



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO QUE
INGRESAN A LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN:**

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. LUZ MARIA SUAREZ LARIOS

ASESORES DE TESIS:

**DRA. ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ
DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Febrero 2011



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.

DRA. ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ

Jefe de Servicio de Reumatología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Profesor titular del Curso Universitario de Reumatología Pediátrica

DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES

Médico Adscrito al Servicio de Reumatología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMIENTOS

“Mientras el río corra, los montes hagan sombra y en el cielo haya estrellas, debe durar la memoria del beneficio recibido en la mente del hombre agradecido”

Virgilio

Gracias a Dios por todas sus bendiciones.

A mi madre, la mujer que con su entereza me enseña a vivir saboreando penas y alegrías. Por su amor incondicional, protección y confianza, por todos sus rezos. Por ser mi ejemplo a seguir, te ofrezco todo mi agradecimiento, mi amor y respeto.

A mis hermanos José, Sol, Lety y Rafa por todo el cariño y apoyo, por ser mi respaldo incondicional. Por darme la alegría de ser tía de esos diablillos: Miguel, José Manuel, Alejandro, Alexa, Ryan y Santiago, me contagian su alegría, me impulsan a seguir.

A mi padre, por haberme brindado cariño, confianza, amor y valores, porque aunque ya no está presente no me ha dejado, sigue en mi corazón y pensamiento, sigue guiando mis pasos y cuidándome en todo momento.

Dra. Maldonado, Dr. Faugier, Flor, Karla, Sandra y Astrid, muchas gracias por las enseñanzas, la paciencia y la comprensión brindadas.

A ti 8, aunque con un poco de distancia de por medio pero siempre haciéndome sentir tu apoyo.

Por todo el apoyo para este trabajo y en todos los aspectos de mi vida te agradezco mucho Marco, como Rosario *“de aquí hasta la próxima pared y que conste que estoy parada frente al mar”*

ÍNDICE

	Página
Título	4
Antecedentes	4
Marco teórico	10
Pregunta de Investigación	26
Justificación	27
Objetivos	28
Metodología	29
Resultados	33
Discusión	39
Conclusiones	43
Referencias	44
Anexo	51

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia de los pacientes que ingresan con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico a la Unidad de Terapia Intensiva y cuáles son los factores demográficos, clínicos y escalas pronósticas que se asocian a mortalidad?

TÍTULO

Análisis de supervivencia en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que ingresan a la unidad de terapia intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica, episódica, caracterizada por una extensa inflamación del tejido conectivo y los vasos sanguíneos y por la presencia de anticuerpos antinucleares. Resultado de la interacción de factores ambientales, hormonales y genéticos.¹

La enfermedad afecta predominantemente a mujeres en edad reproductiva, sin embargo 10-20% de los pacientes debutan en la infancia, siendo una de las patologías más frecuentes en este grupo, abarcando el 51% de las enfermedades reumáticas en la infancia.²

Existen numerosos estudios en el extranjero, especialmente literatura norteamericana, que se han dedicado a determinar las causas principales de patología de los pacientes con LES. De igual forma se han publicado estudios que reportan la expectativa de vida.³

Estudios internacionales de LES en niños muestran que la supervivencia ha ido mejorando en forma progresiva. En los años 50 y 60 se reportaron cifras a cinco años entre el 17.5% y 69%, en años más recientes se reportan cifras cercanas al 100%.^{3,4} Las causas del incremento de la supervivencia se atribuyen a una serie de factores dentro de los que se incluyen el mejor conocimiento de la enfermedad

y su historia natural, el diagnóstico precoz con uso de pruebas diagnósticas más sensibles y específicas, mejores opciones terapéuticas; con uso más racional de los medicamentos existentes como: esteroides, antimaláricos e inmunosupresores. Disposición de mejores cuidados de apoyo en terapia intensiva, tratamientos más efectivos para la enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial, disponibilidad de diálisis y trasplante renal. Opciones con las cuales se mejora el cuadro clínico y la calidad y expectativa de vida de estos pacientes.^{2,5}

Por otra parte, al incrementarse la esperanza de vida en los pacientes con LES, surgen complicaciones secundarias a la cronicidad de la enfermedad y al tratamiento, como, hipertensión, retardo en el crecimiento, enfermedad pulmonar crónica, alteraciones gonadales y daño renal.³

Algunas investigaciones revelan que la edad de inicio de la enfermedad puede modificar la expresión clínica de la misma.² El LES que inicia en la infancia y adolescencia tiene un peor pronóstico, en comparación con el de inicio en la edad adulta.^{6,7,8} En general los niños tienen una enfermedad más activa al inicio y durante el seguimiento. Además, cursan con una mayor incidencia de daño renal que progresa rápidamente como lo muestra un estudio en Tailandia, con una incidencia de afección renal de 80% en adultos vs 53% en niños. Esto explica el uso de tratamientos más agresivos y el mayor daño acumulativo asociado a dosis altas de esteroide en este grupo de edad.^{2,9}

El pronóstico mejora cuando se usan racionalmente tratamientos más agresivos, como lo es el caso de un estudio chileno, en donde se compara el tratamiento de dos cohortes de niños con LES, una con uso de ciclofosfamida intravenosa y otra sólo con esteroides. El último grupo tuvo una supervivencia más baja.³ La mayor actividad en la adolescencia se puede explicar por los cambios hormonales que se presentan en esta etapa y la falta de balance en el sistema inmune.^{2,5}

Los factores socioeconómicos tienen impacto en el pronóstico del LES. La accesibilidad a un seguro médico se relaciona con la calidad de vida y tiene impacto en el diagnóstico oportuno y el tratamiento óptimo. Se ha reportado que los pacientes con LES que ingresan a hospitales de alta especialidad tienen una menor mortalidad.⁴

Actualmente, la expectativa de vida a 5 años en niños con LES es mayor en países desarrollados. Miettunen, en Canadá, reportó una supervivencia a 5 años de 100% en el 2004.⁴ Algunos países en vías de desarrollo presentan una tendencia al incremento en la supervivencia, como en Chile (2005), donde se mostró un incremento de la supervivencia de 68 a 95% entre 1964-1980 y 1984-2000.^{3,10}

El pronóstico de niños con LES en una población va asociado no solo a los factores socioeconómicos, sino también a factores étnicos. Existen evidencias claras de que los pacientes caucásicos presentan menor actividad de la enfermedad y por tanto mejor pronóstico,^{9,10} en comparación con los no caucásicos. En un estudio realizado por GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio de Lupus) se observó que los latinos mestizos en comparación con los caucásicos tienen una mayor mortalidad, que se asoció a un menor nivel de educación, falta de seguro médico y un seguimiento médico corto, sin descartar factores genéticos.¹¹

Los factores ambientales se han asociado al pronóstico de la enfermedad. Los individuos de raza negra que habitan en Africa tropical por debajo del desierto del Sahara, presentan una incidencia muy baja de LES. Sin embargo, los africanos fuera de esta área cuando presentan LES, tienen un pronóstico pobre.¹²

El impacto del género en la supervivencia en niños y niñas con LES no es concluyente hasta la fecha. Una cohorte brasileña reportó una menor supervivencia en pacientes con LES de género masculino.² En Taiwán al contrario, se encontró que el género femenino se asocia a una menor supervivencia.⁵ En otros estudios el género no es factor de riesgo asociado con la posibilidad de supervivencia a largo plazo.³

Dentro de los factores clínicos asociados a una menor supervivencia están el daño renal y el daño neurológico. Los pacientes con daño renal tienen una expectativa de vida hasta de un 50% menor que aquellos que no cursan con este daño.^{2,5}

En la infancia se ha observado una mayor incidencia y progresión de la nefritis lúpica. Los pacientes que la desarrollan están en constante riesgo de desarrollar insuficiencia renal terminal.^{2,5}

Wang informó supervivencia a 5 y 10 años con daño renal de 63 y 53%, comparada con la de aquellos pacientes sin daño renal que es de 87 y 81%. Se han descrito como factores de riesgo para enfermedad renal terminal y por tanto menor supervivencia: la proteinuria, nefritis lúpica por histología clase IV-V, hipertensión al inicio de la enfermedad, falta de remisión completa en el primer año de tratamiento, nivel de C3 bajo asociado a una creatinina alta y origen étnico no caucásico, así como el hecho de no recibir ciclofosfamida intravenosa.^{3,13}

Debido a que se ha encontrado como factor de riesgo para muerte, aquellos niños con daño neurológico se clasifican como casos graves y deben recibir tratamiento agresivo con ciclofosfamida intravenosa. En una cohorte brasileña se reportó que la afección en el sistema nervioso influía en la supervivencia en las fases tardías de la enfermedad.^{2,3,10,14}

A pesar de la mejoría descrita en la supervivencia, los pacientes lúpicos tienen una mortalidad entre 3 y 5 veces superior a la población general. Las causas de muerte pueden estar relacionadas con la enfermedad misma, por efectos del tratamiento o no relacionadas con ninguna de las anteriores.^{15,16}

Y aunque las tendencias de mortalidad vienen siendo más y más favorables, es posible que esto no sea cierto en países menos desarrollados, como sugiere un estudio de tendencias realizado en la India,¹⁷ y que tampoco lo sea en determinadas minorías étnicas, como lo demuestra el estudio de Walsh,¹⁸ basado en datos del National Center for Health Statistics estadounidense, en el que se constató que la mortalidad directamente atribuible al LES había aumentado un 30% en mujeres afroamericanas en los últimos años.

Comparado con la población general, Urowitz¹⁹ observó una drástica reducción de la relación de mortalidad estandarizada (RME: muertes observadas frente a muertes esperadas) de 10.1 a 3.3 en la década de los setenta a los noventa, observación recientemente confirmada en una cohorte multicéntrica de grandes dimensiones.²⁰ Este hecho sugiere que la mejoría en la supervivencia no parece atribuible simplemente a la mejoría en el estado de salud de la población.

Las principales causas de muerte en pacientes con LES son las infecciones severas y las complicaciones secundarias a actividad lúpica.

Urowitz describió un patrón bimodal de mortalidad en pacientes adultos. Las muertes tempranas ocurrieron en pacientes con lupus eritematoso activo con daño renal que recibieron dosis altas de esteroides y con una marcada incidencia de infección. Las muertes tardías ocurrieron en pacientes con lupus eritematoso sistémico inactivo, quienes habían recibido esteroides por largo tiempo, y con una incidencia alta de infarto agudo al miocardio por aterosclerosis.¹⁹

Jacobsen en una cohorte de 513 pacientes adultos encontró que las causas de muerte fueron actividad lúpica, insuficiencia de un órgano secundaria a LES, infecciones, cáncer y enfermedades cardiovasculares.²¹ En un estudio retrospectivo de 532 pacientes Kiss comparó las causas de muerte entre pacientes con lupus eritematoso en la infancia y en la edad adulta. Encontró que la principal causa de muerte en la fase temprana del grupo pediátrico fue la insuficiencia renal, y en el grupo de adultos la insuficiencia cardíaca.²² Cervera encontró que como causa de muerte por lupus fueron debidas a LES activo en 28.9% y trombosis en 26.7%.⁴

En los países en vías de desarrollo, las principales causas de muerte son las infecciones que pueden además asociarse a un recrudecimiento de la actividad y la mayoría de las muertes ocurren dentro del primer año después del diagnóstico.²³

En la siguiente tabla se muestran los porcentajes de supervivencia en series publicadas en lupus eritematoso sistémico en niños.

Autores Año	Pacientes N	5 años	10 años	15 años	20 años
Meislin, 1968	42	42/72 ^a	-	-	-
Walravens, 1976	50	-	60-70	-	-
Abeles, 1980	67	89/100 ^a	-	-	-
Careiro, 1981	42	59/83 ^a	48/76 ^a	-	-
Platt, 1982	70	90	85	77	-
Glidden, 1983	55	92	85	77	-
Lacks, 1990	32	85	-	-	-
Yang, 1994	167 ^b	91	-	-	-
Wang, 2003	153 ^b	75	63	-	-
Candel, 2004	64	94	87	79	-
Miettunen, 2004	51	100	86	-	-
Appenzeller, 2005	61	80	-	-	48
González, 2005	50	95	90	-	-

^a Porcentaje con enfermedad renal/porcentaje sin enfermedad renal

^b Todos los pacientes tienen nefritis lúpica

MARCO TEORICO

El lupus eritematoso sistémico en los niños y adolescentes es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica con una gran variabilidad en su presentación y evolución. El diagnóstico se basa en los signos clínicos y de laboratorio consistentes con la enfermedad en ausencia de otra enfermedad autoinmunitaria que pudiera explicar los hallazgos.¹

Incidencia

La incidencia del LES varía de forma importante en diferentes grupos étnicos y poblacionales, con tasas de incidencia anual en adultos que oscilan entre 1.9 y 5.6 por 100,000.²⁴

Los datos pediátricos sugieren que la incidencia del LES con un inicio antes de los 19 años es de 6 a 18.9 casos por 100 000 en mujeres de raza blanca y es más alto en mujeres de raza negra (20-30 por 100000). Las tasas de incidencia son superiores en hispanos, negros, nativos americanos y personas del sudeste y sur de Asia.²⁴

Es más común en el sexo femenino que en el masculino, con una relación femenino: masculino de 2-3:1 a 9:1, dependiendo del estudio.²⁴ Se ha reportado que la relación hombre:mujer cambia de 4:3 cuando el inicio es en la primera década de la vida a 4:1 en la segunda década y 9:1 en la etapa adulta, disminuyendo a una relación 5:1 cuando el inicio es después de los 50 años.^{25,26}

La edad promedio al diagnóstico es de 12.2 años,²⁴ sin embargo se han reportado casos de LES en menores de 2 años,^{27,28} el lapso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico varía de un mes a 3.3 años (media 4 meses).²⁴

Patogenia

Aunque la patogenia del LES continua sin conocerse, la susceptibilidad a padecer esta enfermedad se atribuye a una combinación de factores ambientales, hormonales y genéticos. Entre los factores ambientales asociados al desarrollo del lupus el más conocido es la luz ultravioleta, la cual origina una erupción cutánea fotosensible que puede desencadenar una exacerbación generalizada de la enfermedad.²⁹ También existen cada vez mas pruebas de que algunas infecciones, como la ocasionada por el virus de Epstein-Barr (VEB), podrían ser el desencadenante de las respuestas autoinmunitarias específicas del lupus. Se ha descrito una incidencia más elevada de infección por el VEB, títulos más elevados de proteínas anti-VEB y una carga viral por encima de lo normal.^{30,31}

Numerosos fármacos como la procainamida, hidralazina, clorpromazina, isoniazida, propiltiouracilo y anticonvulsivantes pueden originar un síndrome clínico similar al LES. Por otro lado, la alimentación parece ser también un elemento a considerar; son especialmente importantes alimentos que contienen psoralenos (higos, perejil, apio), L-canavanina (legumbres) y las hidracinas (setas, hongos y humo de tabaco) se han asociado a la inducción de LES.^{1,24,32}

Factores genéticos

Los datos epidemiológicos, la fuerte agregación familiar del LES y la tasa de concordancia conocida de la enfermedad en gemelos sugieren la existencia de factores genéticos que predisponen al desarrollo del LES. Existe una mayor concordancia entre gemelos homocigotos comparada con heterocigotos (60% vs 9% respectivamente). Pero el hecho de que el 90% de pacientes carezcan de historia familiar lúpica confirma el hecho de que coexisten otros factores además de éstos. Aunque la predisposición genética en el desarrollo del LES parece

evidente, la mayoría de genes de susceptibilidad todavía se desconocen. Se ha observado una asociación del LES con antígenos HLA clase II (HLA DR2 y DR3), así como que la deficiencia de componentes del complemento, especialmente C4A.^{1,24,28}

Alteraciones inmunológicas

El LES se puede deber a alteraciones inmunológicas diversas que requieren de la contribución de linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas y otras células no linfoides. Las alteraciones inmunológicas que se observan con más frecuencia son: producción de autoanticuerpos patológicos, activación anormal de los linfocitos T y B y eliminación defectuosa de cuerpos apoptóticos e inmunocomplejos por el sistema inmunológico.²⁹

Linfocitos T

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

1. Linfopenia a expensas de linfocitos T, muchos estudios demuestran la reducción de los linfocitos T CD8+, mientras que otros estudios describen una reducción en linfocitos T CD4+.
2. Defectos funcionales, como una disminución de la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8+50 y una menor capacidad de controlar la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B.
3. Activación sostenida de linfocitos T CD8+ y producción anómala de citocinas.²⁹

Los linfocitos T de los pacientes con lupus exhiben respuestas aberrantes a estímulos como por ejemplo una mayor producción de calcio y menor secreción de interferón- α (IFN- α) e IL-2.³³ Estos linfocitos también expresan marcadores de activación como los antígenos DR+52 y son capaces de facilitar la producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B.³⁴ Se piensa que los linfocitos T lúpicos utilizan mecanismos diferentes de supervivencia ante la coestimulación comparado con los linfocitos T normales. Se ha descrito recientemente que los linfocitos T activados de pacientes con LES son más resistentes a la anergia y la apoptosis debido a un aumento en la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la cual, en cambio, aumenta c-FLIP (homólogo celular de la proteína inhibidora viral FLICE) y atenúa la señal de FAS, uno de los mediadores de apoptosis. Sin embargo, únicamente ciertos inhibidores de COX-2 parecen poder inducir apoptosis de linfocitos T autorreactivos y suprimir la producción de autoanticuerpos anti-ADN patológicos en ratones propensos a padecer lupus.³⁵

Linfocitos B y autoanticuerpos

Los linfocitos B desempeñan un papel importante en la patogenia del LES por ser responsables de la hipergammaglobulinemia y producción de anticuerpos contra el antígenos nucleares y de superficie celular, una de las anomalías inmunológicas más prevalentes en el LES. El desarrollo de algunos de los autoanticuerpos, como los anticuerpos anti-ADN de cadena doble, se correlaciona estrechamente con el inicio de la enfermedad ³³ mientras que otros anticuerpos, como los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y anti-Ro, pueden ser detectados meses o años antes de la presentación de síntomas clínicos de LES.³⁶ Los pacientes con LES sufren intensa linfopenia B que afecta tanto a los linfocitos B vírgenes como a los de memoria, mientras que las células plasmáticas precursoras oligoclonales se encuentran muy expandidas en sangre periférica.³⁷

Estudios genéticos en individuos sanos han demostrado que los linfocitos B en la médula ósea y los recientemente emigrados a sangre periférica expresan anticuerpos autorreactivos. Sin embargo, la mayoría de los linfocitos B autorreactivos son eliminados del repertorio de linfocitos B maduros en dos estadios de su desarrollo.³⁸ Estos puntos de control son defectuosos en los pacientes con LES. El 25-50% de los linfocitos B vírgenes de pacientes con LES producen anticuerpos autorreactivos aun antes de su participación en la respuesta inmunológica contra antígenos externos, comparado con sólo un 5-20 % en la población control.³⁹

Células dendríticas

Los individuos con LES muestran importantes alteraciones en la homeostasia de las células dendríticas. Se ha observado que estos pacientes producen un exceso de IFN α , el cual induce la diferenciación de monocitos CD14+ de sangre periférica en células dendríticas maduras capaces de capturar células apoptóticas y presentar sus antígenos a linfocitos T y B autorreactivos, lo que da lugar a una alteración en la tolerancia hacia estos antígenos.^{40,41}

A pesar de que solamente una fracción de los pacientes con enfermedad activa presentan valores elevados de IFN- α circulante, recientes análisis sobre la expresión global de genes (*microarrays*) han demostrado la presencia de genes inducidos por el IFN- α en las células sanguíneas mononucleares de los pacientes con LES.⁴¹ Estos estudios también demostraron que grandes dosis de glucocorticoides revierten la expresión de los genes inducidos por IFN. Estudios preliminares parecen indicar que estos medicamentos inducen la apoptosis de las células productoras de IFN o células dendríticas plasmacitoides. Por tanto, es posible que una de las acciones más importantes de los glucocorticoides en LES se produzca a través de la inhibición de la secreción de IFN- α .⁴²

Apoptosis

Una característica común de los autoantígenos del LES es que están expuestos en la superficie de las células apoptóticas, donde pueden ser detectados por el sistema inmunitario. Hay pruebas recientes de que los cuerpos apoptóticos son eliminados en condiciones normales por las células dendríticas inmaduras y presentados para inducir tolerancia en linfocitos T. La deficiente eliminación de células apoptóticas podría proporcionar una carga excesiva de antígenos nucleares a las células dendríticas maduras, extremadamente inmunógenas, y como consecuencia estos antígenos serían presentados a los linfocitos T, facilitando la rotura de tolerancia y el desarrollo de LES.^{43,44}

Factores Hormonales.

Se considera que los estrógenos desempeñan un papel importante en la etiología de la enfermedad, ya que exacerba, facilitando la producción de anticuerpos anti-DNA y de inmunocomplejos circulantes. Existe evidencia de afectación hormonal por la mayor incidencia femenina, especialmente en la etapa de la vida en que están elevados. Así mismo, el estudio de niveles de hormonas sexuales en varones con LES arroja cifras elevadas de estrógenos en sangre y bajas en andrógenos.^{1,24}

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los niños y adolescentes con LES suelen presentar síntomas constitucionales sistémicos como fiebre, pérdida difusa del cabello, fatiga, pérdida de peso y evidencia de enfermedad difusa, como demuestra la existencia de linfadenopatías y hepatoesplenomegalia, manifestaciones que se observan durante el curso de la enfermedad. La piel, el sistema musculoesquelético y el sistema renal son los

órganos que se afectan con mayor frecuencia. Las importantes decisiones terapéuticas se basan principalmente en la evidencia de afectación grave de los órganos, incluyendo nefritis, enfermedad neuropsiquiátrica y enfermedad hematológica importante. La afectación gastrointestinal, incluyendo la afectación hepática significativa, la miositis y la miocarditis, son raras en los niños.^{1,24,45}

Al inicio, el 40-90% de los niños se manifestarán con síntomas constitucionales (fiebre, cansancio o pérdida de peso), el 20-82 % con afectación renal, el 20-74 % con síntomas musculoesqueléticos, el 22-74 % con eritema malar, el 15-45% con linfadenopatías y el 15-74% con visceromegalia.^{46,47,48}

Manifestaciones cutáneas

La piel se afecta con frecuencia en el LES. Se han descrito diversas manifestaciones cutáneas en niños durante la evolución de la enfermedad incluyendo: eritema malar (22-74 %), úlceras orales (26-48 %), erupción vasculítica (10-52 %), fotosensibilidad (16-50%), alopecia (7-48 %), lesiones discoides (5-19 %) y fenómeno de Raynaud.^{46,47,48,49}

Manifestaciones musculoesqueléticas

La artritis ocurre en más del 75 % de los pacientes pediátricos con LES. Puede ser variable, habitualmente se presenta como una poliartritis simétrica, no erosiva, muy dolorosa, que afecta a articulaciones grandes y pequeñas y rara vez se asocia con cambios radiográficos. En general, la artritis lúpica responde al tratamiento convencional. Ciertamente, la artritis puede ser la única manifestación del LES y, aunque algunos pacientes son inicialmente diagnosticados de artritis juvenil según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), posteriormente cumplen los criterios diagnósticos clínicos y serológicos de LES.^{1,24}

Entre el 20 y el 30 % de los pacientes presentan mialgias, aunque el desarrollo de verdadera miositis es menos frecuente. Las manifestaciones musculoesqueléticas también pueden ser secundarias a efectos adversos de los diversos tratamientos utilizados. Se han descrito complicaciones musculoesqueléticas derivadas del tratamiento como necrosis avascular, osteoporosis y retraso del crecimiento.²⁴

Alteraciones hematológicas

Hasta el 39 % de los niños con LES desarrollan alteraciones hematológicas durante el transcurso de la enfermedad.^{28,49,50}

La trombocitopenia autoinmunitaria es la manifestación inicial en el 15 % de los casos pediátricos, aunque puede preceder en varios años a la aparición de LES.^{6,7,28,49,50,51} Se ha sugerido que entre el 20 y el 30 % de los niños con púrpura trombocitopénica idiopática y anticuerpos antinucleares positivos en suero, desarrollarán posteriormente LES.⁴⁹ En el 27-52% de los casos pediátricos se observa leucopenia, principalmente debido a la disminución del número de linfocitos totales. La granulocitopenia también es común.⁷

Las alteraciones en la coagulación son hallazgos frecuentes. La prueba de Coombs es positiva en aproximadamente el 30-40% de los pacientes; sin embargo, menos del 10 % desarrollarán hemólisis.²⁴ En el 75 % de los pacientes se detectan anticuerpos antifosfolípido.⁵² Los pacientes pediátricos con LES y AAF, específicamente el anticoagulante lúpico (AL), corren riesgo de desarrollar fenómenos tromboembólicos. La incidencia de tromboembolismos en pacientes con AL positivo es del 54%.⁵³ Por tanto, se debe considerar la anticoagulación de por vida después del primer episodio tromboembólico.

Manifestaciones cardíacas

La afectación cardíaca por lupus en niños es similar a la de adultos con LES. Las formas principales son cuatro: pericarditis (la forma más común de afectación cardíaca), miocarditis, enfermedad valvular y enfermedad coronaria secundaria a arteritis coronaria o aterosclerosis.⁵⁴ Las alteraciones cardíacas asintomáticas se ven con frecuencia en estos pacientes. De hecho, la isquemia miocárdica se ha descrito en el 16 % de los niños asintomáticos.⁵⁵

La afectación cardíaca se reconoce hoy en día como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta población. Los niños con LES presentan tasas mucho mayores de enfermedad coronaria que la población control. Este aumento en la incidencia de enfermedad coronaria se explica en parte por el incremento en los factores de riesgo cardíacos convencionales.⁵⁶ Estos factores de riesgo incluyen: dislipidemia, concentraciones elevadas de homocisteína, presencia de AAF, AL, hipertensión arterial, hiperinsulinemia, proteinuria en rango nefrítico, expresión aumentada del ligando del CD40 y obesidad secundaria al uso de esteroides.⁵⁶

Manifestaciones neuropsiquiátricas

El LES neuropsiquiátrico (LES-NP) se produce en el 20-45% de niños y adolescentes, y constituye la tercera causa de mortalidad en esta población.^{24,14,57} A diferencia de otras manifestaciones de la enfermedad, existe afectación del sistema nervioso central (SNC) entre el 75 y el 80 % de los pacientes durante el primer año tras el diagnóstico. Las manifestaciones del LES-NP son diversas, y varían desde una disfunción global del SNC con parálisis y convulsiones, hasta síntomas más leves o focales como cefalea o pérdida de la memoria.²⁴ La presencia de AAF se asocia a trombosis y accidente cerebrovascular.⁵⁸

El diagnóstico del LES-NP continúa siendo un reto debido a la falta de pruebas serológicas específicas.²⁴ Aunque en general las pruebas de neuroimagen suelen ser de bastante utilidad clínica, el análisis del líquido cefalorraquídeo, el electroencefalograma, la tomografía computarizada y la resonancia magnética pueden ser completamente normales en estos pacientes.²⁴ Por otra parte, las pruebas funcionales de neuroimagen pueden presentar alteraciones en pacientes por lo demás asintomáticos lo cual complica su interpretación.¹⁴ Se han estudiado diversas modalidades radiológicas para determinar si existe relación entre el estado clínico y las anomalías radiológicas del SNC, sin que exista consenso en la actualidad.⁵⁸

Afectación pulmonar

En el LES el rango de afectación pulmonar es muy variable (5-77 %) según las diferentes series publicadas hasta el momento.^{57,59,60,61} Las manifestaciones pulmonares varían desde alteraciones subclínicas hasta formas más complicadas que pueden llevar a la muerte. Las formas más frecuentes de afectación pulmonar incluyen pleuritis (forma más común), neumonitis, neumonía, neumotórax, enfermedad intersticial difusa, hipertensión pulmonar y hemorragia pulmonar; complicación infrecuente pero potencialmente letal.⁶¹ La mayoría de los niños desarrollan manifestaciones pulmonares en algún momento de la evolución de la enfermedad.^{24,28}

La afectación pulmonar asintomática o subclínica puede ser más común de lo que se piensa. Hasta en el 40 % de los pacientes sin evidencia clínica o cambios radiológicos de afectación pulmonar, se han encontrado pruebas de función pulmonar alteradas.⁵⁹ El patrón de enfermedad pulmonar que se observa con más frecuencia es la enfermedad pulmonar restrictiva.^{14,24,61} A pesar de que las pruebas de función pulmonar no se correlacionan con las manifestaciones clínicas,

proporcionan una cuantificación objetiva del tipo e intensidad de la lesión funcional observada.⁶⁰

Afectación renal

La afectación renal no sólo representa la primera manifestación de la enfermedad en el 60-80% de pacientes con lupus, sino que también determina el pronóstico de los pacientes.^{45,62} Aproximadamente el 80 % de los pacientes que desarrollan alteraciones renales presentarán las alteraciones durante el primer año de enfermedad.^{45,62,63} Debido a que las manifestaciones clínicas no se correlacionan con los hallazgos histológicos, la biopsia renal es necesaria con el objetivo de establecer un diagnóstico preciso y decidir el tratamiento específico.⁶² En 1982, la

Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó la nefritis lúpica en seis categorías, basándose en los hallazgos histológicos.⁵⁰ La nefropatía más común es el grado IV y es la que más comúnmente se asocia con el desarrollo de enfermedad renal terminal o mortal.

Los episodios de exacerbación de las alteraciones de la función renal son comunes durante la evolución de la nefritis lúpica y con frecuencia se detectan por aumento de la proteinuria. La presencia de hipertensión arterial y edema periférico usualmente se asocian con las nefropatías en grados III y IV.⁴⁵ El pronóstico de los niños con nefritis lúpica depende principalmente de la intensidad de las lesiones histopatológicas según la clasificación de la OMS. A pesar de que la mayoría de los centros determinan el tratamiento a seguir dependiendo del grado histológico de nefropatía, el pronóstico a largo plazo continúa siendo difícil de predecir.⁶⁴

El pronóstico de la nefritis lúpica ha mejorado en gran medida en la última década. La tasa actual de supervivencia a los 5 años para los niños afectados varía entre el 78 y el 92%^{45,65} y la tasa de supervivencia renal desde el momento del diagnóstico oscila entre el 44 y el 93%.^{45,64}

DIAGNÓSTICO

La naturaleza heterogénea del lupus hace que sea un reto médico diagnóstico. Debido a que no existe un síntoma o hallazgo exclusivo para hacer el diagnóstico de la enfermedad, el ACR ha establecido criterios clínicos generales para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de lupus. Las normas, creadas en 1982 y actualizadas en 1997 (tabla 1), combinan 11 criterios (clínicos y de laboratorio) que permiten establecer el diagnóstico de LES cuando cuatro o más criterios están presentes.^{50,66}

Tabla 1. Criterios revisados de la clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico (ACR)

<p>1. Eritema malar: eritema fijo, plano o elevado, sobre las prominencias malares, sin afectación de los pliegues nasolabiales</p> <p>2. Erupción discoide: placas eritematosas elevadas con descamación queratótica adherente; cicatrización atrófica puede ocurrir en lesiones antiguas</p> <p>3. Fotosensibilidad: erupción cutánea como resultado de una reacción inusual a los rayos solares, por historia u observación del médico</p> <p>4. Úlceras orales: ulceración oral o nasofaríngea, usualmente indolora, observada por el médico</p> <p>5. Artritis: no erosiva, involucrando a 2 articulaciones periféricas o más, caracterizada por dolor, tumefacción o derrame</p> <p>6. Serositis</p> <p>a) Pleuritis: historia de dolor pleurítico, roce auscultado por el médico o evidencia de derrame pleural</p> <p>b) Pericarditis: documentada por electrocardiograma, roce o evidencia de derrame pericárdico</p> <p>7. Alteraciones renales</p> <p>a) Proteinuria de más de 0,5 g/24 h o 3+, persistente</p> <p>b) Cilindros celulares: glóbulos rojos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos</p> <p>8. Afectación neurológica</p> <p>a) Convulsiones: en ausencia de medicamentos ofensivos o de alteración metabólica</p> <p>b) Psicosis: en ausencia de medicamentos ofensivos o de alteración metabólica</p> <p>9. Alteración hematológica</p> <p>a) Anemia hemolítica</p> <p>b) Leucopenia inferior a 4.000/μl en dos o más ocasiones</p> <p>c) Linfopenia inferior a 1.500/μl en dos o más ocasiones</p> <p>d) Trombocitopenia inferior a 100.000/μl en ausencia de fármacos expeditivos</p> <p>10. Alteración inmunológica</p> <p>a) Anticuerpo anti-ADN elevado</p> <p>b) Anticuerpo anti-Smith positivo</p> <p>c) Hallazgos positivos de anticuerpos antifosfolípidos basado en: – Anticardiolipinas IgG/IgM – Anticoagulante lúpico – Prueba serológica de sífilis falsa positiva, presente como mínimo durante 6 meses</p> <p>11. Anticuerpo antinuclear en valores elevados</p>

La distinción entre inflamación activa y los síntomas debidos bien al daño acumulativo o a los efectos secundarios derivados del tratamiento constituye un reto hoy en día. En cada visita clínica se debe realizar una historia clínica y examen físico detallado. La evaluación de la actividad de la enfermedad es crucial para decidir el tratamiento más efectivo. En pediatría se han usado y validado varios índices de actividad para el LES. En nuestro medio la más utilizada es la escala de SLEDAI-MEX, la cual se realiza dentro de los 10 días previos a la evaluación, comprende alteraciones clínicas y por laboratorio de rutina, clasificándose en actividad, probable actividad e inactivo, de acuerdo al puntaje obtenido (Tabla 2).

PUNTAJE	DESCRIPCIÓN	
8	Trastornos Neurológicos: Psicosis, alucinaciones, convulsiones, síndrome orgánico cerebral.	
6	Renal: Cilindros hemáticos granulosos o eritrocitarios, hematuria, proteinuria, aumento de Creatinina.	
4	Vasculitis	TOTAL 32 PUNTOS
3	Hemólisis o trombocitopenia	Actividad: > 5
3	Miositis	Probable Actividad: 2-5
2	Artritis	Inactivo: 0-1
2	Afección mucocutánea	
2	Serositis	
1	Fiebre o Fatiga	
1	Leucolinfopenia	

Tabla 2. SLEDAI-MEX. Escala de actividad.

TRATAMIENTO

El tratamiento del LES depende de las manifestaciones clínicas y de la presencia/ausencia de afectación de órganos vitales. Aunque los corticoides constituyen una causa importante de morbilidad, continúan siendo parte fundamental del tratamiento debido al dramático y rápido impacto que tienen sobre las exacerbaciones de la enfermedad. Su efectividad en el tratamiento del LES ha sido reconocida desde 1950. La metilprednisolona (MPS) intravenosa (IV) en forma de bolo se ha usado para tratar con éxito la afectación de órganos vitales y/o ciertas manifestaciones que conllevan una elevada mortalidad.²⁴ Los antipalúdicos son efectivos para tratar manifestaciones más leves y, a su vez mejoran la densidad ósea y la dislipoproteinemia.⁶⁷ La ciclofosfamida (CYC) permanece como primera línea de tratamiento para la afectación de órganos vitales. Se ha demostrado que reduce la morbilidad y mejora la mortalidad de pacientes con lupus. Desde entonces, el tratamiento estándar para la nefritis lúpica siguen siendo los bolos IV mensuales de CYC durante 6-7 meses, con glucocorticoides concomitantes a dosis elevadas, seguido de una fase de mantenimiento de 2 años (CYC cada 2-3 meses).^{45,67,68}

Todo paciente que recibe CYC y altas dosis de glucocorticoides también debe recibir trimetoprima-sulfametoxazol profiláctico con el fin de prevenir la infección oportunista más común en pacientes con LES, la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.^{24,28}

El tratamiento del LES no es solamente farmacológico. Otras medidas son asimismo muy importantes, como la educación del paciente, la protección contra los rayos ultravioletas, el tratamiento y la prevención de las infecciones y de los factores de riesgo cardiovascular, y el tratamiento de otras complicaciones como por ejemplo la osteoporosis.^{1,24}

A pesar de que el pronóstico ha mejorado de manera considerable durante los últimos años, sigue siendo una enfermedad que plantea grandes retos, sobre todo en casos de respuesta parcial al tratamiento donde el riesgo de complicaciones graves es elevado. A medida que se comprenda mejor la patogenia del LES se desarrollarán nuevos tratamientos más eficaces y menos tóxicos, de lo cual se beneficiarán sin duda los pacientes con LES, especialmente a la población pediátrica.

JUSTIFICACIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad de base genética y de patogenia autoinmune, de evolución crónica, poco frecuente en el niño. Su reconocimiento, tratamiento precoz y adecuado mejoran el pronóstico de esta enfermedad multisistémica.

En el niño y el adolescente son más frecuentes las formas graves de presentación, con manifestaciones nefrológicas, neurológicas, respiratorias, cardiovasculares, hematológicas, lo que conlleva la necesidad de tratamientos inmunosupresores habitualmente enérgicos y prolongados con el fin de mejorar el pronóstico.

En base a lo anterior se considera que aproximadamente un tercio de la población con enfermedades reumáticas en población pediátrica podrían necesitar manejo en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Hay pocos datos acerca de las características clínicas, factores pronósticos asociados a mortalidad y la utilidad de escalas pronosticas del paciente con LES cuando ingresa a una unidad de cuidados intensivos. En la literatura internacional existen estudios en los que se muestra que la mortalidad de LES en la UCI es alrededor del 50%, siendo esta mayor que la mortalidad general en la UCI.

Estos estudios han sido realizados en población adulta, no contando con estudios similares en población pediátrica por lo que se considera importante analizar la sobrevida de nuestros pacientes e identificar los factores asociados a mortalidad con el fin de implementar intervenciones terapéuticas tempranas que contribuyan a mejorar el pronóstico y calidad de vida.

OBJETIVOS

General

- Analizar la sobrevida de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que ingresan a la unidad de terapia intensiva (UTIP) y evaluar los factores que se asocian a mortalidad.

Específicos

- Analizar el comportamiento clínico de los pacientes con LES que ingresan a la UTIP
- Proporcionar datos acerca de las principales causas de morbimortalidad para colaborar con el mejor manejo de nuestros pacientes
- Correlacionar la expectativa de vida de la muestra con la reportada en la literatura internacional
- Evaluar la utilidad de la Escala de riesgo de mortalidad pediátrica (PRISM) para predecir el resultado de estos pacientes

METODOLOGIA

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, con seguimiento en la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CEDI), que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo de Enero de 1999 a Diciembre del 2008. El diagnóstico de LES se realizó si el paciente cumplía al menos 4 de los criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología, revisados en 1982. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de lupus incompleto, enfermedad reumatológica sobrepuesta y aquellos a quienes se les realizó el diagnóstico durante esta hospitalización.

Colección de datos

Se revisaron los expedientes clínicos de estos pacientes, registrando los siguientes parámetros: edad, sexo, fecha de diagnóstico, criterios diagnósticos, criterios de actividad SLEDAI, afección neurológica y renal con estadio de biopsia renal, tratamiento previo al ingreso con énfasis en el uso de esteroide a dosis \geq 10mg/día, motivo de ingreso y tiempo de estancia en UTIP, el requerimiento de apoyo aminérgico, procedimientos invasivos, complicaciones, causa de muerte y el valor de la escala de riesgo de mortalidad pediátrica (PRISM)

Diseño

Cohorte retrospectiva (retrospectivo, longitudinal, comparativo, observacional)

Sujetos

Todos los niños con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con seguimiento por la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CEDI) que ingresaron a la unidad de terapia intensiva de Enero de 1999 a Diciembre del 2008.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de LES que ingresaron a la terapia intensiva de Enero de 1999 a Diciembre del 2008.
- Diagnóstico de LES en base a los criterios del Colegio Americano de Reumatología
- Cualquier género
- Expediente clínico completo

Criterios de exclusión

- Lupus incompleto
- Enfermedad reumatológica sobrepuesta
- Diagnóstico de LES durante esa hospitalización

Variables

- Sexo (cualitativa)
- Edad (cuantitativa)
- Tiempo de evolución de la enfermedad (cuantitativa)
- Actividad de la enfermedad (SLEDAI-MEX) (cuantitativa)
- Uso de aminoras (cualitativa)
- Uso de esteroides (cualitativa)
- Escala de riesgo de mortalidad pediátrica (cuantitativa)
- Tipo de nefropatía (cualitativa)
- Causas de defunción (cualitativa)

Análisis estadístico

Las variables categóricas (cualitativas) se informan como porcentajes y las cuantitativas (continuas) como media + desviación estándar (DE) haciendo alusión al teorema de límite central ($N > 30$). Se realizó análisis univariado de cada una de las variables de interés y análisis bivariado de cada una de ellas con relación a la mortalidad. Las variables categóricas se analizaron con prueba de X^2 o con la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se analizaron con la prueba de T-Student. Se consideraron significativas aquellas diferencias con un $p < 0.05$.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

CONSIDERACIONES ETICAS

En todo momento se guarda el anonimato de los pacientes incluidos, y debido a que el estudio no influyó en el manejo de los pacientes no se requirió de consentimiento informado para su inclusión.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Hubo limitación en el número de pacientes incluidos en el estudio debido a falta de disponibilidad del total de los expedientes en el archivo clínico.

Otra limitación fue el número de pacientes, ya que de haber sido mayor, se podría haber realizado análisis multivariado.

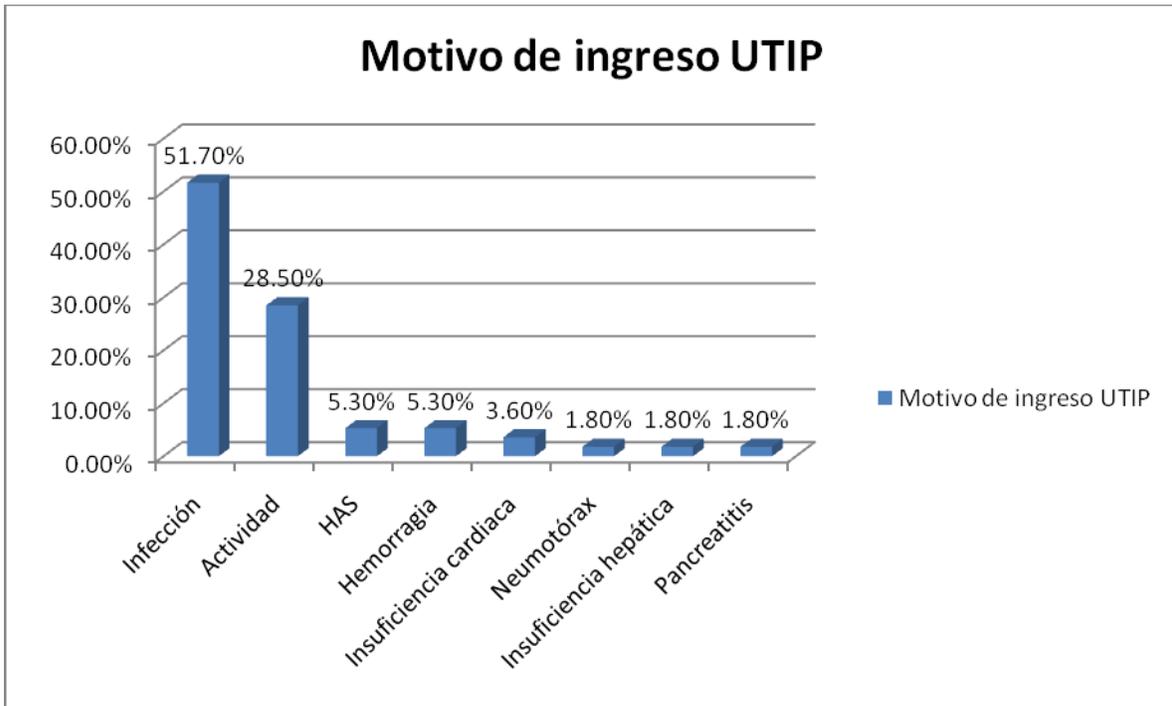
RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (Enero-1999 a Diciembre del 2008) ingresaron a la terapia intensiva del hospital 62 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, de los cuales se excluyeron 6 pacientes, 2 por no encontrarse el expediente en el archivo clínico, uno por tener diagnóstico de lupus incompleto, uno por diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo, un paciente a quien se le hace diagnóstico de LES durante esa hospitalización y un paciente a quien a pesar de tener como diagnóstico de ingreso LES, el mismo nunca se corroboró.

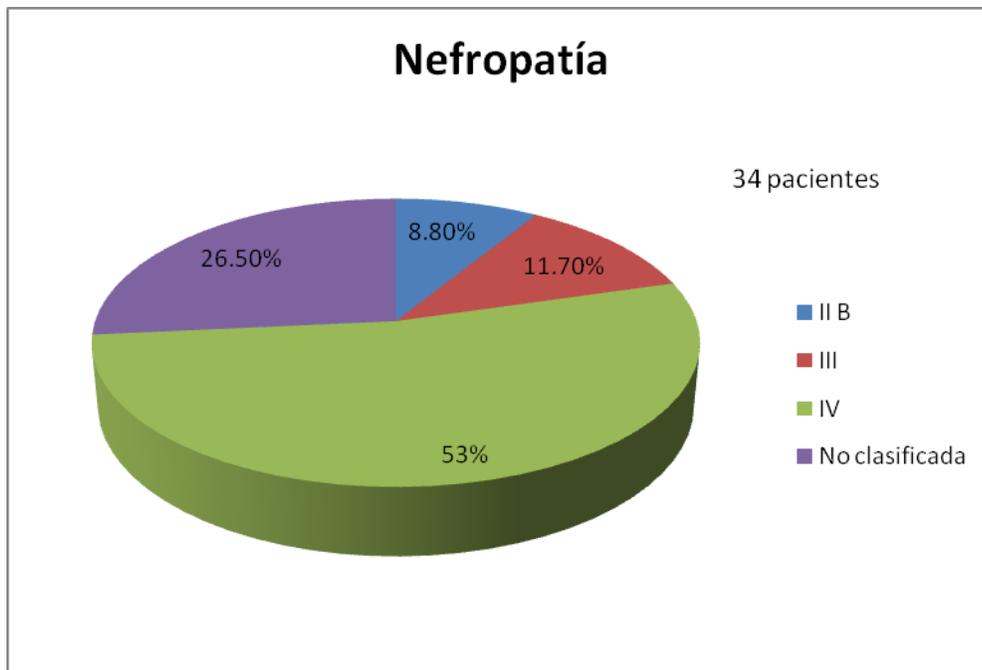
De esta forma nuestro universo de estudio quedó constituido por 56 pacientes, de los cuales el 57.1% correspondieron a defunciones (32 pacientes) y el 42.9% sobrevivieron en esa hospitalización (24 pacientes). La mayoría de los pacientes eran del sexo femenino con un 78.6% de los casos (44 pacientes), siendo el 21.4% género masculino (12 pacientes).

La edad media de los pacientes al ingreso fue de 12.43 ± 2.6 años (rango 4-17 años). El tiempo de evolución de la enfermedad al ingreso fue de 20.48 ± 33.8 meses (rango 1-168 meses).

Treinta y dos pacientes (57.1%) estaban recibiendo esteroide a dosis \geq a 10mg/día al momento del ingreso a UTIP. El motivo de ingreso en el 51.7% de los casos fue por procesos infecciosos. El índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI-MEX) tuvo una media de 7.64 ± 4.9 puntos (rango 0-21), siendo en el 28.5% de los casos el motivo de ingreso la actividad de la enfermedad, en el resto las causas fueron hipertensión arterial sistémica (HAS), hemorragia, insuficiencia cardiaca, neumotórax y pancreatitis.



34 pacientes (60.7%) tenían daño renal por la enfermedad, siendo la nefropatía lúpica clase IV (clasificación de la OMS) la más frecuente con un 53% de los casos (18 pacientes), no clasificándose en el 26.5% (9 pacientes), y el resto correspondiente a nefropatía clase IIb y III.

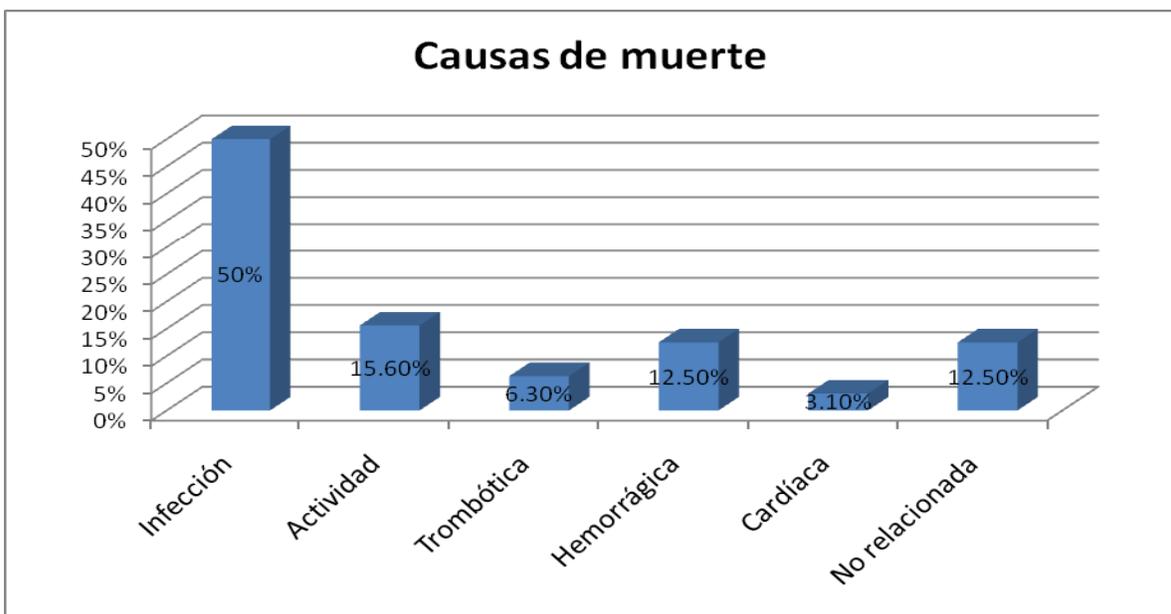


En cuanto a los procedimientos invasivos y uso de aminas se encontró que el 73.2% (41 pacientes) requirió ventilación mecánica asistida durante su estancia en UTIP, mientras que el 67.9% (38 pacientes) requirió uso de aminas. La estancia en UTIP tuvo una media de 6.9 ± 7.6 , con un rango de 0 a 34 días.

El puntaje promedio en la escala de mortalidad pediátrica (Prism) fue de 15.52 ± 8.9 puntos con un rango de 2-37 puntos, siendo diferente para los pacientes que fallecieron y para los que sobrevivieron, como se describirá más adelante (tabla final)

Se presentaron complicaciones infecciosas en el 46.4% de los pacientes. Mostrando diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que murieron y los que fallecieron ($P < 0.005$) (ver tabla final)

De los 32 pacientes que fallecieron, en el 50% de los casos fue debido a procesos infecciosos (16 pacientes), le siguen en frecuencia la actividad de la enfermedad con el 15.6% (5 pacientes), y el resto quedó distribuido en causas trombóticas, hemorrágicas, cardíacas y no relacionadas.

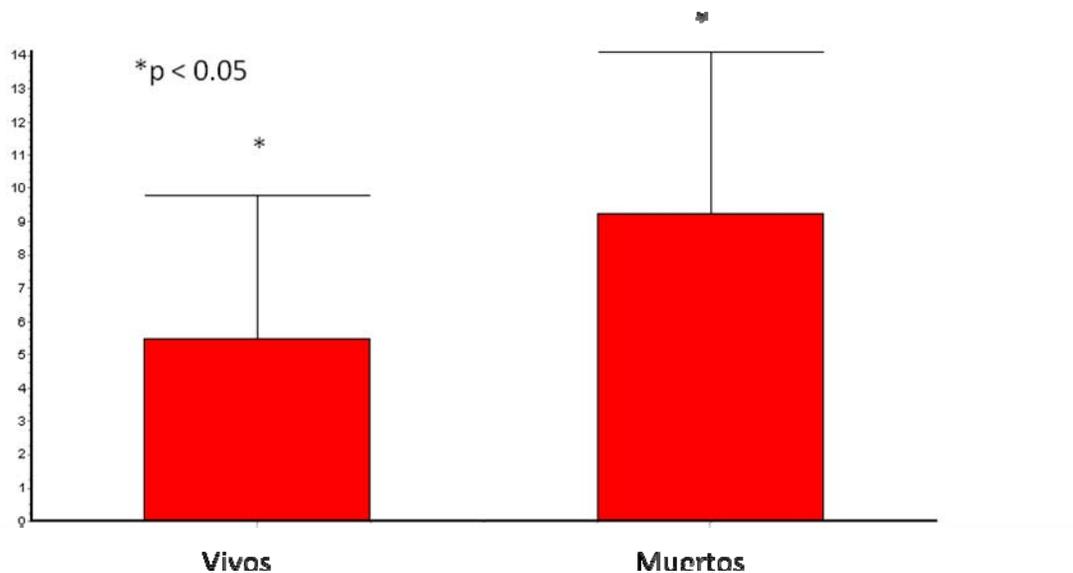


Factores asociados a mortalidad

Los factores que fueron estadísticamente significativos son el alto puntaje en el índice de actividad de la enfermedad (MEX-SLEDAI) y en la escala de riesgo de mortalidad pediátrica, así como el uso de aminos, esteroides, la necesidad de ventilación mecánica asistida y las complicaciones infecciosas.

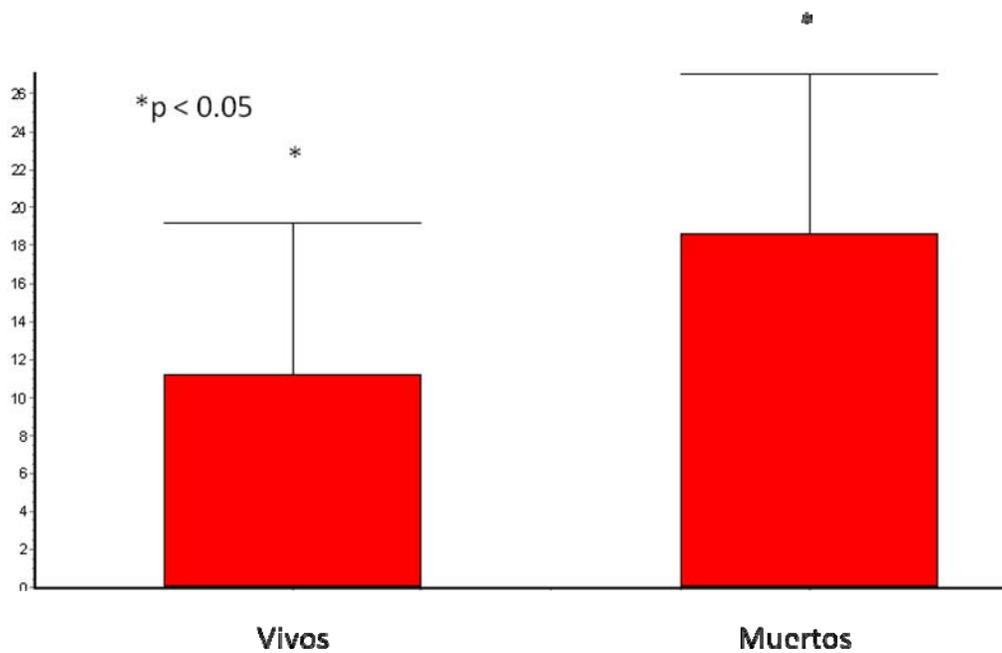
La media en el Mex-Sledai fue de 9.25 ± 4.87 puntos en los que murieron comparado con 5.5 ± 4.3 en los que vivieron.

MEX-SLEDAI



El puntaje de la escala de riesgo de mortalidad pediátrica fue más alto para los pacientes que fallecieron que para los que sobrevivieron, con una media de 18.6 ± 8.4 contra 11.2 ± 8.0 respectivamente.

Prism



El 100% de los pacientes que murieron estaban con ventilación mecánica asistida, y un porcentaje muy similar (93.8%) requirió apoyo de aminas.

El 68.8% de los pacientes que murieron estaban recibiendo esteroide a dosis \geq 10mg/día previo a su ingreso, comparado con el 41.7% de los que vivieron.

El 62.5% de los pacientes que murieron tenían algún tipo de complicación infecciosa contra el 25% de los vivos.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, daño renal ni neurológico.

Tabla. Factores asociados a mortalidad

	Todos (n=56)	Vivos (n=24)	Muertos (n=32)	P
Edad	12.43 \pm 2.6	12 \pm 3.1	12.75 \pm 2.0	0.321
Tiempo de evolución	20.4 \pm 33.8	13.3 \pm 23.2	25.84 \pm 39.4	0.144
MEX-SLEDAI	7.6 \pm 4.9	5.5 \pm 4.3	9.25 \pm 4.87	0.004
PRISM	15.5 \pm 8.9	11.2 \pm 8.0	18.6 \pm 8.4	0.002
Ventilación mecánica	73.2%	37.5%	100%	0.0001
Uso de aminas	28.4%	33.3%	93.8%	0.001
Uso de esteroide	23.9%	41.7%	68.8%	0.043
Nefropatía	60.7%	54.2%	65.7%	0.713
Afección neurológica	51.8%	41.7%	53.1%	0.396
Complicación infecciosa	46.4%	25%	62.5%	0.005

DISCUSION

Los hallazgos más importantes de esta cohorte retrospectiva de pacientes con LES que ingresaron a la utip son:

El motivo de ingreso más común fue la infección seguida por los datos de actividad de la enfermedad, siendo las principales causas de mortalidad en el mismo orden, similar a lo reportado por otras series.

Los factores que se asociaron a mortalidad fueron el alto puntaje en el índice de actividad de la enfermedad y en la escala de riesgo de mortalidad pediátrica, así como el uso de aminas, esteroides, la necesidad de ventilación mecánica asistida y las complicaciones infecciosas. Otros factores de mal pronóstico que se han descrito en pacientes con LES, como lo son el daño renal y neurológico, en nuestro estudio no fueron estadísticamente significativos.

El pronóstico y desenlace que tienen los pacientes con LES críticamente enfermos que ingresan a una unidad de cuidados intensivos ha sido poco investigado. Los estudios en población adulta han demostrado que los pacientes con LES que ingresan a la UCI tienen mortalidad más alta comparada con pacientes que ingresan por otras causas.⁶⁹

En un estudio retrospectivo de 30 pacientes con LES que ingresaron a la UCI en 1996, Ansell y colaboradores reportaron una mortalidad de 47%, encontró que ni la causa de admisión ni ningún predictor laboratorial, incluyendo el score APACHE II se relacionaban significativamente con la muerte. La única variable significativa de mal pronóstico en su estudio fue el compromiso renal previo.⁶⁹

En un estudio con un número mayor de pacientes lúpicos realizado en un hospital en Reino Unido, Williams y cols.⁷⁰ analizaron 25 pacientes con LES y 36 con LES asociado a síndrome antifosfolípido o síndrome antifosfolípido (SAF) solo. Se encontró que la mortalidad no fue tan alta como la previamente reportada alcanzando solo 28%. Se hizo un análisis multivariado y se encontró que la administración de ciclofosfamida previa, leucopenia, enfermedad renal, infección y SAF reduce la supervivencia significativamente. En este estudio si se encontró que el APACHE II predecía la mortalidad de forma significativa.

En el 2005, Hsu y colaboradores reportaron mortalidad de 47% en 51 pacientes con LES ingresados a la UCI, encontrando como factores predictores de mortalidad la presencia de hemorragia intracraneal, gastrointestinal y el choque séptico.⁷¹

En Lima, Peru se han realizado dos estudios con objetivos similares a los previos, en el primero de ellos realizado por Rojas y colaboradores⁷² en un periodo de 9 años evalúa retrospectivamente 11 pacientes lúpicos en la UCI, encuentra una mortalidad de 61% principalmente por choque séptico de origen respiratorio. En el estudio de Vasquez Kunze⁷³ se incluyeron 21 pacientes, encontrando mortalidad mayor que la reportada en estudios previos (57.6%), los factores de mal pronóstico fueron VSG alta, anemia severa, hipoalbuminemia severa, APACHE II alto, necesidad de hemodiálisis y de ventilación mecánica.

En un estudio más reciente, Namendys-Silva y colaboradores⁷⁴ estudiaron a 104 pacientes con LES ingresados a la UCI, reportando mortalidad de 32.7%, inferior a la reportada en todos los estudios previos. Los factores que se asociaron con mortalidad fueron el uso de inotrópicos/vasopresores y la escala APACHE II.

En todos los estudios mencionados se informa como principal motivo de ingreso a la terapia los procesos infecciosos principalmente a nivel pulmonar, este dato concuerda con nuestros resultados en donde el 51.7% de los pacientes ingresaron a la utip por procesos infecciosos. Este tipo de complicaciones puede estar relacionada con la enfermedad o ser secundaria a la terapia inmunosupresora y desencadenar respuesta inflamatoria sistémica y daño orgánico que amerite el ingreso a la UTIP.

En estudios previos se ha sugerido que la actividad de la enfermedad puede constituir un factor de riesgo para infección y muerte en pacientes con LES. En nuestro estudio, de los 16 pacientes que fallecieron por infección, el 87.5% tenía datos de actividad de la enfermedad al ingreso.

La mortalidad en población pediátrica que ingresa a la UTIP varía del 30-66% dependiendo del diagnóstico de ingreso. En nuestro estudio la mortalidad fue de 57.1%, similar a la mortalidad reportada para otros diagnósticos, entre ellos el choque séptico, lo cual es esperado si recordamos que la principal causa de muerte de nuestros pacientes fueron las infecciones.

Los modelos de predicción del riesgo de mortalidad constituyen un método objetivo para cuantificar la gravedad de la enfermedad. En los pacientes pediátricos el más utilizado es el Pediatric Risk of Mortality Score (Prism). En diversos estudios realizados con el objetivo de determinar si existe correlación entre la calificación del prism y la mortalidad en utip se ha encontrado que la escala si predice el riesgo de muerte en la ucip, como lo demuestra Romero-Gutiérrez⁷⁵ en su estudio de cohorte prospectivo en el que se incluyeron 170 pacientes mediante muestreo de casos consecutivos que ingresaron a la utip, el prism tuvo una sensibilidad de 0.71 y una especificidad de 0.64 para predecir la mortalidad. En nuestro estudio encontramos diferencia estadísticamente

significativa en la calificación del prism para los pacientes con lupus eritematoso sistémico que murieron comparado con los que sobrevivieron, similar a lo que se ha reportado en pacientes que ingresan a UTIP por otras patologías.

Al igual que los estudios realizados en población adulta, las principales limitaciones de nuestro estudio fueron que el pequeño número de pacientes, ya que de haber sido mayor, se podría haber realizado análisis multivariado, y que la captación de datos es retrospectiva, perdiéndose algunos datos de interés e inclusive pacientes para el análisis, sin embargo la información obtenida tiene muchos aspectos de interés.

Sin embargo una de las fortalezas de nuestro estudio es que no hay estudios en población pediátrica sobre el pronóstico que tienen los pacientes con LES al ingresar a una unidad de terapia intensiva.

CONCLUSIONES

La mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico que ingresan a la terapia intensiva es tan alta como la reportada en pacientes que ingresan con otros diagnósticos como el choque séptico.

La principal causa de muerte en nuestros pacientes fueron las infecciones, por lo cual el uso de esteroides e inmunosupresores debe ser cauteloso. El tratamiento debe estar encaminado no solamente a prevenir la muerte, sino también a reducir y prevenir el daño permanente en diversos órganos que puede ser ocasionado por esta enfermedad.

Los factores que se asociaron a mortalidad fueron el alto puntaje en el índice de actividad de la enfermedad y en la escala de riesgo de mortalidad pediátrica, así como el uso de aminas, esteroides, la necesidad de ventilación mecánica asistida y las complicaciones infecciosas.

No hay estudios sobre el pronóstico y los factores que se asocian a mortalidad en pacientes pediátricos que ingresan a la unidad de cuidados intensivos, siendo el LES una enfermedad multisistémica es de esperar que los pacientes ameriten manejo en la UCI en algún momento durante el curso de la enfermedad, por lo que se hace énfasis en la necesidad de realizar más estudios en busca de factores asociados a mortalidad con el fin de implementar medidas terapéuticas tempranas y adecuadas.

ANEXO

Recolección de datos

Edad	
Registro	
Fecha de nacimiento	
Fecha del diagnóstico	
Fecha de defunción	
Criterios diagnósticos	
Fecha última consulta	
Tratamiento previo a ingreso	
Fecha de ingreso a utip	
Motivo de ingreso	
Tratamiento en utip	
Apoyo aminérgico	
Procedimientos	
Días de estancia	
Afección a órgano blanco	
Complicaciones	
Causa de muerte	
Estudio postmortem	

Prism

Tensión arterial sistólica	
Tensión arterial diastólica	
Frecuencia cardíaca	
Frecuencia respiratoria	
PaO ₂	
PaCO ₂	
FiO ₂	
TP/TTP	
BT	
Ca	
K	
Glucosa	
HCO ₃	
Respuesta pupilar	
Glasgow	

BIBLIOGRAFÍA

1. Cassidy JT, Petty RE, editors. Juvenil dermatomyositis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. 5a ed. Philadelphia. WB Saunders;2005:407-441
2. Appenzeller S, Marini R, Costallat LT. Damage did not independently influence mortality in childhood systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2005; 25(8): 619-24.
3. González B, Hernández P, Olgún H, Navarrete C. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus* 2005; 14(11): 918-23.
4. Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(5): 568-73.
5. Wang LC, 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(3): 203-8.
6. Font J, Cervera R, Espinosa G, 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(8): 456–9.
7. Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* 2008; 17(4):314–22.
8. Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M. Clinical differences between juvenile and adult onset patients with systemic lupus erythematosus: results from a multiethnic longitudinal cohort. *Arthritis Rheum* 2006; 54(6):S162.
9. Brunner H, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2): 556-62.
10. Drenkard C, Alarcón-Segovia D. The new prognosis of systemic lupus erythematosus: treatment-free remission and decreased mortality and morbidity. *Isr Med Assoc J* 2000; 2(5): 382-7.

11. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, Abadi I, Caeiro F, Alvarellos A, Alarcón-Segovia D. Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among Hispanics. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(1):1-17
12. Wade S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(9): 1487-91.
13. Wang LC, Yang YH, Lu MY, Chiang BL. Retrospective analysis of the renal outcome of pediatric lupus nephritis. *Clin Rheumatol* 2004; 23(4): 318-23.
14. Arkachaisri T, Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus and related disorders of childhood. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(5): 384-92.
15. Ansell SM, Bedhesi S, Ruff B, et al. Study of critically ill patient with systemic lupus erythematosus. *Critical Care Medicine* 1996; 24: 981-86.
16. Hsu CL, Chen KY, Yeh PS, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill patient with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Critical Care* 2005; 9: 177-83
17. Kumar A, Malaviya AN, Singh RR, et al. Survival in patients with systemic lupus erythematosus in India. *Rheumatol Int.*1992; 12: 107-9.
18. Walsh SJ, Algert C, Gregorio DI, et al. Divergent racial trends in mortality from systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1995; 22: 1663-8.
19. Urowitz MB, Gladman DD, Abu-Shakra M, et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. *J Rheum* 1997; 24: 1061-5.
20. Bernatsky S, Clarke A, Gladman DD, et al. Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 835-9.
21. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, Tarp U, Poulsen LH, et al. *Scand J Rheumatol* 1999; 28(2): 75-80.
22. Kiss E, Regéczy N, Szegedi G. Systemic lupus erythematosus survival in Hungary. Results from a single centre. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17(2): 171-7.
23. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(5): 847-58.

24. Benseler S, Silverman E. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 471-78.
25. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15(5):308–18.
26. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, et al. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995; 38(9):1260–70.
27. Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, et al. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus* 2007; 16(8):550–5.
28. Mina R, Hermine I, Brunner MD. Pediatric lupus-are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin N Am* 2010; 36:53-80.
29. Mageed RA, Prud'homme GJ. Immunopathology and the gene therapy of lupus. *Gene Ther.* 2003; 10:861-74.
30. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1997; 100:3019-26.
31. Moon UY, Park SJ, Oh ST, Kim WU, Park SH, Lee SH, et al. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6:295-302.
32. Jennekens F.G, Kater L. Review: The Central Nervous System in systemic lupus erithematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41:619- 630.
33. Kytтары VC, Tsokos GC. T lymphocytes in systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16:548-52.
34. Inghirami G, Simon J, Balow JE, Tsokos GC. Activated T lymphocytes in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus induce B cells to produce immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol.* 1988; 6:269-76.
35. Xu L, Zhang L, Yi Y, Kang HK, Datta SK. Human lupus T cells resist inactivation and escape death by upregulating COX-2. *Nat Med.* 2004; 10:411-5.

36. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003; 349:1526-33.
37. Arce E, Jackson DG, Gill MA, Bennett LB, Banchereau J, Pascual V. Increased frequency of pre-germinal center B cells and plasma cell precursors in the blood of children with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2001; 167:2361-9.
38. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, Young JW, Meffre E, Nussenzweig MC. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science.* 2003; 301:1374-7.
39. Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J, Tsuiji M, Meffre E, Pascual V, et al. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *En prensa. J Exp Med.* 2005.
40. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science.* 2001; 294:1540-3.
41. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med.* 2003; 197:711-23.
42. Winoto A, Littman DR. Nuclear hormone receptors in T lymphocytes. *Cell.* 2002; 109 Suppl :57-66.
43. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med.* 1994;179:1317-30.
44. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2003; 21:685-711.
45. Bogdanovic R, Nikolic V, Pasic S, Dimitrijevic J, Lipkovska- Markovic J, Eric-Marinkovic J, et al. Lupus nephritis in childhood: A review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19:36-44.
46. Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkwell GD. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr.* 1999; 135:500-5.

47. Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29:1536-42.
48. Bader-Meunier B, Quartier P, Deschenes G, Cochat P, Haddad E, Kone-Paut I, et al. [Childhood-onset systemic lupus erythematosus]. *Arch Pediatr*. 2003; 10:147-57.
49. Schmutz M, Revel-Vilk S, Hiraki L, Rand ML, Blanchette VS, Silverman ED. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2003; 143: 666-9.
50. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1271-7.
51. Carreno L, López-Longo FJ, Monteagudo I, Rodríguez-Mahou M, Bascones M, González CM, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999; 8:287-92.
52. Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003; 12:820-6.
53. Levy DM, Massicotte MP, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Thromboembolism in paediatric lupus patients. *Lupus*. 2003; 12:741-6.
54. Guevara JP, Clark BJ, Athreya BH. Point prevalence of cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001; 28:854-9.
55. Gazarian M, Feldman BM, Benson LN, Gilday DL, Laxer RM, Silverman ED. Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 1998; 132:109-16.
56. Posadas-Romero C, Torres-Tamayo M, Zamora-González J, Aguilar-Herrera BE, Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldana G, et al. High insulin levels and increased low-density lipoprotein oxidizability in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:160-5
57. Lehman TJ. *Systemic lupus erythematosus in childhood and adolescence*. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997.
58. Lee T, Von Scheven E, Sandborg C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Rheumatol*. 2001; 13:415-21.

59. Trapani S, Camiciottoli G, Ermini M, Castellani W, Falcini F. Pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus: A study on lung function in patients asymptomatic for respiratory disease. *Lupus*. 1998; 7:545-50.
60. Ciftci E, Yalcinkaya F, Ince E, Ekim M, Ileri M, Orgerin Z, et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: A report of five cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43:587-91.
61. Pego-Reigosa JM, Medeiros D, Isenberg D. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 23 (2009) 469–480
62. Bakkaloglu A. Lupus nephropathy in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16 Suppl 6:126-8.
63. Sandborg CI. Childhood systemic lupus erythematosus and neonatal lupus syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10: 481-7.
64. Zappitelli M, Duffy C, Bernard C, Scuccimarri R, Watanabe Duffy K, Kagan R, et al. Clinicopathological study of the WHO classification in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19:503-10.
65. Yang LY, Chen WP, Lin CY. Lupus nephritis in children—a review of 167 patients. *Pediatrics*. 1994; 94:335-40.
66. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1725.
67. Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol*. 2001; 28:780-5.
68. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986;314: 614-9.
69. Ansell SM, Bedhesi S, Ruff B, et al. Study of critically ill patient with systemic lupus erythematosus. *Critical Care Medicine* 1996; 24: 981-86.
70. Williams FM, Chinn S. Critical illness in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 414-21.
71. Hsu CL, Chen KY, Yeh PS, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill patient with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Critical Care* 2005; 9: 177-83

72. Rojas JE, Jalile AJ, Torres LE. Estudio de pacientes críticamente enfermos con lupus eritematoso sistémico en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Med Intensiva Cuid Crit* 2000; 4: 15-20.
73. Vásquez-Kunze S, Calvo-Quiroz A, Sosa H, Ticse R. Systemic lupus erythematosus in the medical intensive care unit at Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered* 2007; 18(4):192-99.
74. Namendys-Silva SA, Baltazar-Torres JA, Rivero-Sigarroa E, Fonseca-Lazcano JA, Montiel-López L, Domínguez-Cherit G. Prognostic factors in patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit. *Lupus*, 2009; 18:1252-58.
75. Romero-Gutiérrez G, Ponce A, González F. Predicción del pronóstico en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Calimed* 2003; 9(1):23.