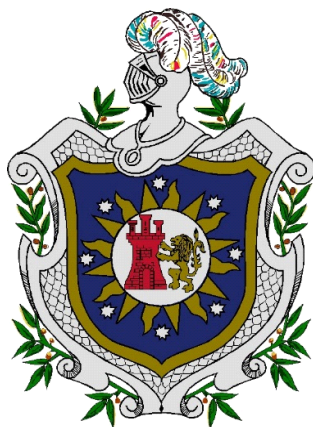


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA.

RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO.

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LA SALUD "Luis Felipe Moncada".



Tema:

Comportamiento clínico y epidemiológico de Lupus Eritematoso Sistémico en niños atendidos en el Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", Enero 2014 a Diciembre 2015.

Autores:

- Br. Hugo José Velásquez Jáenz.
- Br. Carlos Esteban Valle Rizo.

Tutor y Asesor Metodológico:

MSc. Juan Francisco Rocha López.

Dedicatoria.

A Dios por darnos la oportunidad de vivir, habernos permitido llegar hasta este punto, habernos dado salud para lograr nuestros objetivos, por estar en cada paso que damos, fortaleciendo nuestro corazón, iluminando nuestra mente y por haber puesto en nuestro camino a aquellas personas que han sido nuestro soporte y compañía durante todo el período de estudios.

A nuestros padres quienes nos dieron vida, educación, apoyo incondicional y nos aconsejaron para trabajar duro y guiarnos por un buen camino.

A todas las personas que sin su apoyo este proyecto no se hubiese logrado.

Autores: Hugo José Velásquez Jáenz.

Carlos Esteban Valle Rizo.

Agradecimiento.

En primer lugar, a Dios, porque es quien nos concede el privilegio de la vida y nos ofrece lo necesario para lograr nuestras metas y culminar con éxito cada una de ellas.

A nuestros padres, que son el instrumento de Dios para guiarnos con fe, amor y apoyo incondicional.

A nuestro tutor y asesor metodológico Msc. Juan Francisco Rocha, por compartir sus conocimientos y guiarnos para culminar con éxito este trabajo monográfico.

Agradecimiento muy especial a la Dra. Martha Jarquín, Reumatóloga del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" que fue fundamental para el inicio de esta investigación.

A nuestros maestros, por transmitirnos todos sus conocimientos y habilidades, enseñándonos a valorar los estudios y a superarnos cada día, por brindarnos las herramientas que nos permiten formarnos y crecer como profesionales.

Resumen.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, multisistémica, crónica, autoinmune de etiología desconocida de distribución mundial. Los datos pediátricos a nivel mundial sugieren que la incidencia de aparición de LES antes de los 19 años es de 6 a 18.9 casos por cada 100,000 individuos. En Nicaragua hay unas 5,000 personas con Lupus, cifra estimada ya que muchos enfermos no se han diagnosticado.

La razón del estudio es conocer el comportamiento de Lupus Eritematoso Sistémico en los pacientes atendidos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" de Managua. El tipo de estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo de corte transversal, la muestra está constituida por 50 niños con Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el área de Reumatología de dicho Hospital. Se utilizó un tipo de muestreo Probabilístico por conveniencia, ya que tomamos al total del universo.

Para cumplir con los objetivos del estudio se elaboró un instrumento de recolección de la información, que contiene preguntas para obtener información general, así como parámetros importantes en el diagnóstico, monitoreo y evolución de los pacientes. El análisis de dicho estudio se realizó con el programa estadístico SPSS versión 20, con un intervalo de confianza del 95%, que facilitó el análisis de los resultados obtenidos, y el programa Microsoft Excel 2013 para la realización de las tablas y los gráficos.

Los resultados obtenidos demuestran que los niños más susceptibles a padecer lupus pertenecen al sexo femenino con 88% de los casos, a su vez el rango de edad más afectado fue entre 9-12 años con 40%. Según la procedencia, el 52% de los niños provenían de la Región III, Managua.

En lo referente a los criterios diagnósticos de la ACR, los más frecuentes fueron las alteraciones inmunológicas con 68%, artritis 66%, enfermedad renal 62% y anticuerpos antinucleares 50%.

La evolución de los pacientes demuestra que 7 pacientes presentaron antecedentes patológicos, siendo los más frecuentes Diabetes mellitus con 4%, asma 4% y Tuberculosis 2%. Las complicaciones más frecuentes fueron las renales con 50%, gastrointestinales 38%, infecciones 32% y cardiovasculares 12%. La situación de los pacientes indica que el 88% sigue el tratamiento, fallecidos 10% y el 2% firmo abandono.

Las manifestaciones clínicas más comunes que presentaron los niños fueron Artralgia 90%, Artritis 66% y Nefritis Lúpica 62%.

Las pruebas de laboratorio más realizadas fueron: BHC con 100%, EGO 100%, Anti-DNA 96%, ANAs 94% y Transaminasas 90%. Los análisis de laboratorio que presentaron más alteraciones son: niveles alterados de Anti-DNA con 62%, ANAs 54%, Transaminasas 48% y proteinuria 38%.

Encontramos que en la terapia farmacológica, el 100% de los pacientes recibieron tratamiento con Glucocorticoides, el más administrado fue la Prednisona con 72%. El 100% de los niños se trataron con AINES, siendo el más utilizado el Omeprazol con 72%. El 80% utilizó Inmunosupresores, siendo el más usado el Micofenolato dado al 40% de pacientes. El 44% de los niños recibió Antipalúdicos, siendo el más usado la Cloroquina con 44%. Otros fármacos recetados con frecuencia fue el Calcio con 48%, Ceftriazona 30% y Hierro 26%.

Índice

I.	Introducción.	1
II.	Antecedentes.	2
III.	Justificación.	4
IV.	Planteamiento del Problema.	5
V.	Objetivos.	6
VI.	Marco Teórico.	7
6.1.	Perspectiva histórica.	7
6.2.	Concepto.	8
6.3.	Epidemiología.	9
6.4.	Etiopatogenia.	10
6.5.	Factores de Riesgo.	11
6.6.	Manifestaciones clínicas.	20
6.7.	Criterios diagnósticos de lupus ACR.	30
6.8.	Pruebas de monitoreo.	33
6.9.	Tratamiento.	36
VII.	Diseño Metodológico.	42
IX.	Análisis y Discusión de resultados.	47
X.	Conclusiones.	63
XI.	Recomendaciones.	64
XII.	Bibliografía.	65

I. Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta múltiples órganos, caracterizada por inflamación de vasos sanguíneos y del tejido conectivo. Junto a sus múltiples manifestaciones clínicas se encuentran numerosos autoanticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos nucleares, citoplasmáticos y de la membrana celular. Su etiología es aún desconocida, pero existen diferentes factores genéticos, hormonales y ambientales que interactúan de forma compleja en su génesis, los fármacos pueden actuar en su desarrollo.

En Nicaragua no existe un reporte oficial que indique cuántos enfermos de lupus hay, el cálculo que la fundación de lupus eritematoso sistémico en Nicaragua (FLESNIC) tiene está basado en parámetros internacionales que establecen que, de cada 1,200 personas, una de ellas padece lupus, es decir que aproximadamente 5,000 personas están enfermas de lupus en el país.

En el año 2004 FLESNIC realizó la primera convocatoria en donde se presentaron 41 enfermos, y ahora tiene reportados 245 pacientes. La asociación Nicaragüense Pro Lupus Eritematoso Sistémico (ASONILES) en el año 2010 reportaron 350 miembros incluyendo 60 niños.

Según la Dr. Martha Jarquín, especialista en reumatología del Hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota, señala que el Lupus es una enfermedad frecuente en pediatría, la cual se puede presentar a cualquier edad, pero por lo general los síntomas aparecen en la etapa de la adolescencia.

Algunos estudios como el de Eliana Paz y Manuel Ferrándiz, LES en el instituto de salud de niño en Lima-Perú en 1997 han descrito el inicio de LES en la niñez y adolescencia como más severo que en la edad adulta, correlacionándose edad temprana de inicio con peor pronóstico. Sin embargo, otros estudios han sugerido mejor pronóstico para este grupo de pacientes con un adecuado tratamiento.



II. Antecedentes.

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad reconocida, de aproximadamente siete siglos, aunque se cree que 400 años antes de Cristo, ya había sido descrito por Hipócrates; se sabe que en 1833 fue Bielt Laurent que hizo la primera descripción de la misma, calificándolo como un eritema centrífugo en 1851. Pierre Alphee Cazenabe le adjudicó a esta enfermedad el término de Lupus (del latín Lupus que significa lobo) debido a la semejanza del aspecto cutáneo de la enfermedad con los rasguños provocados por lobos.

En 1856 Ferdinand Von Hebra describe el eritema malar o en alas de mariposa, y posteriormente su pupilo, Isidor Neuma en 1863 arroja todo sobre los aspectos microscópicos de la enfermedad. Luego en 1872, Moritz Caposi descubre las variantes sistémicas y subdivide al Lupus en discoide y sistémico. Siete años después, en 1879 Hutchinson refiere la presencia de fotosensibilidad e introduce la comparación entre rash en alas de murciélago y rash malar.

Una clasificación muy importante fue realizada por James N. William, quien, basado en el punto de vista clínico e inmunológico, sugiere por primera vez un subtipo peculiar de Lupus Eritematoso: el Lupus Eritematoso subagudo. Por último, Sontheimer, Guillian y colaboradores en 1979, proponen la existencia de los tres tipos de lesiones cutáneas específicas de Lupus Eritematoso cutáneo en crónico, agudo y subagudo. (Marcano, 2004)

En Latinoamérica en el año 1993 los Dres. Ricardo Rahman, Norma Bibiloni, Ricardo Drut, y Francisco Spizzirri, presentaron "Lupus eritematoso sistémico: Mortalidad y complicaciones en 37 pacientes pediátricos"; documento publicado en Archivos Argentinos Pediatría, este es un análisis retrospectivo de la evolución clínica y las complicaciones de 37 pacientes pediátricos de lupus eritematoso sistémico asistidos durante el curso de los últimos 20 años, (Rahman, 1993).



En el año 1997 lo Drs. Eliana Paz Gastabaga y Manuel Ferrandiz realizaron un estudio: "Lupus Eritematoso Sistémico en el Instituto de Salud del Niño", publicado por la Revista Peruana de Reumatología: Volumen 3 N° 2, Año 1997 LIMA-PERU. Donde se revisaron 70 historias clínicas de pacientes con LES atendidos en el Servicio de Reumatología del Instituto de Salud del Niño en el período comprendido entre noviembre de 1991 y junio de 1997. (Paz, 1997)

Los Drs. Marina Caggiani y Guillermo Gazzara, en el 2003 presentaron el artículo: "Lupus eritematoso sistémico en niños y adolescentes. Características clínicas, inmunológicas y evolutivas. Análisis y consideraciones terapéuticas". Donde realizaron un análisis retrospectivo de 18 casos de LES atendidos en una policlínica nefrológica del Hospital Pereira Rossell en el período julio de 1989 a julio de 2001. (Caggiani, 2003)

Otro estudio en el año 2015 fue publicado por Archivos de Pediatría del Uruguay y la revista Scielo Uruguay, realizado por Marina Caggiani, Lupus eritematoso sistémico en niños y adolescentes, en el cual se describe las características clínico-serológicas y evolutivas de 39 casos de LES controlados en la Policlínica de Colagenopatías del Centro Hospitalario Pereira Rossell en el periodo octubre de 2003- mayo de 2014. (Caggiani, 2015)

En Nicaragua no se encontró ningún estudio realizado acerca de Lupus eritematoso sistémico en niños.



III. Justificación.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la población con LES atendida en el servicio de Reumatología del hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", se realizó el estudio en este hospital, ya que se ha descrito el inicio de LES en la niñez y adolescencia como más severo que en la edad adulta, así mismo dicho trabajo tiene como objetivos profundizar los conocimientos en el monitoreo de esta enfermedad.

El LES es una enfermedad que es definida por sus características clínicas y por la presencia casi invariable cantidad de anticuerpos en la sangre dirigidos contra uno o más componentes de los núcleos celulares. Algunas manifestaciones parecen estar asociadas con la presencia de dichos anticuerpos y con determinados marcadores genéticos, lo cual hizo pensar que el LES pudiera ser una familia de enfermedades.

Sin embargo, las formas de presentación clínica frecuentemente se superponen y actualmente existen evidencias no concluyentes de que el LES es una sola enfermedad con una amplia gama de manifestaciones, cuya expresión puede estar influida por factores genéticos del paciente. Ocasionalmente, los pacientes presentan rasgos del LES y otras enfermedades del tejido conectivo como artritis reumatoidea y esclerodermia.

Debido a los pocos estudios realizados, este documento servirá de referencia a otros profesionales de la medicina que deseen profundizar sobre esta enfermedad en futuras investigaciones.



IV. Planteamiento del Problema.

¿Cuál es el comportamiento clínico y epidemiológico de Lupus Eritematoso sistémico en niños atendidos en el Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", de Enero 2014 a Diciembre de 2015?

Preguntas Directrices.

- ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los niños con Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el área de reumatología del hospital?
- ¿Cuáles son los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) más frecuentes para el diagnóstico de la enfermedad?
- ¿Cuál es la evolución clínica de los pacientes atendidos en el centro asistencial?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes encontradas en los niños en estudio?
- ¿Cuáles son las alteraciones más frecuentes en los análisis de laboratorio utilizados en el monitoreo de Lupus?
- ¿Cuál es el tratamiento farmacológico que se utilizó en los niños estudiados?



V. Objetivos.

Objetivo General:

Determinar el comportamiento clínico y epidemiológico de Lupus Eritematoso sistémico en niños atendidos en el área de reumatología en el Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", Managua, en el período 2014-2015.

Objetivos Específicos:

- Identificar las características sociodemográficas de los niños con Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el área de reumatología del hospital.
- Exponer los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) más frecuentes para el diagnóstico de la enfermedad.
- Reflejar la evolución clínica de los pacientes atendidos en el centro asistencial.
- Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes encontradas en los niños en estudio.
- Exponer las alteraciones más frecuentes en los análisis de laboratorio utilizados en el monitoreo de Lupus.
- Conocer el tratamiento farmacológico que se utilizó en los niños estudiados.



VI. Marco Teórico.

6.1. Perspectiva histórica.

El LES es conocido desde hace más de cinco siglos, pero su denominación ha sufrido diversas variaciones a lo largo de los años debido al mejor conocimiento e individualización de la enfermedad. En las primeras descripciones de los siglos XV y XVI se utilizaba el término “lupus” (lesión parecida a la mordedura de lobo) para referirse a unas ulceraciones faciales que se extendían de forma progresiva y destructiva.

En el año 1833, Biett individualizó estas lesiones cutáneas de otras parecidas (lupus tuberculoso) e introdujo el término “eritema centrífugo”, que corresponde a la forma discoide de la enfermedad. Veinte años después, Hebra y Cazenave adoptaron por primera vez la denominación “lupus eritematoso” y señalaron el predominio de la enfermedad en el sexo femenino, así como la afección articular. Posteriormente, en 1872, Kaposi describió las lesiones faciales “en vespertilio” (murciélago), características de la enfermedad, así como la posibilidad de afectación sistémica grave. Entre 1895 y 1904, Jadassoh en Viena y Osler en Baltimore describieron diversas complicaciones viscerales de la enfermedad y su carácter crónico.

Baehr, Klemperer y Schifrin, en 1935, recogieron una serie de casos con la finalidad de realizar un análisis clínico y anatomopatológico combinado. En este estudio, que es la descripción más completa de la enfermedad aparecida hasta entonces, surge el concepto de LES como enfermedad progresiva y grave, en ocasiones mortal, que afecta principalmente a las mujeres en edad fértil. A partir de 1941, la atención de diversos investigadores se centra de forma especial sobre las manifestaciones sistémicas del LES, tras introducir Klemperer, Pollack y Baehr el concepto de “enfermedad del colágeno” al considerar que el trastorno fundamental de estas afecciones asentaba en el tejido conectivo.



Así se llega a 1948, año en el que tuvo lugar un avance de singular importancia: Hargraves describe la célula LE, uno de los elementos de mayor importancia en el diagnóstico de la enfermedad. Otro hito importante para el diagnóstico de la enfermedad lo constituyó la determinación por Friou de los anticuerpos antinucleares (ANAs) mediante inmunofluorescencia.

A partir de los años 60 se empezaron a identificar los anticuerpos dirigidos contra el DNA en pacientes con afección renal o con actividad clínica y en los años 70 se reconocieron diversos anticuerpos dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo (anti-ENA). (Gómez y Cervera, 2008) La descripción en los años 80 de los anticuerpos antifosfolipídicos ha aumentado el abanico de autoanticuerpos con interés clínico y patogénico que aparecen en esta enfermedad. (Iglesias, 2003)

Gran parte de las investigaciones sobre el LES en estos últimos años han estado catalizadas por las observaciones y experiencias efectuadas en el laboratorio con modelos animales, especialmente murinos. Asimismo, se han llevado a cabo largos estudios epidemiológicos que han conducido al reconocimiento de la amplia variabilidad clínica y pronóstica de la enfermedad. (Cervera R, 2006)

6.2. Concepto.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de base genética y de patogenia autoinmune, de evolución crónica, de etiología multifactorial y que afecta a un gran número de órganos y sistemas del cuerpo, es decir se caracteriza por ser multisistémica y multiorgánica. Su reconocimiento, tratamiento precoz y adecuado mejoran el pronóstico de esta enfermedad.

El 20-30% de los LES se inician en la primera o segunda década de la vida. Es una enfermedad autoinmune de carácter crónica, que se presenta con mayor medida en mujeres. Tiene una incidencia más alta en personas de origen africano y asiático. En el niño y en el adolescente son más frecuentes las formas graves de presentación con manifestaciones: musculoesqueléticas, nefrológicas, neurológicas, respiratorias, cardiovasculares, hematológicas; la enfermedad se



presenta de una forma mucho más aguda y agresiva que en los adultos y con variaciones en la incidencia. La baja frecuencia en niños y el hecho de que sea una enfermedad con mayor porcentaje de pacientes adultos hacen que el manejo clínico de estos pacientes sea complicado y se requieren medidas especiales y específicas, diferentes a las de los adultos. Lo que conlleva la necesidad de tratamientos inmunosupresores habitualmente enérgicos y prolongados para mejorar el pronóstico. El control clínico y de laboratorio en forma periódica y una buena adherencia al tratamiento son fundamentales para lograr una evolución satisfactoria en una enfermedad con frecuentes complicaciones.

En el mejor de los casos, estos pacientes cursan con la enfermedad por un periodo más largo que aquellos que la adquieren en la vida adulta. En la última década, el pronóstico de los pacientes con LES ha mejorado notablemente. (Girona, s.f.)

6.3. Epidemiología.

El lupus eritematoso sistémico no es una enfermedad habitual, sin embargo, en los últimos años, cada vez se diagnostica con más frecuencia. Esto se debe a que la mayoría de pacientes con lupus sufren formas benignas de la enfermedad con muy pocos síntomas, que hace unos años pasaban desapercibidos, con los avances actuales en medicina es posible diagnosticar con mayor facilidad a estas personas y con esto se ha podido llegar a importantes conclusiones.

El LES en la infancia puede aparecer a cualquier edad con un pico de incidencia a los 12 años, siendo menos frecuente, la aparición de la enfermedad antes de los 5 años. La edad promedio al diagnosticar LES pediátrico es 12.2, sin embargo se reportan casos de LES en menores de 2 años, el lapso entre el inicio de síntomas y el diagnóstico varía de 1 mes a 3.3 años. Los datos pediátricos sugieren que la incidencia de aparición de LES antes de los 19 años es de 6 a 18.9 casos por cada 100,000 individuos y es más alto en mujeres de ascendencia africana (20-30 por cada 100,000). Las tasas de incidencia son superiores en hispanos, personas



de ascendencia africana, nativos americanos y personas del sudeste y sur de Asia. (Olmos F, Suarez L, y Velásquez C, 2014).

Las secuelas y la mortalidad del LES pediátrico se asocian con varios factores de riesgo: edad temprana al diagnóstico, sexo masculino y raza no caucásica (afroamericana, asiática e hispana). En la población afroamericana la afectación renal y neuropsiquiátrica (LES-NP) tiene tendencia a ser más grave. Sin embargo, la asociación entre estos factores de riesgo y un peor pronóstico es controvertida. En los últimos 50 años, la tasa de supervivencia del LES pediátrico ha mejorado de forma espectacular. De los años 1995 a 2004, la tasa de supervivencia a los 5 años ha aumentado del 50 al 90 % en pacientes con LES pediátrico. (Jimenez S, y Cervera R, 2008).

En el año 2014 en Nicaragua según las asociaciones ASONILE y FLESNIC hay unas 5,000 personas con Lupus. Esta cifra es un estimado, ya que muchos enfermos no se han diagnosticado y otros acuden al servicio médico privado.

También la especialista en reumatología la Dra. Sayonara Sandino 90% de enfermos de Lupus son mujeres, y que 5 de cada 10 pacientes mueren al año del diagnóstico cuando se afecta riñón y sistema nervioso central de forma severa si no reciben tratamiento adecuado. (Nuevo Diario, 2014)

Según la Dra. Martha Jarquín, especialista en reumatología del Hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota, señala que el Lupus es una enfermedad frecuente en pediatría, la cual se puede presentar a cualquier edad, pero por lo general los síntomas aparecen en la etapa de la adolescencia. (Duarte, 2009)

6.4. Etiopatogenia.

Aunque la patogenia del LES continúa sin conocerse, la susceptibilidad a padecer esta enfermedad se atribuye a una combinación de factores ambientales, hormonales y genéticos. También existen cada vez más pruebas de que algunas infecciones, como la ocasionada por el virus de Epstein-Barr (VEB), podrían ser el desencadenante inicial de las respuestas autoinmunitarias específicas del lupus.



Se puede explicar la naturaleza multifactorial de la enfermedad, admitiéndose la hipótesis de que tanto el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) como Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC) son trastornos de los mecanismos de inmunoregulación, con una fuerte base genética, influencia hormonal y una serie de factores exógenos entre los que se incluyen infecciosos y ambientales. Todos éstos se explicarán a continuación.

6.5. Factores de Riesgo.

6.5.1. Trastorno de los mecanismos de inmunoregulación

Esta respuesta auto inmune desordenada conlleva a una activación de linfocitos B de forma policlonal, evidenciándose por la hiperganmaglobulinemia y por la abundante presencia de anticuerpos (AC), entre éstos, los anticuerpos linfocitotóxicos que cumplen un rol en la activación de la inmunidad celular con especificidad para los antígenos (AG) de superficie de las células T, estos anticuerpos pueden ser liberados de la superficie de los linfocitos bajo la forma de inmunocomplejos, depositándose en la unión dermoepidérmica cutánea, en el riñón no cualquier otro tejido, produciendo activación del complemento y consumo del mismo, por lo tanto hipocomplementemia y la subsiguiente inflamación con destrucción tisular.

En ocasiones no es fácil determinar si la disminución de fracciones del complemento C2 o C4 es debido a una ausencia o un déficit genético o ésta se debe a un consumo por la actividad sistémica de la enfermedad. Por añadidura, parece existir una disminución de la función supresora y una excesiva actividad de las células T colaboradoras que dejarán a las células B fuera de control, produciendo mayor cantidad de anticuerpos.(Marcano, 2004)

6.5.2. Inmunidad Humoral

- Complemento: Las deficiencias asociadas de factores específicos de la cascada de complemento como C1 inhibidor C1Q, C2 y C4, se correlaciona con el desarrollo de Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECC). Si se trata



de un déficit conjunto de C2 y C4 se ha relacionado con la génesis de Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC) y Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECSA). Son bien conocidos en la actualidad el déficit de factores de complemento y su relación porcentual con el desarrollo de LEC. La deficiencia de C1q, C1r, C1s y C4I está asociado casi invariablemente a la aparición de LEC; el déficit específico se asocia en diversos grados a la enfermedad, a saber, C1q (93%), C4 (75%), C1r y C1s (57%) y C2 (10%). (Marcano, 2004)

- Factor de Necrosis Tumoral Alfa: Induce translocación de los antígenos Ro y La, además de inducir la expresión de moléculas de adhesión.
- Interferón α : Actúa como inductor de la apoptosis de queratinocitos.
- Interleucina 1: Citocina competente en la actividad pro inflamatoria. Presenta dos fracciones:
 - Interleucina 1 α : Relacionado con el queratinocito, asociada a la alopecia y lesiones focales inflamatorias.
 - Interleucina 1 β : Relacionado con los monocitos, macrófagos, células dendríticas.
- Interleucina 10: Citocina promotora de la activación de linfocitos B, estimula la expresión de anticuerpos anti Ro.
- Óxido Nítrico: Conocida sustancia vaso dilatadora que promueve apoptosis y eventos pro inflamatorio. Es un evento inductor de la acumulación de linfocitos TCD4 + CD8+ vinculado a la expresión de moléculas de adhesión (ICAM y VCAM). Relacionado con acumulación de proteínas p53 (efecto apoptótico).



6.5.3. Bases Genéticas

Aunque al Lupus se le conoce como enfermedad de la etapa reproductiva de la mujer, los hombres, niños y mujeres post menopáusicas también pueden presentarla.

La elevada incidencia de LES sugiere que las hormonas sexuales juegan un papel etiopatogénico preponderante, modulando la expresión de auto inmunidad. Esto ha sido comprobado en modelos murinos, en los cuales la administración de andrógenos exógenos, tienden a suprimir la enfermedad, mientras que los estrógenos, la exacerban. En humanos de ambos sexos con LES, han sido demostradas alteraciones del metabolismo estrogénico, las cuales presentan una marcada hidroxilación del estradiol con una acentuada actividad estrogénica periférica, posiblemente el estrógeno se une a los linfocitos supresores inhibiendo su función y permitiendo una mayor producción de anticuerpos por las células B.

Algunos pacientes con LES tanto hombres como mujeres, poseen niveles anormales de prolactina, una hormona que tiene diversos efectos en la respuesta inmune. (Suarez, 2010)

6.5.4. Factores genéticos

La presencia de Lupus en la familia fue descrito inicialmente a principio del siglo veinte en 1903, al observar dos pares de hermanas que presentaban LES. Los genes que codifican para interleucina 10 (IL-10) y para el antígeno Ro se ubican en el brazo largo del cromosoma 1, en el locus 1q31, por lo que las alteraciones a este nivel se relacionan con el desarrollo de Lupus.

Algunos estudios han revelado el 10% para la hija y el 2% para el hijo. Para gemelos idénticos las posibilidades de que el hermano sano adquiera el Lupus varía del 26 al 70% y en gemelos no idénticos es sólo del 5 al 10%.

Otros estudios genéticos y de asociación, más de 60 *loci*, que incluyen alelos de la región HLA, receptores de la región Fcγ y componentes de la cascada del



complemento, se han asociado con la patogenia del LES. La deficiencia homocigótica de uno de los componentes de la cascada de complementos (C1q, C1r, C1s, C4 y C2) predispone al LES. Pacientes con deficiencia de un componente del complejo C1 o C4 exhiben la prevalencia más fuerte (> 80 %) y una enfermedad grave. En cambio, la gravedad de la enfermedad es menor en pacientes con deficiencia del C2. (Baldizón, 2000)

6.5.5. Factores exógenos

Las enfermedades auto inmune se desarrollan en un huésped genéticamente susceptible que ha sido expuesto a un agente desencadenante o detonante, probablemente ambiental, la susceptibilidad genética puede residir en la presencia de ciertos genes y/o códigos genéticos para una variedad de enzima, este grupo de genes poseerían la habilidad de determinar la duración de la exposición necesaria del huésped a un agente ambiental particular, que sería significativa en determinar cuales individuos desarrollarán una determinada enfermedad clínica.

Otro posible mecanismo por el cual los antígenos infecciosos pueden producir autoinmunidad es a través de la vía de los súper antígenos, grupos de enterotoxinas y producto de varios microorganismos, que incluyen los micoplasma, la enterotoxina del estafilococos aureus y los antígenos derivados de la proteína del estreptococo de origen microbiano, capaces de activar a los linfocitos T sin requerir células presentadora de antígeno ni moléculas de activación celular.

En individuos genéticamente susceptibles puede producirse una liberación exagerada de mediadores como son la prostaglandina E, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-ALFA), la interleuquina 1(IL-1), las proteasas, los radicales libres de oxígeno y la histamina, en respuesta al foto daño causado por estas radiaciones.

6.5.6. Lupus Eritematoso Inducido o exacerbado por drogas.

Diversos fármacos son capaces de inducir un síndrome de tipo Lupus (Lupus Like), en la mayoría de los casos reversibles, una vez reconocido y suspendido el



medicamento incriminado. Entre las drogas descritas capaces de inducir un síndrome de LES están: antihipertensivos, antiarrítmicos, antibacterianos, antimicóticos, antineoplásicos, por nombrar los grupos más comúnmente relacionados al llamado Lupus secundario a drogas o medicamentosos.

Las drogas capaces de inducir o exacerbar LE son en su mayoría metabolizadas por acetilación, ocurriendo este fenómeno con mayor frecuencia en pacientes genéticamente caracterizado por ser acetiladores lentos (disposición genética).

La hidrazina y sus derivados, como la hidralazina responsable de inducir LE en pacientes acetiladores lentos, se encuentra presente en una gran variedad de compuestos usados en la agricultura y las industrias como intermediarios en la síntesis del plástico (anticorrosivos, gomas, insecticidas, herbicidas, preservativos, textiles, productos fotográficos y farmacéuticos). La hidralazina se presenta en forma natural en el humo del tabaco y como producto de algunos hongos como el penicilium SP. (Marcano, 2004)

6.5.7. Fármacos

Los agentes terapéuticos de diferentes clases, se han asociados como inductores de respuestas inmunológicas y productores de fenómenos que simulan auto inmunidad.

Diferentes clases de medicamentos (antihipertensivos, antimicóticos, antimicrobianos, anticonvulsinantes, antineoplásicos) se relacionan con aparición secundaria de Lupus tanto sistémico como cutáneo, los más frecuentes implicados se citan a continuación: hidrocortisona, griseofulvina, tervinafina, minociclina, inhibidores de las enzimas convertidoras de angiotensina (IECA), bloqueantes de canales de calcio, atenolol, fenitoína, hidralazina, procainamida, D-penicilamina, Isoniacida, Cocaína, Clorpromacina, Entarmep, Docetaxel, Interferón.

Los primeros casos de Lupus Like, se reportaron en pacientes hipertensos arteriales en quienes se combinaron los diuréticos del asa con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, mejorando las manifestaciones cutáneas



una vez que era suspendido o combinado el tratamiento. Similar situación se ha observado en el tratamiento de la tuberculosis sintomática y más evidente ha sido en su profilaxis con la monoterapia, con la hidrazida del ácido nicotínico (Isoniacida – INH), ameritando su cambio por otros antimicobacterianos, con las subsiguientes mejorías sin lesiones residuales a nivel cutáneo.

Las reacciones mediadas por inmunoglobulinas E y la liberación exagerada de histamina se puede observar frecuentemente en los pacientes que presentan manifestaciones de Lupus y uno de los pilares de la terapéutica es emplear inhibidores de la liberación de histamina, antagonista de los receptores de histamina tipo 1 y 2, además de utilizarse en casos graves los corticoesteroides como medidas extremas ante la presencia de episodios de angiodemas que comprometan la vida del paciente. (Marcano, 2004)

6.5.8. Estrés

Unos de los factores que han cobrado más importancia en estos tiempos, en cuanto a la Etiología de las enfermedades es el Estrés.

Su efecto como inmunosupresor ha sido muy discutido y comprobado en el área de la Psiconeuroinmunología, siendo actualmente uno de los blancos de la Psicoterapia para pacientes con enfermedades crónicas como en el caso de LE. En este sentido se ha comprobado el efecto del Estrés como exacerbante de las manifestaciones cutáneas, principalmente la alopecia y el prurito.

La angustia persistente aumenta la actividad de la enfermedad Lúpica favoreciendo el daño a órganos blanco. La generación de dolor constante, entorpece la capacidad para llevar a cabo las actividades cotidianas, ayudando esto al ascenso de la mortalidad por causa de inmunopatía.

La depresión puede condicionar el aumento de actividad de Lupus, aunque los mecanismos por los cuales se produce este empeoramiento no se conocen en su totalidad. (Marcano, 2004)



6.5.9. Fisiopatología

Los hallazgos de estudios experimentales y de observación clínica indican que el Lupus Eritematoso Sistémico tiene un claro origen auto inmune. Es así como la lesión tisular es el resultado de la acción de auto anticuerpos y complejos inmunes, cuyo depósito activa el sistema del complemento a nivel local y atrae neutrófilos. La desgranulación posterior de esta célula y su producción de radicales libres ocasiona lesión tisular.

En los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, los complejos inmunes permanecen en la circulación y se depositan en los tejidos a consecuencia de la conjunción de al menos dos fenómenos bien conocidos, en primer lugar, existe una deficiencia en la expresión de la molécula CR1 en el eritrocito y por otra parte, las células fagocíticas (monocitos, macrófagos y neutrófilos) poseen una variante del receptor Fcγ, que exhibe una muy baja afinidad por la inmunoglobulina G2.

La activación inespecífica y/o específica y la hiperactividad de linfocitos T y B, junto con la disfunción de los mecanismos de regulación negativa conducen a la producción de autoanticuerpos en los pacientes con LES. (Jiménez, 2007)

6.5.10. Alteraciones inmunológicas

El LES se puede deber a alteraciones inmunológicas diversas que requieren de la contribución de linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas y otras células no linfoides. Las alteraciones inmunológicas que se observan con más frecuencia son: producción de autoanticuerpos patológicos, activación anormal de los linfocitos T y B y eliminación defectuosa de cuerpos apoptóticos e inmunocomplejos por el sistema inmunológico.

- **Linfocitos T**

Aunque se han descrito numerosas alteraciones en la función de los linfocitos T en el LES no se encuentran de forma constante en todos los pacientes. Existe evidencia de:



-Linfopenia a expensas de linfocitos T, muchos estudios demuestran la reducción de los linfocitos T CD8+, mientras que otros estudios describen una reducción en linfocitos T CD4+.

-Defectos funcionales, como una disminución de la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8+ y una menor capacidad de controlar la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B.

-Activación sostenida de linfocitos T CD8+ y producción anómala de citocinas.

Los linfocitos T de los pacientes con lupus exhiben respuestas aberrantes a estímulos como por ejemplo una mayor producción de calcio y menor secreción de interferón- α (IFN- α) e IL-2. Estos linfocitos también expresan marcadores de activación como los antígenos DR+ y son capaces de facilitar la producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B.

Se piensa que los linfocitos T lúpicos utilizan mecanismos diferentes de supervivencia ante la coestimulación comparado con los linfocitos T normales. Se ha descrito recientemente que los linfocitos T activados de pacientes con LES son más resistentes a la anergia y la apoptosis debido a un aumento en la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la cual, en cambio, aumenta c-FLIP (homólogo celular de la proteína inhibidora viral FLICE) y atenúa la señal de FAS, uno de los mediadores de apoptosis. Sin embargo, únicamente ciertos inhibidores de COX-2 parecen poder inducir apoptosis de linfocitos T autorreactivos y suprimir la producción de autoanticuerpos anti-ADN patológicos en ratones propensos a padecer lupus.

- **Linfocitos B y autoanticuerpos**

Los linfocitos B desempeñan un papel importante en la patogenia del LES por ser responsables de la hipergammaglobulinemia y producción de anticuerpos contra el antígenos nucleares y de superficie celular, una de las anomalías inmunológicas más prevalentes en el LES. El desarrollo de algunos de los autoanticuerpos, como los anticuerpos anti-ADN de cadena doble, se correlaciona estrechamente con el



inicio de la enfermedad mientras que otros anticuerpos, como los AAF y anti-Ro, pueden ser detectados meses o años antes de la presentación de síntomas clínicos de LES.

Los pacientes con LESp sufren una intensa linfopenia B que afecta tanto a los linfocitos B *naïve* como a las de memoria, mientras que las células plasmáticas precursoras oligoclonales se encuentran muy expandidas en la sangre periférica.

Estudios genéticos en individuos sanos han demostrado que los linfocitos B en la médula ósea y los recientemente emigrados a sangre periférica expresan anticuerpos autorreactivos. Sin embargo, la mayoría de los linfocitos B autorreactivos son eliminados del repertorio de linfocitos B *naïve* maduros en dos estadios de su desarrollo. Estos puntos de control son defectuosos en los pacientes con LES. El 25-50 % de los linfocitos B *naïve* de pacientes con LES producen anticuerpos autorreactivos aun antes de su participación en la respuesta inmunológica contra antígenos externos, comparado con sólo un 5-20% en la población control.

- **Células dendríticas**

Los individuos con LES muestran importantes alteraciones en la homeostasia de las células dendríticas. Se ha observado que estos pacientes producen un exceso de IFN- α , el cual induce la diferenciación de monocitos CD14+ de sangre periférica en células dendríticas maduras capaces de capturar células apoptóticas y presentar sus antígenos a linfocitos T y B autorreactivos, lo que da lugar a una alteración en la tolerancia hacia estos antígenos.

A pesar de que solamente una fracción de los pacientes con enfermedad activa presentan valores elevados de IFN- α circulante, recientes análisis sobre la expresión global de genes han demostrado la presencia de genes inducidos por el IFN- α en las células sanguíneas mononucleares de los pacientes con LES pediátrico. Estos estudios también demostraron que grandes dosis de glucocorticoides revierten la expresión de los genes inducidos por IFN. Estudios



preliminares parecen indicar que estos medicamentos inducen la apoptosis de las células productoras de IFN o células dendríticas plasmacitoides. Por tanto, es posible que una de las acciones más importantes de los glucocorticoides en LES se produzca a través de la inhibición de la secreción de IFN- α .

- **Apoptosis**

Una característica común de los autoantígenos del LES es que están expuestos en la superficie de las células apoptóticas, donde pueden ser detectados por el sistema inmunitario. Hay pruebas recientes de que los cuerpos apoptóticos son eliminados en condiciones normales por las células dendríticas inmaduras y presentadas para inducir tolerancia en linfocitos T. La deficiente eliminación de células apoptóticas podría proporcionar una carga excesiva de antígenos nucleares a las células dendríticas maduras, extremadamente inmunógenas, y como consecuencia estos antígenos serían presentados a los linfocitos T, facilitando la rotura de tolerancia y el desarrollo de LES.

Otros factores vinculados a la patogénesis del LES y que podrían ejercer un efecto sobre la apoptosis están representados por los estrógenos, los rayos ultravioletas, las infecciones y los propios autoanticuerpos. (Gil, 2014)

6.6. Manifestaciones clínicas.

En el lupus, los anticuerpos van dirigidos no contra uno solo, sino contra muchos componentes normales del propio organismo. Especialmente, contra el material de los núcleos de las células (ácidos nucleicos). La unión de anticuerpos aislados o el depósito vascular de inmunocomplejos se pueden producir sobre cualquier órgano y, por lo tanto, los síntomas de la enfermedad pueden ser muy numerosos. Cada uno nos señala el órgano que está afectando.

Los síntomas de un individuo determinado no suelen presentarse todos a la vez, en realidad, son solo unos pocos los que presenta cada paciente a lo largo de su vida, cada paciente es, por esta razón, muy distinto a cualquier otro.



Los pacientes con formas benignas de lupus, con escasos síntomas, son muchísimo más numerosos que los que sufren formas graves. Muy pocos precisan hospitalizarse en alguna ocasión a lo largo de la enfermedad y más del 90% de las personas diagnosticadas con lupus tienen hoy en día una supervivencia normal. (Pedraz, 2008)

6.6.1. Efectos sistémicos:

Aproximadamente el 90% de los pacientes con lupus sistémico eritematoso experimentan fatiga. La artralgia y la mialgia son también muy frecuentes y suelen ir acompañadas de malestar general. La pérdida de peso y la fiebre persistentes son síntomas menos frecuentes, pero más graves del lupus.

6.6.2. Efectos musculoesqueléticas

Casi todos los pacientes muestran artralgias y mialgias, siendo las articulaciones más afectadas la interfalángeas proximales, las metacarpofalángeas, las muñecas y las rodillas. Sin embargo, a diferencia de la artritis reumatoide, el lupus rara vez va acompañado de erosiones articulares. En un 10% de los casos, la artritis es la consecuencia de una inflamación periarticular que ocasiona una artropatía de Jaccoud, con deformaciones de las articulaciones. En el lupus infantil la artritis a diferencia que en el adulto se encuentra en un porcentaje mayor, de 70% y 90% aproximadamente, son frecuentes las mialgias y que pueden ser secundarias a un tratamiento con corticoides, así como las necrosis isquémicas óseas que tienen lugar más frecuentemente en la cadera, rodilla y hombro en los pacientes tratados con glucocorticoides. (Belmonte, 2013)

6.6.3. Manifestaciones cutáneas

La nomenclatura y sistema de clasificación de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico fueron diseñados por J.N. Gilliam que las divide en dos grandes grupos: las lesiones que muestran cambios histológicos característicos del lupus (enfermedad de la piel específica del lupus) y las que



muestran unos cambios histológicos que no son exclusivamente específicos del lupus, sino que pueden estar asociados a otras enfermedades.

Por su parte, la enfermedad de la piel específica del lupus, se divide en lupus cutáneo eritematoso agudo, lupus cutáneo eritematoso subagudo que con frecuencia desarrollan el Síndrome de Sjögren que consiste en una inflamación crónica de las glándulas de secreción externa (lacrimales o salivares), que provoca disminución de la producción de lágrimas y de saliva y, constantemente, una sequedad mantenida, intensa y molesta en la boca y los ojos y lupus cutáneo eritematoso crónico. Es importante distinguir entre los subtipos de la enfermedad de la piel específica del lupus debido a que el grado de afectación de la piel es un reflejo de la actividad de la enfermedad sistémica.

Las manifestaciones dermatológicas del lupus sistémico eritematoso son muy numerosas siendo posible diferenciar las asociadas a los tres tipos antes señalados: lupus cutáneo eritematoso agudo, lupus cutáneo eritematoso subagudo y lupus cutáneo eritematoso crónico.

- **Alopecia:** puede darse durante las fases de actividad de la enfermedad. Es posible apreciar una mayor tendencia a la caída del cabello que se normaliza posteriormente (aunque la cicatrización de lesiones crónicas discordes en el cuero cabelludo puede dejar zonas de alopecia persistente).
- **Fenómeno de Raynaud:** se da cuando los pacientes se exponen a enfriamientos bruscos. Aparece palidez y frialdad muy intensas en los dedos que, en pocos momentos, cambian a un color amoratado (a veces acompañado de hormigueo y dolor). Este no es exclusivo de los pacientes con lupus (esclerodermia y artritis reumatoide) e incluso puede observarse en más del 10% de las personas sanas.



- **Livedo Reticularis:** depende de modificaciones de los vasos sanguíneos, concretamente de las venas de pequeño calibre (vénulas), existentes en la zona profunda de la piel. Se localiza en los miembros inferiores. (Sontheimer, 2006)

Otras lesiones cutáneas y mucosas: Ulceras orales, Lupus timidus, Urticaria, Vasculitis, Eritema multiforme, Liquen plano, Púrpura, Nódulos subcutáneos, Lesiones pioderma-like, Paniculitis (lupus profundo), Calcinosis, Lesiones ampollosas.

6.6.4. Manifestaciones renales

La mayor parte de los enfermos de lupus sistémico muestran depósitos de inmunoglobulinas en los glomérulos, pero sólo un 50% muestran nefritis, definiendo como tal proteinuria. Sin embargo, la nefropatía lúpica puede presentarse en cualquiera de los componentes anatómicos del riñón (glomérulos, vasos, túbulos, intersticio), si bien las más importantes son las lesiones glomerulares. Anatomopatológicamente, la nefropatía lúpica se clasifica según la OMS en seis tipos (algunos autores subdividen algunos de estos en varios subtipos:

-I tipo I: riñón morfológicamente normal o con cambios mínimos: no se observan alteraciones en la microscopía óptica ni en la microscopía electrónica. Se presenta en el 2-25% de los casos.

-I tipo II: glomerulonefritis mesangial: se presenta en el 10-20% de los casos de nefropatía lúpica. La microscopía óptica es normal, pero la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica muestran depósitos de IgG y complemento en el mesangio.

-I tipo III: glomerulonefritis focal proliferativa: su prevalencia es del 10-30%. Se presentan áreas de segmentarias de proliferación endocapilar y/o extracapilar en menos del 50% de los glomérulos renales. La inmunofluorescencia y la microscopía electrónica muestran depósitos subendoteliales y mesangiales. La



proteinuria y microhematuria son frecuentes y a veces pueden dar lugar a un síndrome nefrótico. La insuficiencia renal, en caso de estar presente, suele ser moderada.

-I tipo IV: glomerulonefritis proliferativa difusa: es la forma más común (30 %) y grave. Las anomalías son semejantes a las del tipo III, pero en este caso afectan a más del 50 % de los glomérulos. En ambas formas proliferativas, suele observarse la presencia de cuerpos hematoxilínicos, imágenes en «asa de alambre» y trombos hialinos.

En caso de que exista esclerosis, el pronóstico es grave. El cuadro clínico se caracteriza por proteinuria de intensidad variable y es frecuente la presencia de síndrome nefrótico, hematuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal grave. Suele acompañarse de unos valores elevados de anti-ADN y de una disminución significativa de las cifras de complemento.

- tipo V: glomerulonefritis membranosa: la forma membranosa representa un 10-25% de los casos. Se observa un engrosamiento homogéneo, difuso y generalizado de la membrana basal glomerular con escasa proliferación celular.

La inmunofluorescencia y la microscopía electrónica demuestran fundamentalmente la existencia de depósitos subepiteliales. Los enfermos presentan proteinuria importante, en la mayoría de los casos de rango nefrótico.

-Tipo VI: Glomeruloesclerosis: entre los pacientes con lupus eritematosos sistémico es poco frecuente el hallazgo de una nefropatía en estadio final o esclerosis glomerular. No obstante, existen casos de pacientes tratados durante periodos prolongados que presentan lesiones glomerulares crónicas en la autopsia, si bien estas pueden ser difíciles de diferenciar morfológicamente de otras formas de glomerulonefritis crónica o de glomeruloesclerosis senil.

Independientemente de esta clasificación, en numerosas ocasiones existen formas mixtas, y también es posible la transformación y la evolución de un tipo histológico a otro de forma espontánea o inducida por el tratamiento.



Los vasos renales también pueden estar afectados en parte como consecuencia de hipertensión arterial y/o de vasculitis. La presencia de vasculitis necrotizante comporta un pronóstico grave en los pacientes con nefritis lúpica. Estas lesiones son similares a la arteriolitis necrotizante observada en la hipertensión maligna, en el síndrome hemolítico-urémico o en la arteritis necrotizante genuina. Aparecen en el 10% de las series y se consideran un factor que agrava el pronóstico de la nefropatía. La presencia de lesiones arterioscleróticas es un indicador morfológico de la presencia de hipertensión, uno de los principales factores de morbilidad del lupus eritematoso sistémico. (Delgado, 2003)

6.6.5. Manifestaciones neurológicas

El cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos pueden inflamarse en el lupus como cualquier otro órgano. La frecuencia de la afectación del sistema nervioso se sitúa alrededor de un 50% (incluyendo todas las formas, desde leves a intensas). Hace cincuenta años se consideraba que estas manifestaciones eran unas complicaciones muy graves (tercera causa de mortalidad en el lupus), pero, con los avances actuales en el tratamiento, la mortalidad de origen neurológico ha llegado a ser prácticamente nula.

La afectación de nervios periféricos es la más frecuente de las complicaciones de este tipo y, de ellas, la más común es la compresión del nervio mediano por inflamación de los tejidos de la muñeca (se denomina síndrome del túnel carpiano). Como expresión de afectación cerebral, puede haber episodios de inflamación difusa (encefalitis) o limitada a las meninges (las membranas que envuelven el cerebro, de forma semejante a la pleura en el pulmón o el pericardio en el corazón: meningitis) en un 3-4%. Se pueden producir convulsiones transitorias, semejantes a una epilepsia. Otras veces, se observan alteraciones llamativas, también pasajeras, del carácter o del comportamiento (psicosis). Todo ello es controlable con tratamiento.

Los vasos sanguíneos del cerebro, como los de cualquier órgano, pueden sufrir fenómenos de oclusión (isquemia), relacionada con todos los factores de riesgo



que comentábamos en el apartado de la enfermedad coronaria, o de rotura (hemorragia), muy relacionada con la hipertensión.

Se han identificado y clasificado hasta un total de 19 manifestaciones neuropsiquiátricas en el LES:

-Cefalea: la más frecuente, de características migrañosas o inespecíficas, si bien es controvertida su relación con actividad lúpica

-Alteraciones del ánimo (ansiedad y depresión)

-Disfunción cognitiva: relacionada con la presencia de lesiones isquémicas cerebrales y anticuerpos antifosfolípido.

-Síndrome orgánico cerebral agudo lúpico, donde entrarían los cuadros psicóticos, excluidos los asociados a corticoides

-Enfermedad cerebrovascular.

-Otras manifestaciones menos frecuentes: psicosis, estados confusionales agudos, convulsiones, parkinsonismos, síndrome desmielinizante, corea, meningitis aséptica, mielopatía, mono o polineuropatía de nervios craneales o periféricos, neuritis óptica, plexopatía, disautonomía y miastenia gravis.

De nuevo, es importante insistir en la importancia de controlar todos estos factores para la prevención de la enfermedad vascular cerebral. La médula espinal se afecta rara vez, la localización, la intensidad y la extensión de la lesión es variable y su mecanismo de producción es complejo (tanto inflamación, como obstrucción de los pequeños vasos medulares). En la mayoría de los casos, hay una respuesta favorable con un tratamiento enérgico (glucocorticoides, inmunosupresores, anticoagulantes), pero en una minoría (en algunos de los pacientes que han sufrido un episodio que afecta a toda la circunferencia de un segmento de la médula, lo que se denomina mielitis transversa), ha quedado una parálisis persistente de los miembros inferiores.



Una vez más, hay que insistir en que no hay que echarle la culpa al lupus de todos los trastornos emocionales que presente un paciente: es posible que sufran, como todo el mundo, cambios de humor, estados depresivos, jaquecas o mareos, sin que haya la más mínima alteración del cerebro. (Sastre, 2002)

6.6.6. Manifestaciones cardiovasculares

En el 60 % de los casos de lupus eritematoso sistémico, se detectan manifestaciones cardiovasculares, pudiendo ser afectada cualquiera de las estructuras cardiacas. La lesión más frecuente es la pericarditis (40%) de los enfermos, de intensidad leve o moderada, siendo por lo general, la primera manifestación de la enfermedad. El taponamiento cardiaco es excepcional.

El miocardio también se puede afectar en forma de miocarditis, caracterizada por taquicardia, cambios no específicos de la onda T o ST en el electrocardiograma y la presencia de alguna de las siguientes alteraciones: ritmo de galope, insuficiencia cardiaca congestiva, y cardiomegalia sin derrame pericárdico con elevación de las enzimas cardíacas. La endocarditis aséptica (Libman-Sacks) y las alteraciones funcionales valvulares son bastante comunes en los estudios ecocardiográficos, pero suelen ser asintomáticas. Se ha comprobado con frecuencia la asociación de los anticuerpos antifosfolípido con lesiones valvulares cardíacas.

Las alteraciones en el ECG se han descrito en el lupus sistémico eritematoso con una prevalencia del 30-70% de los casos. Lo más frecuente es una taquicardia sinusal debida a la fiebre, anemia, sepsis, hipertiroidismo o disfunción miocárdica. Las arritmias supraventriculares o ventriculares con trastornos de la repolarización se presentan con relativa frecuencia en el curso de pericarditis o miocarditis lupicias En los 10 últimos años se ha reconocido la afectación coronaria en el lupus eritematoso sistémico, caracterizada por isquemia miocárdica, infarto de miocardio o ambos. Los mecanismos de esta lesión coronaria en el lupus incluyen la arteriosclerosis, la arteritis, la trombosis y el embolismo y el espasmo y reserva de flujo coronario anormal. (Alvarez, 2000)



6.6.7. Manifestaciones del aparato respiratorio

El pulmón es un órgano especialmente vulnerable en las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo debido a su especial estructura anatómica, con abundante superficie serosa y a sus sistemas circulatorios con abundancia de tejido conectivo.

La pleuritis, con o sin derrame asociado, es la manifestación del aparato respiratorio más frecuente en el lupus sistémico eritematoso. La afección parenquimatosa es menos frecuente y se ha descrito en forma de neumonitis lúpica aguda, hemorragia alveolar, enfermedad intersticial difusa crónica y obstrucción de las vías aéreas (bronquiolitis). En el caso de la neumonitis lúpica, producida por la inflamación de los capilares por depósitos de inmunocomplejos, la radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares uni o bilaterales, de predominio en lóbulos inferiores. La hemorragia alveolar es probablemente, una forma grave de la neumonitis lúpica aguda, siendo esta una complicación poco común.

El cuadro clínico se caracteriza por hemoptisis y la disminución de la cifra de hemoglobina. La afectación de la vasculatura pulmonar puede producir cuadros de hipertensión pulmonar, de tromboembolismo pulmonar, relacionados sobre todo con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, y de hipoxemia aguda reversible.

La disfunción muscular respiratoria con pérdida progresiva de volumen pulmonar (síndrome del pulmón encogido) es un hallazgo bien conocido en los pacientes con lupus. La exploración funcional respiratoria muestra volúmenes pulmonares pequeños, hemidiafragmas elevados y atelectasias basales en la radiografía de tórax. Estos pacientes pueden beneficiarse del uso de fármacos b-adrenérgicos por vía inhalatoria. (Baltodano, 2001)

6.6.8. Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas

Las manifestaciones gastrointestinales del lupus sistémico eritematoso son las menos conocidas, debido sobre todo a su baja frecuencia. Las lesiones orales son principalmente de tres tipos:



-Lesiones eritematosas, indoloras y planas que se localizan en el paladar duro.

-Lesiones discoides, que pueden ser dolorosas y duras a la palpación.

-Úlceras, poco profundas, de presentación dolorosa.

Estas lesiones pueden coexistir en el mismo paciente. Los síntomas gastrointestinales pueden incluir náuseas, vómitos, reflujo gastroesofágico y dolor abdominal por peritonitis aséptica. Las complicaciones digestivas más importantes y potencialmente más graves ocurren en el intestino delgado y grueso, siendo la vasculitis intestinal la etiología más frecuente, seguida de la trombosis.

En los pacientes con lupus sistémico eritematoso, se observan frecuentemente hepatomegalia (30-50 %) y alteración de las enzimas hepáticas (30-60 %).

6.6.9. Manifestaciones hematológicas

Los criterios del subcomité de la American Rheumatism para la clasificación del lupus sistémico eritematoso incluyen la anemia hemolítica, la leucopenia, linfopenia y trombocitopenia para el diagnóstico de esta enfermedad.

En la patogenia de la anemia pueden intervenir múltiples alteraciones: la inflamación, la insuficiencia renal, las pérdidas sanguíneas y la hemólisis. La anemia hemolítica y la trombocitopenia autoinmune son frecuentes y, en ocasiones, pueden preceder en varios años al resto de manifestaciones del lupus.

Otras alteraciones hematológicas habituales son la linfopenia, que afecta tanto a las células B como T, la anemia normocrómica y las alteraciones de la coagulación, como la presencia del denominado anticoagulante lúpico. La aparición de leucocitosis debe alertar sobre la presencia de una infección intercurrente. El síndrome de Evans consiste en la asociación de una trombocitopenia y de una anemia hemolítica y/o granulocitopenia autoinmunes, que ocurren de manera simultánea o sucesiva en un mismo paciente.



6.6.10. Manifestaciones oculares

Las manifestaciones oculares revisten gran importancia puesto que pueden constituir los primeros signos clínicos de la enfermedad a partir de los cuales se puede llegar al diagnóstico específico o pueden servir como barómetro de la actividad y del pronóstico de la enfermedad sistémica.

El LES puede afectar cualquier estructura del ojo, de manera que las manifestaciones vasculares retinianas son la forma más común de afectación oftalmológica en estos pacientes. En la mayoría de las ocasiones, consisten en exudados algodonosos producidos por la obstrucción de las arteriolas retinianas capilares que, por lo general, no suponen una pérdida de agudeza visual.

La enfermedad oclusiva retiniana es una complicación grave que puede producir ceguera transitoria o permanente. Incluye oclusión de la arteria central de la retina y de la vena central de la retina, y cuadros localizados con oclusiones de rama tanto arterial como venosa. En estos casos, el pronóstico visual es malo. En el polo anterior ocular se ha descrito también la aparición de conjuntivitis y epiescleritis en periodos de actividad clínica. La sequedad ocular es frecuente y se debe, en muchas ocasiones, a la coexistencia con el síndrome de Sjögren.

6.7. Criterios diagnósticos de lupus ACR.

El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) se basa en 11 criterios, de los cuales se requieren 4 o más de estos criterios, ya sea en secuencia o simultáneamente, durante cualquier intervalo de la observación. Estos criterios fueron publicados en 1982 por el comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del American College of Rheumatology (ACR), y fueron revisados en 1992.

Los criterios son los siguientes:

Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.



Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.

Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.

Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.

Arteritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.

Serositis:

- Pleuritis: Claro antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural.
- Pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.

Trastorno renal:

- Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3+ sino se ha cuantificado.
- Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.

Trastorno neurológico:

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



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

Trastorno hematológico:

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

Trastorno inmunitario:

- Preparación de células LE-positivas (Este ítem fue eliminado de los criterios diagnósticos en la revisión realizada en 1992), o bien
- Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o bien
- Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm.
- Hallazgo positivo de Anticuerpos antifosfolipídicos (AFL) basado en:

Nivel sérico anormal de anticuerpos Anticardiolipina IgG o IgM.

Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de Treponema pallidum o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).

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



Los criterios de actividad de la enfermedad en el LES se basan en marcadores serológicos que se realizan mediciones seriadas cada mes, y los cambios en los niveles de anticuerpos anti-DNA aparecen como el mejor predictor de actividad clínica. Los anticuerpos C1q son útiles para el seguimiento de compromiso proliferativo renal. Los niveles de factores del complemento C3 like, C4, y funcionalmente, CH50 remanente son parámetros útiles para el monitoreo de la enfermedad. (Felupus)

6.8. Pruebas de monitoreo.

6.8.1. Pruebas complementarias a realizar en todo paciente para confirmar el diagnóstico y el monitoreo de la enfermedad:

- Hemograma con fórmula y VSG.
- Bioquímica con función renal, perfil hepático (principalmente las Transaminasas), muscular, lipídico, glucemia y PCR. Pruebas de coagulación básicas, electrolitos.
- Orina elemental, con sedimento (hematíes, leucocitos y cilindros) y cuantificación del cociente Proteína/Creatinina.
- Anticuerpos: FR, ANAs (IFI), anti-DNAn, anti-Sm, anti-Ro (SSA), anti-La (SSB), anti-RNP, anticardiolipina IgG-IgM y anticoagulante lúpico.
- Niveles de complemento: C3, C4 y CH50.
- Test de Coombs, si sospecha de hemólisis
- Proteinograma e Inmunoglobulinas.
- Intradermoreacción de Mantoux, serología VHB y VHC, previendo vacunaciones y medicación inmunosupresora posterior.



- Valorar cada seis meses la realización de orina de 24 horas, anticuerpos Anticardiolipina anticoagulante lúpico, así como un perfil lipídico y un estudio oftalmológico según los tratamientos.
- Siempre se debe medir la presión arterial.(Pedraz, 2008)

6.8.2. Pruebas complementarias para descartar afectación de órgano, en función de la sintomatología y/o evolución clínica:

- Ecocardiograma basal para valoración de afección valvular y cálculo de la presión arterial pulmonar.
- Pruebas de función respiratoria que incluyan difusión del monóxido de carbono si hay sospecha de afección pulmonar; en caso de alteración, TACAR de tórax.
- Biopsia renal si se sospecha glomerulonefritis lúpica.
- Biopsia cutánea en caso de lesión dudosa.
- Perfil tiroideo: TSH basal y niveles de T4 y T3 libres; en algunas ocasiones se determinarán anticuerpos antimicrosomales, anti-TPO, ecografía y/o gammagrafía tiroidea.
- Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (CCP) y radiografía simple de manos en pacientes que presenten artritis simétrica, aditiva, de pequeñas articulaciones. En los casos de artritis de instauración 1-2 meses antes, o si responde mal al tratamiento, o se sospecha AR, valorar estudio ultrasonográfico y/o RMN de manos.
- Anticuerpos AMA, anti-LKM, anti-músculo liso, cuando exista elevación de enzimas de colestasis y/o citolisis; además de ecografía abdominal, estudio de coagulación. En algunas ocasiones se valorará biopsia hepática.



- RMN cerebral y electroencefalograma (ocasionalmente punción lumbar y estudio de LCR) en pacientes con manifestaciones del sistema nervioso central.
- Electroneurograma o electromiograma cuando se sospeche afectación de sistema nervioso periférico o muscular.
- Determinación de vitamina D y densitometría ósea.

6.8.3. Autoanticuerpos en Lupus Eritematoso Sistémico

- ADNn Ac. marcador específico de LES. 40-70% en enfermedad activa y nefropatía lúpica. Patrón de IFI homogéneo con refuerzo periférico.
- Sm Ac. marcador específico de LES. 15-30% de todos los casos. Patrón de IFI moteado grueso nucleoplásmico.
- U₁RNP 30-40% de todos los casos de lupus. Se asocia a fenómeno de Raynaud y enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC). Patrón de IFI moteado grueso nucleoplásmico.
- Ro/SS-A 24-60%. Se asocia a LCSA (70-90%), fotosensibilidad, lupus neonatal (>90%), deficiencias de C₂ y C₄ (90%) y en la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjorgen (SS) asociado a LES. Patrón de IFI moteado fino, a veces ANAs negativos.
- La/ SS-B 9-35%; síndrome de lupus neonatal (75%). Patrón de IFI moteado fino.
- Histonas 95% en Lupus inducido por fármacos; 50-70% resto lupus; bajo título en AR (5-14%); Patrón de IFI homogéneo nucleoplásmico.
- Ribosomal P Dudosa asociación con psicosis; 10% de todos los casos de lupus. Patrón de IFI denso citoplasmático.



Antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti-beta2 glicoproteína 20-30%; asociados a trombosis, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia, livedo reticularis y anemia hemolítica. (Bethencourt, 2014)

6.9. Tratamiento.

En la actualidad, contamos con muchos medicamentos de gran eficacia para el tratamiento de los pacientes con lupus. Su utilización está especialmente indicada durante los períodos de actividad.

La mayoría de los medicamentos puede producir, junto a resultados beneficiosos, efectos secundarios nocivos que hay que tener siempre presentes. Ésta es otra buena razón para utilizarlos, solamente, cuando sea estrictamente necesario y, siempre, bajo control del médico.

El LES carece en la actualidad de un tratamiento etiológico o curativo definitivo, por lo que hay una gran variabilidad terapéutica entre los diferentes centros y especialistas. Suele tratarse más las distintas manifestaciones clínicas de forma específica que no la propia enfermedad de forma general.

Si bien existen diversas escalas que cuantifican la actividad del LES, en la práctica clínica diaria es la valoración global del médico la que establece la situación clínica de la enfermedad. La valoración se basa en la anamnesis, el examen físico y las pruebas de laboratorio, entre las que destacan los niveles de anti-DNA nativo, el recuento linfocitario, el sedimento urinario y la presencia de proteinuria.

Debemos considerar brote lúpico a un aumento de la actividad de la enfermedad, medible, en uno o más órganos, incluyendo síntomas, signos clínicos y/o determinaciones de laboratorio de nueva aparición o empeoramiento respecto a previas, y que valoradas en su conjunto hagan considerar cambios en el tratamiento.



Principales fármacos

Las pautas que se proponen deben ser tomadas como indicaciones flexibles más que como protocolos cerrados y adaptarse en cada momento a la situación clínica del paciente. En muchas ocasiones al clínico le será difícil encajar a su paciente concreto en alguno de los escenarios teóricos que se presentan. Por ello, la experiencia, producto de la atención continuada a este tipo de pacientes, juega un importante papel a la hora de escoger el tratamiento eventualmente correcto.

- **Antipalúdicos**

Desde el punto de vista de la relación eficacia/toxicidad, los antipalúdicos (cloroquina y, de elección la hidroxiclороquina) pueden considerarse fármacos de elección para la mayoría de los pacientes con LES.

Clásicamente, han sido fármacos utilizados para tratar manifestaciones menores de la enfermedad, como astenia, artritis, pleuritis y eritema. Tienen un importante efecto sobre la actividad de la enfermedad, previniendo el daño irreversible y con un efecto muy consistente sobre la mortalidad.

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

- **Antiinflamatorios no esteroides (AINEs)**

Se llaman así para distinguirlos de otro conjunto. El mecanismo de acción fundamental de estos medicamentos es el bloqueo de la producción de prostaglandinas, unas moléculas muy activas que intervienen en la inflamación. Para que se produzcan prostaglandinas es necesaria la presencia de un fermento: la ciclooxigenasa (COX). Los AINEs actúan precisamente neutralizando la COX.



La aspirina es el medicamento más antiguo dentro del grupo de los AINEs. La aspirina resulta útil para el tratamiento de la inflamación de las articulaciones (artritis), de la pleuritis y de la pericarditis, así como en el control de la fiebre. Las dosis necesarias de aspirina, casi siempre superiores a los 2 gramos al día, suelen ser mal toleradas (fundamentalmente, por molestias digestivas).

Por ello, la investigación farmacológica se ha esforzado en obtener otros medicamentos, dentro de este grupo, que, con idéntica eficacia, se toleran mejor. Los más utilizados son los compuestos indolacéticos (indometacina), fenilacéticos (diclofenaco), propiónicos (ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno), fenamatos (ácido flufenámico, ácido mefenámico) y oxicámicos (piroxicam, tenoxicam, meloxicam).

Todos los AINEs reducen la resistencia de la pared del estómago contra la acidez del jugo gástrico, pueden alterar la coagulación de la sangre o dificultar la función de los riñones. Por ello, hay que utilizarlos con prudencia en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica o duodenal, en los que siguen tratamiento anticoagulante o en quienes tengan riñones muy alterados.

La elección de uno u otro AINE, de la dosis adecuada y del tiempo necesario para mantener el tratamiento debe ajustarse siempre por el médico en cada paciente en particular. Paracetamol es un analgésico y antiinflamatorio algo diferente: no es un inhibidor de la COX y, por tanto, resulta muy eficaz, sobre todo para el control del dolor, sin los inconvenientes (trastornos de coagulación, úlceras gástricas) de los AINEs clásicos.

- **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides han sido durante años la base del tratamiento del LES. Son medicamentos con potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. En los pacientes con lupus, la inflamación de las articulaciones no suele tener consecuencias muy graves. En general, se emplean durante períodos cortos y a dosis relativamente bajas, cuando los AINEs no dan resultado.



El empleo de medicación adyuvante, como los antipalúdicos, los inmunodepresores o los pulsos intravenosos de metil-prednisolona, puede permitir que la dosis de ataque de prednisona pueda ser más baja.

En tratamientos a largo plazo, su toxicidad es muy elevada, y los glucocorticoides orales son un predictor independiente y consistente de daño irreversible en LES, por lo que, siempre que sea posible, se deberán suprimir.

Recomendación en LES: no sobrepasar los 5 mg/día en terapias de mantenimiento, y suspender los glucocorticoides si la enfermedad lo permite. Valorar asociar inmunosupresores como “ahorradores” de glucocorticoides, según manifestaciones clínicas.

La indicación más importante de los glucocorticoides, en estos pacientes, es el control de la inflamación aguda de órganos vitales (cerebro, riñones, corazón o pulmones). Actualmente, para este tipo de lesiones, se tiende a administrar dosis muy altas, por vía intravenosa, durante pocos días (lo que se llama tratamiento con bolos o con choques).

En las lesiones cutáneas o en citopenias autoinmunes (anemia hemolítica o trombopenia), también se utilizan glucocorticoides a dosis intermedias, pero generalmente por vía oral. De estos, la prednisona, la prednisolona y la metil-prednisolona tienen una acción más duradera y poseen actividad antiinflamatoria semejante a la de la cortisona, pero a dosis mucho más bajas.

- **Inmunosupresores.**

Se deben reservar para tratamiento de formas graves y/o refractarias de la enfermedad, como por ejemplo la nefropatía lúpica. Sin embargo, pueden ser de gran utilidad como ahorradores de glucocorticoides en pacientes que, para su control clínico. El perfil de toxicidad de cada uno de estos fármacos puede variar, siendo más frecuentes los efectos secundarios hematológicos, infecciones y afectación hepática.



De modo parecido, los inmunosupresores (o citostáticos) se emplean paralelamente, en estas dos circunstancias, debido a que son capaces de deprimir la actividad de las células del sistema inmunitario (los linfocitos B y los linfocitos T autorreactivos a los que nos referíamos en el capítulo anterior). Algunos de ellos (metotrexato, azatioprina o ciclofosfamida) se administran por vía oral. En general, se utilizan en pacientes con enfermedad muy activa que ya se están tratando con glucocorticoides: bien cuando éstos no bastan por sí solos para controlar la inflamación (corticoinsuficiencia), bien cuando no pueden utilizarse en determinados pacientes (corticointolerancia), o bien cuando resulta imposible bajar las dosis de glucocorticoides sin que aparezcan recaídas (corticodependencia).

En los últimos años, han comenzado a utilizarse nuevos inmunosupresores, tales como ciclosporina, leflunomida (probada con anterioridad su eficacia en la artritis reumatoide) o derivados del ácido micofenólico (micofenolato sódico y micofenolato de mofetilo, alternativa o complemento de la ciclofosfamida para pacientes con afectación renal).

La eficacia de estos medicamentos contrasta con los importantes efectos perjudiciales que pueden aparecer con su utilización (dificultad de defensa contra infecciones, depresión de la médula ósea y alteraciones en la fertilidad, entre las más importantes para todos ellos; alteraciones hepáticas, con el metotrexato).

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

- La ciclofosfamida en forma de pulsos iv. quincenales o mensuales se reserva para situaciones de afección orgánica grave (nefropatía proliferativa, psicosis, hemorragia alveolar...)
- El micofenolato (mofetilo o sódico), es una alternativa a la ciclofosfamida en determinados casos de nefropatía lúpica, y también se ha usado en formas graves o refractarias de la enfermedad.



- El metotrexate está particularmente indicado en pacientes con clínica cutánea y articular
- La azatioprina es un buen ahorrador de glucocorticoides y una alternativa a metotrexato. Asimismo, es el fármaco habitual en terapias de mantenimiento tras tratamientos con ciclofosfamida.
- Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) son poco utilizados en el LES, pero pueden ser de utilidad en nefropatías proteinúricas refractarias.



VII. Diseño Metodológico.

Tipo de Estudio:

La investigación realizada corresponde a un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo de corte transversal, a realizarse en el Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, de la ciudad de Managua.

Área de Estudio:

El estudio se realizó en el área de Reumatología del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”.

Universo y Muestra:

El universo y la muestra corresponden a 50 niños con Lupus Eritematoso Sistémico que fueron atendidos en el área de Reumatología del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, durante el período comprendido entre Enero 2014 a Diciembre 2015.

Tipo de Muestreo:

Para la selección de la muestra se utilizó un tipo de muestreo Probabilístico por conveniencia, utilizando los siguientes criterios de inclusión:

- Niños diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico y que fueron atendidos en el área de Reumatología de Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” durante el período de estudio.

Fuente:

Para obtener la información se utilizó una fuente secundaria, como son los expedientes clínicos de cada niño con Lupus Eritematoso Sistémico, de ellos se extrajeron los datos de interés para el estudio.



Aspectos éticos:

Se solicitó la autorización al director del hospital para la revisión de los expedientes clínicos previa explicación del objetivo de dicho estudio dándose a conocer que los datos obtenidos fueron solamente para el uso investigativo presentando sigilo y ética profesional.

Instrumento de recolección de la información:

La información fue recopilada a través de una ficha de recolección de datos diseñados especialmente para obtener información válida para el cumplimiento del estudio a través de la obtención de algunos datos de los niños por medio del expediente clínico, tales como: características sociodemográficas, antecedentes patológicos, manifestaciones clínicas, análisis de laboratorio y tratamiento.

Procedimientos de la Recolección de la Información:

Para lograr con éxito la recolección de la información se visitó la sección de informática del hospital donde se solicitó el número de expedientes de todos los niños con Lupus Eritematoso Sistémico atendidos por el área de reumatología en el período de estudio.

Posteriormente se visitó la sección de admisión donde se le solicitó al personal el acceso a cada uno de los expedientes clínicos de los niños en estudio, cada expediente fue revisado exhaustivamente para anotar cada uno de los datos de interés para la investigación.

Procesamiento de la información:

Se utilizó el programa Microsoft Word para la digitación del informe final. La información fue organizada a través de una base de datos que se realizó con el programa SPSS Statistic versión 20, con un intervalo de confianza del 95%, que facilitó el análisis de los resultados obtenidos, y el programa Microsoft Excel 2013 para la realización de las tablas y los gráficos.



VIII. Operacionalización de Variable.

Variables	Subvariable	Indicador	Valor
Características sociodemográficas	Edad	1-4 5-8 9-12 13-16 17-20 Años	Si-No
	Sexo	Masculino Femenino	Si-No
	Procedencia	Región I "Las Segovias" Región II "Occidental" Región III "Managua" Región IV "Sur" Región V "Central" Región VI "Norte" Región VII "Autónoma Atlántico Norte" Región VIII "Autónoma Atlántico Sur" Región IX "Rio san Juan"	Si-No
Criterios Diagnósticos Colegio Americano de Reumatología		Eritema Malar Eritema Discoide Fotosensibilidad Ulceras Orales Artritis Serositis Enfermedad Renal Alteraciones neurológicas Alteraciones hematológicas Alteraciones Inmunológicas Ac. Antinucleares	Si-No
Evolución clínica de los pacientes	Antecedentes patológicos	Diabetes Mellitus Tuberculosis Nefropatías Cáncer Cardiopatía Asma Colagenopatías Otros	Evidenciada-No evidenciada
	Complicaciones	Infecciosas Renales Cardíacas Gastrointestinales	Si-No
	Situación	En tratamiento Abandono Fallecido	Si-No



Variables	Subvariables	Indicador	Valor
Manifestaciones Clínicas más frecuentes	Inespecíficas cutáneas	Erupción malar Erupción discoide Alopecia Livedo reticular Fenómeno de Raynaud Fotosensibilidad Ulceras orales y nasales	Si padecen-No padecen
	Afecciones musculoesqueléticas	Artritis Artralgia Debilidad muscular	Si padecen-No padecen
	Compromiso Renal	Nefritis Lúpica Insuficiencia renal	Si padecen-No padecen
	Compromiso neurológico	Neuropatía lúpica Psicosis	Si padecen-No padecen
	Compromiso hematológico	Anemia Trombocitopenia Leucopenia	Si padecen-No padecen
	Gastrointestinal	Náuseas Vomito Regurgitación gastroesofágico	Si padecen-No padecen
	Hepático	Esteatosis Hepatoesplenomegalia Hepatitis	Si padecen-No padecen
	Vasculitis	Ulceraciones espontaneas	Si padecen-No padecen
	Compromiso cardíaco	Miocardopatía Taquicardia sinusal Cardiomegalia	Si padecen-No padecen
	Otros	HTA Candidiasis oral Micosis IVU Faringitis Neumonía	Si padecen-No padecen



Variables	Subvariables	Indicador	Valor
Análisis de laboratorio utilizados en el monitoreo de LES	Pruebas hemáticas	BHC Leucopenia Plaquetopenia Linfopenia Hipocomplementemia	Si-No
	Pruebas Renales	EGO Proteinuria Creatinina Urea BUN Electrolitos	Si-No
	Pruebas reumáticas	FR PCR ASO AC. Úrico VDRL	Si-No
	Pruebas inmunológicas	ANA´s Anti-DNA Anti-Smith Anti-Ro	Si-No
	Pruebas cardíacas	Anticardiolipina Anticoagulante lúpico Procalcitonina	Si-No
	Pruebas hepáticas	TGO↑ TGP ↑ Hep. B Hep. C	Si-No
Tratamiento	Glucocorticoide	Prednisona Metilprednisona Prednisolona	Recibe No recibe
	Antipalúdico	Cloroquina Hidroxiclороquina Quiroquina	Recibe No recibe
	Aines	Omeprazol Ciclooxigenasa Aspirina Diclofenaco Naproxeno	Recibe No recibe
	Inmunosupresores	Ciclofosfamida Azatioprina Metotrexato Micofelonato	Recibe No recibe



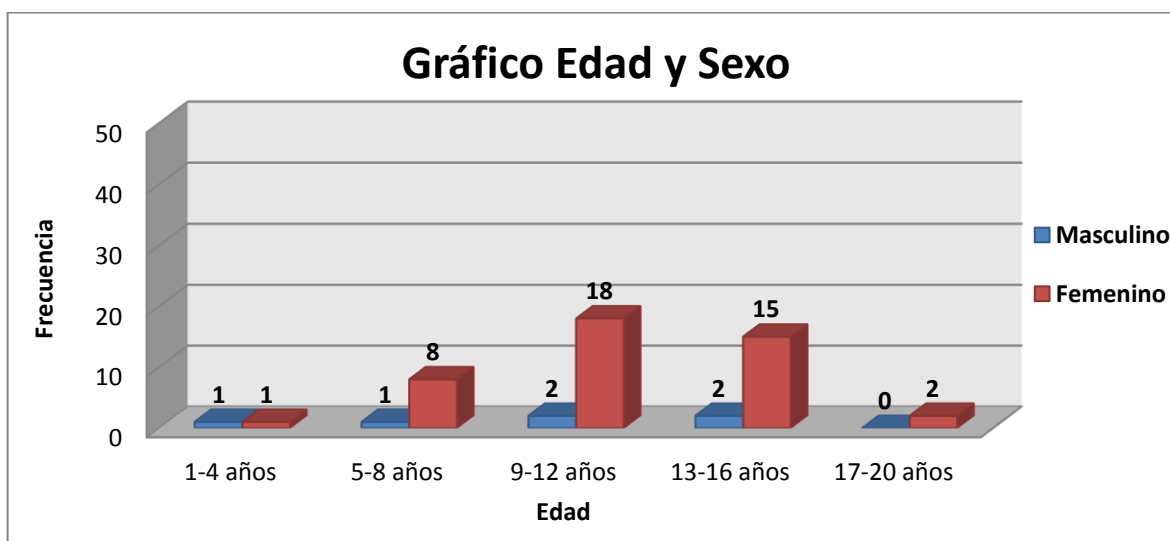
IX. Análisis y Discusión de resultados.

El presente estudio fue realizado con base a la revisión de 50 expedientes clínicos correspondientes a igual número de niños que asistieron a las consultas médicas brindadas por el área de reumatología del hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota". Los resultados obtenidos reflejan los aspectos que evidencian el comportamiento del Lupus en los niños en estudio.

Gráfico N°1 Frecuencia según edad y sexo de los niños en estudio.

En el gráfico N°1 se refleja la frecuencia según edad y sexo de los niños con LES que fueron atendidos en el área de reumatología del hospital durante el período de estudio. En este podemos observar que el predominio de niños atendidos en el área fue entre las edades de 9-12 años con 20 pacientes (40%), siguiendo los rangos de edad entre 13 a 16 años en 17 pacientes (34%), de 5 a 8 años, 16 pacientes (32%), de 1 a 4 y de 17 a 20 años se encontraron 2 pacientes (4%) cada uno, cabe mencionar que los dos pacientes en el último rango de edad ingresaron al hospital desde edades más tempranas y siguen siendo atendidos a estas edades.

En relación al sexo encontramos que el sexo predominante fue el femenino con un total de 44 casos (88%), contra 6 pacientes (12%) del sexo masculino.



Fuente: Tablas N°1.



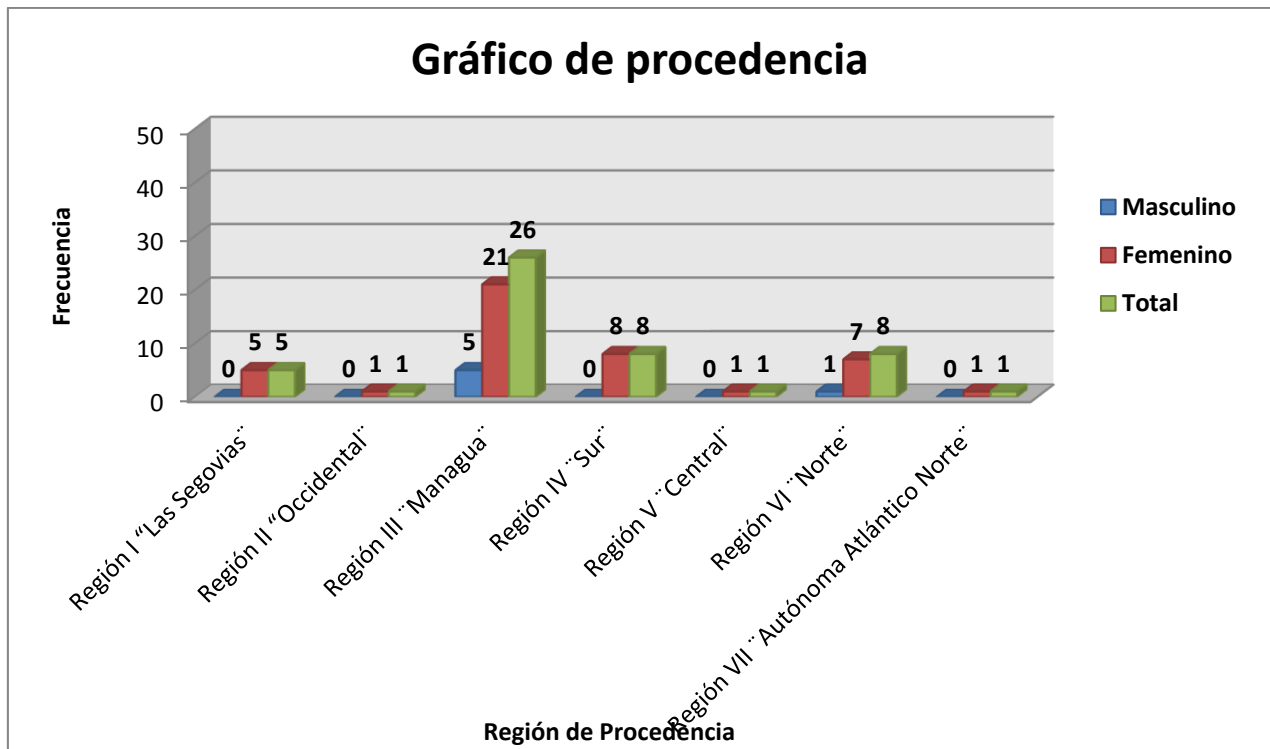
Podemos observar que del total de 50 pacientes, el predominio fue entre las edades de 9 a 12 años, y con este resultado afirmamos según un estudio realizado por Jiménez S, y Cervera R, (2008), que el lupus infantil puede manifestarse a cualquier edad, pero presenta un pico de incidencia a los 12 años, siendo el promedio de edad infantil 12.2, y siendo menos frecuente la aparición de LES en niños menores de 5 años

También obtuvimos que del total de pacientes, predominó el sexo femenino con 44 casos y solo 6 del sexo masculino. Comprobando con dichos resultados que el LES tiene mayor prevalencia en el sexo femenino, de cada 10 casos, 9 son mujeres, esto es afirmado por las asociaciones ASONILE y FLESNIC en Nicaragua. Nuevo Diario, (2014) y por un estudio realizado por Jiménez S, y Cervera R, (2008)



GráficoN°2 Frecuencia según la región de procedencia de los niños en estudio.

En el gráficoN°2 se refleja la frecuencia según la procedencia de los niños con LES que fueron atendidos en el área de reumatología del hospital durante el período de estudio. En ella podemos observar que la región o procedencia de niños atendidos que más predominó fue la Región III "Managua" con 26 pacientes (52%), seguido de la Región IV "Sur" y la Región VI "Norte" con 8 pacientes (16%) cada una de ellas, la Región I "Las Segovias" presentó 5 pacientes (10%) y finalmente las regiones II "Occidental", V "Central" y VII "Autónoma Atlántico Norte" con 1 paciente (2%) respectivamente.



Fuente: Tablas N°1.

Como se ha demostrado a lo largo de los años, cualquier persona puede tener lupus, esta enfermedad es más común en las mujeres afroamericanas, hispanas, asiáticas e indígenas americanas que entre las mujeres caucásicas. Es interesante señalar que, si bien la frecuencia de LES parece ser alta en los individuos de raza negra de países del Caribe, sin embargo, en países de África



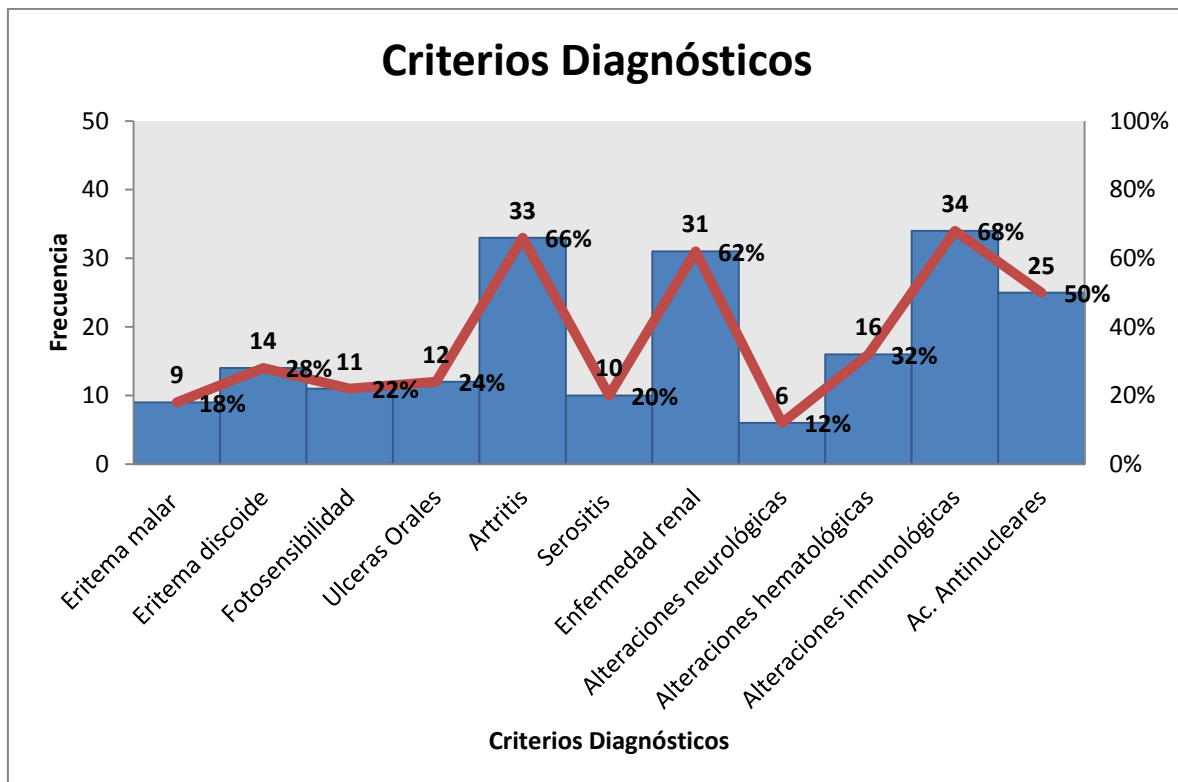
central y del sur tales como Nigeria o Sudáfrica el LES parece ser una enfermedad rara. Estas diferencias de prevalencia del LES en individuos de raza negra con diferente ascendencia geográfica pueden deberse a diferencias genéticas entre estas poblaciones. Por ende, las zonas geográficas o procedencia de los pacientes no es factor predisponente de la enfermedad, en este estudio es posible que la mayoría de los casos ubicados en Managua sea porque dicho Hospital se encuentra en esta región, y tienen más fácil acceso a este.



GráficoN°3 Frecuencia de criterios diagnósticos según la ACR en los niños con LES.

En el gráficoN°3 se refleja la frecuencia de los criterios diagnósticos de la ACR en los niños en estudio. En ella se presenta que el criterio diagnóstico más encontrado fue las alteraciones inmunológicas presente en 34 paciente (68%) seguido de la artritis en 33 pacientes (66%) y la enfermedad renal en 31 pacientes (62%). Otros criterios diagnósticos encontrados son los anticuerpos antinucleares en 25 pacientes (50%) y las alteraciones hematológicas en 16 pacientes (32%). Finalmente otros criterios diagnósticos presentados en menores porcentajes están: eritema discoide en 14pacientes (28%), úlceras orales en 12pacientes (24%), fotosensibilidad en 11pacientes (22%), serositis en 10pacientes (20%), eritema malar en 9pacientes (18%), y alteraciones neurológicas en6pacientes (12%).

Cabe mencionar que los criterios diagnósticos encontrados, no siempre se presentaron desde el inicio de la enfermedad.



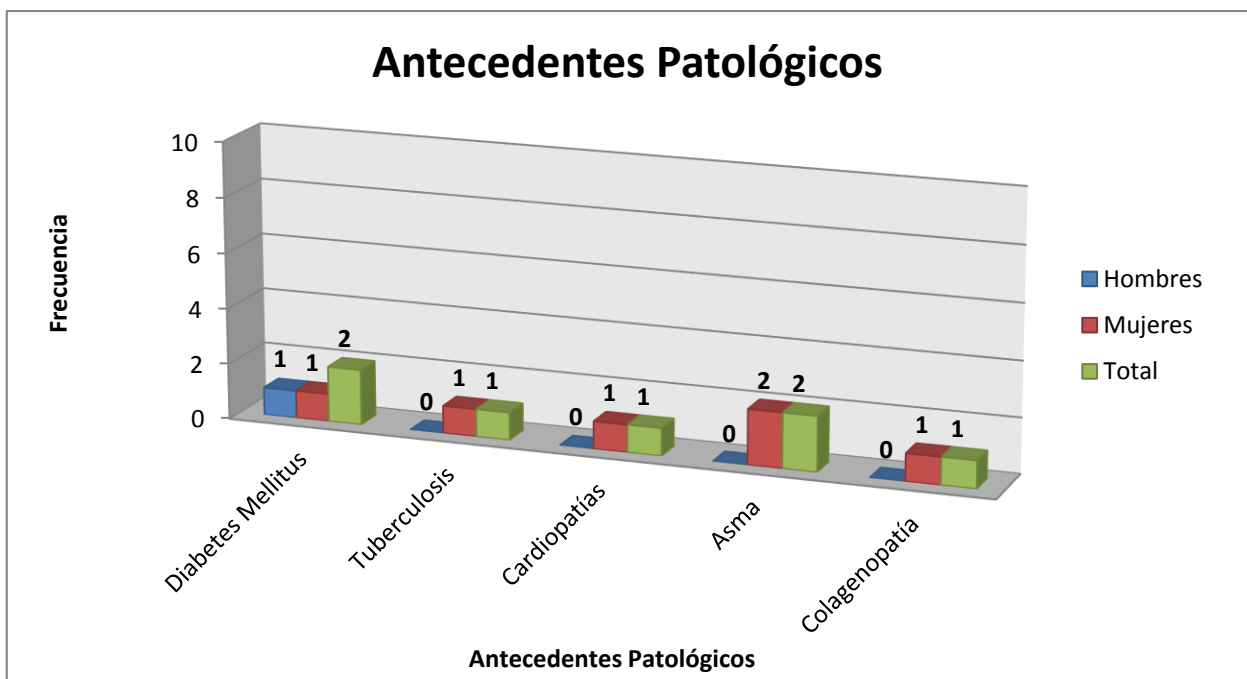
Fuente: Tablas N°3.



Los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ACR) que se valoraron son 11, y con los resultados obtenidos se demuestra que la frecuencia diagnóstica es similar a la frecuencia de criterios diagnósticos encontrados en otros estudios como Arteaga D, (2007) y Gimenez S, (2012). La artritis se da en un porcentaje poco mayor en niños como lo refiere Belmonte M,(2013).

Gráfico N°4 Frecuencia de antecedentes patológicos encontrados en los niños en estudio.

En el graficoN°4 se refleja la frecuencia de antecedentes patológicos encontrados en de los niños en estudio. En esta podemos observar que un porcentaje bajo de niños presentaba algún antecedente patológico, 7 pacientes (14%), los más presentados fueron: el Asma y la Diabetes Mellitus en 2 pacientes (4%) cada uno y también la Tuberculosis y Colagenopatías en 1 niño (2%) cada uno.



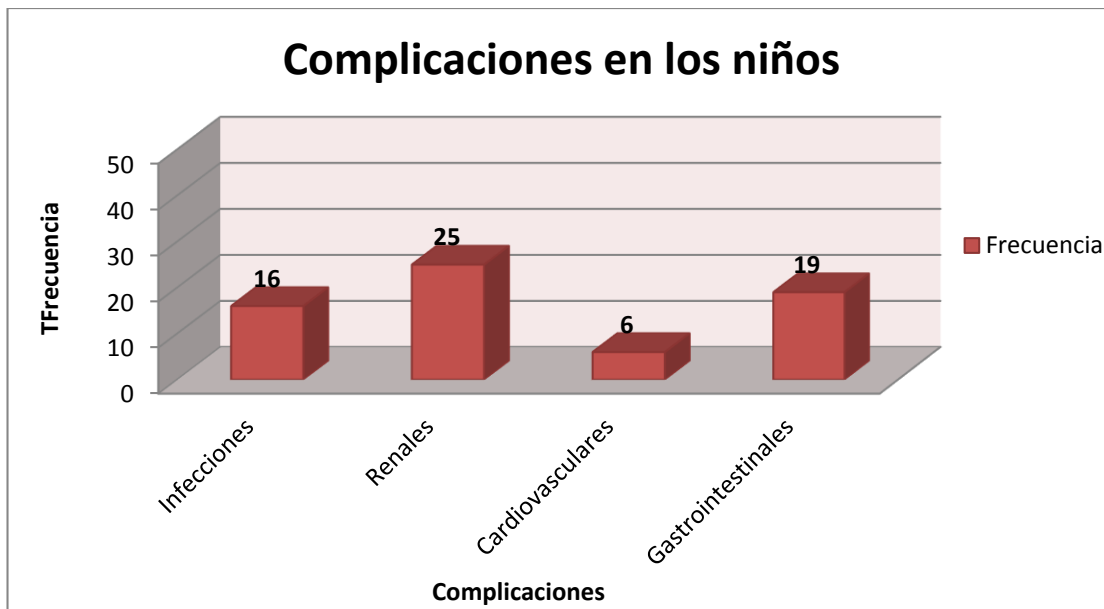
Fuente: Tablas N°4.

El Asma, y Diabetes Mellitus, se presentó en mayor porcentaje, sin embargo son pocos pacientes los que presentan antecedentes patológicos y de estos no se encontró ni se demostró alguna asociación significativa con la mayoría de las manifestaciones clínicas descritas por los pacientes que padecen Lupus.



Gráfico N°5 Complicaciones que presentaron los niños en estudio

En el gráfico N°5 se refleja la frecuencia en la que se presentaron complicaciones en los niños con LES durante el período de estudio. Como se observa las complicaciones más frecuentes son las renales presentes en 25 de los niños, a estas la siguen las gastrointestinales con 19 casos, infecciones 16 casos y cardiovasculares en 6 casos.



Fuente: Tablas N°5.

Como podemos observar en el Gráfico N°5 las complicaciones más encontradas fueron las renales, esto se debe a que la enfermedad renal es una de las más frecuentes en los pacientes con LES, otras complicaciones como las gastrointestinales e infecciones son manifestaciones clínicas que se presentan en menor proporción en pacientes con dicha enfermedad, también pueden deberse a efectos secundarios del tratamiento como lo refiere Marcano M, (2004). Estudios como el de Estrada V, y Flores D,(2010) en el Hospital Roberto Calderón G. han tenido porcentajes similares.

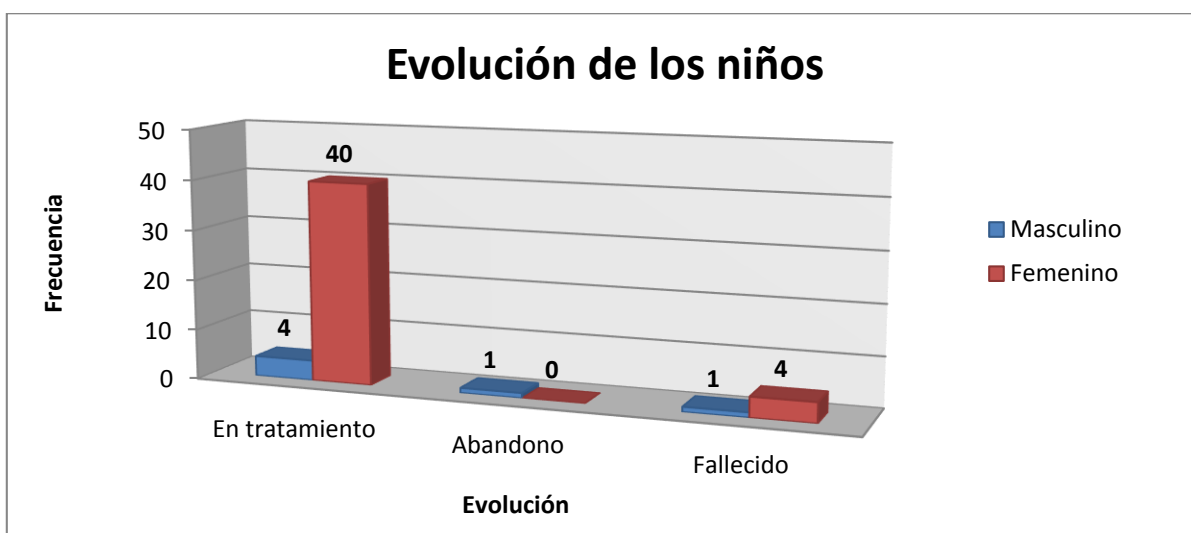
Es meritorio que el proceso de tratamiento y prevención de complicaciones se establezca a lo inmediato del diagnóstico y mantener un monitoreo de la evolución de estos ya que como observamos la mayoría de los pacientes presentaron



alguna complicación, debido a esto la terapia debe adecuarse individualmente a la actividad de la enfermedad y a la gravedad y extensión del compromiso orgánico.

Gráfico N°6 Evolución de los niños en estudio.

Los datos del graficoN°6 reflejan la evolución que tuvieron los niños con LES durante el período de estudio. Esta refleja el porcentaje de Mortalidad de los niños estudiados, que a como podemos observar es un total de 5 pacientes (10%), también se muestra que 1 paciente (2%) firmó abandono.



Fuente: Tabla N°6.

Como ha sido demostrado anteriormente de los años 1995 a 2004, la tasa de supervivencia a los 5 años ha aumentado del 50 al 90 % en pacientes con LES pediátrico Jiménez S, y Cervera R, (2008). Durante la última década, la expectativa de vida de las personas con Lupus ha mejorado notablemente, la mayoría de las personas afectadas de Lupus lo presenta en forma leve y su curso es benigno. La supervivencia de los pacientes que padecen lupus sistémico se considera del 90% pasados los 20 años del diagnóstico a como lo expresa Lijarcio A, (2016) en la Revista ConSalud.



Gráfico N°7 Manifestaciones clínicas más frecuentes presentadas en los niños en estudio.

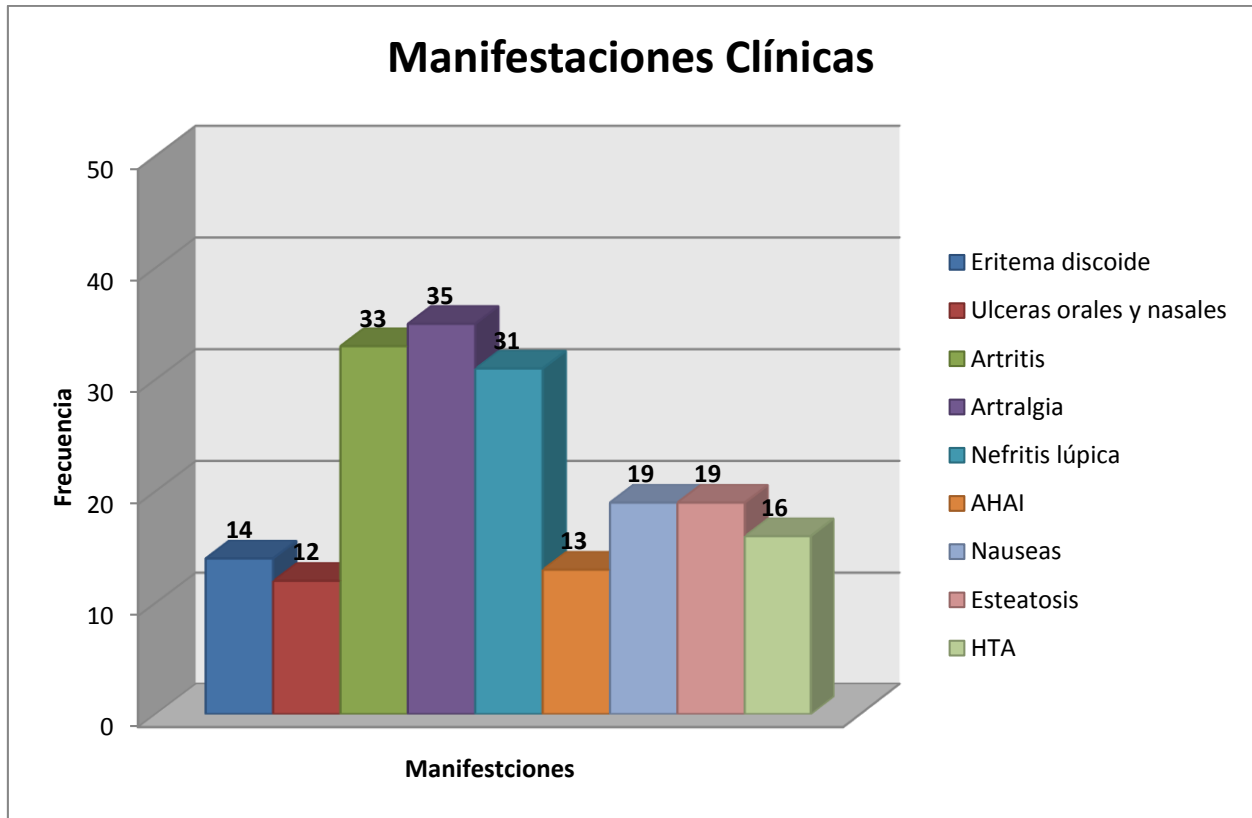
En el gráfico N°7 se muestra la frecuencia en que se presentaron las manifestaciones clínicas en los niños en estudio. Las manifestaciones más comunes son las musculoesqueléticas, 35 de los niños (70%) presentó artralgia, 33 niños (66%) artritis y 17 niños (34%) debilidad muscular, a estas manifestaciones les sigue el compromiso renal donde en 31 niños (62%) se encontró nefritis lúpica y en 9 (18%) de ellos insuficiencia renal.

Las manifestaciones inespecíficas cutáneas, que son las más características de esta enfermedad, se presentaron en la siguiente frecuencia: el eritema discoide en 14 niños (28%), las úlceras orales en 12 niños (24%), fenómeno de Raynaud y, fotosensibilidad en 11 niños (22%) respectivamente, eritema malar en 9 niños (18%) y alopecia en 5 niños (10%). Otras manifestaciones encontradas en los niños son las complicaciones gastrointestinales, presente en 19 de los niños (38%) náuseas, y también las complicaciones hepáticas, presente en 19 niños (38%) esteatosis hepática, y 9 (18%) de ellos con hepatomegalia.

El compromiso hematológico presentó la siguiente frecuencia: Anemia hemolítica autoinmune en 13 niños (26%), leucopenia en 12 niños (24%), plaquetopenia en 9 niños (18%) y en menor porcentaje la linfopenia en 8 (16%) de ellos.

En menor proporción se encontraron complicaciones vasculares presentando 5 de los niños (10%) vasculitis y las complicaciones cardíacas siendo la más frecuente de estas la miocarditis en 5 niños (10%). También se encontraron otras como Hipertensión arterial (HTA) con 16 casos (32%), la serositis 10 casos (20%) y diarrea sin deshidratación 9 casos (18%).





Fuente: Tablas N°7.

Los resultados obtenidos son similares a otros encontrados en estudios como el de Estrada V, y Flores D, (2010) en el Hospital Roberto Calderón G. o el de Selva G, (2013) en el Hospital Bertha Calderon Roque.

Se observó además que de acuerdo a un adecuado tratamiento y monitoreo de la enfermedad, se evitó un aumento considerable en pacientes con afectaciones multiorgánicas, cabe mencionar que hubo disminución de los casos con HTA, esto se debe a que esta se presenta en las primeras 6 semanas en pacientes con nefropatías a como lo refiere Rodríguez J, (1998) en su estudio de Nefropatías Glomerulares.



Gráfico N°8 Alteraciones en pruebas de monitoreo realizadas a los niños en estudio.

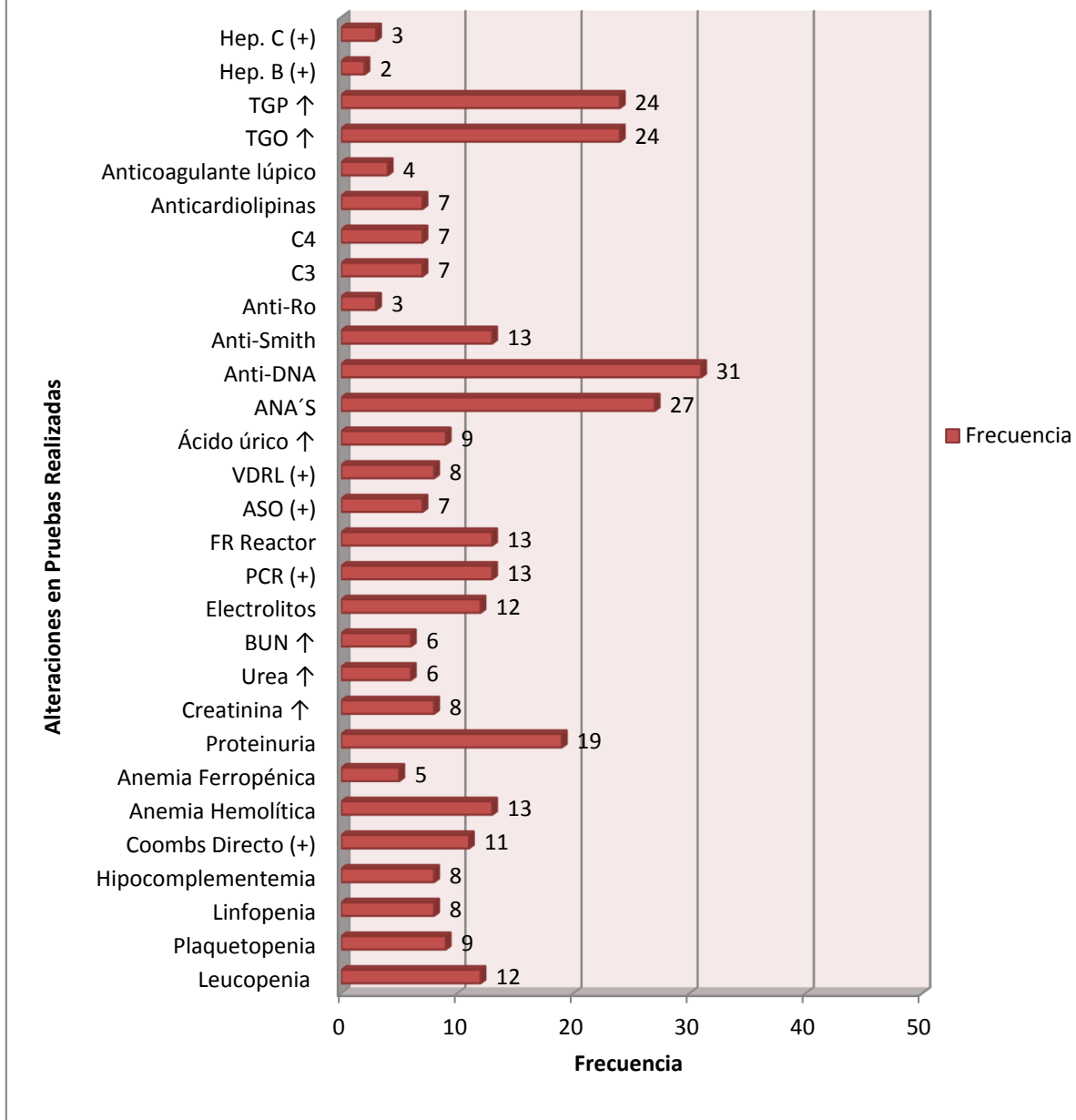
El gráfico N°8 muestra las alteraciones en los análisis de laboratorio que se le realizaron a los niños para el monitoreo de Lupus Eritematoso Sistémico durante el período de estudio. Como se observa en los análisis hematológicos las alteraciones más frecuentes fueron: la anemia hemolítica presente en 13 niños (26%), seguido Leucopenia en 12 niños (24%) y Coombs Directo en 11 niños (22%). De los análisis Urológico la alteración más hallada fue la Proteinuria en 19 niños (38%).

Las Pruebas Reumáticas alteradas más frecuentes fueron: PCR positivo y Factor Reumatoide Reactor, presentados en 13 niños (26%) cada uno.

Un mayor porcentaje de niños presentó pruebas inmunológicas alteradas, las más frecuentes fueron: Anti-DNA en 31 niños (62%) y ANA'S en 27 niños (54%), Otras pruebas que se presentaron alteradas en un porcentaje alto fueron las transaminasas, elevadas en 24 niños (48%).



Alteraciones en Pruebas Realizadas



Fuente: Tabla N°8

Como se conoce las pruebas pueden dividirse en específicas del lupus, como el test anti-ADN una prueba inmunológica y las que reflejan cambios más generales de la enfermedad como el recuento sanguíneo prueba hemática.

Estos análisis realizados depende en gran parte del tipo de enfermedad que tenga el paciente, aunque ha sido una práctica durante muchos años, cuando se remite



un nuevo paciente con lupus, debe ampliarse la investigación haciendo todas las pruebas sanguíneas posibles en la muestra inicial, así como solicitar un “protocolo” rutinario de investigación. De esta manera, se puede hacer al principio una valoración razonablemente exacta del alcance de la enfermedad y mejorar el tratamiento y calidad de vida de los pacientes.

Es posible que las pruebas que se encontraron alteradas en mayor porcentaje, tales como: el Anti-DNA, ANA'S, las Transaminasas, Proteinuria, se deba a que son análisis que se envían a la mayoría de estos pacientes, son pruebas frecuentes para monitorear la actividad de la enfermedad, a diferencia de otras que se encuentran en menor proporción, enviadas para el seguimiento de manifestaciones menos frecuentes.

Cabe mencionar que por la amplia cantidad de manifestaciones clínicas que presenta el LES, estas pruebas deben acompañarse de otras pruebas como: Bioquímica con función renal, Electrolitos, Orina elemental, con sedimento y cuantificación del cociente Creatinina, valorar cada seis meses la realización de orina de 24 horas. Anticuerpos: anti-Sm, anti-Ro (SSA), anticardiolipina IgG-IgM y anticoagulante lúpico, serología VHB y VHC, previendo vacunaciones y medicación inmunosupresora posterior. Se debería hacer a mayoría de pacientes Inmunoglobulinas y niveles de complemento: C3, C4.

Además otras pruebas complementarias según órganos afectados como: la presión arterial, Ecocardiograma basal para valoración de afección valvular y cálculo de la presión arterial, Pruebas de función respiratoria que incluyan difusión del monóxido de carbono si hay sospecha de afección pulmonar; en caso de alteración, Biopsia renal si se sospecha glomerulonefritis lúpica, Biopsia cutánea en caso de lesión dudosa, Electroneurograma o electromiograma cuando se sospeche afectación de sistema nervioso periférico o muscular, Determinación de vitamina D y densitometría ósea entre otras a como esto lo refiere T. Pedraz, y Penalva P, (2008).



Gráfico N°9 Fármacos administrados a los niños en estudio según su familia.

Como podemos observar en el gráfico N°9 se presentan todos los fármacos administrados a los niños con LES durante período en estudio. En ella se muestra según la familia de fármacos los Glucocorticoides y los AINES se administró a los 50 niños (100%), siguiendo los Inmunosupresores a 40 niños (80%) y finalmente los antipalúdicos a 22 niños (44%).

Los glucocorticoides administrados fueron: la Prednisona a 36 pacientes (72%), la Metilprednisona a 18 pacientes (36%) y la Prednisolona a 8 pacientes (16%). Cabe mencionar que a 2 pacientes (4%) se les retiró el tratamiento con glucocorticoide por reacciones adversas.

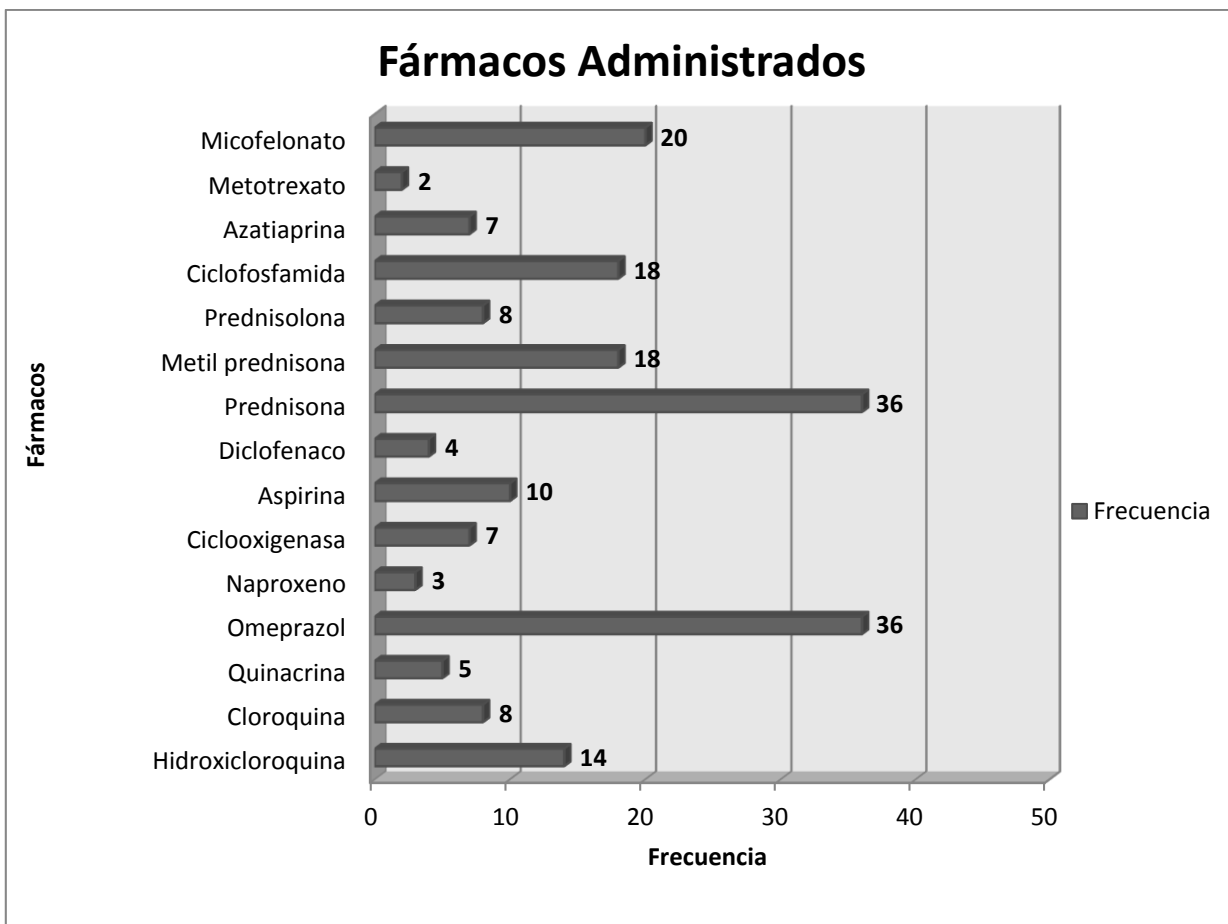
Por su parte los AINEs administrados fueron: el omeprazol a 36 niños (72%), seguido de la Aspirina a 10 niños (20%), en menores porcentajes también se encontraron: la Ciclooxygenasa, Diclofenaco y Naproxeno, utilizados en 7(14%), 4 (8%) y 3 niños (6%) respectivamente.

Los inmunosupresores más usados fueron: el Micofelonato enviado a 20 niños (40%) y la Ciclofosfamida a 18 niños (36%), encontrándose en menores casos la Azatiaprina y el Metotrexato en 7(14%) y 2 niños (4%) respectivamente.

La familia de fármacos menos administrados fueron los Antipalúdicos de estos se encontraron: la Hidroxicloroquina, Cloroquina y Quinacrina utilizadas en 14(28%), 8 (16%) y 5 niños (10%) respectivamente.

En dependencia de las manifestaciones cónicas se encontraron otros tratamientos utilizados siendo el más común el calcio administrado a 24 niños (48%) en estudio.





Fuente: Tabla N°9

Como se ha demostrado el uso de corticoides ha sido durante años la base del tratamiento del LES. Son medicamentos con potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, en nuestro estudio al igual que en otros se muestra que actualmente los glucocorticoides continúan siendo el tratamiento más importante y efectivo para los brotes agudos de la enfermedad, y además ha demostrado una reducción en la mortalidad asociada a su uso esto es referido además por Gómez D, Palallo N, y Carrera B, (2012), sin embargo su elevado uso a largo plazo resultan muy tóxicos.

Hay alternativa de otros fármacos como los AINES que se utilizan generalmente para el tratamiento de la artritis, problemas musculoesqueléticos, fiebre, y serositis en los pacientes con LES con o sin bajas dosis de corticoides o drogas antimaláricas.



Otra alternativa son los Inmunosupresores, estos fármacos actúan más lentamente que los corticoesteroides, por esta razón no son útiles en períodos agudos de la enfermedad e inicialmente deben administrarse con prednisona esto es referido por Giménez S, (2012).

Otros fármacos que se utilizan son los antimaláricos, clásicamente han sido fármacos utilizados para tratar el paludismo o malaria. No obstante, algunos de estos se usan frecuentemente en el tratamiento de algunas enfermedades reumáticas como las artritis reumátide, Lupus eritematoso sistémico, reumatismo palindrómico, Síndrome de Sjögren, artritis psoriásica, sarcoidosis o la osteoartrosis estos son utilizados en manifestaciones menores tales como astenia, artritis, pleuritis y eritema a como lo refiere Pallarés (2016).

Estas otras opciones de fármacos son administrados debido a una respuesta insuficiente de los corticoides o son tomados como tratamiento primario y al no tener respuesta suficiente se administra los corticoides, por lo general se ha requerido de uso conjunto de estos fármacos para contrarrestar las diversas manifestaciones que presentan los pacientes con Lupus, nuestros resultados obtenidos son similares a los encontrados por Estrada V, y Flores D,(2010) en un estudio en el Hospital Roberto Calderón G.



X. Conclusiones.

1. El rango de edad más afectado en los niños involucrados en el estudio fue entre 9 a 12 años con un 40%. Siendo el sexo femenino el más susceptible a padecer Lupus Eritematoso sistémico con 88% y el 52% provenía de la III región "Managua", debido a más fácil acceso.
2. Según los criterios de la ACR 1997, con los cuales se estableció el diagnóstico de LES, se evidenció que efectivamente existen diferentes alteraciones en el organismo, encontrándose: Alteraciones Inmunológicas en el 68%, Artritis 66%, Enfermedad Renal 62% y Anticuerpos Antinucleares en un 50% fueron los que se presentaron en mayor porcentaje, siendo estos los criterios más encontrados e investigados para realizar el diagnóstico de pacientes con Lupus.
3. El índice de mortalidad encontrado en nuestro estudio fue del 10% demostrándose al igual que en otros estudios realizados, que la tasa de supervivencia de los pacientes con LES ha ido mejorando, esto se debe a un diagnóstico más precoz de la enfermedad, un debido monitoreo de esta, y el seguimiento del tratamiento farmacológico.
4. Las manifestaciones clínicas más comunes encontrada en los niños fueron: Artralgia presentada en el 70% de los niños, Artritis en el 66% y Nefritis lúpica en el 62%, siendo estas manifestaciones las más comunes que padecen los pacientes con Lupus.
5. Los análisis de laboratorio que se presentaron en mayor porcentaje alterados fueron: el Anti-DNA en el 62% de los niños, ANA'S en el 54% de los niños, las Transaminasas en el 48% de los niños, y Proteinuria en el 38% de los niños.
6. La terapia con AINES y Corticoides se envió al 100% los pacientes, pero se presenta también uso de inmunosupresores y antipalúdicos, sin embargo se refleja la falta de éxito del tratamiento individual debido a las diferentes manifestaciones clínicas que provoca la enfermedad.



XI. Recomendaciones.

A la Universidad, en especial al departamento de Bioanálisis Clínico a dar seguimiento o realizar más estudios sobre esta enfermedad, ya que existen pocos estudios en el país.

Al hospital, apoyar más estudios como éste en sus pacientes, para así reconocer el comportamiento y evolución de la enfermedad.

Al MINSA, establecer un sistema de educación hacia la población para que se dé a conocer más de ésta y otras patologías importantes, para que ante posibles primeros síntomas, pueda darse una detección precoz y tratarse antes de causar daños significativos.

Mejorar el sistema de registros de pacientes con LES en el país, ya que no existe un número exacto de personas que presentan esta patología.



XII. Bibliografía

1. Abraham S, Bengung S, y Isenberg S, (2004). *Manifestaciones Hepáticas de las enfermedades reumáticas autoinmune.*
2. Álvarez P, González S, y Hernández I, (2000). *Compromiso cardiovascular en niños con LES.* Revista Chilena Pediátrica; 71: 328-34.
3. Autor anónimo, (2015). *Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico.* Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud.
4. Baldizón Quintana C, (2000). *Fármacos utilizados en el tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico en el hospital escuela Oscar Danilo Rosales Arguello en el periodo comprendido de Enero 1990 a Diciembre 2000.* Universidad Autónoma de Nicaragua, León.
5. Baltodano C, (2001). *Manifestaciones pulmonares en pacientes con lupus eritematoso.* HERCG.
6. Belmonte M, Castellano J, Román J, y Rosas J, (2013). *Enfermedades Reumáticas actualización SVR, Valencia, 2013.* IBAÑEZ & PLAZA ASOCIADOS S.L.
7. Bethencourt Baute J, (2014). *Lupus eritematoso sistémico. Protoc diagn ter pediatr.* 2014; 1:71-7
8. Cárdenas Ramírez S, (2006). *Factores de riesgo asociado a Lupus Eritematoso Sistémico, en pacientes procedentes de la ciudad de León, que asisten a FLESNIC en el periodo comprendido de Marzo a Octubre del 2006.* Universidad Autónoma de Nicaragua, León.
9. Caggiani M, (2015). *Lupus eritematoso sistémico en niños y adolescentes.* Arch. Pediatr. Urug. vol.86 no.4 Montevideo recuperado en diciembre del 2015 de Scielo Uruguay. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492015000400003



10. Caggiani M, y Gazzara G, (2003). *Lupus eritematoso sistémico en niños y adolescentes. Características clínicas, inmunológicas y evolutivas. Análisis y consideraciones terapéuticas.* Arch Pediatr Urug 2003; 74(4): 237-244.
11. Cervera R, Abarca M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, et al. (2006). *Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project".* Autoimmun Rev; 5: 180-186.
12. Criterios Revisados ACR-LUPUS <http://www.felupus.org/diagnostico-acr.php>
13. Cueto D, (2011). *Guía de práctica clínica de Lupus eritematoso sistémico,* Gerencia Central de prestaciones de salud, febrero 2011, N° 120 - Lima 11 – Perú.
14. Delgado N, Missoni M, y Balbarrey Z, (2003). *Nefritis lúpica. Medicina infantil vol7.* Montevideo, Uruguay; 7: 272-8.
15. Elbirt D, Sthoeger D, y Asher I, (2011). *Manejo de Lupus eritematoso sistémico.*
16. Estrada V, y Dilia F, (2010). *Comportamiento de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes atendidos en el servicio de Medicina Interna en el Hospital de Referencia Nacional Roberto Calderón G. en el período de Enero 2007 a Enero 2010.* Universidad Autónoma de Nicaragua, Managua.
17. Figueroa I, López F, Calvo J, Galindo M, Loza E, García M, y Pego J, (2014). *Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología,* Reumatol Clin 2014;10:17-24 - Vol. 10 recuperado el 13 de abril del 2013 de <http://www.reumatologiaclinica.org/es/registro-nacional-pacientes-con-lupus/articulo/S1699258X13001071/>
18. García T, Villegas M, y González F, (2012). *Manifestaciones hematológicas en el Lupus eritematoso sistémico.* Medicina Interna Madrid. Vol. 19, N°10



19. Gil C, (2014). *Lupus eritematoso sistémico*, Redacción Onmeda.
20. Giménez, (2012). *Tratamiento del Lupus eritematoso sistémico*.
21. Girona M, s.f. *Centro nacional de medicina avanzada-servicio de reumatología*, recuperado de http://www.institutferran.org/documentos/les_infantil_juvenil.pdf
22. Gómez Puerta J, y Cervera R, (2008). *Lupus eritematoso sistémico*. 14: 211-223. Médica Colombiana S.A., 21 de abril 2008.
23. Gómez P, Palallo N, Carrera B y Catalán A, (2012). *Tratamiento de Lupus eritematoso sistémico. Vol. 23 N°5*.
24. Hidalgo D, y Ortega Arteaga D. (2007). *Determinación de la proporción de pacientes con criterios ACR de LES, en una población con sospecha de colagenosis del Hospital Universitario de la Samaritana durante el 1 de julio del 2006 al 31 de Diciembre del 2007*.
25. Iglesias Gamarra A, (2003). *Los primeros pasos en la Historia del lupus*. pp3-88 Panamericana; Bogotá.
26. Jiménez Penado E y Hernández S, (2007). *Factores de riesgos asociados a padecer lupus eritematoso sistémico en los pacientes atendidos en el departamento de medicina interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, en el departamento de León en el periodo comprendido 2000- 2005*. (Tesis para optar al título de médico general) Universidad Autónoma de Nicaragua, León.
27. Jiménez S, Cervera R y Font J, (2008). *The epidemiology of systemic lupus erythematosus*. Clin Rev Allergy Immunol, 25 pp.3-12 recuperado de <http://dx.doi.org/10.1385/CRIAI:25:1:3>
28. Laporte J y Tognoni G, (2013). *Principios de Epidemiología del Medicamento. 4a ed*. Barcelona, España. Ediciones Científicas y Técnicas, pp.271, pág.: 14-19,117-126, 154, 171, 200,249.



29. Lijarcio A, (2016). *La supervivencia de los pacientes con lupus sistémico*. Revista ConSalud. Madrid recuperado el 10 mayo del 2016 de <http://consalud.es/pacientes/la-supervivencia-de-los-pacientes-con-lupus-sistemico-es-del-90-26592>.
30. Lous F, (2014). El Nuevo Diario. *Conviviendo con lupus*, recuperado el 14 de octubre de 2014 de <http://www.elnuevodiario.com.ni/nacionales/332238-conviviendo-lupus/>
31. Marcano M, (2004). *Factores Asociados con la respuesta inmunológica en el Lupus cutáneo*, Instituto de Biomedicina Escuela de medicina, Universidad Central de Venezuela.
32. Olmos F, Suarez L, y Velásquez C, (2014). *Lupus Eritematoso Sistémico en la Edad Pediátrica*. Hospital Infantil Estado Sonora. Hermosillo.
33. Pallarés, (2016). *Los Antimaláricos como tratamiento de Lupus eritematoso sistémico*.
34. Paz E. y Ferrandiz M, (1997). *Lupus Eritematoso Sistémico en el Instituto de Salud del Niño*. Revista Peruana de Reumatología: Volumen 3 Nº 2, LIMA-PERU recuperado de http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/reuma/v03_n2/lupuser.htm
35. Pedraz Penalva P, Bernabeu González P, y Vela Casasempere. *Lupus Eritematoso Sistémico- Sección de Reumatología*. Hospital General Universitario San Juan de Alicante. <http://www.svreumatologia.com/wp-content/uploads/2008/04/Cap-6-Lupus-eritematoso-sistemico.pdf>
36. Picón Duarte G, (2009). La Prensa. *María José: la niña que quiere volar* recuperado el 10 de noviembre del 2009 de <http://www.laprensa.com.ni/2009/11/10/suplemento/nosotras/721903-159>
37. Rahman R, Bibiloni N, Drut R, y Spizzirri F, (1993). *Lupus eritematoso sistémico: Mortalidad y complicaciones en 37 pacientes pediátricos*.



Archivos Argentinos Pediatría. ARCH.ARG. PEDIATA 1993;91:1
recuperado de
http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/1993/1993_91_1.pdf

38. Rodríguez Sandino J, (1998). *Nefropatía Glomerulares en Hernández Pediatría*, Edición Díaz de Sarilo.
39. Santis C, (2010). Revista nicatierrad. *Lupus sigue matando a mujeres*, recuperado el 02 del 08 del 2010 de <http://nicatierrad.blogia.com/2010/080201-lupus-sigue-matando-mujeres.php>
40. Sastre J, Tintoré M,y Montalbán X, (2002). *Manifestaciones neuropsiquiátricas en Lupus eritematoso sistémico*. 2ª ed. pp 169-192.
41. Sciascia S, Bertolaccini M, et al. (2013). *Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Overview on classification criteria*. Autoimmunity Reviews 426–429.
42. Selva Gómez I, (2013). *Evolución Clínica de Lupus Eritematoso Sistémico en embarazadas y puérperas atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque Enero-Diciembre 2013*. Universidad Autónoma de Nicaragua, Managua.
43. Sontheimer RD, (2006). *Systemic lupus erythematosus of the skin*. In: *Lahita RG, ed. Systemic lupus erythematosus*. San Diego: Academic Press, 2da 2006; 631-656.
44. Suárez Gestal M, (2010). *Factores genéticos asociados con predisposición a Lupus Eritematoso Sistémico* (Tesis Doctoral) Universidad de Santiago de Compostela.



ANEXOS



Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.

Instrumento de recolección de la información.

Comportamiento de Lupus Eritematoso Sistemico en pacientes atendidos en el área de Reumatología del Hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" en el período 2014-2015.

La Presente ficha será llenada con datos del expediente clínico de cada paciente.

Expediente: _____

No. de Ficha: _____

Fechas de Ingreso: _____

Datos Generales:		
Edad: _____	Sexo: _____	
Procedencia: _____		
Antecedentes Patológicos Personales:		
DM: _____	Cáncer: _____	Otros: _____
TB: _____	Cardiopatía: _____	
Nefropatías: _____	Asma: _____	Colagenopatías: _____
Tipo de Manifestaciones Clínicas		
Inespecíficas Cutáneas	Si	No
Erupción Malar		
Alopecia		
Erupción discoide		
Livedo Reticular		
Fenómeno de Raynaud		
Fotosensibilidad		
Úlceras orales y nasales		
Afectaciones Musculoesqueléticas		
Artritis		
Fiebre		

Artralgia		
Debilidad Muscular		
Compromiso Renal		
Nefritis Lúpica		
Insuficiencia Renal		
Compromiso neurológico		
Neuropatía lúpica		
Psicosis		
Alteraciones de movimiento o corea		
Gastrointestinal		
Náuseas		
Hiperbilirrubinemia		
Vómito		
Prueba de laboratorio		
Anticuerpos Antinucleares		
Anti DNA		
EGO		
Proteinuria		
↑ BUN		
Electrolitos		
↑ Creatinina		
Biometría Hemática Completa		
Anemia Ferropénica		
Anemia Hemolítica.		
Plaquetopenia < 100,000		
Leucopenia < 4,000		
Linfopenia		
Hipocomplementemia		
Coombs Directo Positivo		
↑ TGO/TGP		
Virus Hepatitis B		
Virus Hepatitis C		
FR		

PCR		
ASO		
Ácido úrico		
VDRL		
Anti-Sm		
Anti-Ro		
C3/C4		
Anticardiolipinas		
Anticoagulante Lúpico		
Serositis (Pleural o Pericardico)		
Otras		
Complicaciones del Paciente		
Infecciones		
Renales		
Cardiovasculares		
Gastrointestinales		
Tratamiento del Paciente con L.E.S.		
Corticoides		
AINE'S		
Inmunosupresores		
Antimalarico		
Otros		
Situación del paciente L.E.S.		
En tratamiento		
Abandono		
Fallecido		

Tabla N°1

Frecuencia según edad y sexo de niños con LES atendidos en el área de reumatología del hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" de Enero 2014 a Diciembre 2015.

Edad	Masculino	% Masculino	Femenino	% Femenino	Total Pacientes	Porcentaje Total
1-4 años	1	2%	1	2%	2	4%
5-8 años	1	2%	8	16%	9	18%
9-12 años	2	4%	18	36%	20	40%
13-16 años	2	4%	15	30%	17	34%
17-20 años	0	0%	2	4%	2	4%
Total	6	0%	44	88%	50	100%

Fuente: Fichas.

Tabla N°2

Frecuencia según Procedencia de niños con LES atendidos en el área de reumatología del hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" de Enero 2014 a Diciembre 2015.

Regiones de Nicaragua	N° Masculino	N° Femenino	N° Total	Porcentaje Total
Región I "Las Segovias"	0	5	5	10%
Región II "Occidental"	0	1	1	2%
Región III "Managua"	5	21	26	52%
Región IV "Sur"	0	8	8	16%
Región V "Central"	0	1	1	2%
Región VI "Norte"	1	7	8	16%
Región VII "Autónoma Atlántico Norte"	0	1	1	2%
Región VIII "Autónoma Atlántico Sur"	0	0	0	0%
Región IX "Rio san Juan"	0	0	0	0%
Total	6	44	50	100%

Fuente: Fichas.

Tabla N°3

Frecuencia de criterios diagnósticos según ala ACR en los niños con LES atendidos en el área de reumatología del hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" de Enero 2014 a Diciembre 2015.

Criterios Diagnósticos	Frecuencia	Porcentaje
Eritema malar	9	18%
Eritema discoide	14	28%
Fotosensibilidad	11	22%
Ulceras Orales	12	24%
Artritis	33	66%
Serositis	10	20%
Enfermedad Renal	31	62%
Alteraciones neurológicas	6	12%
Alteraciones hematológicas	16	32%
Alteraciones inmunológicas	34	68%
Ac. Antinucleares	25	50%

Fuente: Fichas.

Tabla N°4

Frecuencia Antecedentes patológicos encontrados en los niños con LES atendidos en el área de reumatología del hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" de Enero 2014 a Diciembre 2015.

Antecedentes Patológicos	Hombres	Mujeres	Total	Porcentaje total
Diabetes Mellitus	1	1	2	4%
Tuberculosis	0	1	1	2%
Nefropatías	0	0	0	0%
Cáncer	0	0	0	0%
Cardiopatías	0	1	1	2%
Asma	0	2	2	4%
Colagenopatía	0	1	1	2%
Otros	0	0	0	0%
Total	1	8	9	14%

Fuente: Fichas.

Tabla N°5

Complicaciones presentadas en los niños con LES atendidos en el área de reumatología del hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" de Enero 2014 a Diciembre 2015.

Complicaciones del paciente	Frecuencia	Porcentaje
Infecciones	16	32%
Renales	25	50%
Cardiovasculares	6	12%
Gastrointestinales	19	38%

Fuente: Fichas.

Tabla N°6

Evolución de los niños con LES atendidos en el área de reumatología del hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" de Enero 2014 a Diciembre 2015.

Evolución del Paciente	Masculino	Femenino	Total	Porcentaje Total
En tratamiento	4	40	44	88%
Abandono	1	0	1	2%
Fallecido	1	4	1	10%
Total	6	44	50	100%

Fuente: Fichas.

Tabla N°7

Manifestaciones Clínicas presentadas en los niños con LES atendidos en el área de reumatología del hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" de Enero 2014 a Diciembre 2015.

Manifestaciones Clínicas más frecuentes	Frecuencia	Porcentaje
Inespecíficas cutáneas		
Eritema malar	9	18%
Eritema discoide	14	28%
Alopecia	5	10%
Fenómeno de raynaud	11	22%
Fotosensibilidad	11	22%
Ulceras orales y nasales	12	24%

Afectaciones musculoesqueléticas		
Artritis	33	66%
Artralgia	35	70%
Debilidad muscular	17	34%
Compromiso renal		
Nefritis lúpica	31	62%
Insuficiencia Renal	9	18%
Compromiso neurológico		
Neuropatía lúpica	6	12%
Psicosis	3	6%
Compromiso hematológico		
AHAI	13	26%
Anemia ferropénica	5	10%
Trombocitopenia	9	18%
Leucopenia	12	24%
Complicaciones gastrointestinales		
Nauseas	19	38%
Vómito	4	8%
Regurgitación gastroesofágico	3	6%
Diarrea sin Deshidratación	9	18%
Complicaciones hepáticas		
Esteatosis	19	38%
Hepatomegalia	9	18%
Hepatitis	4	8%
Complicaciones vasculares		
Vasculitis	5	10%
Complicaciones Cardíacas		
Miocardia	5	10%
Taquicardia	2	4%
Cardiomegalia	2	4%
Otros		
Hipertensión Arterial	16	32%
Serositis	10	20%

Infección en vías urinarias	5	10%
Candidiasis oral	5	10%
Micosis	4	8%
Neumonía	4	8%
Faringitis	7	14%

Fuente: Fichas.

Tabla N°8

Alteraciones en pruebas de monitoreo realizadas a los niños con LES atendidos en el área de reumatología del hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" de Enero 2014 a Diciembre 2015.

Alteraciones en Pruebas Realizadas	Frecuencia	Porcentaje
Alteraciones en Pruebas Hematológicas		
Leucopenia	12	24%
Plaquetopenia	9	18%
Linfopenia	8	16%
Hipocomplementemia	8	16%
Coombs Directo (+)	11	22%
Anemia Hemolítica	13	26%
Anemia Ferropénica	5	10%
Alteraciones en Pruebas Urológicas		
Proteinuria	19	38%
Creatinina ↑	8	16%
Urea ↑	6	12%
BUN ↑	6	12%
Electrolitos	12	24%
Alteraciones en Pruebas Reumáticas		
PCR (+)	13	26%
FR Reactor	13	26%
ASO (+)	7	14%
VDRL (+)	8	16%
Ácido úrico ↑	9	18%
Alteraciones en Pruebas Inmunológicas		
ANA'S ↑	27	34%
Anti-DNA ↑	31	62%
Anti-Smith ↑	13	26%
Anti-Ro ↑	3	6%
C3 ↑	7	14%
C4 ↑	7	14%

Alteraciones en Pruebas Cardíacas		
Anticardiolipina ↑	7	14%
Anticoagulante lúpico ↑	4	8%
Alteraciones en Pruebas Hepáticas		
TGO ↑	24	48%
TGP ↑	24	48%
Hep. B (+)	2	4%
Hep. C (+)	3	6%

Fuente: Fichas.

Tabla N°9

Fármacos administrados a los niños con LES atendidos en el área de reumatología del hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" de Enero 2014 a Diciembre 2015.

Fármacos Administrados	Frecuencia	Porcentaje
Antipalúdicos	22	44%
Cloroquina	8	16%
Hidroxicloroquina	14	28%
Quinacrina	5	10%
AINES	50	100%
Omeprazol	36	72%
Naproxeno	3	6%
Ciclooxigenasa	7	14%
Aspirina	10	20%
Diclofenaco	4	8%
Glucocorticoides	50	100%
Prednisona	36	72%
Metil prednisona	18	36%
Prednisolona	8	16%
Inmunosupresores	40	80%
Ciclofosfamida	18	36%
Azatiaprina	7	14%
Metotrexato	2	4%
Micofelonato	20	40%
Otros	50	100%

Nifedipina	12	24%
Calcio	24	48%
Vit D	9	18%
Eritropoyetina	4	8%
Metronidazol	4	8%
Ciprofloxacina	7	14%
Enalapril	12	24%
Furosemida	2	4%
Hierro	13	26%
Ceftriaxona	15	30%
Ranitidina	11	22%
Vancomicina	7	14%
Ac Fólico	9	18%

Fuente: Fichas.