

Facultad de Medicina



**Trabajo de Graduación Previo a la Obtención de
Título de Médico**

**Lupus Eritematoso Sistémico: Manifestaciones
Clínicas y Criterios de Laboratorio**

Autores:

Christian Daniel Mora Ortega

Verónica Cristina Sempértegui Díaz

Cuenca, Octubre de 2016

Lupus Eritematoso Sistémico: Manifestaciones Clínicas y Criterios de Laboratorio

Mora Christian¹, Sempértegui Veronica², Ochoa María del Carmen³, Martínez Fray⁴.

1. Facultad de Medicina - Universidad del Azuay.

Email: christian_daniel92@hotmail.com – Teléfono: +593987459267

2. Facultad de Medicina - Universidad del Azuay.

Email: mushmo-13@hotmail.com – Teléfono: +593984441281

3. Clínica – Hospital Santa Inés, Facultad de Medicina - Universidad del Azuay.

4. Director de Escuela de Facultad de Medicina - Universidad del Azuay.

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de compromiso multisistémico que cuenta con 11 criterios para su clasificación y diagnóstico, necesitando 4 para su detección, por lo que cada individuo puede debutar con características diferentes brindando un mosaico muy variado de posibilidades. **Objetivos:** Determinar la frecuencia de los criterios de clasificación de LES: signos síntomas y criterios de laboratorio en la población que acude para su control al hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) “José Carrasco Arteaga” (HJCA). **Método:** Se realizó un estudio observacional el cual incluyó a la totalidad de pacientes con diagnóstico hasta el año 2014 de LES del HJCA que cumplieran con los criterios de inclusión del presente estudio. Los datos fueron obtenidos de registros médicos tanto físicos como digitales. **Resultados:** Se trabajó con 213 fichas de pacientes, las mujeres (198 casos, 93%) se encontraron en mayor número que los hombres (15 casos, 7%). La media de edad fue de 34 (DS 14.2) años al momento del diagnóstico. Los criterios clínicos que más se cumplieron fueron alteraciones articulares (87.79%), foto sensibilidad (46.01%). Dentro de los criterios de laboratorio la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) (87.79%) se dio en la mayoría de los pacientes. El criterio de debut menos común fue la alteración a nivel de serosas (7.51%). Dentro del estudio, el 27% de los pacientes analizados presenta cierto grado de nefropatía al momento del diagnóstico. El Síndrome Antifosfolípídico (33.3%) fue la enfermedad autoinmune concomitante más comúnmente encontrada. **Conclusiones:** La artritis no erosiva y los ANA fueron los criterios más frecuentes dentro de la población, estos resultados son similares a los encontrados en otros estudios alrededor del mundo, en cambio los trastornos hematológicos fueron mayores en nuestro estudio.

Palabras claves: Lupus Eritematoso Sistémico, Criterios de diagnóstico, Nefropatía Lúpica, Cuenca, Ecuador.

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease involvement, which has 11 criteria for classification and diagnosis, needing 4 for detection; therefore, each individual can present different characteristics offering a varied mosaic of possibilities. **Objectives:** To determine the frequency of SLE classification criteria: signs, symptoms and laboratory criteria in the population treated for control at "José Carrasco Arteaga" Ecuadorian Social Security Institute Hospital (IESS). **Method:** An observational study was conducted, which included all patients diagnosed with SLE until 2014 that have met the inclusion criteria of this study, and have attended the JCA Hospital. Data were obtained from physical and digital medical records. **Results:** The sample studied included 213 patients, of whom women (198 cases, 93%) were found in greater numbers than men (15 cases, 7%). The mean age was 34 (SD 14.2) at diagnosis. The clinical criteria most met were joint disorders (87.79%), and photosensitivity (46.01%). Within the laboratory criteria, the presence of ANA (87.79%) was found in most patients. The less common debut criterion was alteration at serous level (7.51%) Within the study, 27% of patients analyzed presented some degree of kidney disease at diagnosis. Antiphospholipid syndrome (33.3%) was the most commonly found concomitant autoimmune disease. **Conclusions:** Non-erosive arthritis and ANA were the most frequent criteria within the population. These results are similar to those found in other studies around the world.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, Diagnostic Criteria, Lupus Nephropathy, Cuenca, Ecuador.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por compromiso multisistémico; causa períodos de exacerbación y remisión. El daño celular y de los tejidos es producido por autoanticuerpos y complejos inmunes circulantes(1).

La prevalencia mundial de la enfermedad es de 14.6 a 68 casos por cada 100000 habitantes (2); el Ministerio de Salud Pública del Ecuador estima que hay aproximadamente entre 40 a 200 casos de LES por cada 100000 habitantes(3). Existe una mayor predilección por sujetos del sexo femenino en razón 9:1 hasta 15:1 (4).

En 1997, el Colegio Americano de Reumatología presentó los once criterios de clasificación que sirven para el diagnóstico de la enfermedad; se necesitan 4 para realizar el diagnóstico, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95% (2). No existe una regla de cuales criterios de clasificación son los más prevalentes y dado que solo se

necesitan 4, se puede dilucidar que la forma de presentación de la enfermedad es muy variable.

En Estados Unidos, en el estudio Carolina con 265 pacientes, el criterio clínico que se presentó en mayor número de pacientes fue el de artritis (75%), seguido de rash malar (40%); El 94% de los pacientes tenía anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. Los criterios de menor presentación fueron rash discoide, pericarditis, trastornos neurológicos y trastornos hematológicos. Debido a la multiétnicidad del país, se pudo establecer diferencias entre los diversos grupos raciales: los criterios con diferencias significativas fueron rash discoide y proteinuria en afroamericanos comparados con caucásicos y latinos(5); en India, un estudio realizado en 48 pacientes, el criterio de mayor presentación fue artritis seguido de rash cutáneo; las manifestaciones menos prevalentes fueron las hematológicas, convulsiones o trastornos psicóticos y úlceras orales; los ANA fueron positivos en el 57%(6) . En Suecia, en un estudio efectuado en 174

pacientes, el criterio clínico de mayor presentación fue la artritis seguida de fotosensibilidad y alteraciones hematológicas; las manifestaciones menos prevalentes fueron convulsiones y trastorno psicótico; un cuarto de pacientes fue diagnosticado de compromiso renal durante el estudio (1981-2006). Los ANA se encontraron elevados en todos los pacientes (7).

En China, en 1082 pacientes se determinó que el criterio prevalente era el rash malar (96%), seguido de artralgia; los criterios de menor presentación fueron las alteraciones a nivel de sistema nervioso (8).

Al parecer, los criterios de clasificación varían dependiendo de la raza, el sexo, la edad y el ambiente en el que viven.

En nuestro país no existen estudios que muestren una frecuencia de los diferentes criterios diagnósticos del LES, ni su distribución de acuerdo a variables sociodemográficas y otras de interés en la evolución de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de pacientes que acudieron a consulta del HJCA en el año 2014. La información fue recopilada de las fichas físicas y de los registros digitales en el sistema médico AS400, previo a la aprobación del comité de bioética del hospital regional “José Carrasco Arteaga” (HJCA) del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), en la ciudad de Cuenca, que recibe pacientes de diferentes zonas del Ecuador, principalmente del austro. Las variables estudiadas fueron: edad del paciente, edad al momento del diagnóstico, procedencia, residencia, sexo, presencia de criterios de LES: rash malar, rash discoide, fotosensibilidad, úlceras orales o nasales, artritis no erosiva, alteraciones neurológicas, serositis, daño renal, alteraciones hematológicas, títulos de autoanticuerpos, grado de daño renal según biopsia, desarrollo de daño renal en pacientes sin nefropatía al momento de diagnóstico de LES y enfermedades autoinmunes concomitantes.

Se incluyó a los pacientes con diagnóstico confirmado de LES que acudieron a la consulta del HJCA en el año 2014.

Se excluyó a los pacientes con sospecha de LES pero que no cumplieron con 4 criterios para el diagnóstico y los que fallecieron en el transcurso del año.

La información fue recogida en un instrumento diseñado para el propósito (Anexo 1). A los pacientes se les asignó un código numérico para proteger su identidad. Los datos obtenidos fueron tabulados en SPSS V24 de IBM. Se utilizaron frecuencias para las variables cualitativas y estadística descriptiva para las variables cuantitativas

RESULTADOS

El estudio se realizó con los pacientes que acudieron a consulta del HJCA durante el 2014 siendo un total de 273; 60 fueron excluidos dado que no cumplieron con los criterios de inclusión previamente mencionados; al final se contó con 213 pacientes válidos para análisis de sus datos.

Al sexo masculino pertenecieron 15 (7%) y 198 (93%) al femenino. La media de edad fue de 34 (DS 14.2) años al momento del diagnóstico. Hasta el inicio del estudio el promedio de años de vida con la enfermedad fue de 7.37 (DS 6.7) años. La procedencia de los individuos se puede observar en tabla 1.

Tabla 1. Procedencia de 213 pacientes diagnosticados de LES en el HJCA.

Provincia	Frecuencia	Porcentaje %
Azuay	144	67.6
Loja	34	16.0
El Oro	11	5.2
Zamora	10	4.7
Cañar	6	2.8
Guayas	3	1.4
Pichincha	3	1.4
Manabí	1	0.5
Tungurahua	1	0.5
Total	213	100.0

La distribución de acuerdo al número de criterios que presentaron los pacientes al diagnóstico, se pueden observar en la tabla 2.

Tabla 2. Número de criterios de clasificación de LES al momento del diagnóstico

N° Criterios	Frecuencia	Porcentaje%
4	105	49.30
5	58	27.23
6	31	14.55
7	14	6.57
8 - 11	5	2.35
Total	213	100.00

Los criterios clínicos que más se cumplieron fueron alteraciones articulares (artritis no erosiva), fotosensibilidad y manifestaciones dérmicas como el rash malar o rash discoide. Dentro de los criterios de laboratorio la presencia de ANA se dio en la mayoría de los pacientes. El criterio de debut menos común fue la

Tabla 3. Presencia de criterios de clasificación de LES de 213 pacientes del HJCA

Criterios	Presente	Porcentaje %
Rash Malar	103	48.40
Rash Discoide	38	17.84
Fotosensibilidad	98	46.01
Úlceras Orales	68	31.92
Artritis no Erosiva	187	87.79
Alteraciones Neurológicas	40	18.80
Convulsiones	23	10.80
Psicosis	17	8.00
Serositis	16	7.51
Pleuritis	10	4.69
Pericarditis	4	1.88
Pleuritis y Pericarditis	2	0.94
Alteraciones Renales	59	27.70
Alteraciones Hematológicas	124	58.22
Anemia	33	15.49
Leucopenia	41	19.25
Linfopenia	13	6.10
Trombocitopenia	5	2.35
Bicipitemia	30	14.08
Pancitopenia	2	0.94
ANA	187	87.79
anti DNA	112	52.58

Tabla 3. ANA: Anticuerpos Antinucleares

alteración a nivel de serosas (7.51%). Los resultados se pueden consultar en la tabla 3.

Dentro del estudio, el 27% de los pacientes analizados presenta nefropatía lúpica al momento del diagnóstico y de ellos, el 30.5% corresponde a un grado avanzado de la enfermedad (grado V), la distribución de la nefropatía se evidencia en la Tabla 4.

Tabla 4. Grado de Nefropatía Lúpica al diagnóstico en 213 pacientes del HJCA

<i>Grado de Nefropatía</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje %</i>
<i>Grado I</i>	5	8.47
<i>Grado II</i>	10	16.95
<i>Grado III</i>	17	28.81
<i>Grado IV</i>	9	15.25
<i>Grado V</i>	18	30.51
TOTAL	59	100.00

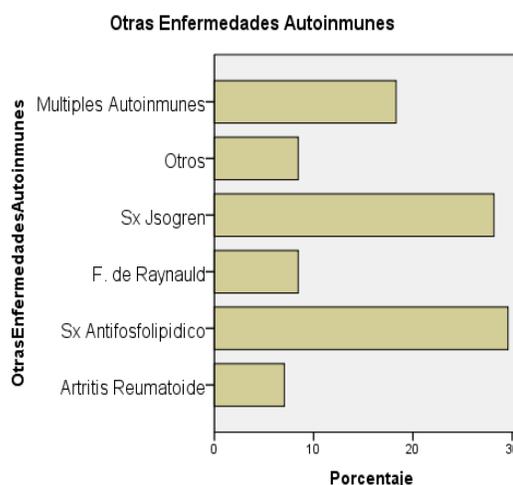
Tabla 4. No se describe grado VI por ausencia de pacientes con este tipo de nefropatía.

En los pacientes que inicialmente no presentaron nefropatía, se evaluó su desarrollo ulterior: 27 (17.5%) desarrollaron daño renal, 8.25 (DS 7.09) años, en promedio, después del diagnóstico de LES.

En 71 casos (33.3%), además de su enfermedad de base, se presentó otra

enfermedad autoinmune siendo el síndrome antifosfolípídico el más comúnmente encontrado (figura 1).

Figura 1. Presencia de otras enfermedades autoinmunes en 213 pacientes con diagnóstico de LES en el HJCA



DISCUSIÓN

En el Ecuador no existen estudios sobre los criterios de clasificación de LES. Esta enfermedad tiene una predilección por el sexo femenino como se ha demostrado en varias investigaciones a lo largo de la historia; la relación es 10:1(4). En el presente estudio la relación fue 13:1; esta desigualdad podría estar relacionada con la diferencia de tamaño de las muestras entre estudios; una investigación más

amplia quizá pueda mostrar una relación más cercana o similar a la señalada en la bibliografía.

En cuanto a la edad, la media de los pacientes estudiados se ubicó en 34 (DS 14.20) años, resultado que concuerda con el estudio Carolina realizado en Estados Unidos, cuyo valor se ubica en la cuarta década de la vida tal vez, debido a que la población incluyó latinoamericanos; en China, la media de edad al diagnóstico fue de 30,5 años según un estudio de To et al., esto podría deberse a un diagnóstico más temprano porque los casos recopilados no solo fueron de pacientes que acudieron a consulta reumatológica, sino también a consulta dermatológica y traumatológica de 3 hospitales diferentes además del mayor número de casos que este presentó (1082); en Suecia la media de edad se ubica en 48.6 años, este valor podría deberse a que este estudio se desarrolló en 2 etapas diferentes; la primera contó con 119 individuos diagnosticados entre 1981 y 1995, donde los investigadores especifican que los pacientes de edad avanzada acudían

inicialmente a los servicios hospitalarios con otros diagnósticos, mientras que la segunda se realizó entre 1996 y 2006 donde la media de edad de los 55 restantes se mantuvo en la cuarta década de la vida lo cual se explicaba por el diagnóstico oportuno de la enfermedad y a la mayor concientización de la población sobre este padecimiento.(5, 6, 7, 8, 9).

Los estudios realizados en India, Suecia, Turquía y Estados Unidos con los que se compararon los resultados obtenidos, muestran que el criterio de clasificación de LES más común fue la artritis (64 – 87%), la población que difiere es China cuyo principal criterio de presentación es el rash cutáneo (96%); el daño renal es similar al de estudios realizados en Estados Unidos (25%) y Suecia (23%), nuevamente la población que difiere es China (15%) lo cual podría atribuirse a variantes genéticas del factor de histocompatibilidad HLA que en esta población tiene predilección por el tejido dérmico y no tanto por el renal (2).

Un estudio realizado en la India por Kosaraju et al. evidenció que la

población presentó un 50% de rash discoide, en contraste con este estudio y otros estudios de varias poblaciones alrededor del mundo en donde la frecuencia de este criterio es relativamente baja (6).

Dentro de los criterios de laboratorio en todos los estudios se encontraron un porcentaje alto de ANA positivos.

Investigaciones realizadas en Estados Unidos, Suecia, China e India muestran que uno de los criterios con menor frecuencia fueron las alteraciones hematológicas (4 - 20%), sin embargo en el presente más de la mitad de los pacientes las presentó (58,22%); al respecto cabe señalar que la información fue obtenida de las historias clínicas, no siendo posible verificar los hallazgos de los exámenes de laboratorio (5, 6, 7, 8).

Dentro de los limitantes, este estudio se realizó en un hospital ubicado a 2460 metros sobre el nivel del mar, la mayoría de los pacientes provienen de la región Sierra y no se conoce la caracterización de los criterios de LES en pacientes que viven a diferente altitud, además la población de

estudio fueron individuos que cuentan con seguridad social lo que redujo la muestra e impidió la extrapolación de los datos. En el diseño del estudio se utilizaron únicamente historias clínicas, existió falta de registro de información, como etnia y factores ambientales que hubieran permitido estratificar a los pacientes y analizar comparativamente los subgrupos; además de realizar seguimiento para evaluar mortalidad y comorbilidades. Se sugiere realizar estudios multicéntricos que permitan acceder a un mayor número de pacientes que pertenezcan a una población a diferentes grados de altitud así como prospectivos que evalúen la evolución de la enfermedad en cuanto a la caracterización de los criterios que podría explicar la alta frecuencia de trastornos hematológicos en este estudio comparado con otros.

CONCLUSIONES

La artritis no erosiva, las alteraciones dérmicas y la fotosensibilidad fueron los criterios clínicos de clasificación de LES más frecuentes dentro de la población que acude al HJCA.

Dentro de los trastornos de laboratorio, la mayoría de pacientes presentó ANA positivos.

Las alteraciones hematológicas aparecieron en un porcentaje mayor que en otras poblaciones del mundo.

La enfermedad renal lúpica se presentó en más de un cuarto de la población estudiada y de ellos, un gran porcentaje se encontraba con estadios avanzados.

De los pacientes que no presentaron nefropatía lúpica al momento del diagnóstico un porcentaje considerable la desarrollaron en los siguientes años.

La enfermedad autoinmune más común que se presentó junto al LES fue el síndrome antifosfolípido

Este estudio puede sentar las bases de otros estudios para la investigación de lupus en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Wolfsthal S. National medical series for independent study. 7th ed. Wolfsthal S, editor. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2012.
2. Bijlsma J.W. Hachulla E., EULAR textbook of rheumatology. 2nd ed. zurich: BMJ, 2015.
3. Ministerio de Salud Publica. Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Quito, Ecuador: Ministerio de Salud Publica del Ecuador; 2013. p. 67.
4. Safety M, Watch D. A review of systemic lupus erythematosus and current treatment options. Formulary. 2011;46(May):153–98.
5. Cooper G, Park C, Treadwell E, Clair E. Differences by race, sex and age in the clinical and immunologic features of recently diagnosed systemic lupus erythematosus patients in the sutheastern United States. Lupus J. 2002;11:161_67.
6. Kosaraju K, Shenoy S, Suchithra U. A cross-sectional hospital-based study of autoantibody profile and clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in south Indian patients. Indian J Med

Microbiol [Internet]. 2010 [cited 2014 Aug 5];28(3):245–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644315>

Nov;22(13):1416–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23929639>

7. Ingvarsson R.F. Bengtsson A.A. Jönsen A, Variations in the epidemiology of systemic lupus erythematosus in southern Sweden, *Lupus*, 2016, 25, 772–780
8. To CH, Mok CC, Tang SSK, Ying SKY, Wong RWS, Lau CS. Prognostically distinct clinical patterns of systemic lupus erythematosus identified by cluster analysis. *Lupus* [Internet]. 2009 Dec;18(14):1267–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861343>
9. Pamuk ON, Akbay FG, Dönmez S, Yilmaz N, Calayir GB, Yavuz S. The clinical manifestations and survival of systemic lupus erythematosus patients in Turkey: report from two centers. *Lupus* [Internet]. 2013

Anexo 1

Formulario de recolección de datos				
Paciente				
Edad				
Edad al diagnóstico				
Sexo	Masculino		Femenino	
Procedencia				
Residencia				
Variable	Presente	Ausente		
Rash malar				
Rash discoide				
Úlceras orales/nasales				
Artritis				
Fotosensibilidad				
Serositis			Pericarditis:	Pleuritis:
Trastornos neurológicos			Psicosis	
			Convulsiones	
Trastornos renales			Tipo	Medida
			Proteinuria en orina de 24h	mg
			Cilindros celulares en EMO	Cruces
			Biopsia	Grado
Trastornos hematológicos			Cuantificación de hemoglobina	Gr
			Conteo de leucocitos en hemograma	células/mm ³
			Conteo linfocitos en hemograma	células/mm ³
			Conteo de plaquetas en hemograma	células/mm ³
Anticuerpos Antinucleares				títulos
Anticuerpos Anti DNA				títulos
Otra enfermedad autoinmune			Específica:	