



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI**



**TESIS PARA LA TITULACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA:**

**MORBILIDAD, FACTORES PRONÓSTICOS Y
SOBREVIDA DE UNA COHORTE DE PACIENTES
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE
INICIO JUVENIL DE RECIENTE DIAGNÓSTICO.**

No. de registro de tesis: R-2008-3603-10.

Tesista: Dra. Nadia Flores García. Residente de Reumatología Pediátrica

Tutora: Dra. Patricia Yáñez Sánchez

Asesora Metodológica: Dra. María del Carmen Martínez García.

Colaboradores: Dra. Heladia J. García y Dr. Miguel Ángel Villasís Keever.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	4
MARCO TEÓRICO	5
JUSTIFICACION	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
OBJETIVOS	10
HIPOTESIS	10
MATERIAL Y METODOS	11
Diseño del estudio	11
Lugar	11
Periodo	11
Criterios de selección	11
Variables de estudio	11
Definición de variables	12
Desarrollo del estudio	15
Tamaño de la muestra	16
Análisis estadístico	17
ASPECTOS ETICOS	17
RECURSOS MATERIALES	17
RECURSOS HUMANOS	17
RESULTADOS	18
DISCUSION	25
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFIA	30
ANEXOS	33
Anexo 1	34
Anexo 2	35
Anexo 3	36
Anexo 4	37
Anexo 5	38

RESUMEN ESTRUCTURADO.

MORBILIDAD, FACTORES PRONÓSTICOS Y SOBREVIDA DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO JUVENIL (LESJ) DE RECIENTE DIAGNÓSTICO.

En LESJ hay pocos estudios que examinan cohortes incipientes y datos de morbilidad en relación a la disfunción orgánica secundaria a la enfermedad o su tratamiento. Hay un subgrupo de pacientes con manifestaciones clínicas y/o inmunológicas que no tienen los 4 criterios para LES "clásico", conocidos como LES incompleto (LESJI) con manifestaciones leves de la enfermedad y rara progresión a LES completo, sin embargo hay pocos estudios en esta población.

OBJETIVO. Identificar la morbilidad y los factores pronósticos asociados con daño acumulado en los pacientes con LESJ completo (LESJC) de reciente diagnóstico. Conocer la sobrevida de pacientes con LESJC de reciente diagnóstico. Identificar las manifestaciones clínicas iniciales, evolución y morbilidad en los pacientes con LESJI de reciente diagnóstico.

MATERIAL Y METODOS. Estudio de casos y controles anidados en una cohorte. Servicio de Reumatología del HP, UMAE CMN SXXI, IMSS. Se incluyeron pacientes <17 años de edad con diagnóstico de LESJ ≤ a 1 año, de enero del 2000 a diciembre del 2006, se eliminaron aquellos con ≥20% de datos incompletos. Fuente de información: expediente.

MEDICIONES PRINCIPALES. VARIABLES DEMOGRAFICAS: lugar de origen, **VARIABLES DEPENDIENTES:** Morbilidad, sobrevida. **VARIABLES INDEPENDIENTES:** Sexo, edad, actividad, duración y evolución de la enfermedad, manifestaciones graves y leves de la enfermedad al diagnóstico, diagnóstico de LESJ y presencia de anticuerpos antifosfolípidos. **VARIABLES DE CONFUSION:** Tratamiento e infecciones.

Se utilizaron pruebas paramétricas y análisis bivariado para buscar asociación con factores de riesgo en LESJ y la prueba de Kaplan y Meier para sobrevida. Se incluyeron en el análisis bivariado las variables que de acuerdo a la literatura revisada son consideradas predictoras para el resultado y se calculó odds ratio y el intervalo de confianza a 95%.

RESULTADOS: De 63 pacientes con LESJ, 13 tuvieron LESJI, el 38% completaron criterios en promedio en 3 meses de evolución, de éstos, tres pacientes progresaron con afección grave.

De los 50 pacientes con LESJC, 15 (30%) tuvieron morbilidad irreversible por lo menos en un punto del SLICC /ACR SDI después de una mediana de seguimiento de 22.2 meses, con una puntuación promedio de 0.5 (rango 0-9). Los órganos más afectados fueron el ocular (46.6%), seguido por neuropsiquiátrico y renal (40%) y en tercer lugar, cardiovascular (20%). La sobrevida fue de 86%, todas las defunciones fueron tempranas y asociadas a actividad grave de LES. La causa principal de morbilidad fueron las infecciones las cuales fueron en la mayoría de los casos leves y solo en 2 casos causa de defunción.

CONCLUSION: La afección orgánica en el LESJ completo e incompleto es más frecuente que en los adultos. En los niños probablemente la progresión a LESJC sea más frecuente, temprana y con mayor afección orgánica. Es importante continuar el seguimiento de estos pacientes para valorar el daño acumulado y sobrevida a un plazo mayor. Quizá se incremente el daño acumulado utilizando la versión pediátrica del SLICC/ACR SDI modificado para pacientes con LESJ.

MARCO TEÓRICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune, de severidad variable que afecta a diferentes órganos y sistemas, por lo que es potencialmente grave. La incidencia de LES en edad pediátrica, al igual que en la población adulta, varía de acuerdo al grupo étnico correspondiente; en las mujeres de raza blanca es de 6-18.9 casos por 100 000 habitantes, en la raza negra es de 20-30 casos por 100 000 habitantes; esta incidencia se incrementa en la población hispánica, nativos americanos y en los asiáticos.¹

Debido a la gran heterogeneidad clínica y serológica de esta enfermedad y por la falta de cuadros clínicos patognomónicos o de pruebas de laboratorio específicas, un grupo de expertos pertenecientes al Colegio Americano de Reumatología (ACR) elaboró una serie de criterios útiles para clasificar de manera uniforme a estos pacientes; se considera que un paciente tiene LES con 4 ó más de los 11 criterios, éstos pueden ser encontrados en forma simultánea o secuencial durante un periodo de observación². Sin embargo, se ha identificado a un subgrupo de pacientes con manifestaciones clínicas y/o inmunológicas que no reúnen los 4 criterios para LES "clásico", pero es innegable tienen el diagnóstico, asimismo, existen formas de presentación monosintomáticas o indiferenciadas, que se captan en etapa temprana de la enfermedad; a estos pacientes se les ha clasificado con el término de lupus incompleto, latente, incipiente o probable^{3,4} y se ha descrito que estos pacientes tienen un mejor pronóstico que los que tienen LES completo, ya que por lo general presentan afección cutánea o articular y poca o nula afección sistémica, por lo que el manejo es conservador en la mayoría de los casos. La progresión a LES completo se ha reportado de un 9 a un 40% con formas leves de la enfermedad y en raras ocasiones con afección a órgano mayor.^{5,6}

Por otra parte, el 15 a 20% de todos los casos de lupus son diagnosticados en las primeras dos décadas de la vida y se le denomina LES de inicio pediátrico o juvenil (LESJ)⁷, considerándose más severo que cuando inicia en la edad adulta, por lo que el tratamiento suele ser más agresivo;

asimismo, se ha descrito que presentan manifestaciones inespecíficas o atípicas de la enfermedad lo que incluso retrasa el diagnóstico.⁸

En las últimas décadas se ha documentado una notable mejoría en el promedio de supervivencia de los pacientes con LESJ; diversas series que datan de los años 50's hasta las más recientemente publicadas, han documentado un incremento del 95-100% a 5 años y cerca del 90% a 10 años^{9,10}; lo anterior seguramente debido a que el diagnóstico se hace en etapas tempranas, al reconocimiento de formas leves de la enfermedad y a las diferentes y nuevas modalidades terapéuticas, tanto de la enfermedad como de las complicaciones.

Como resultado de ello, los niños y los adolescentes tienen una mayor supervivencia, y como consecuencia, en la edad adulta presentarán una enfermedad crónica y una morbilidad secundaria a las secuelas de la enfermedad, a los efectos secundarios del tratamiento o de las condiciones comórbidas asociadas (infecciones recurrentes, aterosclerosis acelerada, osteoporosis e hipertensión arterial).¹¹

Por otra parte, debido a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, a las variaciones en el grado de inflamación (caracterizado por exacerbaciones y remisiones), es necesario evaluar el inicio o modificación del tratamiento y su respuesta al mismo, así como los efectos secundarios y las complicaciones al mismo, que pueden producir daño tisular irreversible y quizás causar una muerte temprana¹²; actualmente, el tratamiento de los pacientes con lupus incluye no solo prevenir la muerte, sino también disminuir el daño permanente a órganos y sistemas producidos por la enfermedad, por el tratamiento o por sus complicaciones.

El término de actividad de la enfermedad es utilizado para describir la intensidad de la inflamación, sin poder medirse por un solo dato clínico o de laboratorio, debido a esto, se crearon diversas escalas de medición de la enfermedad, teniendo todas la misma especificidad y sensibilidad; nosotros elegimos una escala de medición de actividad de la enfermedad, el SLEDAI,

por sus siglas en inglés (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).¹³

Debido al incremento en la sobrevida de estos pacientes, un grupo internacional de investigadores desarrollaron y validaron un instrumento que permitiera evaluar el daño orgánico acumulado como resultado de la enfermedad y/o de su tratamiento, llamado SLICC/ACR SDI, por sus siglas en inglés (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index), definiéndose como daño irreversible al que ocurre en un órgano o sistema que ha estado presente por al menos durante 6 meses, como resultado de la actividad de la enfermedad, toxicidad farmacológica, comorbilidad o una combinación de éstos factores.¹⁴

En población adulta, el daño a nivel músculo-esquelético es más común que en los pacientes con LESJ; y como factores de riesgo para daño orgánico acumulado, son mayor edad al diagnóstico, mayor tiempo de la enfermedad, el origen étnico (razas diferentes a la blanca), nivel bajo de educación, un índice elevado de actividad al inicio o durante el curso de la enfermedad y las dosis altas de esteroides.^{9,15} Ravelli, et al¹⁵, evaluaron a 387 niños, encontrando en la mitad de ellos, daño en algún órgano, siendo más frecuente en aquellos pacientes que debutaron con afección neuropsiquiátrica, los que tuvieron un mayor tiempo de evolución de la enfermedad y los que recibieron tratamiento con pulsos intravenosos de ciclofosfamida; otros autores¹¹⁻¹⁹, además lo han asociado con la actividad acumulada de la enfermedad, dosis acumulada de esteroides, hipertensión, recaídas graves y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico o anticardiolipinas), en éstos últimos, con un riesgo alto para trombosis recurrentes, enfermedad cerebrovascular, trombocitopenia y enfermedad cardíaca; la trombocitopenia aguda también es un factor de pobre pronóstico, ya que refleja actividad y gravedad de la enfermedad. En estos estudios⁹⁻¹¹, el daño acumulado es elevado, con una frecuencia de 50.5-61%; la prevalencia del daño por órganos o sistemas es variable, aunque el musculoesquelético, renal y el neuropsiquiátrico son los más afectados; los factores pronósticos para daño también han producido resultados divergentes; probablemente por las diferencias en las características

socio-demográficas, clínicas, étnicas, criterios de inclusión, tratamiento, seguimiento y evolución de la enfermedad. Ravelli desde 1997 ya sugería la necesidad de agregar a este instrumento las evaluaciones del crecimiento y la pubertad, ya que ambas áreas presentan un tipo significativo de daño en los pacientes en edad pediátrica.

A pesar de contar con nuevas técnicas para realizar el diagnóstico en etapas más tempranas de la enfermedad y del uso de terapias innovadoras en el manejo de estos pacientes, las complicaciones atribuibles al lupus y/o al tratamiento continúan siendo causa substancial de morbilidad, como las infecciones, las cuales frecuentemente son graves y generalmente secundarias a gérmenes oportunistas, asociadas a dosis altas de esteroides y al empleo de inmunosupresores.

A nivel mundial¹⁶⁻¹⁸ se ha observado que los pacientes con LES presentan un patrón bimodal de mortalidad, las muertes tempranas son más frecuentes por actividad de LES (falla multiorgánica o infecciones) y las tardías por estados comórbidos (aterosclerosis acelerada y cáncer). El LES activo con afección renal, a SNC o falla orgánica multisistémica continua siendo una causa común de muerte. Otros factores se han asociado a mortalidad en LES como el daño renal (pero no nefritis aguda), considerado como el de mayor riesgo, seguido por trombocitopenia aguda, actividad grave al inicio de la enfermedad, afección pulmonar y el sexo femenino.

JUSTIFICACION

Secundario al incremento en la sobrevida, los pacientes con LESJ presentan una enfermedad crónica y una morbilidad secundaria a las secuelas de la enfermedad, a los efectos secundarios del tratamiento o de las condiciones comórbidas asociadas.

Una evaluación óptima de niños y adolescentes con LES requiere no solo de la medición de actividad de la enfermedad y del daño acumulado y de la vigilancia de los estados de comorbilidad, sino también de dar un manejo óptimo y rápido a las complicaciones que de ello deriven y así evitar la acumulación de mayor daño orgánico; aunque se sospecha que un índice elevado de actividad de la enfermedad se relaciona con un mayor índice de daño acumulado, ésta relación no ha sido bien investigada.

Una mejor evaluación en el desarrollo y predicción del daño acumulado puede ser obtenida de cohortes recientemente diagnosticadas y valorarlas en un tiempo definido. Sin embargo son pocos los estudios que evalúan a cohortes de este tipo, por lo que uno de los puntos de este estudio es incluir una cohorte incipiente para evaluar estos aspectos.

En general los pacientes con LES incompleto tienen manifestaciones leves de la enfermedad y raramente progresan a LES completo, sin embargo hay pocos estudios en esta población, así como de morbilidad y sobrevida en LESJ.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El incremento en la sobrevida de los pacientes con LESJ es un tópico que ha recibido atención en las últimas dos décadas, sin embargo, son pocos los estudios que han estudiado a cohortes incipientes, morbilidad, mortalidad y disfunción orgánica como resultado de la enfermedad y del tratamiento en LESJ.

El interés de este estudio es conocer ¿Cuál es la morbilidad, los factores pronósticos asociados a morbilidad irreversible y sobrevida de los pacientes con LESJ de reciente diagnóstico?

OBJETIVOS

- 1.- Identificar la morbilidad y los factores pronósticos asociados con daño acumulado en los pacientes con LESJ de reciente diagnóstico.
- 2.- Conocer la sobrevida de los pacientes con LESJ de reciente diagnóstico.
- 3.- Identificar las manifestaciones clínicas iniciales, evolución y morbilidad en los pacientes con LESJ de reciente diagnóstico.

HIPÓTESIS

En la población estudiada, la morbilidad será menor comparada con lo reportado en otras series. Los factores pronósticos para morbilidad en términos de daño acumulado o morbilidad irreversible serán edad temprana al diagnóstico, sexo masculino, puntuación alta de actividad de la enfermedad al diagnóstico, afección a órgano mayor, pacientes con más tiempo de evolución de la enfermedad, presencia de anticuerpos antifosfolípidos y dosis alta acumulada de esteroides.

La sobrevivencia de pacientes con LESJ completo atendidos en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI es de 95% a 5 años.

Los pacientes con LES incompleto tendrán manifestaciones y actividad leve de la enfermedad y la progresión a LES completo será $\leq 30\%$; con formas leves de la enfermedad al igual que los pacientes con LES de inicio en el adulto.

MATERIAL Y METODOS

1. Diseño del estudio.

Estudio de casos y controles anidados en una cohorte.

2.-Lugar.

Servicio de Reumatología del Hospital de Pediatría de la UMAE CMN Siglo XXI, IMSS.

3.-Periodo de estudio:

Se seleccionaron a los pacientes con diagnóstico de LES que ingresaron en el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2006.

4.-Criterios de selección.

***Criterios de inclusión**

1. Paciente del sexo masculino o femenino <17 años de edad.
2. Pacientes a los que se les realizó el diagnóstico de LES en esta unidad.

***Criterios de eliminación.**

- 1.-Paciente con 20% o más de datos incompletos en el expediente.

5.- Variables de estudio.

VARIABLES DEMOGRAFICAS: lugar de origen.

VARIABLES DEPENDIENTES: CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

a) Morbilidad. Condiciones reversibles o irreversibles (daño acumulado) secundarias a la enfermedad o su tratamiento.

b) Sobrevida. Medición de la sobrevida para todo el grupo en estudio.

VARIABLES INDEPENDIENTES: Edad, sexo, actividad de la enfermedad, tiempo de evolución y duración de la enfermedad, manifestaciones graves y

leves de la enfermedad al diagnóstico, dosis acumulada alta de esteroides IV y presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), diagnóstico de LES.

VARIABLES DE CONFUSION: Tratamiento, infecciones.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLES DEMOGRAFICAS

	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Categoría	Escala de medición	Unidad de medición
Lugar de origen	Lugar de procedencia.	Localización del lugar de procedencia.	Demográfica	Cualitativa	Nominal politómica	Distrito Federal Chiapas Guerrero Morelos Querétaro Tabasco Veracruz Otros estados

VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Categoría	Escala de medición	Unidad de medición
Morbilidad	Condiciones reversibles o irreversibles secundarias a la enfermedad o tratamiento.	Reversible: Condiciones con recuperación de la función o aquellas que no dejan secuelas en un órgano o sistema. Irreversible se considerara al daño orgánico acumulado .Se medirá con el SLICC/ ACR SDI el cuál valora el daño que ha estado presente por lo menos 6 meses continuos desde el diagnóstico de LES. Incluye 12 órganos o sistemas (Anexo 4) y se medirá cada 6 meses	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Daño reversible: *IRA *Insuficiencia cardiaca congestiva (ICG) *Otras Daño Irreversible o daño acumulado. El intervalo es de 0-47 puntos. 0 sin daño 1-2 moderado 3 ó más: grave.
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Categoría	Escala de medición	Unidad de medición

Actividad de la enfermedad	Se evaluará con SLEDAI, mide la actividad del LES en los últimos 10 días.	El SLEDAI valora 9 órganos o sistemas en 24 ítems, incluye características clínicas y de laboratorio que reflejan la actividad del LES. (Anexo 3). Se medirá al momento del diagnóstico y al final del estudio o en la última cita del paciente. Se medirá la positividad para anti DNA por medio de inmunofluorescencia directa con Crithidia luciliae.	Dependiente	Cualitativa	Ordinal	El intervalo es de 0-105 puntos. 0 sin actividad 1-5 leve 6-10 moderada >10 grave.
Causa de Muerte	Se clasificará la causa de muerte como actividad de LES y/o falla orgánica, enfermedad cardiovascular o infecciones	Se tomará el diagnóstico de la causa de muerte descrito en el certificado de defunción o en el reporte de autopsia en caso de realizarse.	Dependiente	Cualitativa	Nominal politémica	LES activo Falla orgánica Infecciosa Enfermedad cardiovascular
Tiempo de sobrevida	Periodo a partir del diagnóstico de LES hasta la muerte o seguimiento.	Se medirá cada 6 meses a partir del diagnóstico hasta el fallecimiento o la última visita dentro del periodo de estudio (máximo 5 años).	Dependiente	Cuantitativa	Intervalo	Meses

VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Categoría	Escala de medición	Unidad de medición
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Número de años y meses cumplidos del sujeto al momento del diagnóstico	Independiente	Cuantitativa	Continua	Años, meses.
Sexo	Condición orgánica que distingue el sexo masculino o femenino	De acuerdo al fenotipo del paciente	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Masculino Femenino.
Manifestaciones graves de LES	Afección renal, a SNC, cardiopulmonar, anemia hemolítica, anemia aplásica y trombocitopenia aguda.	Afección renal, cardiopulmonar o SNC que se documente con estudios de laboratorio y/o gabinete. Trombocitopenia menor de $100,000 \times 10^9/\text{mm}^3$ por menos de 3 meses, anemia hemolítica o anemia aplásica documentados por biopsia de médula ósea	Independiente	Cualitativa	Nominal Politémica	Renal Cardio pulmonar Neuropsiquiátrico Trombocitopenia aguda Anemia hemolítica Anemia aplásica
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Categoría	Escala de medición	Unidad de medición

Manifestaciones leves de LES	Afección cutánea, articular, hematológica (excepto anemia hemolítica, anemia aplásica y trombocitopenia aguda) y serositis	Afección a piel de acuerdo a la descripción clínica y/o biopsia de piel, datos de afección articular y/o estudios radiológicos, parámetros de laboratorio con leucopenia menos de 3000/mm ³ , linfopenia menor de 1500/mm ³ y serositis documentada por radiología o ecocardiografía	Independiente	Cualitativa	Nominal	Afección Cutánea Articular Hematológica Serositis
Presencia de anticuerpos antífosfolípidos	Presencia de anticoagulante lúpico o anticardiolipinas	Anticuerpos anticardiolipinas presentes en sangre medidos por la prueba de ELISA y/o anticoagulante lúpico definido como prolongación de TTPa que no corrige completamente con adición de una cantidad equivalente de plasma normal y confirmada por la prueba de veneno de víbora de Russell	Independiente	Cualitativa	Nominal dicotómica	Anticoagulante lúpico a)positivo b)negativo Anticardiolipinas a)positivo b)negativo
Duración de la enfermedad	El intervalo entre el diagnóstico de LES hasta la última valoración (dentro del periodo de estudio) o la muerte.	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el último contacto con el paciente o hasta su muerte	Independiente	Cuantitativa	Continua	Meses
Tiempo de evolución previa de la enfermedad	El intervalo entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico de LES	Periodo entre la primera manifestación sugestiva de LES y su diagnóstico	Independiente	Cuantitativa	Continua	Meses
Diagnóstico de LES	LES completo: Paciente con 4 o más criterios para LES de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología (ACR) ya sea en forma simultánea o secuencial. LES incompleto: Paciente que no reúne criterios para LES completo de acuerdo al ACR.	LES completo: Paciente con 4 o más criterios para LES de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología LES incompleto: Paciente con ANA positivos más 2 criterios de LES de acuerdo al ACR; que no reúnan criterios de clasificación para otras enfermedades reumáticas y ausencia de manifestaciones de enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo como: artritis erosiva, escleroderma, calcinosis, telangiectasias, debilidad muscular proximal, rash en heliotropo, pápulas de Gottron, sacroilitis.	Independiente	Cualitativa	Nominal dicotómica	LES completo LES incompleto

VARIABLES DE CONFUSION

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Categoría	Escala de medición	Unidad de medición
Dosis acumulada y pulsos de metil prednisolona	Número y dosis acumulada total de pulsos de metilprednisolona administrados durante su seguimiento en esta unidad.	Pulsos de Metilprednisolona a dosis de 30 mg/k o 1000 mg.	Confusión	Cualitativa	Discreta	Número de pulsos y mg de metilprednisolona
Otro tratamiento inmunosupresor	Otro fármaco inmunosupresor que se indique para tratamiento de LES.	Fármaco inmunosupresor que se administre para el tratamiento de LES.	Confusión	Cualitativa	Nominal	Ciclofosfamida (numero de pulsos y dosis acumulada en mg de ciclofosfamida) Micofenolato de mofetilo, Azatioprina Metotrexate Otro
Infección	Infecciones que se presenten en el curso de la enfermedad, clasificadas de acuerdo a su gravedad.	Clase I: Infecciones menores que no comprometen la vida. Clase II: Infecciones que requieran hospitalización o cirugía o que potencialmente comprometan la vida en un paciente inmunocomprometido Clase III: Infección grave o fatal.	Confusión	Cualitativa	Ordinal	Clase I Clase II Clase III

6.-Desarrollo del estudio.

Se incluyeron a pacientes consecutivos con diagnóstico de LESJ que cumplieron con los criterios de inclusión y asistieron al servicio de reumatología en el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2006. Se revisaron los expedientes de dichos pacientes y se realizó una base de datos con características demográficas, manifestación clínica inicial, resultados de estudios de hematología, bioquímicos e inmunológicos; ANA, anti DNA, anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA's) anti Sm, anti RNP, Ro y La, complemento (C3 y C4) y tratamiento administrado a dichos pacientes y los datos necesarios para medir actividad de la enfermedad que presenta el paciente al momento del diagnóstico y al final del estudio, o en caso de hospitalización por medio del SLEDAI y para medir el daño orgánico

acumulado por medio del SLICC/ACR en cada hospitalización y al término del estudio o alta del paciente. A cada paciente se le dio seguimiento por lo menos 6 meses a partir del diagnóstico excepto aquellos que fallecieron antes de ese periodo.

Los ANA se consideraron positivos a partir de la dilución de 1:64 y no de 1:80, además, se modificó un punto del SLEDAI, el de los anticuerpos contra DNA nativo, ya que se midieron a través de inmunofluorescencia con *Crithidia luciliae* y no a través de la técnica de Farr ambas modificaciones por cuestiones relacionadas con el laboratorio de inmunología de esta unidad.

Se captaron los siguientes datos de cada paciente:

- demográficos y características clínicas de cada paciente (ANEXO 1)
- número de criterios de clasificación para el diagnóstico de LES (ANEXO 2)
- puntaje de actividad de la enfermedad (ANEXO 3)
- puntaje de daño acumulado (ANEXO 4).

7.-Tamaño de la muestra.

No se hizo cálculo del tamaño de muestra, se incluyeron todos los pacientes consecutivos que asistieron al servicio de Reumatología que periodo de enero del 2000 a diciembre del 2006, con menos de 12 meses de realizado el diagnóstico y que cumplieron un seguimiento de por lo menos 6 meses, excepto aquellos que fallecieron antes de ese periodo.

8.-Análisis estadístico.

Se utilizaron pruebas paramétricas y análisis bivariado para buscar asociación con factores de riesgo en LESJ y el de Kaplan-Meier para sobrevida.

Se incluyeron en el análisis bivariado las variables que de acuerdo a la literatura revisada son consideradas predictoras para el resultado y se calculó odds ratio y el intervalo de confianza a 95%.

Análisis univariado: Se describió cada variable de acuerdo a su escala de medición.

Análisis bivariado: Se analizó la asociación entre cada variable independiente y el daño acumulado y sobrevida utilizando el riesgo relativo.

Para el análisis bivariado de morbilidad irreversible, se dicotomizó de acuerdo a la presencia o ausencia de daño (pacientes con SLICC/ACR SDI >1 versus pacientes con SLICC/ACR SDI =0).

ASPECTOS ÉTICOS

Los autores de este proyecto consideramos que el presente trabajo de investigación busca el beneficio de los pacientes con las características que se han mencionado a lo largo del presente escrito; además, en el que no habrá maniobra alguna de invasión, consiste en la revisión de expedientes, aplicar dos instrumentos de medición (SLEDAI y SLICC/ACR SDI) y no interferirá de ninguna manera en la terapéutica que se esté empleando al momento de su realización. De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud el proyecto corresponde a una investigación sin riesgo.

Por otra parte, este procedimiento no requiere de la autorización del padre o la madre o el tutor debido a que forma parte de las actividades clínicas que se realizan en cada uno de los pacientes de este servicio; además, se contará previamente con la aprobación del COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, Siglo XXI.

RECURSOS MATERIALES: El material para la tesis y publicación será solventado por la tesista y colaboradores del estudio.

RECURSOS HUMANOS: Tesista, tutor y colaboradores del estudio.

El estudio se realizó de acuerdo al cronograma de actividades expuesto en el anexo 5.

RESULTADOS

De enero de 2000 a diciembre de 2006, 63 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. La distribución por sexo fue de 47 mujeres (75%) y 16 hombres (25%), con una relación hombre: mujer 3:1. La mediana de tiempo entre la primera manifestación sugestiva de LES y el diagnóstico fue de 3 meses (rango entre 1- 84 meses). La mediana de seguimiento fue de 21 meses (rango entre 1- 92 meses) y fallecieron 7 pacientes dentro de los primeros 7 meses de seguimiento (rango entre 1-7 meses).

Al momento del diagnóstico de LES, el 55 % de los pacientes tuvieron 2 o más manifestaciones clínicas simultáneamente. En 28 (45%) pacientes se observó una sola manifestación clínica de LES. El promedio de órganos afectados por paciente al diagnóstico fue de 1.74. La mediana de estancia hospitalaria en la primera admisión fue de 11 días. El SLEDAI mostró actividad grave de la enfermedad en 50 pacientes (80%), moderada en 9 (14%) y leve en 4 (6%).

De los 63 pacientes con LESJ, 13 fueron clasificados como LESJI, 5 masculinos y 8 femeninos. La mediana de edad al diagnóstico en este grupo fue de 12 años, el tiempo de evolución y duración de la enfermedad fue de 2 y 19.6 meses respectivamente, la puntuación de actividad inicial de la enfermedad fue de 14. La afección por órganos, en orden de frecuencia fue: renal 46.2%, hematológica 30.8%, articular 23.1%, cutánea 15.4%, serositis 7.7%; el 100% presentó positividad para ANA, el 77% anticuerpos anti-DNA y 23% anticuerpos anti-Sm (pero no se realizó la determinación en todos los pacientes) (Cuadro 1). Presentaron anticuerpos antifosfolípidos (AAF) positivos 3 pacientes, anticoagulante lúpico (AL) 2 y ambos (AL y ACL) 1 paciente.

El 38% (n=5) de los pacientes presentaron manifestaciones clínicas o serológicas que permitieron clasificarlos como LESJC en promedio en 4 meses (rango entre 1-17) de evolución, de éstos, dos pacientes presentaron afección neuropsiquiátrica, 1 renal, 1 articular y otro, además de afección renal, presentó

anticuerpos anti DNA positivo; el resto de los pacientes no desarrolló otra enfermedad del tejido conectivo.

Los eventos clasificados como morbilidad irreversible se presentaron en 2 pacientes, 1 presentó insuficiencia renal aguda y otro insuficiencia respiratoria aguda; además se presentaron 3 casos de infecciones en este grupo, 2 leves y 1 moderada (Cuadro 2).

Los 50 pacientes restantes fueron clasificados como LESJC; la edad, evolución y actividad de la enfermedad al diagnóstico así como la duración de la enfermedad fueron similares al grupo de LESJI. El porcentaje de afección orgánica fue alta en todos los órganos o sistemas, en primer lugar el renal con 86%, seguido del hematológico con 80%, articular 60%, cutáneo 50% y serositis con 30%. El porcentaje de ANA positivos fue del 100%, de anticuerpos anti DNA 90% y anticuerpos anti Sm 10% (pero tampoco se realizaron en todos los pacientes) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas y serológicas iniciales en 63 pacientes con LESJ.		
	LESJC (n=50) mediana	LESJI (n=13) mediana
Edad (años)	13	12
Evolución previa al dx. (meses)	3	2
Duración de la enfermedad (meses)	22.2	19.6
Actividad enfermedad (SLEDAI)	16.5	14
% de afección orgánica		
Afección cutánea	50	15.4
Afección articular	60	23.1
Serositis	30	7.7
Afección renal	86	46.2
Afección neuropsiquiátrica	4	0
Afección hematológica	80	30.8
% de alteraciones inmunológicas		
Anticuerpos anti DNA	90	77

Presentaron AAF positivos 11 pacientes, AL en 4, ACL en 3 y ambos anticuerpos en 4 pacientes.

Se observó morbilidad reversible en 8 casos, insuficiencia renal aguda en 5 pacientes, insuficiencia respiratoria en 1, insuficiencia cardiaca congestiva en 1 y en otro más, pancreatitis. Se reportaron en total 41 procesos infecciosos en 27 pacientes, leves en 20 casos, moderados en 14 y graves en 7 (Cuadro 2).

Cuadro 2. Infecciones reportadas en 63 pacientes con LESJ.

Infecciones	LESJC (n=41)	LESJI (n=3)
IVU	9	1
Neumonía	8	0
Herpes Zoster	6	0
Bacteremia	4	0
Sepsis	3	0
Candidemia	2	0
Faringitis	1	1
Celulitis	2	0
Varicela	1	0
Pielonefritis aguda	1	0
Gangrena	1	0
Sinusitis	0	1
Absceso cerebral	1	0
Tuberculosis (SNC)	1	0
Peritonitis	1	0

Presentaron daño orgánico acumulado por lo menos en un punto del SLICC /ACR SDI, 15 (30%) de los 50 pacientes con LESJC después de una mediana de seguimiento de 22.2 meses (rango entre 0.3-92.1), con una puntuación promedio de 0.5 (rango entre 0-9). El daño fue moderado en 11 pacientes y grave en 4. La frecuencia de daño por órgano o sistema se muestra en el cuadro 3, los órganos más afectados fueron el ocular (40%), en neuropsiquiátrico y renal (40%) seguido por el cardiovascular (20%); ningún paciente presentó falla gonadal prematura, diabetes o neoplasia.

Cuadro 3. Frecuencia de daño acumulado en 12 órganos o sistemas (SLICC/ACR SDI)*.

Item	n=15 (%)
Ocular	6 (40)
Neuropsiquiátrico	6 (40)
Renal	6(40)
Pulmonar	1(6.6)
Cardiovascular	3(20)
Vascular periférico	1(6.6)
Gastrointestinal	1(6.6)
Músculo-esquelético	1(6.6)
Cutáneo	2(13.3)
Falla gonadal prematura	0
Diabetes	0
Neoplasias	0

*SLICC/ACR SDI=Systemic Lupus Internacional Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index.

Se analizó la asociación de daño acumulado con la edad temprana de inicio de LES (<10 años), sexo masculino, afección grave al diagnóstico, actividad de la enfermedad moderada a grave, dosis acumulada de metilprednisolona >15g y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, observando una asociación significativa solo con la dosis acumulada de metilprednisolona ≥15 g (Cuadro 4).

Cuadro 4. Factores relacionados con morbilidad irreversible o daño acumulado.

Morbilidad Irreversible	SDI=0	SDI >1	OR	95% IC	p [†]
Edad al diagnóstico (años)					
< 10	7	3	1.0	(0.17 - 5.49)	1.0
>10	28	12			
Sexo					
Masculino	7	4	1.45	(0.28 - 5.27)	0.60
Femenino	28	11			
SLEDAI al diagnóstico					
Moderada y grave	34	14	0.41	(0.02 - 7.05)	0.87
Sin actividad y leve	1	1			
Manifestación grave al diagnóstico					
Si	33	15	1.41	(0.11- 38.20)	0.77
No	2	0			
Dosis acumulada MP (g)					
> 15	4	4	2.81	(0.6 - 13.24)	0.035
<15	31	11			
Presencia de AAF					
Positivo	7	4	1.45	(0.28 - 5.27)	0.60
Negativo	28	11			

[†] Valor de P por Ch² de Mantel y Haenszel.

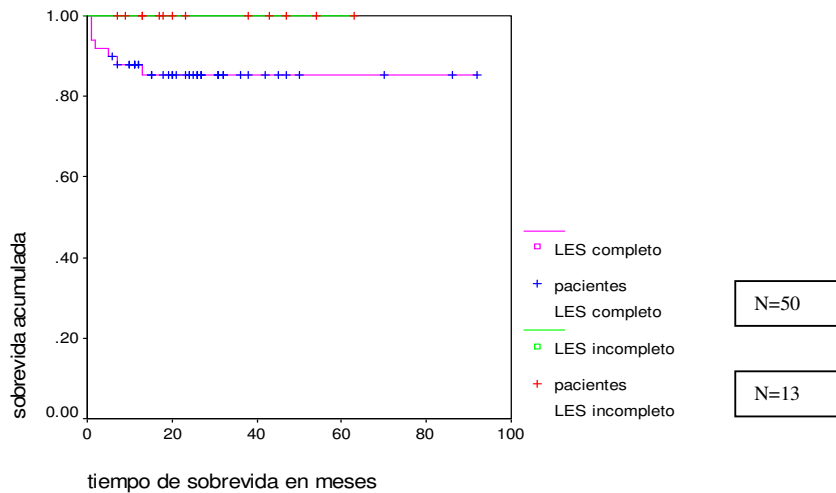
La sobrevida de pacientes con LESJC fue de 86%, con una mediana de seguimiento de 22.2 meses (rango entre 0.3-92.1). Todas las defunciones se presentaron en los primeros meses de duración de la enfermedad (1-7m), en mujeres y secundarias a actividad de LES, se asociaron a falla orgánica múltiple en 3 casos y a infecciones graves en 2. El SLEDAI al momento de la defunción fue grave en todos los casos, con una mediana de 23 (rango entre 20-27).

Cuadro 5. Mortalidad de 7 pacientes con LESJC.

Pacientes	Edad (años)	Afección orgánica inicial	SLEDAI a la muerte	Duración de la enfermedad (meses)	Causa de la muerte
1	15	Articular, serositis, hematológico (linfopenia) y renal	27	1	1,2,3
2	7	Cutánea, serositis y renal	23	2	1
3	10	Cutáneo, articular, renal y hematológico (leucolinfopenia)	23	5	1,3
4	13	Cutáneo, articular, renal y hematológico (trombocitopenia)	23	1	1
5	14	Cutáneo, articular y renal	22	1	1
6	10	Articular, serositis, hematológico (leucopenia) y renal	23	7	1
7	13	Articular y renal	20	1	1,2,3

1.-Actividad de LES 2.-Infecciones 3.-Falla multiorgánica

Gráfica 1. Sobrevida en 63 pacientes con LESJ completo e incompleto



Se analizó la asociación de menor sobrevida, con la edad de inicio temprana (<10 años), sexo masculino, afección grave al diagnóstico, actividad de la enfermedad moderada a grave, dosis acumulada de metilprednisolona

>15g y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos sin encontrar asociación con ninguno de éstos factores.

Por otra parte, el tratamiento médico utilizado en estos pacientes fue con corticoesteroides vía oral o intravenosa en 98% y 79%, respectivamente, ciclofosfamida IV en 76% y en 86% con antimalaricos. El número de pulsos en el caso de esteroide IV, fue de $7.1 \text{ DS} \pm 6.49$ (rango 0-23) y la dosis acumulada, $7.09 \text{ g} \pm \text{DS } 6.54$ (rango 0-26.5), en relación a la ciclofosfamida, el número de pulsos fue de $6.9 \pm \text{DS } 6.4$ (rango 0-23) y la dosis acumulada, $7.2\text{g} \text{ DS} \pm 7.1$ (rango 0-27.1); asimismo, con menor frecuencia se utilizaron otros inmunosupresores.

DISCUSION

En relación a otras series de LESJ²⁰⁻²², se observó que la edad de inicio de LES, relación H:M, así como el tiempo de evolución de la enfermedad fueron similares. En otros estudios^{1,8} se ha documentado que la afección cutánea y articular son las principales manifestaciones al diagnóstico, en este grupo hubo afección renal en primer lugar, seguida de la hematológica, articular y hasta en 4º lugar afección cutánea.

Por otra parte, se sabe que las manifestaciones clínicas de LESJ semejan mucho a la de los adultos, sin embargo, la presentación de LESJ se asocia con afección orgánica más grave⁸; con una alta frecuencia de afección renal, corea y alteraciones hematológicas²²⁻²⁴, de acuerdo a nuestros resultados, la afección renal fue también elevada (86%), así como las alteraciones hematológicas (80%), marcando la diferencia la afección en SNC, tan sólo del 4%.

En la literatura, la frecuencia de positividad para ANA es mayor de 95% y de anticuerpos anti DNA varia entre 30 a 70%, en este grupo fue de 100 y 87% respectivamente probablemente por la alta frecuencia de afección renal. La frecuencia de AAF) como ACL y AL, varia de 19 a 87% y de 10 a 62% respectivamente, en este grupo se observó una frecuencia más alta de AL positivo, quizá porque se solicita su determinación en todos aquellos pacientes que presentan alteraciones en los tiempos de coagulación, también se ha considerado que la variación tan amplia se debe a la heterogeneidad y diferente sensibilidad de las pruebas diagnósticas, así como también a la duración de la enfermedad, las características clínicas y actividad de la enfermedad²⁵.

Bader-Meunier et al ²⁰, informaron 18 pacientes con LESJI, 4 con afección renal, Anti DNA y ANA positivos; los cuales permanecieron sin completar los criterios del ACR con un seguimiento promedio de 3 meses a 8 años; en el presente estudio se clasificaron como LESJI a una tercera parte de los pacientes (n=13) .Similar a lo reportado en población adulta^{26,27}, el 38%

evolucionaron a LESJC pero a diferencia de ellos, que suelen presentar una forma leve de la enfermedad, los nuestros se caracterizaron por tener inicialmente afección grave, principalmente renal (n= 6) y hematológica (n=4). Contrario a lo publicado en éstas series^{4,5}, donde se reporta que por lo general evolucionan con formas leves del lupus; los niños con LESJI estudiados en este grupo tuvieron una evolución rápida a LESJC en promedio en 3 meses de seguimiento y con formas graves de LES, como la afección neuropsiquiátrica en dos pacientes y renal en otro. Esta diferencia quizá esté dada por el grupo étnico de nuestra población (mestizos mexicanos), por lo que hay que vigilar estrechamente la aparición de éstas manifestaciones en estos pacientes.

De acuerdo a otros informes de cohortes de LESJ^{28,29}, las infecciones son causa frecuente de morbi-mortalidad, aunque a diferencia de éstos, las infecciones presentadas en nuestro grupo la mayoría fueron leves y solo el 15% fueron graves, de éstas, solo 2 fueron la causa de defunción asociada a actividad de lupus. Lo anterior ha disminuido porque existe un uso más racional de los esteroides, inmunosupresores y al empleo de antibióticos más apropiados, lo que contribuye a disminuir esta causa de morbilidad.

En 2006, Gutiérrez-Suárez, et al³⁰ en un estudio multicéntrico de 1015 pacientes con LESJ, utilizaron una versión pediátrica del SLICC/ACR SDI que incluye valoración del crecimiento y desarrollo, con seguimiento de 4 años; se encontró que el 40% de los pacientes presentaron daño irreversible, con una puntuación promedio del SDI de 0.8, los órganos más afectados fueron renal (13%), neuropsiquiátrico (10.7%), músculo-esquelético (10.7%), ocular (8.2%) y cutáneo (7.6%); al agregar los dos ítems propuestos, como el retardo en el crecimiento y pubertad retrasada, se encontró en 15.3 y 11.3 %, respectivamente. En nuestro grupo con un seguimiento promedio de casi 2 años, lo encontramos en 30%, con una puntuación 0.5 (rango 0-9); los órganos más afectados fueron el ocular, neuropsiquiátrico y renal (40%) seguido por el cardiovascular (20%) y cutáneo (13.3%), con cifras menores a las reportadas previamente⁹ en las que se encontró un porcentaje de daño y puntuación SDI de 59-61% y 1.3-2.1, respectivamente.

El daño irreversible se correlaciona fuertemente con la duración de la enfermedad tanto en LESJ como en el de inicio en el adulto ¹⁵; por lo que la menor frecuencia y cantidad de daño orgánico acumulado encontrada en esta cohorte, probablemente se deba al menor tiempo de seguimiento que en series previas.

Por otra parte, Gutiérrez-Suárez, et al³⁰ informaron que pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad, el daño neuropsiquiátrico fue más frecuente que en aquellos con más de 5 años de evolución, en los cuales la afección renal fue más común. En el presente grupo de estudio se observó una alta frecuencia de daño neuropsiquiátrico y renal a pesar de que la mediana de duración de la enfermedad fue de 22.2 meses, probablemente por la alta frecuencia de afección renal al diagnóstico.

En el análisis bivariado se encontró que una dosis acumulada (DA) de metilprednisolona (MP) de >15 g, se asoció con la presencia de daño orgánico irreversible, sin embargo analizando los casos que presentaron estas características, todos tuvieron al diagnóstico afección grave como la renal y hematológica, por lo que la asociación con dosis alta de MP quizá refleja la frecuencia elevada de daño irreversible en pacientes con afección orgánica grave, más que un efecto secundario del medicamento.

Aunque el SLICC/ACR SDI es un instrumento apropiado para la medición de daño acumulado en pacientes con LESJ, creemos necesario aplicar la versión pediátrica ya que ésta incluye el efecto sobre el crecimiento y desarrollo que no son valorados por el SLICC/ACR SDI.

Inicialmente se pensaba realizar un análisis de sobrevida a 5 años sin embargo, una de las deficiencias de este estudio es que la mediana de seguimiento fue de 22 meses, reportando la sobrevida en este tiempo de 86%. Asimismo, todas las defunciones fueron secundarias a actividad elevada de LES, y ocurrieron tempranamente, similar a lo descrito en la literatura, puesto que existe un grupo de pacientes con LES y síntomas iniciales graves, con una

mortalidad elevada a pesar del diagnóstico temprano y de la terapia agresiva.³⁰. Además, se ha descrito que el LES de inicio en la infancia suele ser más agresivo que cuando se presenta en el adulto con una frecuencia elevada de afección orgánica y un curso clínico más agresivo^{8,29}.

Para lograr una rápida remisión de la actividad de la enfermedad, la terapia con corticoesteroides es el tratamiento de primera elección, sobre todo el uso de pulsos con MP para las formas graves de la enfermedad; los corticoesteroides fueron utilizados vía oral e intravenosa en 98% de nuestros pacientes. Los efectos adversos de los esteroides son numerosos, variando en frecuencia y gravedad y generalmente dependientes de la dosis y/o duración del esteroide utilizado. El daño orgánico acumulado se ha asociado con la dosis acumulada de prednisona (fracturas por osteoporosis, aterosclerosis acelerada y cataratas), dosis alta de prednisona (necrosis avascular y apoplejía) y los pulsos de MP (disfunción cognitiva)³³. En este estudio no fue posible la determinación de la dosis acumulada ni la dosis diaria de prednisona oral, por inconsistencia de la información en los expedientes; uno de los órganos más afectados fue el ocular siendo las cataratas la principal complicación (4 de 6 pacientes); esto probablemente también corresponda a un error de selección, ya que a todos los pacientes con uso de antimaláricos, son enviados a valoración oftalmológica por lo menos cada 6 meses y en las otras complicaciones se hace el escrutinio cuando hay sintomatología o alteraciones clínicas que hagan sospecharla; no de rutina. Por lo que creemos conveniente enviar a valoración oftalmológica periódica a todos los pacientes con uso de esteroides, asimismo, proponemos estudiar a una cohorte prospectiva en la que se pueda analizar la dosis acumulada de esteroide VO y su posible asociación con daño acumulado.

Por otra parte, para obtener una remisión sostenida, el uso de citotóxicos, como ciclofosfamida IV, utilizada en 76%, lo que refleja una alta frecuencia de afección renal y de formas graves de la enfermedad en nuestros pacientes; asimismo, los antimaláricos también son recomendados y se utilizaron en un 86%.

CONCLUSIONES

En estos pacientes con LESJ el daño orgánico acumulado medido a través del SLICC/ACR SDI fue menor probablemente influenciado por el corto tiempo de seguimiento de esta cohorte en relación a otras series de LESJ. La mayor frecuencia de daño orgánico acumulado correspondió con daño ocular, neuropsiquiátrico y renal similar a lo reportado en otras series de LESJ. La mortalidad en esta cohorte de LESJ de diagnóstico reciente fue de 86% menor a lo reportado en la literatura (95 a 100% a 5 años), sin embargo el tiempo de seguimiento fue solo de 22 meses.

Es importante continuar el seguimiento de estos pacientes para valorar el daño acumulado y sobrevida a un plazo mayor.

Los niños con LESJI de este grupo, tuvieron una progresión más rápida a LESJC (3 meses en promedio), además de tener más frecuentemente afección a órgano mayor.

BIBLIOGRAFIA

1. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:443-467.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ; et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25: 1271-1277.
3. Lockshin MD. What is SLE?. *J Rheumatol* 1989; 16: 419-420.
4. Asherson RA, Cervera R, Lahita RG. Latent, incomplete or lupus at all? *J Rheumatol* 1991;18:1783-1785.
5. Panush RS, Greer JM, Morshedean KK. What is lupus? What is not lupus?. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 223-234.
6. Calvo-Alén J, Bastian HM, Straaton KV, Burgard SL, Mikhail IS; et al. Identification of patient subsets among those presumptively diagnosed with, referred, and/or followed up for systemic lupus erythematosus at a large tertiary care center. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1475-1484.
7. Lo JT, Tsai MJ, Wang LH. Sex differences in pediatric systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis of 135 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 1999; 32: 173-178.
8. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Iseberg DA. Adult and childhood onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology and outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 866-872.
9. Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 568-573.
10. Wallace DJ, Podell T, Weiner J, Klinenberg JR, Forouzesh S; et al. Systemic lupus erythematosus survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA*1981;245: 934-938.
11. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 561-577.
12. Hay E, Gordon C, Emery P. Assessment of lupus: where are we now?. *Ann Rheum Dis* 1993;52:169-172.
13. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH; et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35: 630-640.

14. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Guinzler E; et al. Assessment of reliability of the Systemic Lupus International Collaborative Clinics/ American College Rheumatology damage index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40: 809-813.
15. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, Reiff A, Bernstein B; et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2003;49: 501-504.
16. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60: 221-225.
17. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A; et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10 year period. A Comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003;82: 299-308.
18. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13: 345-351.
19. Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood onset systemic lupus erythematosus. Cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 436-444.
20. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschènes G, et al. Initial presentation of childhood onset systemic lupus erythematosus: A french multicenter study. *J Pediatr* 2005;146: 648-653.
21. Kone-Paut L, Pira S, Tran G, Tran G. Lupus in adolescence. *Lupus* 2007; 16: 606-612.
22. Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals M, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998;57:456-459.
23. Pande I, Sekharan NG, Kailash S. Analysis of clinical and laboratory profile in Indian childhood systemic lupus erythematosus and its comparison with systemic lupus erythematosus in adults. *Lupus* 1993; 2:83-87.

24. Carreño L, López-Longo FJ, Monteagudo I, Rodríguez-Mahou M, Bascones M, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;287-292.
25. Avcín T, Silverman ED. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2007;627-633.
26. Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastián G, Gil A, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 1993;72:113-124.
27. Vilá LM, Mayor AM, Valentín AH, García-Soberal M, Vilá S. Clinical outcome and predictors of disease evolution in patients with incomplete lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 110-115.
28. Lacks S, White P. Morbidity associated with childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17: 941-945.
29. Li-Chieh Wang, Yang YH, Lu MY, Chiang BL. Retrospective analysis of mortality and morbidity of pediatric systemic lupus erythematosus in the past two decades. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:203-208.
30. Gutiérrez-Suárez R, Ruperto N, Gastaldi R, Pistorio A, Felci E, et al. A proposal for pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2989-2996.
31. Zonana-Nacach A, Yañez P, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Disease activity, damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16: 997-1000.
32. Ruiz-Iraztorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 2004;164: 77-82.
33. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000; 43; 1801-1808.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1. DATOS GENERALES.

Nombre del paciente: _____
 Cédula: _____ Lugar de origen: _____
 Fecha de Ingreso: _____ Fecha de egreso: _____ Días de EIH: _____
 Edad: _____ Sexo: _____
 Motivo de ingreso: _____
 Manifestación clínica inicial: _____
 Tiempo de evolución: _____ Fecha de diagnóstico: _____
 Manifestación inicial:
 Leve _____ ¿Cuál? _____
 Grave _____ ¿Cuál? _____
 Defunción: SI _____ No _____
 Fecha: _____ Causa defunción: _____
 4.- Otros anticuerpos:
 A) Anticoagulante lúpico : Positivo _____ Negativo _____
 B) Anticardiolipinas: Positivo _____ Negativo _____
 C) Anti Sm _____, anti Ro _____, anti La _____, anti RNP _____.

TRATAMIENTO

	Si	Dosis (mg)
Prednisona		
Cloroquina		
Azatioprina		
Micofenolato		
Otro		

	Dosis acumulada	No Pulsos
Metilprednisolona		
Ciclofosfamida		

INFECCIONES

Evaluación	Inicial	1	2	3	4	Alta
Fecha						
Clase I						
Clase II						
Clase III						

MORBILIDAD ASOCIADA

Evaluación	Inicial	1	2	3	4	Alta
Fecha						
IRA						
ICC						
Otro						

ANEXO 2 .LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (ACR 1982).

1.-Exantema malar	
2.-Exantema discoide	
3.-Fotosensibilidad	
4.-Ulceras orales	
5.-Artritis	
6.-Serositis	
a) pleuritis	
b) pericarditis	
7.-Trastornos renales	
a)Proteinuria	
b)Cilindros	
c) Glomerulonefritis por biopsia renal (Clasificación OMS)	
8.-Trastornos neurológicos	
a)Convulsiones	
b) Psicosis	
9.-Trastornos hematológicos	
a)Anemia hemolítica	
b)linfopenia	
c)leucopenia	
d)trombocitopenia	
10.-Trastornos inmunitarios	
a)Células LE	
b)Anticuerpos anti DNA	
c)Anticuerpos anti Smith	
d) Prueba para VDRL falso positivo	
11.-Anticuerpos antinucleares	
Positivos (> o = 1:64)	
Total de Criterios al diagnóstico	
Si tiene <4 criterios al diagnóstico:	
a) ¿Reunió más de 4 criterios en su seguimiento? Si__ No__	
b) ¿Cuales fueron esos criterios?	
c) ¿En que tiempo (meses) cumplió los 4 criterios?	

ANEXO 3.INDICE DE ACTIVIDAD DE LES. SLEDAI

Valor	Alteración	Definición
8	Crisis convulsivas	De inicio reciente, excluir causas metabólicas, infecciones o por drogas
8	Psicosis	Alteraciones graves en la percepción de la realidad, alucinaciones, incoherencias, asociaciones vagas, alteraciones del pensamiento lógico, conducta anormal .Excluir uremia u otras causas metabólicas.
8	Síndrome orgánico cerebral	Alteraciones de la memoria, orientación u otras funciones intelectuales, de inicio rápido y características clínicas fluctuantes. Trastornos de la atención e incapacidad para concentrarse. Además de dos de los siguientes datos: trastornos perceptivos, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución en la actividad psicomotora. Excluir causas metabólicas, por drogas o infecciones.
8	Trastornos visuales	Cambios retinianos típicos: cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos o hemorrágicos en la coroides, neuritis óptica. Excluir causas como hipotensión, drogas o infección.
8	Trastornos de pares craneales	Inicio reciente de neuropatía sensitiva o motora en nervios craneales.
8	Cefalea lúpica	Dolor de cabeza persistente y grave, puede ser migrañoso y solo cede a analgésicos narcóticos.
8	Accidente cerebrovascular	De reciente aparición, excluir aterosclerosis y hemorragia.
8	Vasculitis	Úlceras, gangrena, nódulos hipersensibles en los dedos, infartos periungueales, hemorragia en astilla, biopsia o angiografía diagnósticas de vasculitis.
4	Artritis	Más de dos articulaciones con dolor y signos de inflamación.
4	Miositis	Dolor o debilidad muscular proximal, con elevación de CPK y/o aldolasa, cambios en electromiografía o biopsia diagnóstica.
4	Cilindros urinarios	Granulosos o eritrocíticos.
4	Hematuria	Más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas como litiasis o infección.
4	Proteinuria	Más de 0.5 gr de proteínas en 24 horas en relación a la determinación previa.
4	Piuria	Más de 5 leucocitos por campo, excluir otras causas (infección).
2	Eritema malar	De nueva aparición o recurrencia, inflamatorio, fotosensible.
2	Alopecia	Nueva o recurrente, localizada o difusa
2	Úlceras mucosas	Nuevas o recurrentes, orales o nasales.
2	Pleuritis	Dolor pleurítico con derrame, frote o engrosamiento pleural.
2	Hipocomplementemia	Disminución de C3 a menos de la mitad del límite normal.
2	Anti DNA	Inmunofluorescencia positiva con Crithidia luciliae
1	Fiebre	>38°C, excluir infección.
1	Trombocitopenia	<100,000 plaquetas /mm ³
1	Leucopenia	<3000 / leucocitos mm ³
Calificación total:		

ANEXO 4. INDICE DAÑO SECUNDARIO A LES SLICC/ACR.

ORGANO O SISTEMA	VALOR	
OCULAR		
Catarata	1	
Atrofia óptica/ cambios retina	1	
NEUROPSIQUIATRICO		
Daño cognitivo/psicosis mayor (ej déficit en la memoria, dificultad para el cálculo, pobre concentración, dificultad para escribir o hablar)	1	
Convulsiones	1	
Accidente vascular cerebral(puntuación de 2 si es > de 1)	1	2
Neuropatía craneal o periférica (excluir afección óptica)	1	
Mielitis transversa	1	
RENAL		
Filtración glomerular <50%	1	
Proteinuria \geq 3.0 gramos	1	
Insuficiencia renal crónica terminal(que lleve a diálisis o trasplante)	3	
PULMONAR		
Hipertensión pulmonar (prominencia del ventrículo derecho o reforzamiento del 2º ruido)	1	
Fibrosis pulmonar (Exploración física y Rayos X)	1	
Pulmón encogido (Rayos X)	1	
Fibrosis pleural (Rayos X)	1	
Infarto pulmonar (Rayos X) o resección no por malignidad)	1	
CARDIOVASCULAR		
Angina/derivación coronaria	1	
Infarto miocardio (puntuación de 2 si es >1)	1	2
Miocardiopatía (disfunción ventricular)	1	
Enfermedad valvular (soplo diastólico o soplo sistólico >3/6)	1	
Pericarditis x 6 meses o pericardectomía	1	
VASCULAR PERIFERICO		
Claudicación por 6 meses	1	
Mínima pérdida de tejido (espacio ungueal)	1	
Extensa pérdida de tejido(pérdida de los de dedos o extremidades) (puntuación de 2 si es >1)	1	2
Trombosis venosa profunda (secuelas)	1	
GASTROINTESTINAL		
Infarto o resección intestino (del duodeno hacia abajo), bazo, hígado, vesícula (puntuación de 2 si es >1)	1	2
Insuficiencia mesénterica	1	
Peritonitis crónica	1	
Cirugía de tubo digestivo alto	1	
Pancreatitis crónica	1	
Insuficiencia pancreática meritoria de suplemento enzimático o pseudoquistes	1	
MUSCULOESQUELETICO		
Atrofia muscular/debilidad	1	
Artritis deformante reducible/erosiva (excluir necrosis avascular)	1	
Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (excluir necrosis avascular)	1	
Necrosis avascular (puntuación de 2 si es >1)	1	2
Osteomielitis	1	
Ruptura del tendón	1	
PIEL		
Alopecia	1	
Cicatrices extensas del panículo o de la piel cabelluda	1	
FALLA GONADAL PREMATURA	1	
DIABETES	1	
NEOPLASIA	1	
TOTAL		

ANEXO 5. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Fases de la tesis	Marzo 06- Dic 06	Dic 06	Enero a diciembre 07	Feb- mar 08	Marzo 08	
Elaboración del protocolo	X					
Presentación al Comité de Investigación		X				
Recolección de datos			X			
Análisis de resultados				X		
Presentación de tesis					X	
Publicación de resultados						