpos; 2) células responsables en la regulación de las células productoras de anticuerpos incluyendo linfocitos T y monocitos; y 3) células las cuales median la destrucción de los eritrocitos cubiertos con anticuerpos. La resolución implica la capacidad de restituir el control de los mecanismos inmunológicos⁵⁻⁶.

Los anticuerpos contra eritrocitos se han clasificado en 2 grupos principales basados en sus características térmicas: "anticuerpos calientes" de isotipos IgG o IgA que se asocian

a los eritrocitos de manera óptima a los 37°C; y “anticuerpos fríos” IgM que se unen a 20°–25°C y se disocian cuando la temperatura aumenta a 35°C, sin embargo quedan cubiertas por el complemento. La forma más común es la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos tibios mediada por la unión de IgG (generalmente IgG1 o IgG3) y/o complemento a antígenos contra el eritrocito. Los autoanticuerpos están dirigidos principalmente contra los antígenos del sistema Rh y después de su unión al eritrocito, la porción Fc del anticuerpo media la unión a los receptores Fc de los macrófagos esplénicos, con la destrucción de los eritrocitos de la circulación⁵⁻⁶.

2) Leucopenia, cuando el recuento de glóbulos blancos es inferior a 4.000 células/mm³, se reporta en el 50% de los pacientes, es relativamente común en los recién diagnosticados; se asocia con la actividad del lupus, incluyendo erupción cutánea y títulos elevados de autoanticuerpos anti-doble cadena de ADN. Puede ser tan severa como la agranulocitopenia secundaria a la depresión central de la granulopoyesis, secuestro esplénico o menos comúnmente a anticuerpos contra granulocitos o supresión de células progenitoras⁷.

Las causas potenciales de leucopenia están relacionadas con la destrucción periférica por mecanismos inmunes y no inmunes, inmunidad celular, efecto de autoanticuerpo o factores del microambiente de la médula ósea; los anticuerpos IgG de los pacientes con LES se unen a las células hematopoyéticas CD34, con un número mayor de neutrófilos apoptóticos que se relacionan con los estados de actividad de la enfermedad⁷.

La neutropenia, se define como un recuento de neutrófilos inferior a 1,500cel/ml, y aunque no se considera dentro de los criterios de clasificación de ACR se produce aproximadamente en el 50% de los individuos; aunque generalmente es leve (1.000-1.500cel/ml) es un factor predisponente para infecciones bacterianas. Varios mecanismos se han identificado para la patogénesis de la neutropenia, el 60% de los pacientes tienen anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (IgG), anticuerpos anti-Ro y Fas (CD95), como mediadores de la apoptosis de neutrófilos, monocitos y linfocitos así como apoptosis de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con hipoplasia de médula ósea. La leucocitosis es poco frecuente en ausencia de infección o tratamiento esteroideo⁷⁻⁸.

3) Linfopenia se define como un recuento de linfocitos inferior a 1.500 / mm³, ocurre hasta en el 20%, durante las fases activas de la enfermedad, con recuentos linfocitarios que

incrementan con el tratamiento efectivo. Está fuertemente asociada con la presencia de anticuerpos anti-Ro (SSA) o anti-ADNdc, no hay evidencia confiable de que la presencia de anticuerpos contra los linfocitos sean los responsables de la disminución en el número y la función. Otros mecanismos propuestos son que la producción exagerada de citocinas que podría llevar a la reducción en el número de linfocitos y la disregulación de la apoptosis, por acción del FAS y su ligando que median la transducción de señales apoptóticas inducidas por activación, se considera que el antígeno Fas también se expresa en las células hematopoyéticas progenitoras y participa en la regulación de la hematopoyesis⁷.

Cuando las 3 líneas están disminuidas (pancitopenia), se deben considerar otras causas que incluyen síndrome hemofagocítico, infecciones por la familia de herpes virus (EBV y CMV principalmente y menos común por herpes simple) y que la aplasia de médula ósea sea secundaria a supresión de las células madre por anticuerpos o citocinas o mielofibrosis.

4) Trombocitopenia se define por una cuenta de plaquetas menor de 100.000 / mm³ en ausencia de fármacos que la puedan producir, se ve en 10% a 25%, se considera grave con un recuento plaquetario, menor de 50.000 / mm³, sin embargo, es menos frecuente (10% de los pacientes). Incluso los paciente con púrpura trombocitopénica autoinmune crónica con anticuerpos antinucleares positivos tienen alto riesgo de desarrollar LES, así como los pacientes con trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune (síndrome de Evans) que presentan citopenias. Lo anterior se relaciona a enfermedad más grave con manifestaciones renales, a SNC y actividad inmunológica aunque los estudios que lo proponen como factor de riesgo para mortalidad no son concluyentes⁹⁻¹⁰.

Las principales causas de trombocitopenia con recuentos plaquetarios menores de 100,000/mm³ incluyen: 1) trombocitopenia hipoproliferativa, 2) destrucción periférica de plaquetas y 3) anormalidades en la distribución por esplenomegalia congestiva. Sin embargo la causa más común es por efecto de medicamentos. En las trombocitopenias inmunes los mecanismos de destrucción involucran a las plaquetas cubiertas con autoanticuerpos contra IgG y el aclaramiento de la circulación por las células fagocíticas del sistema retículoendotelial. Los autoanticuerpos contra plaquetas frecuentemente se encuentran dirigidos contra la glucoproteína IIb/IIIa o GPIIb/IX, que es el principal receptor de adhesividad en la superficie de las plaquetas. La presencia de anticuerpos

antifosfolípidos se asocia a trombocitopenia más severa pero también a activación de las células endoteliales con mayor riesgo de trombosis⁹⁻¹⁰.

Las anomalías en la coagulación también son comunes; el anticoagulante lúpico (positivo en el 20%) confiere un riesgo 25 a 30 veces mayor de trombosis comparados con los pacientes sin anticoagulante lúpico; sin embargo este riesgo puede ser mayor debido a trombofilias asociadas. Es importante la presencia de anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos (usualmente cardiolipinas, anticoagulante lúpico y la anti b2 glucoproteína) incluso sin que propiamente se cumplan criterios para el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) debido a la poca frecuencia de manifestaciones trombóticas en los niños. El SAAF primario es poco frecuente en la infancia, su frecuencia es alta con LES, se reporta positividad para autoanticuerpos como anticardiolipinas de 19% al 87%, del 11% al 62% para anticoagulante lúpico, con mayor frecuencia de manifestaciones neuropsiquiátricas, renales y hematológicas en niños con anticuerpos positivos¹¹⁻¹².

MEDULA ÓSEA:

El papel del microambiente de la médula ósea (MO) es material de estudio importante en el mantenimiento de la eritropoyesis normal. Las citocinas producidas por las células del estroma de la MO son esenciales para la diferenciación y desarrollo de las células hematopoyéticas, la característica de la MO en pacientes con LES revela defectos en algunos de estos procesos, algunos de los cuales pueden ser importante en la etiología de los síndromes de hipoplasia de la serie roja; la diseritropoyesis; los cambios megaloblásticos o hipoplasia medular que sugieren un daño en la producción eritropoyética lo cual podría explicar una respuesta de reticulocitos elevada en los pacientes con LES y anemia hemolítica autoinmune¹³.

La evaluación de las citopenias en pacientes con LES debe comenzar con la realización de un hemograma completo (hb, hto, índices eritrocitarios, recuento celular) (importante para medir la velocidad de agotamiento de los elementos sanguíneos formes), seguido por exámenes de laboratorio para evaluar la afección a otros órganos y sistemas (pruebas de función renal, de función hepática, reactantes de fase aguda y determinación de anticuerpos antinucleares, antiADN, anticardiolipinas, complemento) para establecer el diagnóstico de LESp y la afección sistémica así mismo debe registrarse la administración

de fármacos que pudieran participar como causa de anomalías hematológicas y sus efectos se deben considerar seriamente, los más usados para tratar el LES, son la ciclofosfamida, azatioprina y metotrexato, causas comunes de citopenias, además de infecciones y otras patologías propias de médula ósea¹⁴.

Las citopenias aisladas pueden ser secundarias a destrucción periférica, la pancitopenia a menudo resulta de la insuficiencia de la médula ósea; en ambos casos la evaluación diagnóstica debe comenzar con el examen del frotis de sangre periférica para valorar el tamaño, color, madurez, y morfología de los glóbulos rojos así como a los leucocitos para descartar malignidad hematológica. Si se ha detectado la trombocitopenia, la agrupación de plaquetas se debe descartar para asegurar un recuento de plaquetas verdaderamente bajo. El aspirado de médula ósea y la biopsia deben ser considerados en pacientes con pancitopenia con sospecha de insuficiencia central¹⁴.

En el estudio publicado por Gocke M. y colaboradores se incluyeron 43 paciente de 4 a 17 años (35 mujeres y 8 hombres) con edad media de presentación de la enfermedad de 13 años (rango, 4-17 años) y una mediana de seguimiento de 26 meses (rango, 5-158 meses). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la afectación articular (93%), manifestaciones hematológicas (86%) y renal (62,8%), la participación del sistema nervioso central se observó en cinco (11,6%). ANA y anti-ADNdc fueron positivos en 42 (97,6%) y 36 (83,7%) respectivamente. En general, 86% tenían anormalidades hematológicas; de ellos, 16 (43,2%) mostraron hallazgos hematológicos al diagnóstico. En 9 hubo anemia hemolítica autoinmune (AIHA), 4 con trombocitopenia y 1 con trombosis. Durante el curso de la enfermedad, la alteración hematológica más común fue la anemia (n = 30). De estos, la prueba de Coombs fue positiva en 23 pacientes (76,6%). La leucopenia, neutropenia y trombocitopenia fueron detectados en 35,1% (n = 13), 18,9% (n = 7) y 37,8% (n = 14), respectivamente. Siete pacientes (18,9%) presentaron pancitopenia. Se realizó aspirado de médula ósea en 15 (40,5%), principalmente para evaluar las citopenias. Hallazgos frecuentes fueron los cambios displásicos en los linajes mieloide y eritroide, aumento de los histiocitos, los cambios megaloblásticos y la hiperactividad de la línea eritroide¹⁵. La conclusión de estos estudios es que la incidencia de anormalidades en la MO de los pacientes con LES y citopenias es alta, la mayoría de estas se correlacionan con la actividad (principalmente los cambios displásico en todas las líneas celulares) y mejoran con el tratamiento y control¹⁵⁻¹⁶.

La mayoría de alteraciones en la médula ósea se correlacionan con actividad de la enfermedad (principalmente los cambios displásico en todas las líneas celulares) lo que confirmó una alta puntuación del índice de actividad de la enfermedad por SLEDAI¹⁶ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), cuestionario que permite medir objetivamente la actividad de la enfermedad y correlacionar con los cambios en el tratamiento; se realiza con la historia clínica, exploración física, pruebas de función órgano-específicas y estudio serológicos, consta de 24 reactivos que evalúan 8 órganos y sistemas, las manifestaciones más graves tienen mayor puntuación con una máxima calificación posible de 105; esto permite clasificar la actividad de la enfermedad en leve, moderada, severa y muy severa, además de ser el único instrumento en el que se tiene un concepto claro de recaída; está ampliamente validado su uso en pacientes pediátricos¹⁷. A pesar de esto el SLEDAI considera solo 2 parámetros de afección hematológica asignándoles la menor de las puntuaciones, por lo que no es útil para valorar la actividad de la enfermedad exclusivamente en este órgano, su utilidad se relaciona con la afección multisistémica, en donde la afección neuropsiquiátrica y renal son las de mayor morbilidad y mortalidad ¹⁷⁻¹⁸.

En varios estudios se refiere que el tratamiento de citopenias leves en LES suele ser innecesario. Aunque el juicio clínico debe definir las "citopenias leves", en general, una estrecha vigilancia puede ser suficiente para los pacientes con anemia, pero sin síntomas clínicos y/o insuficiencia renal, leucopenia menor a 2.000 / mm³, neutropenia con recuento absoluto de neutrófilos entre 1.000 y 1.500 / mm³, y trombocitopenia estable superior a 50.000 / mm³. Sin embargo, con citopenias moderadas, los médicos deben considerar los méritos de la interrupción o disminución de la dosis de medicamentos que pueden ser responsables de la anormalidad hematológica durante el tratamiento y la evolución de la enfermedad. Además, la disminución súbita de los recuentos de células de linaje previamente estables, especialmente plaquetas, es motivo de preocupación y pronta investigación.

Los corticoesteroides son la primera opción de tratamiento para la anemia y trombocitopenia moderada a severa, mientras que los medicamentos inmunosupresores pueden ser considerados por sus efectos ahorradores de esteroides o en casos severos o refractarios.

Ante estas evidencias se decidió investigar la frecuencia con que se presenta la afección hematológica y su impacto tanto en las manifestaciones clínicas multisistémicas en el inicio de la enfermedad, así como el tratamiento utilizado y una pronta respuesta y el tiempo en el que se recupera el linaje celular afectado.

II. JUSTIFICACIÓN:

Las manifestaciones hematológicas del LES tienen un importante impacto no solo en la calidad de vida de los pacientes sino también en su supervivencia. El espectro de estas alteraciones es muy variado, por lo que es importante su reconocimiento y tratamiento oportuno que puede ser diferente al de otras manifestaciones.

Es bien conocido que prácticamente el 100% de los pacientes con diagnóstico de LES de inicio en la edad pediátrica manifiestan algún tipo de alteración hematológica como parte de las manifestaciones iniciales de la enfermedad, sin embargo hasta el momento desconocemos la frecuencia de estas alteraciones en nuestros pacientes así como su asociación a manifestaciones clínicas de órgano mayor (renal y SNC) y de su respuesta o persistencia al tratamiento siendo un factor de mal pronóstico a largo plazo.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuáles son las alteraciones hematológicas más frecuentes en los pacientes con Lupus Eritematoso sistémico de inicio en la edad pediátrica?

¿Cuál es la relación de las alteraciones hematológicas y la afección multisistémica en los pacientes con Lupus Eritematoso sistémico de inicio en la edad pediátrica?

IV. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir las alteraciones hematológicas más frecuentes en los pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio en la edad pediátrica

Objetivos específicos:

- Conocer la manifestación sistémica que se presenta más frecuentemente con la afección hematológica.
- Identificar la relación entre el índice de actividad medido por SLEDAI y las alteraciones hematológicas.
- Conocer el tiempo de recuperación de la manifestación hematológica inicial y
- Determinar el tratamiento utilizado en los pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio en la edad pediátrica con afección hematológica

V. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del Estudio:

- Descriptivo
- Observacional
- Retrospectivo
- Transversal.

POBLACIÓN Y MUESTRA:

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- Pacientes que pertenecen al servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital General CMN La Raza, con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en base a 4 de los 11 criterios de ACR.
- Pacientes de ambos sexos menores de 16 años

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con otras enfermedades reumatológicas que no pueden ser clasificados como Lupus Eritematoso Sistémico (Artritis idiopática juvenil, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario, enfermedad mixta del tejido conectivo, miopatías inflamatorias o esclerodermia).
- Pacientes con toxicidad secundaria a medicamentos

Criterios de eliminación:

- Pacientes con alteraciones hematológicas secundarias a procesos infecciosos o síndrome de activación de macrófagos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se revisarán los expedientes de todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión siendo un total de 62 expedientes de un número estimado de 100 pacientes.

UBICACIÓN ESPACIAL Y TEMPORAL:

Los datos fueron recolectados en el periodo del 1º de Julio del 2013 al 30 de Julio del 2013, de los expedientes del archivo clínico del Hospital General "Gaudencio González Garza" de Centro Médico Nacional La Raza obtenidos mediante la Consulta Externa y hospitalización de Reumatología Pediátrica.

DEFINICIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO:

VARIABLES DE ESTUDIO:	
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	
Definición conceptual:	Enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por la presencia de autoanticuerpos que se presenta en menores de 16 años y cuyo diagnóstico se basa la presencia de 4/11 criterios de clasificación establecidos por la ACR.
Definición operacional:	Paciente menor de 16 años con padecimiento caracterizado por afección multisistémica y presencia de autoanticuerpos que cumple 4/11 criterios de clasificación de la ACR. Todos los pacientes de nuestro estudio cumplirán con este punto.
VARIABLES DEPENDIENTES	
Demográficas:	
EDAD	
Definición conceptual:	Vocablo que permite hacer mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo
Definición operacional:	Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento del estudio
Tipo de Variable: Cuantitativa	Unidades de Medición: Años

(Numérica) Discreta	
GÉNERO:	
Definición conceptual:	Es una clase o tipo que permite agrupar a los seres que tienen uno o varios caracteres comunes. Actualmente el término está directamente relacionado con la biología y la identidad sexual de los seres vivos.
Definición operacional:	Características fenotípicas sexuales femeninas o masculinas
Tipo de Variable: Cualitativa Nominal	Unidades de Medición: Femenino Masculino
Variables clínicas:	
MANIFESTACIONES POR AFECCIÓN HEMATOLÓGICA	
Definición conceptual:	Síndrome anémico caracterizado por palidez, taquicardia, taquipnea, ictericia. Síndrome hemorrágico: presencia de hemorragias a nivel de mucosas, petequias, equimosis o hematomas.
Definición operacional:	Anemia con datos clínicos manifiestos Hemorragia en piel o mucosas
Tipo de Variable: Cualitativa Nominal	Unidades de Medición: Presente Ausente
MANIFESTACIONES EN OTROS ÓRGANOS:	
Definición conceptual:	Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico con afección a nivel de SNC, mucocutáneo, musculoesquelético, articular, pulmonar, cardiovascular, renal, gastrointestinal con o sin afección hematológica.
Definición operacional:	<u>Afección a SNC</u> será considerada: Cefalea, meningitis aséptica, Enfermedad cerebrovascular, Síndrome desmielinizante, Trastornos del movimiento (corea), Miopatía, Crisis convulsivas, Estado confusional agudo, trastorno de ansiedad, disfunción cognitiva, trastorno del ánimo, psicosis, Polirradiculoneuropatía aguda desmielinizante, (síndrome de Guillain-Barré), trastorno autonómico,

<p>mononeuropatía, simple o multiplex, miastenia gravis. Neuropatía craneal, plexopatía, Polineuropatía.</p> <p><u>Mucocutánea:</u> eritema malar en alas de mariposa, lesiones de lupus discoide, fotosensibilidad, alopecia úlceras orales no dolorosas. Fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, vasculitis.</p> <p><u>Musculoesqueléticas:</u> artritis no erosiva, artralgias, mialgias, miositis con elevación de enzimas musculares, síndromes de amplificación del dolor.</p> <p><u>Renal:</u> proteinuria, hematuria microscópica, síndrome nefrítico o nefrótico, cilindros celulares, hipertensión, edemas periféricos, insuficiencia renal aguda o disminución de la función renal.</p> <p><u>Gastrointestinal:</u> dolor abdominal, vasculitis de vasos abdominales, pancreatitis, hepatitis autoinmune.</p> <p><u>Cardiopulmonar:</u> serositis (pleuritis, pericarditis), endocarditis no infecciosa, neumonía intersticial, hemorragia pulmonar e hipertensión pulmonar.</p>	
<p>Tipo de Variable: Cualitativa</p> <p>Nominal</p>	<p>Unidades de Medición: Presente</p> <p>Ausente</p>
<p>VARIABLES DE EVOLUCIÓN</p>	
<p>TIEMPO ENTRE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS Y LA DETECCIÓN DE LA AFECCIÓN HEMATOLÓGICA</p>	
<p>Definición conceptual:</p>	<p>Medida del tiempo que transcurre desde el inicio de la sintomatología hasta que se detecta la afección hematológica</p>
<p>Definición operacional:</p>	<p>Tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología hasta que se detecta la afección hematológica</p>
<p>Tipo de Variable: Cuantitativa</p> <p>Discreta</p>	<p>Unidades de Medición: Días</p>
<p>TIEMPO DE RECUPERACIÓN DE LA AFECCIÓN HEMATOLÓGICA</p>	
<p>Definición</p>	<p>Medida de tiempo que transcurre desde que se detecta la afección hematológica</p>

conceptual:	hasta el momento en que dichas alteraciones se normalizan	
Definición operacional:	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la afección hematológica y el momento en que los exámenes de laboratorio de dichas alteraciones se normalizan.	
Tipo de Variable: Cualitativa Nominal	Unidades de Medición: Días	
SLEDAI (Índice de actividad de Enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico)		
Definición conceptual:	Instrumento validado para determinar el índice de actividad de la enfermedad basado en la historia clínica, exploración física, pruebas de función órgano-específicas y estudio serológicos. Un brote de LES se ha definido como un aumento en SLEDAI > 3, y una puntuación SLEDAI > 5 está asociado con una probabilidad de iniciar o cambiar la terapia en más de 50% de los caso	
Definición operacional:	Cuestionario para evaluar la actividad de la enfermedad mediante signos y síntomas clínicos y resultados de laboratorio. Puntuación de SLEDAI: Leve=1-5 Moderada= 6-10 Severa= 11-19 Muy severa= >20	
Tipo de Variable: Cualitativa Ordinal	Unidades de Medición: Leve Moderada Severa o Muy severa	
VARIABLES DE EXÁMENES DE LABORATORIO:		
Afección hematológica: 2 DETERMINACIONES DE LABORATORIO CON		
ANEMIA HEMOLÍTICA		
Definición	Hemoglobina por debajo del valor establecido por edad y sexo con índices	

conceptual:	eritrocitarios dentro de parámetros normales para edad y sexo. Prueba de antiglobulina directa positiva Reticulocitosis establecida por cuenta de reticulocitos corregida mayor de 1.5%. (índice de producción reticulocitaria: Hematocrito del paciente x reticulocitos del paciente (%) / Hematocrito normal)	
Definición operacional:	Disminución súbita de hemoglobina con anemia normocítica normocrómica acompañada de prueba de Coombs positiva y reticulocitosis	
Tipo de Variable: Cualitativa Nominal		Unidades de Medición: Presente Ausente
LEUCOPENIA:		
Definición conceptual:	Recuento de glóbulos blancos menor de 4,000cel/mm3 en 2 o más ocasiones	
Definición operacional:	Leucocitos menores de 4,000 ce/mm3 en 2 o más ocasiones	
Tipo de Variable: Cualitativa Nominal		Unidades de Medición: Presente Ausente
LINFOPENIA		
Definición conceptual:	Recuento absoluto de linfocitos menor de 1 .500 cel/mm3 en 2 o más ocasiones	
Definición operacional:	Linfocitos menores de 1,500cel/mm3 en 2 o más ocasiones	
Tipo de Variable: Cualitativa Nominal		Unidades de Medición: Presente Ausente
NEUTROPENIA:		
Definición	Recuento absoluto de neutrófilos menor de 1500cel/mm3 en 2 o más	

conceptual:	determinaciones	
Definición operacional:	Neutrófilos totales menores de 1500cel/mm3 en 2 o más determinaciones.	
Tipo de Variable: Cualitativa	Unidades de Medición: Presente	
Nominal	Ausente	
TROMBOCITOPENIA		
Definición conceptual:	Recuento plaquetario menor de 150,000plaquetas sin medicamentos que pudieran ser la causa de la misma.	
Definición operacional:	Plaquetas menores de 150,000cel/mm3	
Tipo de Variable: Cualitativa	Unidades de Medición: Presente	
Nominal	Ausente	
ANTICARDIOLIPINAS IgG O IgM		
Definición conceptual:	Determinación positiva alta (> 80) medida en 2 ocasiones con intervalo de 12 semanas por medio de quimioluminiscencia	
Definición operacional:	Resultado positivo alto en 2 o más ocasiones con diferencia de 12 semanas	
Tipo de Variable: Cualitativa	Unidades de Medición: Positivo	
Nominal	Negativo	
ANTICOAGULANTE LÚPICO		
Definición conceptual:	Positivo en 2 o más ocasiones con 6 semanas de diferencia que se corresponda con prolongación de TTPa. Realizada mediante determinación del tiempo de veneno de víbora diluido de Russell	
Definición operacional:	Resultado positivo alto en 2 o más ocasiones diferencia de 12 semanas	

operacional:		
Tipo de Variable: Cualitativa	Nominal	Unidades de Medición: Positivo
		Negativo
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES		
Definición conceptual:	Son inmunoglobulinas que reaccionan contra diferentes componentes autólogos nucleares y citoplásmicos, La detección se hace con sustrato de líneas celulares HEp2, por medio de inmunofluorescencia y quimioluminiscencia.	
Definición operacional:	Resultado de anticuerpos antinucleares por quimioluminiscencia positivo (mayor de 1.5)	
Tipo de Variable: Cualitativa	Nominal	Unidades de Medición: Positivo
		Negativo
ANTICUERPOS ANTI-ADN		
Definición conceptual:	Son autoanticuerpos dirigidos contra el material genético son determinados por medio de quimioluminiscencia o ELISA.	
Definición operacional:	Resultado positivo por quimioluminiscencia mayor de 20.	
Tipo de Variable: Cualitativo	Nominal	Unidades de Medición: Positivo
		Negativo
ANTICUERPOS EXTRAÍBLES DEL NÚCLEO.		
Definición conceptual:	Son componentes solubles citoplásmicos y nucleares, blanco de anticuerpos, los principales son: Ro, La, Sm, RNP y ADNdc se relacionan con los anticuerpos anti-nucleares	
Definición operacional:	Determinación positiva para: AntiADNdc, Anti-Sm, Anti-Ro, Anti-La.	
Tipo de Variable: Cualitativa	Nominal	Unidades de Medición: Positivo
		Negativo

VARIABLES DE TRATAMIENTO	
ESTEROIDES: GLUCOCORTICOIDES	
Definición conceptual:	Son hormonas sintéticas o semisintéticas utilizadas en un amplio grupo de trastornos, son la piedra angular de la mayoría de los regímenes terapéuticos, son los más eficaces para el control rápido de la enfermedad. Más del 90% de todos los pacientes LESp recibirá corticoesteroides en algún momento del curso de su enfermedad. La dosis y la duración del tratamiento depende de la manifestación activa que está siendo tratado.
Definición operacional:	Paciente con tratamiento con prednisona a 1-2mg/kg/día por más de 7 días con dosis de mantenimiento y disminución paulatina o metilprednisolona 30mg/kg/día (máx 1gr) por 3 días o más y posteriormente mantenimiento con esteroide oral.
Tipo de Variable: Cualitativa Nominal	Unidades de Medición: Presente Ausente
ANTIMALÁRICOS: CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA	
Definición conceptual:	Indicados en el tratamiento de síntomas leves, particularmente cutáneos o articulares y para la terapia de la enfermedad de mantenimiento
Definición operacional:	Administración de hidroxiclороquina o cloroquina de manera diaria.
Tipo de Variable: Cualitativa Nominal	Unidades de Medición: Presente Ausente
MICOFENOLATO DE MOFETILO	
Definición conceptual:	Actualmente de elección en caso de nefritis lúpica y para el tratamiento de mantenimiento de otras manifestaciones de órganos importantes.
Definición operacional:	Paciente con tratamiento con dicho medicamento, dosis de 800-1200mg/m ² SC/día
Tipo de Variable: Cualitativa Nominal	Unidades de Medición: Presente Ausente

AZATIOPRINA	
Definición conceptual:	Tiopurina inactiva que requiere de metabolismo hepático y en eritrocitos para la producción de su compuesto activo 6-mercaptopurina. Eficaz para la artritis, así como erupción vasculítica, citopenias y / o serositis
Definición operacional:	Paciente que recibe tratamiento con azatioprina a 1-2.5mg/kg/día (máx 150mg/día)
Tipo de Variable: Cualitativa Nominal	Unidades de Medición: Presente Ausente
METOTREXATE	
Definición conceptual:	Antimetabolito, análogo estructural del ácido fólico. Prescrito para la artritis persistente en ausencia de otras características sistémicas.
Definición operacional:	Administración de metotrexate semanal VO o SC durante la evolución de la enfermedad
Tipo de Variable: Cualitativa Nominal	Unidades de Medición: Presente Ausente
AINE'S: ACIDO ACETILSALICÍLICO E INDOMETACINA	
Definición conceptual:	Antiinflamatorios no esteroideos con acciones antiinflamatorias, analgésica, antipiréticas y antiagregantes plaquetarias en diferentes proporciones según su composición química. De elección en el tratamiento de los síntomas musculoesqueléticos y afección de serosas. Así como antiagregante plaquetario a dosis de 3-5mg/kg/día
Definición operacional:	Paciente que recibe ácido acetilsalicílico a dosis antiplaquetarias de manera diaria o indometacina a 1-3mg/kg/día de manera diaria durante la evolución de la enfermedad
Tipo de Variable: Cualitativa	Unidades de Medición: Presente

Nominal		Ausente	
ANTICOAGULANTES ORALES: WARFARINA O ACENOCUMARINA			
Definición conceptual:	Son anticoagulantes cumarínicos que actúa inhibiendo la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, entre los que se encuentran los factores II, VII, IX y X, y las proteínas anticoagulantes C y S. Indicado en el tratamiento de pacientes con trombosis secundaria a síndrome de anticuerpos antifosfolípido secundario.		
Definición operacional:	Paciente con anticoagulación oral ininterrumpida para mantenimiento de INR mayor de 2		
Tipo de Variable: Cualitativa		Unidades de Medición: Presente	
Nominal		Ausente	
CICLOFOSFAMIDA			
Definición conceptual:	Es un agente de alquilación, se reserva para los síntomas más graves y potencialmente mortales debido a su riesgo de toxicidad incluyendo la infertilidad, infecciones, y a largo plazo el riesgo de cáncer. Está indicado para los síndromes severos NPSLE (psicosis, estado confusional agudo) 55 y en algunos casos de la enfermedad renal y otras manifestaciones resistentes a los tratamientos iniciales		
Definición operacional:	Paciente con esquema de tratamiento de ciclofosfamida a 500-1,000mg/m ² SC IV dividido en 2 dosis por 6 meses o más durante la evolución de la enfermedad. Causa toxicidad a nivel de médula ósea.		
Tipo de Variable: Cualitativa		Unidades de Medición: Presente	
Nominal		Ausente	
RITUXIMAB			
Definición conceptual:	Anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 dirigido contra el CD20 de las células B humanas. Se une y elimina células B activas, es eficaz para el tratamiento de citopenias y se ha utilizado en combinación con otros inmunosupresores para otras manifestaciones de la enfermedad.		
Definición	Paciente con administración de terapia antiCD20 a 375mg/m ² SC en 2 o más		

operacional:	dosis durante la evolución de la enfermedad. Debido a que por su mecanismo de acción se produce una linfopenia durante el tiempo de vida media del medicamento.	
Tipo de Variable: Cualitativa		Unidades de Medición: Presente
Nominal		Ausente

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se incluyeron los expedientes de los pacientes valorados en la consulta externa y hospitalización del servicio de Reumatología Pediátrica con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de inicio en la edad pediátrica de los cuales fueron analizados los expedientes de aquellos que cumplieran los criterios de inclusión para el llenado de la hoja de recolección de datos.
- Se realizó el análisis de dichos datos mediante los programas Microsoft Excel 2010 y SPSS 18.0 para la presentación de resultados

VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

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

Se realizó el análisis estadístico de los resultados mediante el programa SPSS versión 17.0.0 obteniendo:

- Distribución de frecuencias.
- Media y desviación estándar.
- Rangos (mínimo – máximo).
- χ^2 para la relación entre las variables nominales

VII. RECURSOS FÍSICOS, FINANCIEROS Y HUMANOS

FÍSICOS:

- Instalaciones del Hospital General y de la Consulta Externa del CMN La Raza.
- Expedientes del archivo clínico del Hospital General CMN La Raza.
- Hojas de recolección de datos, fotocopias.
- Equipo de cómputo portátil Satellite L745D con programas Microsoft Office, Microsoft Excel 2010 y SPSS versión 17.0

FINANCIEROS:

- Los proporcionados por el Instituto Mexicano del Seguro Social (expedientes y exámenes de laboratorios solicitados al diagnóstico de los pacientes) el resto fue aportados por los investigadores

RECURSOS HUMANOS:

- Personal del Servicio de Reumatología pediátrica (residentes y médicos reumatólogos peditras).

UTILIZACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los datos obtenidos son utilizados para la elaboración de tesis para obtener el grado de especialista en Reumatología Pediátrica, posteriormente se presentará en congresos Nacionales e Internacionales para su difusión y será enviado para publicación en revista médica de preferencia internacional e indexada.

FACTIBILIDAD

El Servicio de Reumatología Pediátrica cuenta con personal altamente calificado que diagnostica y trata a los pacientes, con amplia experiencia en el manejo del Lupus Eritematoso Sistémico de inicio en la edad pediátrica. La cantidad de pacientes que se diagnostica y trata en el servicio son suficientes para la realización del estudio.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Debido a que se trata de estudio observacional retrospectivo no ameritó de carta de consentimiento informado.

Se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, la ley General de Salud de la República Mexicana y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las buenas prácticas clínicas y los lineamientos regulatorios aplicables. Con riesgo menor al mínimo y respetando la identidad del paciente.

IX. RESULTADOS

De 100 pacientes en control en la Consulta Externa que cumplieron con 4 o más criterios de clasificación de acuerdo al ACR con Lupus Eritematoso Sistémico de inicio en la edad pediátrica, se analizaron 62 expedientes, se excluyeron los que no cumplieron con los criterios de inclusión (diagnóstico no establecido en esta institución, expedientes incompletos, así como los que no cumplían con 4/11 criterios de clasificación de ACR).

De los 62, el 83.9% (52) fueron del género femenino y 12.1% (10) masculino, con una relación mujer: hombre de 5.2:1; edad media al diagnóstico fue de 10.16 ± 2 años (tabla 1) y al momento del estudio de 13.1 ± 2 (rango 5-17 años) un 30.6% de 15 años de edad.

La afección hematológica se encontró en el 80.6% (50), la mucocutánea en 45.2% (28) y renal en el 43.5% (27), la menos común fue la serositis en 1.6% (tabla 2).

La asociación de varias afecciones más frecuente fue la hematológica y mucocutánea (82%), la coexistencia con la neuropsiquiátrica se encontró en el 100% y el 70% fue con afección renal. En 13 pacientes hubo afección hematológica, mucocutánea y renal (tabla 3).

La afección hematológica se manifestó con linfopenia en el 76% (38), trombocitopenia en 52% (26) y leucopenia en el 40% (20), solo 4 pacientes (8%) mostraron pancitopenia, sin embargo a 10 (20%) se les realizó AMO. Seis (12%) tuvieron anemia hemolítica. Una importante proporción de pacientes (22) mostraban disminución de los niveles de hemoglobina con índices eritrocitarios normales o disminuidos.

El 30.9% de los pacientes tuvieron diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos con anticardiolipinas IgG e IgM y anticoagulante lúpico positivo. Solo 3 presentaron trombosis.

El 88.7% (55) tuvieron ANA y 75.8% anti-DNA positivos al momento del diagnóstico. En cuanto a la determinación de los anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico se presentaron en el 30.7%.

Se encontró en el 40.3% anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA), el más frecuente fue el anti-DNA ds en el 24.20% posterior el Anti Ro y RNP/Sm en el 17.70%.

La puntuación media de SLEDAI fue de 11.71 ± 6.619 con un rango de 1 a 28 lo que equivale a actividad severa de la enfermedad, que se presentó en el 41.90%.

En el análisis de las variables cualitativas, se determinó una relación estadísticamente significativa para la linfopenia con anticardiolipina IgG positiva y el grado severo de actividad de la enfermedad, (11-20 puntos de SLEDAI), trombocitopenia y anticardiolipinas IgG e IgM positivas, afección musculoesquelética y el grado moderado de actividad de la enfermedad (6-10 puntos de SLEDAI), el resto de variables estudiadas no mostraron resultados estadísticamente significativos (tabla 4).

En cuanto al tratamiento, se corroboró el uso en el 100% de los pacientes con afección hematológica, incluso con necesidad de inmunosupresores o terapia anti-CD20 (tabla 5)

El tiempo medio de recuperación de las alteraciones hematológicas fue de 123.40 ± 232.154 días con un mínimo de 6 y máximo de 1,258 días. En cuanto a la recuperación de hemoglobina y hematocrito, el tiempo medio de recuperación es de 30 días, pero participan otros factores asociados a la anemia de la enfermedad crónica como la deficiencia de hierro. Dos de los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados hace aproximadamente 42 días y al momento de la recolección de datos aún no mostraban recuperación de la afección hematológica (linfopenia y trombocitopenia), ambos con afección renal coexistente.

X. DISCUSIÓN:

En nuestro estudio la manifestación más frecuente fue la hematológica, contigua de la mucocutánea y renal, en concordancia con Ramírez-Gómez y cols. del grupo GLADEL que indican que existe mayor frecuencia de anomalías hematológicas en la población pediátrica latinoamericana¹⁹, refiriéndose específicamente a trombocitopenia, anemia hemolítica y anticuerpos antifosfolípidos IgM positivos, Watson y col presentan resultados similares con criterios hematológicos de ACR positivos en 144 pacientes (73%) de 198 analizados. Las características hematológicas incluyeron linfopenia en 73%, leucopenia en 32%, anemia hemolítica 27%, y trombocitopenia en 20%, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico) se identificaron en 71, la segunda afección fue la renal en 47% y al momento del diagnóstico²⁰.

Sin embargo otros estudios como el realizado por Hiraki & Cols refieren mayor prevalencia de afección mucocutánea y neuropsiquiátrica antes de la hematológica con igual porcentaje entre la trombocitopenia y linfopenia²¹. Esto solo demuestra la heterogeneidad de la enfermedad y al respecto varios estudios han reportado diferente prevalencia de las manifestaciones del LESp entre las distintas poblaciones del mundo²²⁻²³.

Nuestros hallazgos difieren con el único estudio que se enfoca en describir las manifestaciones hematológicas del LESp de Gocke y Cols realizado en Ankara, Turquía el cual informa que la afección más común es la articular (93%) y después la hematológica (43.2%) al momento del diagnóstico. Este estudio reporta hasta el 76.6% de pacientes con prueba de Coombs positiva, aunque solo 9 cumplen con los criterios para considerarse como portadores de anemia hemolítica. En nuestro estudio, solo los pacientes con sospecha clínica de anemia hemolítica cuentan con prueba de Coombs directa y resultado positivo, en general esta prueba no se solicita si no existen datos clínicos y de laboratorios que sugieren la presencia de hemólisis. La característica hematológica más frecuente encontrada en dicho estudio fue la trombocitopenia en el 37.8%, aunque no se especifica la frecuencia de linfopenia lo cual debilita el estudio debido a la importante relación de esta línea celular con el diagnóstico y la actividad de la enfermedad y contrasta con nuestros resultados.

Esta bien establecido que la linfopenia incluye cambios cuantitativos y funcionales en los linfocitos T activados, células T reguladoras y las Th17 y por lo tanto es un factor de riesgo para la disminución en el número de células T reguladoras con el tiempo y para el desarrollo de una resistencia hacia la supresión de la respuesta inmune por células T reguladoras. Esto representa una brecha en la tolerancia periférica y potencialmente podría perpetuar el desarrollo y mantenimiento de la patología autoinmune sistémica⁸. Otra inconveniente importante de la linfopenia es la posibilidad de predisposición a las enfermedades infecciosas, causa importante de morbi-mortalidad en estos pacientes²⁴⁻²⁶.

Nosotros reportamos que la línea celular más frecuentemente afectada fue la linfocítica con linfopenia en el 76% y correlación estadísticamente significativa con el índice de actividad de SLEDAI; el 57.8% tuvieron recuentos menores de 1000 células/ml; 52% presentaron trombocitopenia y 30% con la coexistencia de ambas alteraciones. El 6.5% de nuestro pacientes exhibían pancitopenia aunque sola al 10% se les realizó aspirado de médula ósea por pancitopenia, trombocitopenia o linfopenia profundas para descartar proceso neoplásico o hemofagocitosis, ninguno de ellos estaba en tratamiento con inmunosupresor al momento del diagnóstico.

En varios estudios realizados en población adulta, la anemia hemolítica autoinmune se asocia con trombocitopenia, nefritis lúpica, afección del sistema nervioso central, mayor índice de actividad de la enfermedad y peor pronóstico, además de la presencia de anticardiolipina IgG y anticuerpos anti-ADN de doble cadena positivos⁶. La linfopenia es más frecuente observarla a medida que aumenta la edad y en el género masculino, se sugiere que está asociada con actividad de la enfermedad con artritis, afección neurológica y renal o con marcadores inmunológicos específicos como anti-ADNdc o antiRo implicados en los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad. En general ninguno de estos hallazgos se ha documentado en población pediátrica y nuestro estudio solamente corrobora la relación de linfopenia con la actividad severa de la enfermedad; se mostró una relación importante de trombocitopenia con la afección musculoesquelética, las anticardiolipinas positivas y el grado moderado de actividad de la enfermedad; no se encontró relación de las manifestaciones hematológicas con los marcadores inmunológicos. Sin embargo el 100% de los pacientes con afección neuropsiquiátrica o serositis se asociaron con afección hematológica, el 82% de las alteraciones

mucocutáneas mostraron manifestaciones hematológicas y 20% de los 62 pacientes con afección hematológica, tuvieron daño mucocutáneo y renal.

En 30.9% de nuestros pacientes se realizó el diagnóstico de Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos que además de los datos clínicos tuvieron la presencia de anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico positivos, lo cual está de acuerdo con lo referido en la literatura (frecuencia de 20-40%), solo 3 pacientes presentaron trombosis que ameritaron tratamiento con anticoagulante.

La mayoría de nuestros pacientes mostraron una actividad severa de la enfermedad; es importante comentar que las menores puntuaciones se presentaron entre los que tenían afección hematológica aunque algunos de ellos cursaron con cuadros de citopenias severas que en su momento pusieron en peligro la vida; creemos que porque el Cuestionario de actividad de SLEDAI no considera como afecciones graves las alteraciones hematológicas. Las mayores puntuaciones se asociaron con datos de afección neuropsiquiátrica y renal.

Los tiempos más prolongados de recuperación de la afección hematológica se presentaron en los pacientes que estaban bajo tratamiento inmunosupresor y manifestaron alteraciones hematológicas agregadas como síndrome de Fisher Evans o síndrome de activación de macrófagos, en ellos se aplicó terapia anti CD20 debido a falta de respuesta a los tratamientos convencionales.

En cuanto al tratamiento los corticosteroides parenterales siguen siendo el de mayor elección en el manejo inicial de los casos más graves de LESp y se han utilizado en este contexto desde hace más de 30 años, sin embargo debido a la severidad de la enfermedad un 50% de nuestros pacientes requieren de tratamiento con alquilante (ciclofosfamida) desde que se establece el diagnóstico de la enfermedad. En cuanto al uso de algunos inmunosupresores, la azatioprina se reconoce como un agente ahorrador de esteroides importante en el tratamiento de la trombocitopenia, aunque sin ensayos controlados aleatorizados, para su uso entre la población pediátrica y adulta; en nuestro estudio el 100% de los pacientes en tratamiento con azatioprina tenían afección hematológica, sin embargo en algunas ocasiones es necesario hacer cambio del inmunosupresor.

El micofenolato de mofetilo que se administró a 22.6% de pacientes tiene pocos informes en la literatura de su uso en el tratamiento de la anemia hemolítica y trombocitopenia refractaria que complica la evolución del LESp. Sin embargo es probable que aumente su uso en las manifestaciones no renales manteniéndose como una terapia prometedora para el tratamiento de las manifestaciones hematológicas. La gammaglobulina se ha usado en la anemia hemolítica autoinmune o pancitopenia

El rituximab (terapia biológica anti-CD20) disminuye las poblaciones de células B autorreactivas y reduce la producción de autoanticuerpos por las células plasmáticas. Su eficacia clínica se ha estudiado en pacientes con manifestaciones hematológicas severas (anemia hemolítica y trombocitopenia) con mala respuesta a los tratamientos convencionales, pero sin mayor afectación a otros órganos. Estas fueron las indicaciones para su uso en 5 de nuestros pacientes los cuales tuvieron una respuesta terapéutica adecuada.

XI. CONCLUSIONES:

- a. La afección hematológica es la más frecuente del LESp, manifestada por linfopenia y trombocitopenia, y están relacionadas con el grado de actividad de la enfermedad.
- b. El tiempo medio de recuperación de la leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia es de 123.40 ± 232 días.
- c. El 100% de nuestros pacientes requirió de tratamiento con corticoesteroides y hasta un 50% de inmunosupresores como ciclofosfamida.
- d. Un pequeño porcentaje requiere de terapia biológica debido a falta de respuesta al tratamiento convencional de estas manifestaciones hematológicas.

XII. TABLAS Y GRÁFICAS:

TABLAS

Edad al Diagnóstico

(Tabla 1)

Grupo de Edad:	Porcentaje	No.
Preescolares	4.80%	2
Escolares	75.80%	48
Adolescentes	19.10%	12

Tabla 1. Fuente: Archivo Clínico del Hospital General CMN La Raza

Tipos de Afección en los pacientes con LESp

(Tabla 2)

Tipo de Afección	Porcentaje	No. de pacientes
Hematológica	80.6%	50
Mucocutáneo	45.2%	28
Musculo esquelética	37.1%	23
Renal	43.5%	27
Serositis	1.6%	1
Otros órganos	8.1%	5

Tabla2. Fuente: Archivo Clínico del Hospital General CMN La Raza

Coexistencia de afección hematológica con otras afecciones sistémicas en pacientes con LESp

(Tabla 3)

Afecciones	No. de pacientes	Total de cada afección	Porcentaje
Hematológica + Neuropsiquiatría	4	4	100%
Hematológica + Mucocutánea	23	28	82%
Hematológica + Músculoesq	16	23	69%
Hematológica+ Renal	19	27	70%
Hematológica + serositis	1	1	100%
Hematológica + otros órganos	4	5	80%
Varias afecciones asociadas		No. de pacientes	
Hematológica + Neuropsiquiátrica + Renal		2	
Hematológica + NP + MCA		3	
Hematológica + Neuropsiquiátrica + Renal		2	
Hematológica + Neuropsiquiátrica + Mucocutánea		3	
Hematológica +Mucocutánea + Renal		13	
Tabla3. Fuente: Archivo Clínico del Hospital General CMN La Raza			

Relación de afección hematológica con las manifestaciones multisistémicas del LESp

(Tabla 4)

	Leucopenia		Linfopenia		Neutropenia		Trombocitopenia		AHA	
	Porcentaje	p	Porcentaje	p	Porcentaje	p	Porcentaje	p	Porcentaje	p
aCL IgG	30%	0.316	21.50%	0.039	9.00%	0.087	50%	0.005	50%	0.279
aCL IgM	30%	0.279	28.90%	0.985	9.00%	0.108	50%	0.002	50%	0.234
Musculoesquelético	30%	0.334	36.80%	0.958	18.20%	0.152	15.30%	0.003	16.60%	0.276
Renal	30%	0.197	50%	0.197	36%	0.596	34.60%	0.228	33.30%	0.595
SLEDAI	40%	0.303	47.30%	0.002	47.30%	0.665	34.60%	0.018	50%	0.480

Análisis descriptivo mediante χ^2 . $p < 0.05$

Tabla4. Fuente: Archivo Clínico del Hospital General CMN La Raza

Tratamiento de los pacientes con LESp con afección hematológica.

(tabla 5)

Medicamento	Porcentaje	No. De Pacientes
Metilprednisolona	80.60%	50
Prednisona	100%	62
Ciclofosfamida	50%	31
Azatioprina	29%	18
Cloroquina	19.40%	12
MMF	22.60%	14
ASA	30.90%	19
Anticoagulantes	4.80%	3
Gammaglobulina	30.60%	19
Rituximab	8.10%	5

Tabla3. Fuente: Archivo Clínico del Hospital General CMN La Raza

XIII. ANEXOS

Criterios de clasificación de ACR para Lupus Eritematoso sistémico (modificados en 1997)	
Rash Malar	Eritema fijo plano o sobreelevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar pliegues nasolabiales
Rash discoide	Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; con lesiones cicatrizales antiguas
Fotosensibilidad	Exantema cutáneo como resultado de la reacción anormal a la luz solar, según historia o examen físico.
Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico
Artritis	No erosiva en 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por: Hipersensibilidad al tacto, dolor a la presión Hinchazón Derrame articular
Serositis	Pleuritis: Historia de dolor pleurítico o Roce pleural o Derrame pericárdico
Trastornos renales:	Proteinuria persistente. Mayor de 0.5gr/día o mayor de 3+ si no se cuantifica o Cilindros celulares: eritrocitos, Hb, granulares, tubulares o mixtos
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 el párrafo anterior.

Trastornos hematológicos	<p>Anemia hemolítica con reticulocitosis</p> <p>Leucopenia menor de 4,000 en 2 o más ocasiones o</p> <p>Linfopenia menor de 1500 en 2 o más ocasiones o</p> <p>Trombocitopenia menor de 100,000 en ausencia de toxicidad medicamentosa.</p>
Trastornos inmunológicos	<p>Anticuerpos antio DNA nativo o</p> <p>Anticuerpos anti Sm o</p> <p>Resultado positivo para anticuerpos antifosfolípido por</p> <p>Nivel sérico anormal de anticardiolipinas IgG o IgM</p> <p>Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar</p> <p>Pruebas serológicas falsas positivas para sífilis</p> <p>Confirmados por inmovilización de Treponema pallidum o la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes.</p>
Anticuerpo antinucleares	<p>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</p>

Fuente: Cassidy J. Textbook of pediatric rheumatology. Systemic connective tissue disease. Systemic Lupus Erythematosus; Sixth Edition Canada, Elsevier, 2011: 316

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI
 (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: ___/___/___

NOMBRE:

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Hostilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incongruencia, asociaciones lógicas, contenido mental escaso, pensamiento lógico, pero desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir t. renal y fármacos.
8		Edema orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inestabilidad para mantener la atención en el medio más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Alteraciones renales	Reñones policísticos. Incluye cuerpos císticos, hemorragias nefrómicas, exudados serosos y hemorragias en la corteza o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Fosas craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Catataxia	Estado persistente que puede ser migratorio pero no responde a explicaciones paranoicas.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arterioesclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periangriales, hemorragias en esofago o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal asociado a elevación de las CK-Madclass o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos artropodias dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulocitos.
4		Hematuria	> 5 hemocitos. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 0.5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria o pancida en más de 0,5 g/24 h.
4		Hematuria	> 6 leucocitos. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopacia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con taca o derrame o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 20%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
1		Leucopenia	< 5.000 células/mm ³ . Excluir fármacos.
PUNTAJACION TOTAL			<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>

Hoja de recolección de datos

Identificación:							
Nombre: _____		Género: _____		Edad: _____			
NSS: _____				Fecha: _____			
Antecedentes del padecimiento:							
Fecha del diagnóstico: _____							
Otras afecciones asociadas: _____							
Resultados de exámenes de laboratorio:							
Hb	Hto	VCM	HCM	CHCM	RDW	Leuc	Neu
Linf	Plaq	TP	TTP	ANA	ADNA	C3	C1
FNAs							
	AL	AcL IgG	AcL IgM				
Tiempo entre el diagnóstico y la afección hematológica: _____							
Tipo de afección hematológica: _____							
Tiempo de recuperación de afección hematológica _____							
Hb	Hto	VCM	HCM	CHCM	RDW	Leuc	Neu
Linf	Plaq						
Índice de actividad al momento de la afección hematológica SLEDAI: _____							
Tratamiento:							
Inmunosupresor							
Esteroides							
Azatioprina							
Ciclosporina							
Antimaláricos							
Micofenolato de Mofetil							
Inmunoglobulina							
Ac acetilsalicílico							
Warfarina							
Anotaciones extras:							
AMO: No				Si			

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Cassidy J. Textbook of pediatric rheumatology. Systemic connective tissue disease. Systemic Lupus Erythematosus; Sixth Edition Canada, Elsevier, 2011: 331-333
- 2) Levy D, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescent. *Pediatr Clin N Am* 2012;59: 345-364
- 3) Habib S, Saleem Ma, Ramanan Av. Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: Review of Clinical Features and Management. *Indian Pediatrics* 2011; 48: 879-882
- 4) Sasidharan P, Bindya M, Sajeeth K. Hematological Manifestations of SLE at Initial Presentation: Is It Underestimated? *ISRN Hematology* 2012; 12: 1-5
- 5) Giannouli S, Vougarelis M, Ziakas P et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 144-148.
- 6) Simantov R, Laurence J, Nachman R. The Cellular Hematology of Systemic Lupus Erythematosus. En Lahita R. *Systemic Lupus Erythematosus*. Fourth edition. Elsevier 2003: 1019-1035.
- 7) Hepburn A L, Narat S, Mason J C. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2010; 49:2243-2254
- 8) Conrad W, Stakebaum G, Dale D. Neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Blood* 2004;104: 2-3
- 9) Ziakas P. SLE Thrombocytopenia: from peripheral platelet destruction to central hemopoietic defect. *The Open Hematology Journal* 2008; 2: 111-118.
- 10) Fernández M, Alarcón G, Apte M. et al. Systemic lupus erythematosus in a Multiethnic US cohort. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56: 624-621.
- 11) Zamora A, Escárcega R, García M et al. Antiphospholipid Syndrome in Mexican Children. *IMAJ* 2012; 14: 286-289

- 12) Descloux E, Durieu I, Cochat P et al. Paediatric Systemic Lupus Erythematosus: prognosis impact of antiphospholipid antibodies. *Rheumatology* 2008; 4: 183-187.
- 13) Wanitpongpun C, et al. Bone marrow abnormalities in systemic lupus erythematosus with peripheral cytopenia. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 1: 1-5.
- 14) Levine A, Erkan D. Clinical Assessment and Management of Cytopenias in Lupus Patients. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 291–299
- 15) Gokce M, Bilginer Y, Besbas N et al. Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggesting management strategies in children. *Lupus* 2012; 21: 878–884
- 16) Beyan E, Beyan C, Turan M. Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity. *Hematology* 2007; 12(3): 257-261
- 17) Lam G.K, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: S120-S132.
- 18) Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: S100-S104.
- 19) Ramírez Gómez LA et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*. 2008;17: 596-604
- 20) Watson L, Leone V, Pilkington C, Tullus K, Rangaraj S, McDonagh JE, et al; UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Study Group. Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012;64: 2356-65
- 21) Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and Laboratory Characteristics and Long-Term Outcome of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Longitudinal Study. *J Pediatr* 2008;152:550-6
- 22) Huang JL, Yeh KW, Yao TC, et al. Pediatric lupus in Asia. *Lupus* 2010; 19: 1414

- 23) Muzaffer MA, Al-Mayouf SM. Clinical and laboratory variables of childhood systemic lupus erythematosus in western province of Saudi Arabia. *Rheumatol Int* 2011; 31:23–26
- 24) Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia Diogo Souza Domiciano & Samuel Katsuyuki Shinjo. *Clin Rheumatol* 2010; 29:1427–1431
- 25) Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G Jr, et al. Lumina Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: Association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis Rheum.* 2006; 55:799-806
- 26) Merayo-Chalico J, Gómez-Martín D, Piñeirúa-Menéndez A, Santana-De Anda K, Alcocer-Varela J. Lymphopenia as risk factor for development of severe infections in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Q J Med* 2013; 106:451–457



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **24/07/2013**

DRA. EUNICE SOLIS VALLEJO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS CON PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON INICIO EN LA EDAD PEDIATRICA

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3502-96

ATENTAMENTE


DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502