



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO SEGÚN LA EDAD DE DEBUT
(ANTES O DESPUÉS DE LOS 50 AÑOS)**

**CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ACCORDING TO AGE
OF DEBUT (BEFORE OR AFTER 50 YEARS)**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN INMUNOLOGÍA Y
REUMATOLOGÍA**

AUTOR

DAVID EDUARDO TORRES ANCAJIMA

ASESOR

ALFREDO ENRIQUE BERROCAL KASAY

LIMA – PERÚ

2021

RESUMEN

OBJETIVO: describir las diferencias en las características clínicas de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) de inicio temprano vs de inicio tardío. **TIPO DE ESTUDIO:** observacional, de cohorte, descriptivo y retrospectivo. **SELECCIÓN DE UNIDADES DE ANÁLISIS Y RECOLECCIÓN DE DATOS:** en la población se incluirá pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico usando los criterios de clasificación de SLICC que fueron atendidos de forma ambulatoria en el Hospital Cayetano Heredia Lima Perú entre junio 2010 a junio 2020; luego se dividirá en dos grupos, el grupo 1 estará conformado por los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de los 18 hasta los 50 años de edad y las unidades se seleccionarán por conveniencia de manera secuencial; el grupo 2 está conformado por los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico mayores de 50 años de edad, y se elegirá toda la población como muestra; los datos serán ingresados a dos fichas de recolección de datos, ficha 1 indica los criterios de diagnóstico de LES según SLICC, y la ficha 2 valora la actividad de LES; **ANÁLISIS:** para las variables continuas se utilizará: mediana y desviación estándar; para las variables categóricas binarias se utilizará: frecuencias absolutas y relativas. Para determinar la diferencia significativa entre los dos grupos se utilizará T de Student, y para valorar la asociación entre dos variables se utilizará la prueba de Chi Cuadrado.

PALABRAS CLAVES: lupus eritematoso sistémico de inicio tardío, índice de actividad SLEDAI, SLICC.

TABLA DE CONTENIDOS

Introducción	1
Objetivos	3
Material y métodos	3
Criterios de selección	4
Definición operacional de las variables	5
Procedimientos y técnicas	8
Análisis de los resultados	8
Aspectos éticos	9
Bibliografía	10
Presupuesto y cronograma	12
Ficha n°1	13
Ficha n°2	14

INTRODUCCIÓN

Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad heterogénea que puede afectar varios sistemas, de etiología aún no conocida y con una gran variabilidad clínica. LES puede tener una presentación benigna o muy agresiva, ocasionando daño crónico e irreversible a algún órgano noble y finalmente la muerte (1). Su presentación es más frecuente en mujeres de edad reproductiva.

El inicio de lupus eritematoso sistémico se cataloga según éste inicie antes de los 50 años (LES de inicio temprano) o después de los 50 (LES de inicio tardío), el inicio después de 50 años de edad es poco común, y se señala que la enfermedad tiene bajo nivel de actividad, pero pueden desarrollar con mayor frecuencia enfermedad pulmonar intersticial (2). Se señala que una de las posibles causas sea la variación de la inmunidad celular y la menopausia, dentro de las características serológicas más frecuentes están la hipocomplementemia y presencia de anti-DNAse (3).

Formiga y Moga en 1990 estudiaron 100 paciente con LES de inicio tardío valorándolos por SLEDAI, encontrando que tienen características clínicas diferentes e índices de actividad leves durante el primer año de enfermedad (5).

El estudio realizado por Hashimoto H. en 1987 reportó tres grupos según el tiempo de diagnóstico de 570 pacientes con LES (inicio niñez, inicio en la adultez 18 a 50 años- y de inicio tardío mayor de 50 años) y encontró más pacientes con HLA-Bw35 y/o DR2 en el grupo de inicio temprano que el grupo de inicio tardío. Encontró mayor frecuencia de anomalías serológicas y características clínicas en pacientes jóvenes con LES.

Además, la causa de muerte de los pacientes con LES de inicio tardío eran diferentes con respecto a los otros grupos (infecciones, perforaciones de úlceras pépticas) (4).

Carreño L, López-Longo FJ en 1999 encontraron que no había diferencia entre los marcadores serológicos específicamente perfil ENA, siendo las características clínicas más severas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio temprano.

Otro estudio señala grandes diferencias entre lupus eritematoso durante la infancia y lupus eritematoso sistémico de inicio tardío. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio tardío presentan como características más frecuentes: compromiso pulmonar, fenómeno de Raynaud y fotosensibilidad (6).

El propósito de este trabajo es conocer el espectro de las diferentes variables clínicas, serológicas y epidemiológicas de los pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio tardío en comparación a los pacientes con LES de inicio temprano. La justificación es tener noción del comportamiento del LES de inicio tardío, para que durante la práctica clínica sospechemos de manera temprana este diagnóstico y así poder proporcionar un diagnóstico oportuno.

OBJETIVOS

PRICIPAL

Describir las diferencias en las características clínicas de pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio temprano vs de inicio tardío.

SECUNDARIO

Describir las diferencias del índice de actividad SLEDAI de los pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio temprano vs de inicio tardío después del primer año del diagnóstico.

Describir las diferencias de las características serológicas de los pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio temprano vs de inicio tardío.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Estudio observacional, de cohorte, descriptivo y retrospectivo.

Población

Personas mayores de 18 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico usando los criterios de clasificación de SLICC que fueron atendidos de forma ambulatoria en el Hospital Cayetano Heredia Lima Perú entre junio 2010 a junio 2020.

Muestra

Este estudio implica el estudio comparativo de dos grupos:

El grupo 1 está conformado por los pacientes con LES inicio temprano o de 18 a 50 años; el muestreo será no probabilístico, las unidades se seleccionarán por conveniencia de manera secuencial.

El grupo 2 está conformado por los pacientes con LES de inicio tardío o mayores de 50 años, la muestra de este grupo incluirá a todos los pacientes de la población.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión.

- Todos los pacientes con diagnóstico de LES con edad mayor o igual a 18 años.
- Historias clínicas completas de pacientes con diagnóstico de LES en las que podamos identificar los datos para valorar los criterios de clasificación de SLICC.
- Historias clínicas completas de pacientes con diagnóstico de LES en las que podamos identificar las características clínicas, demográficas y epidemiológicas.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de LES con historias clínicas incompletas en las que no se puedan obtener datos clínicos o de laboratorio.
- Pacientes con diagnóstico de LES en los que no se encuentra la historia clínica.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico del SLICC*

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	FORMA DE REGISTRO
Edad	Número de años transcurridos desde el nacimiento.	Cuantitativa	Razón	Ficha de registro
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a un individuo.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Ficha de registro
Lupus cutáneo agudo	Eritema malar lúpico, fotosensibilidad.	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro
Lupus cutáneo crónico	Erupción discoide clásica,	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro
Alopecia no cicatrizal	Pérdida anormal del cabello o definido según la clasificación de SLICC.	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro

Lesiones orales	Úlceras orales.	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro
Compromiso articular	Sinovitis de ≥ 2 articulaciones.	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro
Serositis	Pleuritis y serositis definidos en los criterios de clasificación de SLICC.	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro
Compromiso renal	Proteinuria de 24 h mayor de 0.55 g o sedimento urinario.	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro
Compromiso neurológico o	Convulsiones y psicosis definidas en los criterios de SLICC.	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro
Anemia hemolítica	Anemia hemolítica	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro
Leucopenia o linfopenia	Leucocitos $< 4.000/mm^3$ o leucocitos $< 1.000/mm^3$ sin otra etiología definida.	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro
plaquetopenia	plaquetas $< 100.000/mm^3$, sin otra etiología definida.	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro

ANA	ANA mayor o igual a 1/80.	Cuantitativa	Razón	Ficha de registro
Anti-DNAse	Antic anti-DNAse superior a los valores normales.	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro
Anti-Sm	Anticuerpo anti-Sm con valores superiores a los normales.	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro
Antifosfolípido	Positivo para anticuerpos antifosfolípidos determinado por uno de los siguientes:	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro
Complemento disminuido	Valores disminuidos de C3, C4 o CH50	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro
test de Coombs directa	Test de Coombs directa positiva (sin anemia hemolítica).	Cualitativa	Nominal	Ficha de registro

* La clasificación requiere al menos 4 de los 17 criterios, incluyendo al menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico o nefritis lúpica demostrada por biopsia (7).

ANA = anticuerpos antinucleares; Anti-ADNdc = anti-DNA de doble cadena; ELISA = ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; Sm = Smith; SLICC = Grupo Colaborativo Internacional de Lupus Sistémico.

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Se acudiré a la base de datos DEL SERVICIO DE INMUNOREUMATOLOGIA HCJ y luego al departamento archivos de historias clínicas de hospital Cayetano Heredia Lima, y se solicitará la historia clínica de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico según los criterios de clasificación de SLICC, y se procederá al llenado de las fichas de recolección de datos con las variables demográficas, comorbilidades, clínicas, de actividad y serología inmunológica. Posteriormente los datos o variables serán ingresados a un Software Estadístico SPSS en donde se procederá a su análisis. Se descartará aquellas historias clínicas que no cuenten con analítica inmunológica (ANA, perfil ENA, C3 y C4).

La selección de los pacientes en el primer grupo será de 18 a 40 años y el segundo grupo será mayores de 50 años.

El SLEDAI se evaluará en el momento del diagnóstico.

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Para las variables continuas se utilizará: mediana y desviación estándar; para las variables categóricas binarias se utilizará: frecuencias absolutas y relativas.

Para determinar la diferencia significativa entre los dos grupos se utilizará T de Student, y para valorar la asociación entre dos variables se utilizará la prueba de Chi Cuadrado.

ASPECTOS ÉTICOS.

Es trabajo se rige en los principios éticos dispuestos en la Declaración de Helsinki, los cuales serán usados para mantener la confidencialidad de los datos clínicos de las historias clínicas y estos sólo se usarán con fines de investigación; con las conclusiones de este trabajo no se beneficia ni se pone en riesgo la vida del paciente ya que sólo se obtendrá datos clínicos de la base de datos y del departamento de archivos de historias clínicas. Con los datos clínicos y resultados del presente estudio se beneficiarán los posteriores usuarios de hospital Cayetano Heredia Lima.

Asimismo, la ejecución del presente estará sujeta a la aprobación del Comité de Ética del Hospital Cayetano Heredia y de la UPCH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Merola J, Bermas B, Lu B, et al. Clinical manifestations and survival among adults with (SLE) according to age at diagnosis. *Lupus*. 2014;23(8):778-784. doi:10.1177/0961203314526291
2. Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM; Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL). Late-onset systemic lupus erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup? *Lupus*. 2015 Jul;24(8):788-95. doi: 10.1177/0961203314563134. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25504653.
3. Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical course and treatment. *Drugs Aging*. 2007;24(9):701-15. doi: 10.2165/00002512-200724090-00001. PMID: 17727302.
4. Hashimoto H, Tsuda H, Hirano T, Takasaki Y, Matsumoto T, Hirose S. Differences in clinical and immunological findings of systemic lupus erythematosus related to age. *J Rheumatol*. 1987 Jun;14(3):497-501. PMID: 3625631.
5. Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. *SLE Disease Activity Index*. *Lupus*. 1999;8(6):462-5. doi: 10.1177/096120339900800609. PMID: 10483015.
6. Bundhun PK, Kumari A, Huang F. Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(37):

e8086. doi: 10.1097/MD.00000000000008086. PMID: 28906413; PMCID: PMC5604682.

7. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473. PMID: 22553077; PMCID: PMC3409311.
8. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGIA, Índices de actividad, cuestionarios y otros instrumentos de medida en Reumatología <https://www.ser.es/profesionales/que-hacemos/investigacion/herramientas/catalina/>

PRESUPUESTO: el presente proyecto será autofinanciado y se utilizará recursos materiales de escritorio disponibles en el medio.

MATERIALES	COSTO UNIDAD	COSTO TOTAL
Materiales de escritorio	S/. 100.000	S/. 100.00
OTROS	-	S/. 200.00
TOTAL	-	S/.300.00

CRONOGRAMA

FECHA	ACTIVIDAD
Junio 2021 – Septiembre 2021	Recolección de datos
Octubre 2021 – Noviembre 2021	Procesamiento de datos
Diciembre 2021 – Enero 2021	Análisis de resultados y redacción de informe final
Febrero 2021	Presentación de informe final y publicación en revista

FICHA DE REGISTRO N ° 1

Edad:

Sexo: M (), F ().

Lugar de nacimiento

Lupus cutáneo agudo: SI (), NO ().

Lupus cutáneo crónico: SI (), NO ().

Alopecia no cicatrizal: SI (), NO ().

Úlceras orales o nasales: SI (), NO ().

Enfermedad articular: SI (), NO ().

Serositis: SI (), NO ().

Manifestaciones renales: SI (), NO ().

Manifestaciones neurológicas: SI (), NO ().

Anemia hemolítica: SI (), NO ().

Leucopenia o linfopenia: SI (), NO ().

Trombocitopenia: SI (), NO ().

ANA: valor _____

Anti-DNA de doble cadena: SI (), NO ().

Anti-Sm: SI (), NO ().

Antifosfolípido: SI (), NO ().

Bajo complemento: SI (), NO ().

Prueba de Coombs directa: SI (), NO ().

FICHA N ° 2

INDICE DE ACTIVIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Fecha: __ __ / __ __ / __ __

NOMBRE:

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones.
8		Síndrome orgánicocerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes.
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica.
8		Alteraciones de pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa, pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulados.

4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm ³ . Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.	

Las categorías de actividad se han definido sobre la base de las puntuaciones SLEDAI: sin actividad (SLEDAI = 0), actividad leve (SLEDAI = 1 a 5), actividad moderada (SLEDAI = 6 a 10), actividad alta (SLEDAI = 11 a 19), y muy alta actividad (SLEDAI ≥ 20). (8).