



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

EVENTOS INFECCIOSOS Y CAUSAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

PRESENTA

DR. AGUSTÍN RESENDIZ SHARPE

ASESOR DE TESIS:

Dra. Margarita Nava Frías
 Médico adscrito del Departamento de Infectología
 Hospital Infantil de México



México, D.F.

Febrero 2013



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.

**Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico:
Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco**

**Subdirector de Enseñanza:
Aarón Pacheco Ríos.**



**Jefe de Departamento de Infectología Pediátrica:
Dr. Sarbelio Moreno Espinosa**


**Médico Adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica.
Dra. Margarita Nava Frías.**

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. Margarita Nava Frías.

Mi profundo agradecimiento por el apoyo que desde un principio me brindó y por las enseñanzas transmitidas a lo largo de la presente tesis, sin su apoyo no lo hubiera logrado.

A mi mamá.

Gracias por estar siempre a mi lado de manera incondicional, por tu apoyo constante y por siempre tener confianza en mí.

A mi papá:

Porque siempre estas preocupado por mis estudios, apoyándome en todo lo que necesito, por creer que soy capaz de lograr todo lo que me propongo.

A los niños:

Por ser la piedra angular de mi vida profesional, porque a pesar de su sufrimiento, me permitieron aprender y ser mejor profesionalista y ser humano.

ÍNDICE

	Página
Abreviaturas	6
Resumen 1	7
1. INTRODUCCIÓN	8
2. MARCO TEORICO	9
2.1 Epidemiología	9
2.2 Etiología de lupus eritematoso sistémico	10
2.3 Patogénesis de lupus eritematoso sistémico	12
2.3.1 Los autoanticuerpos y daño tisular	13
2.3.2 Regulación inmunológica alterada	15
2.3.3 Apoptosis y lupus eritematoso sistémico.	15
2.4 Clasificación	15
2.4.1 Lupus eritematoso discoide	16
2.4.2 Lupus eritematoso ampoloso	16
2.4.3 Lupus eritematoso neonatal	17
2.4.4 Lupus eritematoso sistémico pediátrico.	17
2.4.4.1 Criterios de lupus eritematoso sistémico	18
2.5 Abordaje diagnóstico	19
2.6 Cuadro clínico	21
2.6.1 Manifestaciones articulares y musculoesqueléticas	21
2.6.2 Manifestaciones mucocutánea	22
2.6.3 Manifestaciones neuropsiquiátricas	23
2.6.4 Manifestaciones renales	26
2.6.5 Manifestaciones hematológicas	28
2.6.6 Manifestaciones cardíacas	29
2.6.7 Manifestaciones pulmonar	30
2.6.8 Manifestaciones a nivel gastrointestinal y hepático	30
2.6.9 Manifestaciones endocrinológicas	31
2.7 Tratamiento	31
2.8 Infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico.	34
2.9 Justificación	39
3.OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS	40
3.1 Pregunta de investigación	40
3.2 Hipótesis	40
4. MATERIAL Y METODOS	40
4.1 Tipo de estudio	40
4.2 Unidad primaria de muestreo	40
4.3 Unidad de análisis	41
4.4 Unidad de información	41
4.5 Población y muestra	41
4.6. Criterios de inclusión	41
4.6.1 Criterios de exclusión	41
4.7 Definición y operacionalización de variables	41
4.7.1 Variables	41

4.8 Técnicas, procedimientos e instrumentos	45
4.8.1 Técnica	46
4.9 Procesamiento y análisis de datos	46
4.9.1 Procesamiento de datos	46
4.9.2 Análisis de datos	46
4.9.3 Lista de cuadros a presentarse	46
4.10 Límites	46
5. RESULTADOS	47
6. DISCUSIÓN	57
7. CONCLUSIONES	63
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
9. ANEXOS	

ABREVIATURAS.

ACL: Anticoagulante lúpico
ACR: American college of Rheumatology
ACV: Accidente Cerebrovascular
ADN: Acido Desoxico Ribonucleico
AFL: Anticuerspo antifosfolípido
anti-SM: Anticuerpos anti smith
CID: Coagulación intravascular diseminada
CMV: Citomegalovirus
DHEA: Dehidroepiandosterona
ds-DNA: Anti-DNA de doble cadena
EBV: Virus Epstein Barr
HB: Virus Hepatitis B.
HIMFG: Hospital Infantil de México Federico Gómez
HPA: Eje hipotálamo-pituitario-adrenal
LCR: Líquido Cefalorraquídeo
LEA: Lupus Eritematoso Ampoloso
LECS: Lupus Eritematoso subagudo
LED: Lupus Eritematoso discoide
LEN. Lupus Eritematoso Neonatal
LES: Lupus Eritematoso Sistémico
LESp: Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico.
LSE-NP: Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico
MPA: Acido micofenolico
MPDH: Inosino monofosfato deshidrogenasa
NAV: Necrosis avascular
NK: Células Natural Killer
PTIA: Púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune
SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Ana Index
SNC: Sistema Nervioso Central
TB: Tuberculosis
Th1: Linfocito helper tipo 1
Th2: Linfocito helper tipo 2
TVC: Trombosis de la vena cava
UTIP: Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.
VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humano
PCR: Proteína C reactiva
PCT: Procalcitonina
VSG: velocidad de sedimentación globular.

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN. El lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp) es una enfermedad autoinmune sistémica de evolución crónica, con gran variabilidad en su presentación y evolución. Es una afección de baja prevalencia en niños y adolescentes (20-30%). En el niño y en 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 para mejorar el pronóstico; sin embargo, los eventos infecciosos agregados se consideran como una de las principales causas de muerte en dichos pacientes.

OBJETIVO: Identificar los procesos infecciosos y factores relacionados a mortalidad en pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico en un hospital de Tercer nivel durante un periodo de cinco años.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio descriptivo, retro lectivo de una serie de casos. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con lupus eritematoso sistémico fallecidos en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez durante el periodo de enero de 2007 a diciembre de 2011. Población de estudio: Expedientes clínicos de defunciones de pacientes con LES. Tamaño de la muestra: por conveniencia. Análisis estadístico: Se calcularon medidas de tendencia central, dispersión y frecuencias. Limitaciones del estudio: tamaño de muestra pequeña.

RESULTADOS: Se revisaron 17 expedientes de pacientes con LEsp que fallecieron y cumplieron los criterios de inclusión. El 94% de los pacientes fueron del sexo femenino. la edad media de presentación fue de 11 a 15 años con un promedio de edad de 12 años (rango: 3 a 17 años). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron serositis, trastorno neurológico y artritis en un 65% respectivamente. Cursaron con procesos infecciosos a su ingreso 35% de los pacientes; desarrollaron choque séptico y neumonía adquirida en la comunidad en un 30%. El 82% de los pacientes presentó infecciones nosocomiales con un total de 40 eventos, ocupando el primer lugar la sepsis nosocomial 41%, seguida por la sospecha de infecciones por hongos 35%, neumonía nosocomial 35% e infecciones asociadas a catéter 17%. Desarrollaron choque séptico 41%. Los microorganismos que se identificaron con mayor frecuencia a nivel nosocomial fueron *Pseudomonas aeruginosa* en múltiples sitios predominando a nivel de catéteres, sepsis y neumonía nosocomiales y *Pneumocistis jiroveci* en neumonía nosocomial. El 100% de los pacientes amerito manejo en la UTIP, con una estancia promedio de 23 días. Dentro de las causas de defunción, el 65% de los pacientes murió exclusivamente por actividad de la enfermedad con índice de SLEDAI de 11 a 40 puntos, siendo la hemorragia pulmonar la causa más frecuente de muerte en 70% de los casos. Las complicaciones infecciosas se demostraron en 35% de las defunciones, 5 (29%) pacientes murieron por choque séptico predominando foco abdominal y uno por aspergilosis invasiva.

CONCLUSIONES: Con relación a los hallazgos de esta serie de casos concluimos que la actividad de la enfermedad lúpica fue el factor que estuvo presente en el 100% de las defunciones, siendo la hemorragia pulmonar la complicación más frecuente que causó la muerte. Sin embargo los procesos infecciosos se asocian de manera frecuente (35%) con dichos eventos, por lo que se debe considerar el inicio temprano empírico de antibióticos de amplio espectro y de igual manera el abordaje diagnóstico temprano para de esta forma dirigir el tratamiento antimicrobiano de acuerdo a aislamientos. Dada la elevada frecuencia de eventos infecciosos nosocomiales encontrada (82%) es necesario fortalecer el programa de prevención de infecciones nosocomiales.

1. INTRODUCCIÓN.

El lupus eritematoso sistémico en los niños y los adolescentes (pediátrico, LESp) es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica con una gran variabilidad en su presentación y evolución. El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) se basa en los signos clínicos y de laboratorio consistentes con la enfermedad en ausencia de otra enfermedad autoinmune que pudiera explicar los hallazgos. En el momento del diagnóstico del LESp, la mayoría de los pacientes, aunque no todos ellos, tienen al menos cuatro criterios de la American College of Rheumatology Classification Criteria for SLE (tabla 1).¹ Se ha observado un incremento en las infecciones entre los pacientes con SLEp, así mismo las infecciones se consideran como una de las principales causas de mortalidad en dichos pacientes. Con la introducción nuevas terapias inmunosupresoras el pronóstico de los pacientes con esta patología ha mejorado, disminuyendo de forma importante la mortalidad de los pacientes, sin embargo, continúan sufriendo altos índices de morbilidad y mortalidad , y las infecciones son consideradas como un factor de gran importancia para el desenlace de esta patología.² Pocos estudios han evaluado la incidencia y factores asociados a procesos infecciosos en pacientes pediátricos con LES, y todavía menos publicaciones han descrito estos factores y su relación en los pacientes que murieron, por lo que en este se describirán los factores presentes en 17 defunciones que se presentaron en nuestra institución en un periodo de 5 años.

2. MARCO TEORICO

El lupus eritematoso sistémico en los niños y los adolescentes es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica con una gran variabilidad en su presentación y evolución. El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LESp) se basa en los criterios revisados de 1982 de acuerdo a los signos clínicos y de laboratorio, estipulados por la American College of Rheumatology Classification Criteria para Lupus Eritematoso Sistémico

2.1 Epidemiología

La incidencia del LESp varía de forma importante en diferentes grupos étnicos y poblaciones con tasas de incidencia anual en adultos que oscilan entre 1,9 y 5,6 por 100.000.

Las tasas de incidencia específicas por sexo son diferentes en hombres y en mujeres con cifras que varían entre 0,4 y 0,6 en hombres blancos, 3,5 y 4,6 en mujeres blancas 0,7 en hombres afroamericanos, y 9,2 en mujeres afroamericanas.

La incidencia de LES antes de los 19 años de edad se estima entre 6 y 18,9 casos por 100.000 en mujeres blancas, y en mujeres de tez negra (20-30 por cada 100.000), portorriqueñas (16-36,7 por 100.000) [9]. Las tasas de incidencia son superiores en hispanos, negros, nativos americano y personas del sudeste y el sur de Asia en comparación con raza blanca.^{1,3}

En la cohorte de LESp de Toronto realizada por Benseler et al, se encontró la razón hombres: mujeres de 1:4,4, consistente con las revisiones más amplias de poblaciones pediátricas blancas y asiáticas. En las poblaciones afrocaribeñas y sudamericanas, la incidencia es más elevada en las niñas que en los niños, con razones hombres:mujeres bajas de 1:7.¹

La edad media en el momento del diagnóstico del LESp en la cohorte de los autores es 11 a 12 años, con un inicio de la enfermedad en pacientes menores de 8 años de un 20%.⁴

El diagnóstico generalmente se realiza de 1 mes a 3.3 años (media 4 meses) posterior al inicio de los síntomas. La tasa de supervivencia global a los 10 años en los pacientes adultos con LES está entre el 85 y el 92%; las tasas de supervivencia a los 5 años son entre un 3 y un 5% más altas en comparación con los pacientes pediátricos. Hace 30 años, las tasas de supervivencia que se describían en los pacientes con LESp eran del 82,6% a los 5 años y del 76,1% a los 10 años [19]. La tasa de supervivencia a 5 años descrita recientemente para los casos de LESp llega a ser del 100%, y la tasa de

supervivencia a 10 años es del 86%, sin embargo posterior a 5-10 años de duración de la enfermedad, mas de la mitad de los pacientes con LESp tendrán algún daño por la misma patología o efectos secundarios al tratamiento establecido. ^{1,4}

2.2 Etiología

Las causas y los mecanismos de enfermedad del Lupus Eritematoso Sistémico pediátrico. La concordancia de la enfermedad en los gemelos idénticos es aproximadamente del 25-50% y que en gemelos dicigóticos es de alrededor de 5%. Esto sugiere que los factores genéticos juegan un papel importante en la predisposición de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de los casos de LES son esporádicos, sin identificables factores genéticos que predisponen, lo que sugiere que múltiples factores ambientales o desconocidos que contribuyen a la alteración inmunológica de estos pacientes, entre ellos encontramos además de los factores genéticos, los hormonales y ambientales.

Los pacientes con deficiencias homocigotas de los componentes tempranos del complemento están en riesgo de desarrollar lupus eritematoso sistémico o una enfermedad similar al lupus. De acuerdo a Schur PH para la mayoría de los pacientes restantes, se requieren alteraciones en múltiples genes. Se estima que al menos cuatro genes de susceptibilidad se necesitan para el desarrollo de la enfermedad. Los estudios de población indican que la susceptibilidad a la LES implica alteración en polimorfismos con producción de antígenos de leucocitos humanos (HLA) de clase II. Una asociación de HLA DR2 y DR3 con LES es un hallazgo frecuente en pacientes de diferentes etnias, con un riesgo relativo para el desarrollo de enfermedad aproximadamente de dos a cinco años. ¹ Los genes HLA de clase II también se han asociado con la presencia de ciertos autoanticuerpos tales como anti-Sm (pequeña proteína ribonucleares nuclear), anti-Ro y anti-La, anti-nRNP (proteína ribonucleares nuclear), y los anticuerpos anti-ADN. ⁵

De acuerdo a varios estudios realizados por Lahita RG et al, las anormalidades del metabolismo de los estrógenos se han relacionado a los pacientes con LESp de ambos sexos, con un aumento en la hidroxilación de estrona 16 α , elevando significativamente las concentraciones de hidroxiestrona 16a. Los metabolitos 16a son más potentes que los estrógenos feminizantes. Las mujeres con LES también tienen andrógenos plasmáticos bajos, incluyendo la testosterona, la dihidrotestosterona, la dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de dehidroepiandrosterona. Folomeev M et al reportan que esta anomalía podría ser explicada por la oxidación de aumento de la testosterona en la C-17, o el aumento de actividad del tejido aromatasa. Las concentraciones de andrógenos se correlacionan inversamente con la actividad de la enfermedad. ³

Los estrógenos pueden agravar LES por la prolongación de la supervivencia de las células autoinmunes, el aumento de T helper de tipo 2 (Th2) la producción de citoquinas, y estimulando las células B para producir anticuerpos. La inhibición de la respuesta Th1 y la mejora de la expresión de CD40L en las células T con lupus pueden promover indirectamente la respuesta Th2 y llevar a la hiperactividad de las células B más.

El efecto de los andrógenos sobre funciones de los linfocitos ha sido menos estudiado. De acuerdo a estudios realizados por Kanda N en 1994, la testosterona reduce la producción de inmunoglobulina a partir de células mononucleares de sangre periférica de ambos sujetos normales y los pacientes con LES. La dehidroepiandrosterona se asocia con la mejora de Th1 y Th2 en la inhibición de la respuesta inmune tanto en humanos y ratones.³

Hay evidencia de que las concentraciones de estrógenos endógenos puede influir en actividad de la enfermedad y el pronóstico en el LES humano. En la era presteroidea, se observó mejoría en pacientes individuales con LES que se habían sometido a la menopausia o la ooforectomía. Otros eventos que favorecen este mecanismo incluyen al embarazo, el puerperio, estimulación de la ovulación durante la fertilización in vitro, y la administración exógena de estrógenos. La actividad del lupus tiende a reducirse cuando los pacientes sufren la menopausia.³

Hiperprolactinemia se ha demostrado en una proporción de pacientes con LES de ambos sexos. Las concentraciones de prolactina se correlacionan con la actividad de la enfermedad en algunos estudios. Jara y Gómez.⁶

El eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) es el principal componente del sistema de estrés. El aumento de la tensión inducida en las concentraciones séricas de glucocorticoides es esencial para la prevención de la amplificación autorreactiva o la ausencia de restricciones de la respuesta inmune, que produce lesiones de autoinmunidad. Un defecto del eje HPA puede conferir susceptibilidad a enfermedades autoinmunes.³

La característica principal del Lupus Eritematoso Sistémico pediátrico es la producción de autoanticuerpos contra muchos antígenos propios, principalmente de ADN, así como otros antígenos nucleares, de ribosomas, plaquetas, factores de coagulación, inmunoglobulinas, eritrocitos y leucocitos. Los niveles elevados de autoanticuerpos, principalmente los anticuerpos con ADN de doble cadena, se asocian a complejos inmunes unidos a tejidos o circulantes que llevan a una fijación del complemento y reclutamiento de células inflamatorias, ocasionando daño tisular.

La activación policlonal de los linfocitos B resulta en niveles elevados de inmunoglobulinas, explicando una causa de la elevación de autoanticuerpos. El mecanismo por el cual se lleva a cabo esta activación policlonal continúa en estudio. Algunas teorías con respecto a esta activación mencionan que la pérdida del mecanismo de supresión o inhibición de la función de los linfocitos T conlleva a una respuesta inespecífica ante un estímulo antigénico como un agente viral o pérdida de tolerancia a autoantígenos. Se ha observado alteración en los mecanismos de apoptosis regulados tanto por fas y por bcl-2, lo que favorece la presencia de linfocitos con capacidad de autoactivación que generalmente cursan con apoptosis antes de su maduración. También se ha descrito defectos en la fagocitosis por macrófagos.³

Los efectos de las hormonas sexuales pueden ser las responsables de la prevalencia de pacientes femeninos sobre los masculinos con Lupus Eritematoso Sistémico, se ha relacionado a niveles elevados de hormona folículo estimulante y luteinizantes, así como disminución de los niveles de andrógenos libres en pacientes pos puberales y niñas con LESp.^{3,5}

Esta patología se ha asociado a alteraciones del complemento incluyendo deficiencia de C1q, C2 y C4, así como alteraciones genéticas de C4 y anomalías en los receptores del complemento.

La exposición a rayos ultravioletas puede exacerbar las manifestaciones de lupus, se ha asociado a daño del material nuclear, que resulta en la liberación de DNA, que interactúa con los complejos de anticuerpos anti DNA circulantes.

La asociación genética del lupus han sido sugeridas por los hallazgos frecuentes de alteraciones en estos componentes como en los anticuerpos antinucleares, hipergammaglobulinemia, Algunos tipos de HLA se han asociado a un incremento en la frecuencia de la presentación de esta patología como HLA B8, HLA DR2, HLA DR3.⁷

2.3 Patogénesis

Los principales hallazgos patológicos en los pacientes con LES son los de la inflamación, la vasculitis, la deposición de complejos inmunes, y la vasculopatía. Se observan depósitos fibrinoides en las paredes de los vasos sanguíneos de los órganos afectados, dentro de su parénquima podemos encontrar cuerpos de hematoxilina, generalmente indicando la degeneración nuclear celular.

El mejor caracterizado es la patología de órganos en el riñón. Por microscopía de luz y de inmunofluorescencia, las biopsias renales de pacientes con LES la proliferación de células mesangiales, la inflamación, las alteraciones de la membrana basal, y el depósito de complejos inmunes, las inmunoglobulinas que comprenden y complementan los componentes. En el microscopio electrónico, estos depósitos se

pueden visualizar en el mesangio y la superficie subendotelial o subepitelial de la membrana basal.

2.3.1 Los autoanticuerpos y daño tisular

El trastorno central inmunológico en los pacientes con LES es la producción de autoanticuerpos. Estos anticuerpos se dirigen a varias moléculas propias que se encuentran en el núcleo, el citoplasma, y la superficie celular, además de moléculas solubles, tales como IgG y factores de coagulación. Los anticuerpos antinucleares son los más frecuentes y se presentan en más de 95% de los pacientes. También encontramos anticuerpos Anti-ADN de doble cadena (ds-DNA) y anticuerpos anti-Sm, estos son únicos para los pacientes con LES. De hecho, su presencia se incluye en los criterios de clasificación de LES. El antígeno Sm se designa como una ribonucleoproteína nuclear pequeña (snRNP) y se compone de un conjunto único de uridina, abundantes moléculas de ARN unidos a un grupo común de proteínas del núcleo y otras proteínas asociadas con las moléculas de ARN. Los Anticuerpos anti-Sm reacciona con las proteínas del core snRNP, mientras que anticuerpos anti-ADN se unen a un factor determinante de ácido nucleico que se conserva presente en el ADN. Anti-ADN títulos de anticuerpos con frecuencia varían con el tiempo y la actividad de la enfermedad, sino anti-Sm títulos de anticuerpos suelen ser constantes

La característica más notable de anticuerpos anti-ADN es su asociación con glomerulonefritis

Los anticuerpos anti-ADN puede unirse a fragmentos de ADN adheridas a la membrana basal glomerular a través de las histonas o interactuar con antígenos glomerulares adicionales, tales como C1q, nucleosomas, sulfato de heparano y laminina. La unión de anticuerpos anti-ADN a estos antígenos pueden iniciar la inflamación local y la activación del complemento, y también puede anclar complejos inmunes a los sitios de riñón, sean o no se forman en la circulación o in situ.^{3,5}

En los riñones, los complejos inmunes se acumulan en el tejido subendotelial y áreas mesangiales, posteriormente se depositan en la membrana basal y áreas subepiteliales. Los complejos inmunes de anticuerpos Anti-DNA cationicos así como los anticuerpos contra la región similar de colágena de C1q, son mas propensos a acumularse en los riñones. Los anticuerpos Anti-DNA los anticuerpos anti-nucleosoma contribuyen a la nefritis lúpica, los complejos anticuerpos anti-cromatina-cromatina estan presentes en el mesangio de los pacientes con nefritis lúpica.

Los complejos inmunes pueden acumularse en la piel y en sistema nervioso central. De igual forma los complejos inmunes pueden unirse a receptores expresados por tejidos celulares específicos y alterar su función, pero de forma mas importante, los complejos

ocasionan un incremento de células inflamatorias activando la cascada del complemento.

Los anticuerpos anti-células sanguíneas que activan el complemento pueden causar citopenias, pero esto es poco frecuente. Los anticuerpos anti células T (contra el receptor CD3) suprimen la producción de IL-2. Los anticuerpos anti-Ro, los cuales pueden alterar la función de los miocitos así como a las células de conducción del sistema nervioso central, se han relacionado con lupus neonatal así como el bloqueo cardiaco congénito. Algunos anticuerpos Anti-DNA tienen una reacción cruzada con receptores de N-metil-D-aspartato, los cuales se encuentran ampliamente distribuidos a nivel cerebral, principalmente en el hipocampo y amígdala, llevando a defectos o alteraciones neurocognitivas.

Las alteraciones de la respuesta inmune en LESp involucran a las células B, los linfocitos T y a células del sistema monocítico-macrocítico secretan interleucina 12, que conllevan a una activación policlonal de linfocitos B, lo que incrementa la producción de inmunoglobulinas, la producción de autoanticuerpos y de complejos inmunes. Se encuentra una activación exagerada de los linfocitos T que estimulan y activan a su vez a los linfocitos B.^{1,3,5}

La activación de las células B se lleva a cabo en la sangre periférica, encontrando diferentes etapas de activación a este nivel.

Algunos pacientes con LESp tienen anticuerpos contra fosfolípidos y glicoproteínas, lo cual se ha relacionado con eventos tromبóticos y pérdidas fetales, se le conoce como el síndrome antifosfolípido. Los anticuerpos antifosfolípidos interfieren con el sistema de coagulación, principalmente con la proteína C, así como en la función de las células endoteliales. Estos anticuerpos incrementan la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales, que induce la producción de factor tisular, y así promover la formación de trombos y la agregación plaquetaria. Las pérdidas fetales se han asociado con activación de complemento por los anticuerpos antifosfolípidos que se unen a las células de trofoblasto placentario.³

En la piel, los queratinocitos que son expuestos a la luz ultravioleta entran en apoptosis y liberan material nuclear, estas no son eliminadas de forma efectiva en los pacientes con LESp. El material residual o no eliminado estimula la respuesta inmune. Los pacientes con deficiencia de C1q son más propensos a ser fotosensibles.

2.3.2 Regulación inmunológica alterada

La depuración de los complejos inmunes por las células fagocíticas se encuentra alterada en los pacientes con LESp. Se cree que esto se debe al número reducido de receptores CR1 para el complemento, así como alteraciones en los receptores de la superficie celular.

Se han detectado polimorfismos genéticos de los receptores IgG, algunos de estos polimorfismos se han asociado con baja o pobre unión de las porciones Fc de IgG2 e IgG3, llevando a una disminución de la depuración de complejos inmunes, y aunque aun en estudio se cree pueda tener relación con la nefritis lúpica.

Las células que normalmente inhibían la activación de las células B como los CD8 y las células NK se encuentran comprometidas, alterando el mecanismo de supresión, así mismo son incapaces de disminuir la regulación y producción policlonal de inmunoglobulinas, así como la producción de auto anticuerpos

Esta alteración en los mecanismos inhibitorios o supresores de las células B es uno de los factores contribuyentes en la perpetuación de la enfermedad. ⁵

2.3.3 Apoptosis y LES

Se desconocen los mecanismos por los cuales los pacientes con LES presentan alteraciones en la depuración de las células apoptóticas. Una de las probables causas es la alteración tanto cualitativa como cuantitativa temprana de las proteínas del complemento, C2, C4, o C1q. Los pacientes que presentan estas alteraciones se han asociado a cuadros de lupus graves. Los receptores de superficie de fagocitos C1q son importantes en los mecanismos de depuración de apoptosis celular. ⁵

2.4 CLASIFICACION

El lupus eritematoso infantil se puede dividir en dos tipos, el primero incluye formas de lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso discoide (LED) y lupus eritematoso subagudo (LECS) que se diagnostican en menores de 16 años.

El segundo tipo de lupus infantil es el lupus eritematoso neonatal (LEN), una enfermedad del lactante, de carácter transitorio, relacionada con la transmisión transplacentaria de autoanticuerpos maternos

2.4.1 Lupus Eritematoso Discoide

El Lupus Eritematoso Discoide (LED) es poco frecuente en la infancia: sólo un 2% de todos los LED aparecen antes de los 10 años. Aunque es una enfermedad rara en los niños,

El LED se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas típicas en ausencia de afección sistémica. La lesión elemental del LED es la mácula o mancha eritematosa más o menos recubierta de escamas adherentes, con tapones foliculares, telangiectasias y atrofia. Las placas tienden a curar dejando cicatriz con áreas de atrofia, hiper o hipopigmentación y telangiectasias. En los niños no hay preferencia de sexo mientras en los adultos es más frecuente en el sexo femenino. La incidencia de fotosensibilidad es menor en la edad pediátrica, y se presenta sólo en el 35% de los casos, en contraposición al 60% de los adultos.

La diferencia más importante es en cuanto al porcentaje de progresión a LES, claramente superior en los casos infantiles, siendo en los adultos de un 6 a un 10% de los pacientes, mientras en los niños es de un 30%. Todos los que progresan a LES lo hacen a edades tempranas (8 a 12 años) lo que sugiere además una asociación entre el LED infantil y el LES infantil. También se ha descrito en niños el lupus profundo o paniculitis lúpica, que es aún menos frecuente que la anterior.

Las lesiones cutáneas afectan a la cara, parte alta del tronco y extremidades superiores, y respetan los nudillos, cara interna de brazos, axilas y caras laterales del tronco. Raramente se extiende por debajo de la cintura.

En cada paciente suele aparecer en los brotes sucesivos uno de los patrones, el papuloescamoso o el anular; no obstante, ambas formas pueden coexistir en un mismo paciente. Los brotes suelen estar en relación con la exposición solar, de hecho, es una forma de lupus eritematoso especialmente fotosensible. No suele haber afección sistémica y, cuando aparece, suele ser más leve que en el LES. Dentro de la sintomatología sistémica destacan las artralgias y artritis que aparecen entre el 50 y el 75% de los casos^{21,22}. Menos frecuentes son la presencia de fiebre y malestar o mialgias

2.4.2 Lupus Eritematoso Ampollosa

Especial atención merece el lupus eritematoso ampollosa (LEA), una forma específica de afección cutánea poco frecuente de LES, que también se ha descrito en los niños. Aunque hechos como la degeneración vacuolar de la basal, el edema en dermis papilar o una importante vasculitis pueden originar vesículas o ampollas en el LES, para llegar al diagnóstico LEA deben de cumplirse una serie de criterios. Esta enfermedad suele aparecer en mujeres jóvenes de raza negra, en forma de erupción vesiculoampollosa

pruriginosa generalizada, que afecta la mucosa oral y faríngea, en pacientes que cumplen 4 o más criterios de la ARA.

2.4.3 Lupus Eritematoso Neonatal

El LEN es una forma rara de lupus eritematoso, pero supone la dermatosis mediada por anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria más frecuente. Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas o bloqueo cardíaco, o ambos, en lactantes hijos de madres con una enfermedad del tejido conectivo y/o autoanticuerpos anti- Ro, anti-La, o anti-U1RNP. Habitualmente se inicia en los 3 primeros meses de vida y se resuelve hacia el séptimo, coincidiendo con el aclaramiento de los anticuerpos anti- Ro/SSA maternos. Sólo los casos con afección cardíaca (50%) podrán tener alteraciones permanentes.

Afecta a uno de cada 12.500 nacidos vivos y es más frecuente en las niñas^{35,36}. La mitad de los casos cursan con lesiones cutáneas que aparecen en los primeros meses de vida, aunque en pocos casos están presentes ya en el nacimiento. Muchas veces la erupción es precipitada por la exposición solar o el tratamiento de la ictericia neonatal con fototerapia. Las lesiones son manchas o placas eritematosas de configuración anular, a veces confluyente que pueden dejar cambios pigmentarios o telangiectasias al resolverse, pero nunca cicatriz. La localización más frecuente es en áreas fotoexpuestas principalmente de la cara y cuero cabelludo, no obstante puede afectar al tronco, extremidades e incluso al área del pañal. Se considera muy típica la presencia de un eritema periorbitario, que da una apariencia de “ojos de mapache” u “ojos de lechuza” y que se encuentra en la mayoría de los casos.⁷

2.4.4 Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico

Los pacientes con LESp suelen presentar síntomas constitucionales sistémicos como fiebre, pérdida difusa del cabello, fatiga, pérdida de peso y evidencia de inflamación difusa, como demuestra la existencia de linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. La piel, el aparato musculoesquelético y el sistema renal son los órganos que se afectan con mayor frecuencia en el LESp. 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 enfermedad gastrointestinal, incluyendo la afectación hepática significativa, la miositis y la miocarditis, son raras en los niños.

El diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico se basa en criterios clínicos y de laboratorio. La clasificación más aceptada es la realizada por el American College of Rheumatology. A continuación se muestran los criterios.¹

2.4.4.1 Criterios de Clasificación para el Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico:

- 1.- Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
- 2.- Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
- 3.- Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
- 4.- Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
- 5.- Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
- 6.- Serositis: Pleuritis o pericarditis documentada por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico.
- 7.- Enfermedad renal: Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o 3+ o cilindros celulares.
- 8.- Trastorno neurológico: Convulsiones o psicosis en ausencia de otra causa conocida.
- 9.- Trastorno hematológico: Anemia hemolítica o leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$) o linfopenia ($< 1.500/\text{mm}^3$) o trombocitopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$) en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
- 10.- Trastorno inmunológico: Anti-DNA, anti-Sm, y/o Anticuerpos antifosfolipídicos (AFL).
- 11.- Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

Cualquier combinación de 4 o más de los 11 criterios, bien documentado durante cualquier intervalo de la historia del paciente, hace el diagnósticos de LES con una especificidad y sensibilidad son del 95% y 75%, respectivamente. (Tabla 1) ^{1,4}

TABLA 1.- Criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico. (American College of Rheumatology, 1982)

1)	Eritema malar
2)	Eritema discoide
3)	Fotosensibilidad
4)	Ulceras orales
5)	Artritis
6)	Serositis
	Pleuritis
	Pericarditis
7)	Nefropatía
	Proteinuria >0.5g día y/o cilindros celulares.
8)	Encefalopatía
	Convulsiones
	Psicosis
9)	Alteraciones hematológicas
	Anemia hemolítica
	Leucopenia < 4,000 cel/mm ³
	Linfopenia < 1,500 cel/mm ³
	Trombocitopenia <100,000 cel/mm ³
10)	Alteraciones inmunológicas
	Células LE
	Anticuerpos anti DNA nativo
	Anticuerpos anti Sm
	VDRL falso positivo
11)	Anticuerpos antinucleares.

2.5 ABORDAJE DIAGNOSTICO

Gill J M. et al proponen un algoritmo de diagnóstico basado inicialmente en criterios clínicos y posteriormente de laboratorio. Se debe realizar el abordaje a todos los pacientes que presentan manifestación de la enfermedad tomando en cuenta los siguientes hallazgos:

Constitucionales: Fatiga, fiebre (en ausencia de infección), pérdida de peso.

Piel: Erupción cutánea en forma de mariposa, fotosensibilidad, lesiones en mucosas, alopecia, fenómeno de Raynaud, púrpura, urticaria, vasculitis, etc.

Musculoesqueléticos: Artritis, artralgia, miositis.

Renal: hematuria, proteinuria, cilindros celulares, síndrome nefrótico.

Hematológicas: anemia, trombocitopenia, leucopenia

Reticuloendotelial: Linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia.

Neuropsiquiátrico: Psicosis, convulsiones, síndrome cerebral orgánico, mielitis transversa, *Gastrointestinal:* Náuseas, vómitos, dolor abdominal.

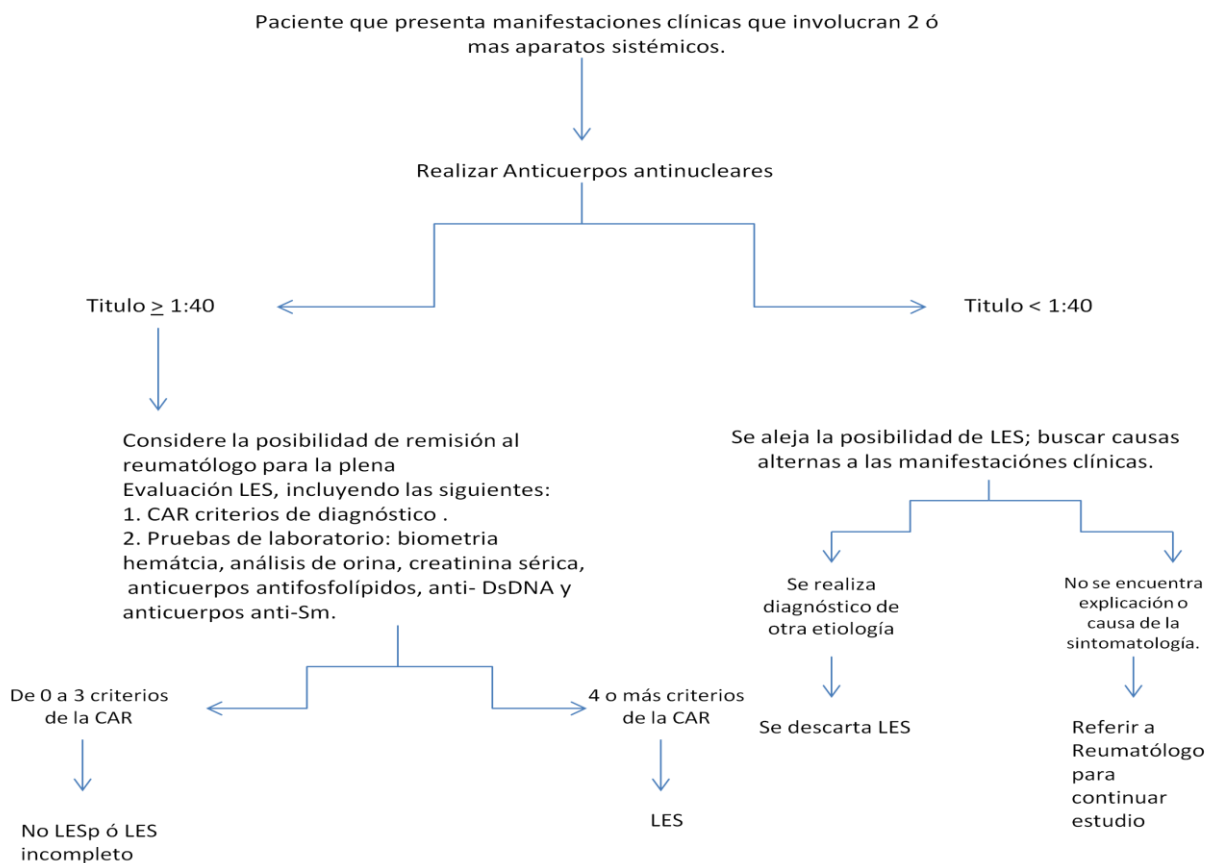
Cardíaco: Pericarditis , endocarditis, miocarditis

Pulmonar: pleuresía, hipertensión pulmonar, enfermedad del parénquima pulmonar.

Si el paciente presenta afectación en 2 o más sistemas de los anteriormente mencionados se deberá proceder a la toma de anticuerpos antinucleares y llevar a cabo el siguiente algoritmo. (Figura 1) ⁴

FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico para Lupus Eritematoso Sistémico

DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO



(ACR = Colegio Americano de Reumatología; anti-dsDNA = anticuerpos a antígeno de DNA de doble cadena; anti-Sm = anticuerpos contra el antígeno Sm nuclear) . JAMES M. GILL et al; Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus, American Academy of Family Physicians, 2003.

2.6 CUADRO CLÍNICO

2.6.1 Enfermedad musculoesquelética

Al momento del diagnóstico gran parte de los pacientes con LESp tienen afectación musculoesquelética, principalmente artritis, artralgiás o tenosinovitis. La artritis que se encuentra en el LESp suele ser una poliartritis simétrica dolorosa que afecta tanto a las grandes como a las pequeñas articulaciones. Las articulaciones afectadas sólo suelen tener derrames articulares leves o moderados. El dolor suele ser más grave que el que se encuentra en los niños con artritis idiopática juvenil, y la rigidez matutina prolongada es frecuente. La artritis raramente se asocia con cambios radiológicos. Es necesario descartar en los pacientes con artritis poliarticular definida de larga duración o artritis idiopática juvenil sistémica la presencia de LESp [34-36]. Después del tratamiento suele haber dolor musculoesquelético no inflamatorio, y puede ser el resultado de un síndrome de amplificación del dolor secundario a un trastorno del sueño o un cambio del humor como resultado del tratamiento con glucocorticoides.¹

Las complicaciones musculoesqueléticas inducidas por el tratamiento incluyen necrosis avascular (NAV), osteoporosis, y retraso del crecimiento. La miopatía inducida por corticoides se ve raras veces.

La NAV se produce aproximadamente en el 10% de los casos pediátricos y parece ser más frecuente en los niños que en los adultos. Típicamente, se afectan las regiones yuxtaarticulares de los huesos largos que soportan peso; habitualmente se afectan las caderas y las rodillas. Se asocia con el tratamiento con corticoides a dosis altas y a largo plazo.

Puede asociarse a osteoporosis y fracturas vertebrales, que generalmente son asintomáticas. Las fracturas de los huesos largos son raras. La reducción de la densidad mineral ósea puede ser secundaria a corticoides, pero también puede ser secundaria al propio lupus, reducción de la actividad física o aportes insuficientes^{1,2}

La artritis aislada suele tratarse con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo combinado con un fármaco antipalúdico (generalmente hidroxiclороquina a una dosis de 5 mg/kg), aunque con frecuencia se precisan corticoides. En la experiencia de los autores, el metotrexato funciona bien como agente ahorrador de corticoides. Los principales efectos secundarios de la hidroxiclороquina son la maculopatía y el malestar gastrointestinal.¹

2.6.2 Afectación mucocutánea

Se presenta en el 50 al 80% de los pacientes en el momento del diagnóstico del LESp y hasta en el 85% de los pacientes en el curso de la enfermedad. La enfermedad cutánea puede incluir exantema malar, erupción cutánea fotosensible, lesiones cutáneas vasculíticas con nódulos y ulceración, eritema palmar/plantar, fenómeno de Raynaud, eritema anular, alopecia y, con menos frecuencia, lupus discoide o lupus profundo (ver tabla 2).

El exantema malar o en alas de mariposa es un dato clave en el LES. Es un exantema maculopapular sobre las mejillas (eminencias malares) que se extiende sobre el puente de la nariz sin afectar a los pliegues nasolabiales. Otras áreas expuestas al sol también pueden presentar un exantema fotosensible. La exposición solar puede causar un brote sistémico además de exacerbar la enfermedad cutánea. El exantema fotosensible principalmente el eritema anular se asocian con frecuencia a anticuerpos anti- Ro y anti-La.

Se asocia en algunos pacientes con la presencia de un exantema cutáneo vasculítico verdadero el cual se puede presentar como ulceración, nódulos o incluso una púrpura palpable. Las lesiones cutáneas previas suelen ser dolorosas, localizadas en los dedos de las manos y de los pies, pueden causar hemorragias en astilla e infartos digitales. La presencia de lesiones tipo ulcera pueden indicar actividad de la enfermedad en otros órganos, mientras que la aparición de un exantema malar puede preceder a un brote de la enfermedad. El fenómeno de Raynaud parece ser menos frecuente en el lupus pediátrico que en el de los adultos. Las medidas locales son suficientes en la mayoría de los pacientes con LES. En la enfermedad más grave se precisa la utilización de agentes bloqueadores de los canales del calcio u otros medicamentos vasodilatadores. La afectación de la mucosa oral y nasal varía desde hiperemia y exantemas petequiales en el paladar duro hasta verdaderas ulceraciones de la mucosa oral o nasal. Las úlceras son indoloras. Los pacientes con deficiencias de los componentes del complemento, en especial las deficiencias de C4, suelen presentar signos cutáneos destacados que con frecuencia son resistentes al tratamiento. ^{1,8}

TABLA 2.- Afectación mucocutánea en niños y adolescentes con LES.

SIGNOS	SERIE DE TORONTO (%)	LITERATURA SOBRE LES PEDIATRICO (%)
AFECTACION CUTANEA	86	50-90
Exantema malar	68	40-80
Exantema por foto sensibilidad	39	35-50
Exantema Vasculítico verdadero	18	10-20
Fenómeno de Raynaud	14	10-20
Perdida de pelo	31	20-40
Ulceras digitales	6	5-10
Lesiones discoideos	5	5-10
AFECTACION DE MEMBRANAS MUCOSAS		
Ulceras orales/nasales	29	10-30
<i>El exantema malar o exantema "en alas de mariposa" es un dato clave del LES. Este es un exantema maculopapular que aparece sobre las mejillas (prominencias malares) y se extiende sobre el puente de la nariz y respeta los pliegues nasolabiales</i>		

2.6.3 Enfermedad neuropsiquiátrica

Cuando hay un involucro del SNC y del sistema nervioso periférico se denomina lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico (LSE-NP). El LES-NP se produce en el 20 al 70% de los pacientes con LESp. Las grandes diferencias en la incidencia de LES-NP entre los diversos estudios se deben principalmente a la frecuencia de cefaleas asociadas con el lupus. En 1999, el American College of Rheumatology clasificó la afectación neuropsiquiátrica en 19 entidades nosológicas separadas (Ver tabla 3).

En la experiencia de los autores, la mayoría de los pacientes con LES-NP cumplen los criterios de más de una de estas entidades. Al igual que en la afectación de otros órganos principales, la mayoría de los pacientes con LES-NP tienen los signos y los síntomas neuropsiquiátricos iniciales durante el primer año tras el diagnóstico de LES. Aproximadamente el 25% de los pacientes muestran la enfermedad neuropsiquiátrica por primera vez más tarde en el curso de la enfermedad.^{1,8}

TABLA 3.- Alteraciones neurológicas en niños y adolescentes con LES.

NOMENCLATURA Y DEFINICIONES DE CASO DE LES NEUROPSIQUIATICO DEL ACR DE 1999	SERIE DE TORONTO (%) n=56	LITERATURA SOBRE EL LES PEDIATRICO (%)
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
Meningitis aseptica	ND	ND
Enfermedad vascular cerebral	24	12-30
Sindrome desmielinizante	0	4-10
Cefalea	75	22-95
Cefalea aislada	27	ND
Trastorno del movimiento	11	3-15
Mielopatía	2	1-8
Trastorno convulsivo	18	10-42
Estado confusional agudo	11	20-40
Trastorno de ansiedad	14	10-28
Disfuncion cognitiva	27	20-57
Trastorno del humor/depresion	34	28-57
Psicosis	36	12-50
SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO		
	ND	3-30
<i>Incluyendo sindrome de Guillain-Barre, trastorno autonomico, mononeuropatia, neuropatia craneal, sindrome similar a miastenia grave, plexopatia y neuropatia periférica</i>		

Cefaleas

La cefalea es la manifestación neuropsiquiátrica más frecuente. Una cefalea lúpica verdadera es refractaria al tratamiento analgésico estándar. Una cefalea intensa que no remite puede reflejar la existencia de una vasculitis activa del SNC, una trombosis de la vena cerebral (TVC) o un aumento de la presión intracraneal debido a infección del SNC o a seudotumor cerebral. La cefalea en el LESp se asociada principalmente con una afectación más grave del SNC, incluyendo el síndrome cerebral orgánico y la psicosis. También puede ser secundaria a TVC. La TVC se puede presentar en ausencia de otras manifestaciones del SNC, y se asocia de forma casi universal con la presencia de anticoagulante lúpico (ACL). Se puede presentar hasta en un 18% . Se debe de realizar de forma urgente realizar técnicas de neuroimagen con Tomografía de cráneo o Resonancia Magnética.

Psicosis

El diagnóstico de psicosis se efectúa en el 30 al 50% de los pacientes pediátricos con afectación neuropsiquiátrica. Característicamente, las alucinaciones tienen signos de una psicosis orgánica e incluyen alucinaciones visuales o táctiles. Las ideaciones suicidas son frecuentes. En la experiencia de Benseler et al, la psicosis inducida por corticoides es infrecuente y se puede diferenciar del LES-NP por la falta de otros signos

de afectación del SNC incluyendo cefalea, confusión y dificultades para la concentración y la presencia de manía y llanto excesivo.

Disfunción cognitiva

La afectación cognitiva, que varía desde dificultades para la concentración y una disminución del rendimiento escolar hasta una franca confusión y coma, sucede en el 20 al 57% de los niños con LES-NP.

Enfermedad vascular cerebral

Generalmente afecta a la microcirculación. La enfermedad vascular cerebral se produce en el 12 al 30% de los casos. Los signos y síntomas clínicos más frecuentes de vasculitis del SNC son la cefalea y las convulsiones. Los marcadores inflamatorios suelen estar aumentados, y la enfermedad vascular cerebral se asocia fuertemente con la presencia de anticuerpos antifosfolípido [57].

Convulsiones

Los eventos convulsivos se presentan en un 10 al 40% de los casos pediátricos, frecuentemente al diagnóstico. Los pacientes con convulsiones suelen tener cefalea asociada, enfermedad vascular cerebral y disfunción cognitiva. Las convulsiones generalizadas son más frecuentes que las convulsiones focales. Los marcadores inflamatorios suelen estar elevados. Las convulsiones en el LESp también pueden ser secundarias a uremia, hipertensión o infecciones del SNC.

Trastornos del movimiento

Los trastornos del movimiento incluyen corea, ataxia cerebelosa, hemibalismo, temblor y movimientos parkinsonianos, se presenta en el 5 al 10% de los casos [58]. La corea es el trastorno del movimiento más frecuente, y es más habitual en el LESp que en el LES de inicio adulto [59]. Los anticuerpos antifosfolípido están presentes de forma casi universal en los pacientes con corea, que puede ser aislada o producirse junto con otras manifestaciones del síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

Sistema nervioso periférico

Las neuropatías craneal y periférica son infrecuentes en el LESp [61], dentro de estas patologías la afectación de los pares craneales es la más habitual. Los pacientes con LESp pueden presentar neuropatía óptica y parálisis oculomotora, y con menos frecuencia parálisis facial, neuropatía del trigémino o nistagmo, vértigo, cuadriplejía, hemiplejía, etc .¹

Dentro del diagnóstico de LES-NP el recuento celular y las proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR), así como las técnicas de imagen del SNC, marcadores inflamatorios sistémicos y los autoanticuerpos son necesarios para el abordaje. Sin embargo, no existe una prueba diagnóstica fiable para detectar la presencia de LES-NP, y los resultados de los estudios son frecuentemente normales. El principal motivo para llevar a cabo estudios es excluir otras causas de enfermedades del SNC diferentes del LES, especialmente infecciones.¹

La punción lumbar puede mostrar un aumento de las proteínas o del recuento de los leucocitos en el LCR, en ausencia de infección, con un aumento de la presión de abertura. Los estudios de investigación han demostrado un aumento en el LCR de las cifras de receptor de interleucina 2 soluble, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 beta, interleucina 6, metaloproteasa de la matriz 9 y prolactina [69-71]. Las técnicas de neuroimagen se emplean mejor para demostrar la oclusión arterial o venosa, y son estudios importantes en caso de accidente vascular cerebral, convulsiones, y para demostrar la TVC. El diagnóstico de TVC se puede confirmar por la ausencia de flujo en la flebografía con RM o TC

Tratamiento

La guía de tratamiento del LES-NP exige una pauta multidisciplinaria que incluya a psiquiatras, psicólogos, neurólogos y reumatólogos. Estos pacientes necesitan un tratamiento combinado con dosis altas de corticoides y un agente inmunosupresor adicional como azatioprina o ciclofosfamida. Además, con frecuencia precisan fármacos psicotrópicos. Cuando la depresión es grave, hay que añadir antidepresivos al tratamiento inmunosupresor. El tratamiento de las convulsiones debe dirigirse a encontrar su causa además de los medicamentos anticonvulsivos.

2.6.4 ENFERMEDAD RENAL

La nefritis lúpica generalmente se manifiesta en el primer año después del diagnóstico de LES, se ha descrito en el 29 al 80% de los casos pediátricos. La forma más frecuente es la nefritis. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido una clasificación morfológica de las biopsias renales en el LES, y esta clasificación fue revisada en 2003 por la International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society la cual es utilizada en la actualidad (tabla 4).

TABLA 4.- Clasificación de la nefritis lúpica de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society de 2003.

CLASE DE NEFRITIS LUPICA	SERIE DE TORONTO (%)	LITERATURA PEDIATRICA (%)
Clase I: Nefritis lúpica mesangial mínima	ND	ND
Clase II: Nefritis lúpica proliferativa mensangial	16	15-25
Clase III: Nefritis lúpica focal	33	12-24
Clase III A: Lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa focal		
Clase III A/C: Lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa y esclerosante focal		
Clase III C: Lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares: nefritis lúpica esclerosante focal		
Clase IV: Nefritis lúpica difusa	48	44-64
Clase IV-S (A): Lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa		
Clase IV-G (A): Lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa global difusa		
Clase IV-S (A/C): Lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa y esclerosante segmentaria difusa		
Clase IV-G (A/C): Lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa y esclerosante global difusa		
Clase IV-S (C): Lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares: nefritis lúpica esclerosante global difusa		
Clase V: Nefritis lúpica membranosa	18	8-20
Clase VI: Nefritis lúpica esclerosante avanzada	ND	ND

ND: no disponible

Datos de Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol 2004;15:241-50.

Clasificación de la nefropatía lúpica (Organización Mundial de la Salud)

- Clase I: Cambios mínimos
- Clase II: Glomerulonefritis proliferativa mesangial
- Clase III: Glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria
- Clase IV: Glomerulonefritis proliferativa difusa
- Clase V: Glomerulonefritis membranosa
- Clase VI: Glomerulonefritis esclerosante

Los hallazgos más frecuentes son los depósitos inmunes subendoteliales extendidos y proliferación de las células mesangiales. Las formas más frecuente de afectación de la función renal son la nefritis lúpica clase III o IV. En el 20 al 30% de los pacientes al cabo de meses o años se puede producir la transformación de la nefritis lúpica proliferativa mesangial en una nefritis lúpica de clase III o IV.

La vasculitis renal se observa en menos del 10% de los pacientes con lupus renal. Cuando existe, habitualmente se trata de una microangiopatía trombótica, y con menos frecuencia es una vasculitis renal verdadera.

La fiebre, mareo, anorexia y pérdida de peso son frecuentes en los paciente con nefritis lúpica. Se puede encontrar hipertensión antes del tratamiento con corticoides en una tercera parte de los pacientes pediátricos con nefritis lúpica. La presencia de hipertensión y edema periférico suele asociarse con nefritis lúpica de clase III o IV. La hipertensión suele exacerbarse después de la introducción del tratamiento con corticoides. Las pruebas de laboratorio pueden demostrar la existencia de una cifra baja de albúmina sérica, una disminución de los valores del complemento C3 o C4, un título elevado de anticuerpos anti-ADNs, u otros anticuerpos asociados con el LES. En el examen general de orina encontramos frecuentemente proteinuria o hematuria con un sedimento de orina activo con o sin evidencia de azoemia.

Las exacerbaciones renales son habituales durante el curso de la enfermedad de la nefritis lúpica, generalmente se asocia con proteinuria creciente antes de la recurrencia de los síntomas constitucionales. Las tasas de supervivencia renal a los 5 años recientes de la nefritis lúpica de clase IV son del 88 al 93% . La tasa de supervivencia renal a los 10 años es del 85% .

El tratamiento de los niños con nefritis lúpica debe basarse en la histología renal.

2.6.5 AFECTACIÓN HEMATOLÓGICA

La afectación hematológica es uno de los hallazgos mas frecuentes, se reporta en un 50 al 75% de los pacientes se observan anemia, trombocitopenia y leucopenia. La anemia más frecuente es la anemia normocítica normocrómica, que, cuando es persistente, suele convertirse en una anemia microcítica e hipocroma. La prueba de Coombs es positivo aproximadamente en el 30 al 40% de los pacientes, pero menos del 10% tienen una hemólisis clara. La trombocitopenia existe en el 15 al 45% de los adultos, y puede ser la presentación inicial hasta en el 15% de los casos pediátricos. Los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune (PTIA) deben estudiarse para descartar la presencia de anticuerpos antinucleares, porque tienen un riesgo elevado de presentar LES [88]. La mayoría de los pacientes con PTIA y anemia hemolítica con Coombs positivo (síndrome de Evan) tienen evidencia de LES en el momento de la presentación de la citopenia o desarrollan un LES. El tratamiento rituximab (anti-CD20) dirigido contra las células B puede ser beneficioso en los pacientes con PTIA resistente o anemia hemolítica [89]. La púrpura trombocitopénica trombótica clásica, que se presenta con anemia hemolítica microangiopática y

enfermedad neurológica y renal, es un diagnóstico raro en niños; cuando existe, hay que buscar un diagnóstico de base de LES.^{1,4}

La leucopenia se observa en un 20 al 40% de los casos de LESp. Se pueden encontrar tanto linfopenia como granulocitopenia, aunque la linfopenia es más frecuente. La linfopenia es un marcador sensible de actividad general de la enfermedad y no requiere un tratamiento específico. En los casos de linfopenia profunda (un recuento absoluto persistentemente inferior a 500 células/litro), se debe que buscar activamente una infección subyacente por virus de la familia herpes.⁴

Los trastornos de la coagulación son frecuentes en el LESp. Los anticuerpos antifosfolípidos son positivos en el 20 al 30% de los casos pediátricos. En estos pacientes se incrementa el riesgo de Trombosis Venosa Cerebral y de tromboembolias, pero raramente presentan trombosis arterial. En caso de una trombosis es necesario el tratamiento con heparina seguido de heparina de bajo peso molecular o warfarina. Una complicación de los anticuerpos antifosfolípido es la aparición del síndrome de anticuerpos antifosfolípido catastrófico, que se caracteriza por cambios tromboticos microangiopáticos graves con trombosis en múltiples órganos.^{1,4}

2.6.6 AFECTACIÓN CARDÍACA

La pericarditis con derrame pericárdico es la afectación cardiaca mas frecuente, presentándose en un 15 al 25% de los pacientes. Con menos frecuencia se encuentran endocarditis, miocarditis o enfermedad valvular y cardiopatía isquémica como resultado de una vasculitis de las arterias coronarias. La cardiopatía valvular se puede asociar con la presencia de anticuerpos antifosfolípido o endocarditis no infecciosa o de Libman-Sacks.

La aterosclerosis prematura es la principal morbilidad cardíaca asociada Lupus. Los factores de riesgo asociados a esta complicación incluyen anomalías lipídicas, alteración de la función endotelial, nefritis y proteinuria. Los pacientes pediátricos tienen riesgo de aterosclerosis prematura, infarto de miocardio y sucesos vasculares cerebrales. En el tratamiento de los pacientes con LESp es obligatorio un protocolo interdisciplinario que incluya dietistas y fisioterapeutas para controlar los factores de riesgo clásicos de Framingham como la obesidad, la reducción del ejercicio físico y las cifras elevadas de lípidos en sangre.^{1,8}

2.6.7 AFECTACIÓN PULMONAR

Es frecuente en el LESp y se produce en el 25 al 75% de los casos. Entre las patologías mas frecuentes encontramos pleuritis, neumonitis, neumonía infecciosa, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar y neumotórax. De forma menos frecuente la afectación diafragmática (incluyendo el síndrome de constricción pulmonar), vasculitis y embolia pulmonar.

La manifestación más frecuente es la pleuritis con o sin pericarditis. Estos pacientes suelen tener síntomas respiratorios o dolor torácico, y la pleuritis puede ser unilateral. Cuando la pleuritis es leve, el tratamiento puede consistir en dosis antiinflamatorias de fármacos no esteroideos, aunque puede ser necesario administrar prednisona a una dosis baja o moderada.

Se debe considerar de forma oportuna el empleo de lavados bronquiales realizados mediante broncoscopía en caso de fiebre y sospecha de infección, pero con frecuencia los pacientes necesitan una biopsia pulmonar abierta para determinar si la afectación pulmonar está relacionada directamente con el LES, o para identificar exactamente el microorganismo que ha producido la insuficiencia respiratoria. Los pacientes con LES bajo tratamiento inmunosupresor tienen un riesgo elevado de infección por microorganismos oportunistas como virus del herpes, *Pneumocystis jirovecii*, *Legionella* e infecciones por hongos. ¹

2.6.8 ALTERACIONES A NIVEL GASTROINTESTINAL Y HEPÁTICA

El dolor abdominal puede ser secundario a inflamación peritoneal (serositis), vasculitis, pancreatitis, malabsorción, seudoobstrucción, íleo paralítico o afectación directa de la pared intestinal (enteritis).

La enteropatía lúpica puede presentarse como una enteritis isquémica aguda o una enteropatía perdedora de proteínas. La inflamación de la pared intestinal que se presenta como dolor abdominal cólico y diarrea puede reflejar una enteritis o puede producirse de forma secundaria a una vasculitis o una trombosis mesentérica. Estos pacientes tienen riesgo de perforación, con difícil diagnóstico por el uso de dosis altas de corticoides que pueden modificar el cuadro.

La pancreatitis es infrecuente y su incidencia global es inferior al 5%. Puede reflejar una enfermedad activa, una complicación infecciosa, o ser secundaria al tratamiento farmacológico, especialmente corticoides o azatioprina.

La asplenia funcional es frecuente y aumenta el riesgo de sepsis, como se menciona anteriormente. La hepatomegalia se produce en el 40 al 50% de los pacientes, y el 25%

de los casos tienen pruebas de función hepática normales. En la hepatitis lúpica se pueden encontrar pruebas de función hepática marcadamente elevadas.^{1,3}

2.6.9 ALTERACIÓN ENDOCRINOLÓGICA

El LESp se ha asociado tanto a hipotiroidismo como hipertiroidismo, pero el hipotiroidismo es la anomalía más frecuente. Hasta el 35% de los pacientes con LESp tienen anticuerpos antitiroideos, y entre el 10 y el 15% de los pacientes presentan un hipotiroidismo claro. En el 5 al 10% de los pacientes existe diabetes mellitus inducida por corticoides, y con frecuencia precisa tratamiento con insulina. La pubertad retrasada y las anomalías menstruales son frecuentes. Las menstruaciones irregulares suelen estar relacionadas con la enfermedad activa.¹

Clasificación del lupus eritematoso sistémico según la severidad de sus manifestaciones clínicas

Leve	- Fiebre, decaimiento.
	- Rash
	- Artritis
	- Derrame pleural ó pericárdico leve
Severo	- Nefropatía
	- Púrpura trombocitopénica
	- Anemia hemolítica
	- Vasculitis aguda
	- Miocarditis
	- Derrame pleural y/o pleural abundante
	- Neumonitis, hemorragia pulmonar
	- Encefalopatía.

2.7 TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico pediátrico es complejo y requiere el apoyo de varios subespecialistas. Dentro de los fármacos más utilizados encontramos los Agentes citotóxicos, dentro de este grupo encontramos medicamentos como la ciclofosfamida, mofetil micofenolato y azatioprina.

La combinación de estos medicamentos incrementa aún más el riesgo de infección.

– **Ciclofosfamida:** La ciclofosfamida es un profármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticas para ser citotóxico. Estas enzimas hepáticas convierten la ciclofosfamida en primer lugar a aldofosfamida y 4-hidroxíciclofosfamida, y luego a acroleína y fosforamida, dos potentes sustancias alquilantes del ADN. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman unos puentes que impiden la duplicación del mismo y provocan la muerte de la célula. Aumenta el riesgo de infección en una relación lineal entre la dosis de este fármaco y frecuencia de infección. Las infecciones más frecuentes asociadas a este medicamento son herpes zóster y *Pneumocystis jirovecii*.

- **Azatioprina:** La azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP), activo por vía oral y parenteral, con propiedades inmunosupresoras. Químicamente, es un análogo de las purinas endógenas adenina, guanina e hipoxantina. Es rápidamente metabolizada in vivo a 6-MP y una porción a metilnitroimidazol. La 6-MP atraviesa rápidamente las membranas celulares y se convierte intracelularmente en numerosos tioanálogos de las purinas, incluyendo su principal nucleótido activo, el ácido tioinosínico. La azatioprina es utilizada como inmunosupresor ya que disminuye la activación celular en los pacientes transplantados, pero también es útil en el tratamiento de la artritis reumatoidea severa, psoriasis artrítica y lupus nefrítico. No se ha reportado en la literatura una asociación con el uso de azatioprina y un aumento en riesgo de presentar procesos infecciosos.

– **Mofetil micofenolato:** El micofenolato mofetilo también demostró que inhibe las respuestas mediadas inmunológicamente en modelos animales, inhibe el desarrollo de tumores y prolonga la supervivencia en modelos de trasplante de tumor en ratas. Se absorbe rápidamente después de la administración oral y se hidroliza a la forma MPA (ácido micofenólico), el metabolito activo. El MPA es un inhibidor reversible, potente, selectivo y no competitivo de la inosino monofosfato dehidrogenasa (IMPDH), y por lo tanto inhibe el nuevo paso de síntesis del nucleótido guanosina sin incorporarse al ADN. Dado que los linfocitos B y T son fundamentalmente dependientes para su proliferación de la nueva síntesis de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar caminos de salvataje, el MPA tiene potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos.

El MPA inhibe la respuesta proliferativa de los linfocitos T y B a la estimulación mitogénica y aloespecífica. El Agregado de guanosina o deoxiguanosina revierte el efecto citostático del MPA sobre los linfocitos B. El MPA previene la glicosilación de las proteínas del linfocito y monocito involucrados en la adhesión intercelular de las células endoteliales y puede inhibir el reclutamiento de leucocitos en los sitios de inflamación y rechazo de injertos

En un estudio de Chan y cols se detectó que la frecuencia de infección entre un grupo tratado con prednisona más mofetil micofenolato, así como otro tratado con prednisona más ciclofosfamida oral seguido de prednisona más azatioprina, eran similares. Existe una mayor incidencia de casos de herpes zóster en los pacientes tratados con este medicamento de acuerdo a un estudio realizado por Karim M et al.⁹

Glucocorticoides son hormonas naturales que previenen o inhiben la inflamación y las respuestas inmunológicas cuando se administran en dosis terapéuticas. Los glucocorticoides atraviesan con facilidad la membrana celular y se unen con alta afinidad a receptores citoplasmáticos. La activación de estos receptores induce la transcripción y la síntesis de proteínas específicas. Algunas de las acciones mediadas por los glucocorticoides son la inhibición de la infiltración de leucocitos en los lugares inflamados, la interferencia con los mediadores de la inflamación, y la supresión de las respuestas humorales. La respuestas antiinflamatorios se deben a la producción de lipocortinas, unas proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2, enzima implicada en la síntesis del ácido araquidónico, intermedido de la síntesis de mediadores de la inflamación como las prostaglandinas o los leucotrienos. En consecuencia, los glucocorticoides reducen la inflamación y producen una respuesta inmunosupresora. Son utilizados como terapia para las exacerbaciones del LES. Modulan la respuesta inmune mediante la interacción entre los receptores activados de glucocorticoides y factores de transcripción, bloqueando la activación de linfocitos y macrófagos, disminuyendo la producción de interleucinas y factor de necrosis tumoral. Lo anterior disminuye la respuesta celular inmune, la actividad microbida y respuesta inmune antígeno específica, incrementando de esta forma el riesgo de procesos infecciosos por patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis*, virus de la familia herpes y *Pneumocystis jirovecii*, Listeria y Nocardia. El riesgo incrementa de acuerdo a la dosis actual y dosis acumulada.

Existen otras terapias biológicas que se encuentran todavía bajo estudio como el Rituximab que es un anticuerpo quimérico monoclonal que actúa directamente contra el receptor de CD20 de linfocito B, produciendo una depleción total de linfocitos B.^{3,5,8}

2.8 INFECCIONES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El abordaje de manejo del paciente con LESp es muy diferente al de los pacientes oncológicos con neutropenia por quimioterapia.

La morbimortalidad que se presenta en pacientes con lupus esta determinada por la misma enfermedad como por la presencia de eventos infecciosos.

La predisposición a eventos infecciosos esta determinada por la enfermedad, el tratamiento inmunosupresor y factores genéticos. Pueden presentar reactivación de infecciones latentes como VIH, TB, HB. La frecuencia de eventos infec va de 20 a 55%, esto determinado por las condiciones ambientales. Infecciones como motivo de hospitalización van de 11-23%.

Factores predisponentes: alteraciones en neutrofilos, quimiotaxis, fagocitosis, disminución en aclaramiento de complejos inmunes, alteraciones en la respuesta linfocitaria, asplenia funcional, anormalidades en la expresión de receptores del complemento y deficiencias de complemento, la actividad de la enfermedad, en especial la presencia de nefritis lúpica, el numero, tipo y dosis de inmunosupresores utilizados. Defectos en los receptores de lectina, alteraciones en las inmunoglobulinas,

Los pacientes con LESp son pacientes inmunocomprometidos con gran susceptibilidad a procesos infecciosos. Tienen defecto tanto a nivel celular como humoral. Si bien los nuevos tratamientos inmunosupresores como los cortico esteroides y los medicamentos citotóxicos mejoran el control del defecto inmunológico y por consiguiente la sobrevida en los pacientes con LESp, estos medicamentos incrementan el riesgo de desarrollar procesos infecciosos graves, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.²

Los pacientes con LESp desarrollan infecciones similares a la población general como neumonía, infección de vías urinarias, celulitis y sepsis. Estas infecciones incluyen generalmente los mismo patógenos como Gram positivos y Gram negativos. Los pacientes con LES también pueden desarrollar infecciones oportunistas, principalmente cuando se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor.

Por tratarse de pacientes de alto riesgo, de deben identificar y tratarse de forma oportuna infecciones crónicas como tuberculosis, hepatitis B, o el virus de inmunodeficiencia humana, antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor.¹⁰

En estudios realizados por Pryor et al, se reporto una frecuencia alta de procesos infecciosos bacterianos graves(45%) durante el tratamiento con ciclofosfamida, especialmente en aquellos que cursaron con leucopenia.

El estudio GLADEL (primera cohorte de pacientes latinoamericanos) analizó el inicio y características generales de pacientes adultos con LES, con un seguimiento prospectivo a 20 años. La sobrevida de esta cohorte a 4 años fue de 95% y la primera causa de muerte fue la infección asociada con la reactivación de la enfermedad (44%).⁵

Estudios prospectivos realizados por Gladman y cols en *University of Toronto Lupus Clinic* (n =363 y con un seguimiento de 5 años) analizaron la frecuencia de infección en

pacientes con LES y los factores de riesgo asociados. Noventa y tres pacientes (25,6%) tuvieron 148 episodios documentados de infección; en 3 de estos episodios hubo más de un órgano comprometido. Se asoció con mayor riesgo de infección enfermedad renal activa, compromiso del sistema nervioso central (SNC), exacerbaciones severas, presencia de anemia y de alteraciones en la función pulmonar o cardíaca.¹⁰

Lacks et al (2-6) reportan una mortalidad del 25% secundario a un proceso infeccioso grave.

Dentro de la revisión realizada por Zandman- Goddard and Shoenfeld en pacientes con LES, se reporta un estudio realizado en 270 pacientes donde el 27% presento episodios infecciosos. 45 pacientes fallecieron (4.5%), las causas mas frecuentes reportadas fueron la actividad lúpica(28.9%), infecciones (28,9%) y trombosis (26.7%). Se menciona que 50 de 65 pacientes (77%) al inicio de proceso infeccioso, presentaban actividad lúpica, con un puntaje de SLEDAI de 6.1, siendo este el factor que mas se relacionaba con los eventos infecciosos, posteriormente, actividad renal, dosis de prednisona, y ciclofosfamida intravenosa. En otro estudio mencionado en esta bibliografía se menciona la relación con puntaje de SLEDAI de 4 o mayor con procesos infecciosos. Liz Z. Chen et al; reportaron en un estudio realizado en 86 pacientes con LES y proceso infeccioso, que 51.13% fueron de origen nosocomial, de estos 76.69% tuvieron foco a nivel sanguíneo, pulmonar y urinario. Se aislaron Bacilos Gram negativos en un 39.85%, cocos Gram positivos en 31.58%, hongos 18.8% y otras bacterias 9.77%, concluyendo que los procesos infecciosos nosocomiales son predominantemente por bacilos Gram negativos.^{2,10}

Noel, V. Lortholary et al compararon en un estudio de cohorte monocentrico entre 87 adultos con LES por un periodo de 37 años, los factores de riesgo de infección entre pacientes que cursaron con procesos infecciosos con aquellos que no cursaron con procesos infeccioso. De los 57 procesos infecciosos, 47 (82%) fueron de origen bacteriano, de estos 16(28%) cursaron con procesos neumónicos, y 47(81%) fueron de origen comunitario, principalmente por *S. pneumoniae*. Los factores de riesgo que mas se asociaron a procesos infeccioso fueron exacerbación lúpica, glomerulonefritis lúpica, uso de corticoesteroides orales o intravenosos, pulsos de ciclofosfamida y/o plasmaferesis.¹¹

En el estudio de cohorte realizado por IS.M. Al-Mayouf et al se determino la incidencia y la naturaleza de infecciones en pacientes con LES juvenil. Se encontró que los procesos infecciosos son frecuentes en los pacientes con LES. El riesgo de infección encontrado en este estudio retrospectivo fue del 41%, concordando con otros estudios en la literatura (Lack, Pryor, etc.).²

Las características clínicas del paciente por si mismas favorecen el riesgo de presentar procesos infecciosos, en un estudio realizado por S. Jacobelli et al; en la Universidad católica de Chile, se describió que hasta el 50% de los pacientes que han cursado con un proceso infeccioso pueden presentar otros episodios infecciosos entre dos y nueve episodios por paciente por año.

Las infecciones bacterianas fueron las más frecuentes, dentro de estas las infecciones de vías urinarias fueron las que más se presentaron, posteriormente las sanguíneas *E. coli* fue el microorganismo que se encontró en la mayoría de los aislamientos (63.6%) . La infección por *Herpes zoster* tuvo una incidencia de 4.3%, menor a la reportada en otras series. 4 pacientes tuvieron aislamiento de CMV y EBV, Los pacientes con LESp pueden presentar falsos positivos en estudios serológicos debido a hiperglobulinemia policlonal. Se reportaron pocas infecciones oportunistas, 4 pacientes presentaron aislamiento de *C. albicans*, 1 de ellos candidiasis esofágica, los otros 3 infecciones menores. No se reportaron defunciones durante el estudio, sin embargo fue un estudio corto. No se encontró relación entre el riesgo de infecciones bacterianas graves y un índice SLEDAI alto, de igual forma no se encontró relación significativa entre el uso de esteroides y medicamentos citotóxicos. En un estudio realizado por Wongchinsri J, et al; se reportan que los patógenos aislados más comunes fueron *Salmonella spp* (12,6%), mientras que *Escherichia coli* (9,9%) y *Mycobacterium tuberculosis* (8,4), respectivamente. ^{2,10}

La infección por *Salmonella spp*, es mas frecuente en los pacientes con LES en comparación con el resto de la población, probablemente debido a la disfunción esplénica de los pacientes con LES. El aislamiento de este microorganismo en el debut de la enfermedad se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad, así mismo se encontró que las bacteriemias son la presentación más frecuente. La inmunosupresión o la actividad lúpica favorecen la infección por este patógeno.

Las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* en estos pacientes, han incrementado principalmente en zonas endémicas como nuestro país, esto se ha presentado mas en la población adulta que en la pediátrica. Yun J. E et al; observaron que había un incremento de presentación extra pulmonar o una presentación pulmonar mas extensa, así como una mayor frecuencia en recaídas. En una serie de casos retrospectivos realizada en la ciudad de México de pacientes con enfermedades autoinmunes y tuberculosis, se encontró que un 20%(7 pacientes) se presentaron en pacientes con LES, y de estos 6 presentaron Tuberculosis miliar. Se debe confirmar la presencia de este microorganismo por varios métodos diagnósticos, ya que se han reportado casos de falsos positivos debido a reacción cruzada de los anticuerpos anti DNA y anticuerpos contra este patógeno. ¹⁰

En cuanto a las infecciones virales, encontramos que las infecciones por *Citomegalovirus*, virus de *Epstein-Barr*, *Varicella zoster* y *parvovirus B19* como los más frecuentes.

El virus de Varicela zoster es el agente viral más común en estos pacientes, alcanzando una frecuencia aproximada de 40%. En 11% de los casos se presenta como infección diseminada, que se observa especialmente en los que reciben terapia inmunosupresora con ciclofosfamida o altas dosis de glucocorticoides⁹

En el caso de infección por *parvovirus B19*, se cree que esta es favorecida por la disminución o falta de anticuerpos contra este patógeno, ya sea por el estado de inmunosupresión del paciente o por la terapia inmunosupresora.

La infección por *Citomegalovirus* es difícil de diferenciar de una exacerbación de lupus ya que presentan manifestaciones clínicas similares. La aparición de Lupus puede ser iniciada o favorecida por la infección por CMV. Los pacientes con LES pueden presentar una exacerbación posterior a una infección por CMV.

La infección por virus EBV ha sido sujeta a varios estudios, se ha propuesto o sospechado que el virus de Epstein Barr está relacionado con la etiología y/o patogénesis de LESp. Se encontró una posible similitud de un péptido de EBV PPPGRRP por el péptido PPPGMRPP de la porción Sm humano, lo que podría favorecer el desarrollo de la enfermedad. Se encontró que hasta el 98% de los pacientes con LES ha estado expuesto al virus.

La presencia del virus de inmunodeficiencia humana, disminuye la aparición de LESp, se cree que esto es debido al efecto inmunosupresor que el virus provoca, lo que disminuye el desarrollo o la aparición de mecanismos de autoinmunidad. A favor de la teoría anterior, se ha visto que los pacientes con LES que han sido infectados por el virus VIH, presentan control de la patología, así como nuevas exacerbaciones cuando se inicia el tratamiento antirretroviral y se reinstituye el sistema inmunológico.¹⁰

En cuanto a hongos el microorganismo más frecuente continúa siendo *Candida spp.*, posteriormente *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*. *Toxoplasma gondii* es el parásito más frecuentemente aislado en estos pacientes, inclusive cuando no se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor.¹⁰

Como se mencionó previamente es difícil diferenciar entre un proceso infeccioso y actividad o exacerbación de la enfermedad, se debe tener la sospecha del proceso infeccioso, pero en ocasiones es difícil tomar esta decisión. En la literatura se ha estudiado el uso de marcadores serológicos para ayudar a esta diferenciación. Entre estos marcadores encontramos a la Proteína C reactiva (PCR), la cual se encuentra de forma elevada en procesos infecciosos, Suh y cols demostraron que la PCR era mayor

en los pacientes con LES e infección que en comparación con los controles. Sin embargo en algunos pacientes con Lupus se ha observado que este reactante de fase aguda, no se encuentra alterado a pesar de encontrarse cursando con cuadro infeccioso agudo franco, o la elevación de este marcador en casos de reactivación de la enfermedad.¹⁰

Brunkhorst et al; describen que la procalcitonina es útil en la detección de procesos infecciosos bacterianos en pacientes con trastornos autoinmunes con una sensibilidad de 100% y especificidad de 84%, lo anterior no se ha corroborado en paciente pediátricos.³

Otro marcador que se ha visto tiene relación con la presencia de procesos infecciosos es el receptor FC gamma III y en el factor de crecimiento de colonia granulocita, el primero se encuentra disminuido en cuadros infecciosos, el segundo se encuentra incrementado en dichos cuadros.

Se han encontrado niveles elevados de selectina sE, sCD14 e ICAM 1 en pacientes con LESp así como en sepsis, lo anterior continua en estudio.

En un estudio realizado por S. Sciascia et al; se estudiaron nuevos biomarcadores que pudieran ayudar a discriminar un proceso infeccioso de una exacerbación lúpica, entre estos marcadores encontramos al CD64, que es un receptor FC gamma 1 que se expresa principalmente en los neutrófilos en un 5%, sin embargo ante el contacto con componentes de la pared microbiana, productos de degradación del complemento y algunas citocinas proinflamatorias. Esto ocurre a las 4 a 6 horas posterior al contacto. Allen et al; reportaron cambios importantes en los niveles de esta proteína cuando se compararon pacientes con exacerbación y proceso infeccioso bacteriano, asimismo no se encontraron datos sugestivos de que el tratamiento inmunosupresor altere la expresión de este biomarcador. CD27, el cual es un marcador de células plasmáticas, este se eleva mas en procesos infecciosos en comparación con actividad de la enfermedad, sin embargo faltan nuevos estudios que confirmen esta teoría. Otros biomarcadores fueron 2-5 Oligoadenylato sintetasa, Proteína A9 específica de fagocitos, Proteína 13 ligando CXC (CXCL13).^{3.10.11}

El tratamiento de los procesos infecciosos deben ser guiado por los resultados de los cultivos obtenidos de sitios estériles, la detección de antígenos específicos (*Criptococo*, *legionella*, mananos, etc.), la demostración de la presencia de organismos utilizando técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (ej. Tuberculosis). En caso de no identificar ningún agente, el tratamiento es empírico se inicia con base en el cuadro clínico. Los pacientes con lupus activo con infección sobre agregada representan un reto diagnóstico

En caso de fiebre o distermias se debe realizar un abordaje integral del paciente dentro de las siguientes 24 hs del internamiento, mediante lavado broncoalveolar con examen citológico, tinciones y cultivos para bacterias, hongos y micobacterias. Debemos obtener resultados dentro de las 12 horas de tomados los estudios para orientar el tratamiento ya sea empírico o dirigido. En conjunto con estos estudios se debe realizar estudios para descartar actividad de la enfermedad o la gravedad de la misma que de igual forma puede ocasionar esta sintomatología y complicaciones.

JUSTIFICACIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de patogenia autoinmune y evolución crónica. Si bien es una afección de baja prevalencia en niños y adolescentes, 20-30% se inician en esta etapa de la vida con predominio en el sexo femenino. En la edad pediátrica, es característica su presentación como formas graves con compromiso multisistémico, y alta incidencia de nefropatía con formas histopatológicas graves. En el Hospital Infantil de México, la evolución de esta enfermedad crónica está marcada por múltiples complicaciones determinadas por exacerbaciones de la enfermedad, así como por su tratamiento; considerándose las complicaciones más frecuentemente asociadas a defunción la actividad de la enfermedad como las infecciosas, situaciones difíciles de diferenciar y que influyen de manera directa en el desenlace fatal en algunos pacientes. Dada la falta de guías de diagnóstico y tratamiento en casos de sospecha de eventos infecciosos vs actividad de la enfermedad en nuestro medio hospitalario sustentadas en nuestro contexto epidemiológico y evidencias locales, consideramos importante identificar los factores relacionados a muerte en pacientes con diagnóstico de LES que permitan uniformizar la conducta frente a las situaciones clínicas más frecuentes, orientar su abordaje diagnóstico y terapéutico oportuno.

3.0 OBJETIVO GENERAL.

Identificar los procesos infecciosos y factores relacionados a mortalidad en pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico en un hospital de Tercer nivel durante un periodo de cinco años.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar la población de pacientes con LES que fallecieron durante el periodo de estudio propuesto.
2. Describir las manifestaciones clínicas y actividad lúpica de los pacientes durante el internamiento en que ocurrió la defunción.
3. Identificar las causas de defunción tanto infecciosas como no infecciosas.
4. Con base en los hallazgos realizar una propuesta para unificar criterios de abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con LES.

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores que se relacionan a eventos infecciosos y mortalidad en pacientes pediátricos con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

3.2 HIPOTESIS

Dentro de los diferentes factores que se relacionan a procesos infecciosos, complicaciones y muerte en pacientes pediátricos con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, consideramos que la actividad de la enfermedad y el tratamiento inmunosupresor son los más frecuentes, y los que de igual forma incrementan el riesgo de morbi-mortalidad por eventos infecciosos comunitarios y nosocomiales en estos pacientes.

4.- MATERIAL Y MÉTODO.

4.1 Tipo de estudio

Estudio descriptivo, retrolectivo de una serie de casos.

4.2 Unidad primaria de muestreo

Expedientes de pacientes finados durante el periodo de estudio enero 2007 a enero 2011, que cumplen con al menos 4 de criterios para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, de acuerdo a la American College of Rheumatol

Classification Criteria for SLE de 1997, en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

4.3 Unidad de análisis

Datos demográficos, clínicos, estudios auxiliares, complicaciones y terapéuticos registrados en la hoja de recolección de datos.

4.4 Unidad de información

Expedientes clínicos de los Pacientes finados quienes cumplen con al menos 4 de criterios para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, de acuerdo a la American College of Rheumatology Classification Criteria for SLE de 1997, en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez

4.5 Población y muestra

Eventos infecciosos de los pacientes finados quienes cumplen con al menos 4 de criterios para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, de acuerdo a la American College of Rheumatology Classification Criteria for SLE de 1997, en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez durante los años de 2007 al 2011.

4.6. Criterios de inclusión

Procesos infecciosos de pacientes finados quienes cumplen con al menos 4 de criterios para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, de acuerdo a la American College of Rheumatology Classification Criteria for SLE de 1997, en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez

4.6.1 Criterios de exclusión

Pacientes que no cumplen con al menos 4 de los criterios de la American College of Rheumatology Classification Criteria for SLE de 1997.

4.7 Definición y operacionalización de variables

4.7.1 Variables

Edad: Edad del paciente al momento de aplicar el instrumento de evaluación.

Sexo: Diferencia física constitutiva entre hombre y mujer.

Procedencia: Lugar donde alguien ha nacido o tuvo principio su familia o dedonde proviene.

Vacunación: Esquema de vacunación indicado en hoja de captura contra neumococo, meningococo e Hib.

Duración enfermedad: Años transcurridos desde el diagnóstico al deceso del paciente.

Medicamento: Sustancia que modifica el metabolismo con el fin de tratar una enfermedad.

Prednisona dosis plena (>0.5 mg/kg/día)

Micofenolato

Azatioprina

Ciclofosfamida

Plasmaferesis

Rituximab

Bolos de esteroide

Manifestaciones Clínicas: Marco significativo, definido por la relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad.

CRITERIOS	DEFINICION
ERITEMA MALAR	Eritema fijo, plano o sobreelevado, sobre las prominencias malares, con tendencia a respetar los pliegues naso labiales
EXANTEMA DISCOIDE	Placas eritematosas sobreelevadas con descamación queratósica adherente y condensación folicular; puede haber cicatrización atrófica en las lesiones mas antiguas
FOTOSENSIBILIDAD	Exantema cutáneo como consecuencia de una reacción inhabitual a la luz solar, por historia clínica u observación del medico
ULCERAS ORALES	Ulceración oral o nasofaringea, generalmente indolora, observada por el medico
ARTRITIS	Artritis no erosiva que afecta a dos o mas articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, tumefacción o derrame
SEROSITIS	Pleuritis (historia convincente de dolor pleurítico o auscultación de un roce pleural por un medico o derrame pleural) o Pericarditis (documentada mediante ECG o roce pericárdico o evidencia de derrame pericárdico)
TRASTORNO RENAL	Proteinuria persistente superior a 0.5 g/día (o >3+ si no se realiza la cuantificación) o Cilindros celulares (pueden ser hematíes, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos)

TRASTORNO NEUROLOGICO	Convulsiones en ausencia de fármacos causales o desarreglos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico) o psicosis en ausencia de fármacos causales o desarreglos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico)
TRASTORNO HEMATOLOGICO	Anemia hemolítica con reticulocitosis o Leucopenia inferior a 4000/mm ³ en dos o mas ocasiones o Tronmbocitopenia inferior a 100,000/mm ³ en ausencia de fármacos causales
TRASTORNO INMUNOLOGICO	Preparación positiva para células de lupus eritematoso o Anticuerpos anti DNA frente al ADN nativo con una cifra anormal o Presencia de anticuerpos anti-Sm del antígeno nuclear o Prueba serológica falsamente positiva para la sífilis y esta conformada por inmovilización de Treponema pallidum o prueba fluorescente de absorción de anticuerpos treponémicos
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	Una cifra anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de fármacos que se sabe se asocian con síndrome de lupus inducido por fármacos
<p><i>La clasificación propuesta se basa en 11 criterios. Con el propósito de identificar a los pacientes en los estudios clínicos, se debería decir que una persona tiene LES si existen 4 o mas de los 11 criterios, de forma seria a simultanea, durante cualquier intervalo de observación</i></p>	

Nefritis lúpica

Hemorragia pulmonar

Enfermedad musculoesqueletica.

Afectación mucocutánea

Enfermedad neuropsiquiátrica (Cefalea, disfunción cognitiva, enfermedad vascular cerebral, convulsiones, trastornos del movimiento, sistema nervioso periférico)

Afección cardiaca (pericarditis, endocarditis, miocarditis, enfermedad valvular)

Enfermedad gastrointestinal y hepática (enteropatía lúpica, dolor abdominal, serositis, vasculitis, pancreatitis, mala absorción, vasculitis, trombosis mesentérica, perforación)

Fiebre: Horas al día que el paciente presenta fiebre, documentadas en la hoja de signos vitales de enfermería.

Presencia de Fiebre días previos al diagnóstico infectológico.

Días con fiebre posterior al inicio de antibióticos

Signos vitales: Nos orientan al estado hemodinámico del paciente, la presencia de mecanismos de compensación, la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica.

Aislamiento

Bacteriano (gram, cultivo), viral, fúngico, parasitario, ninguno.

Microorganismo aislado, sitio de aislamiento, fecha de aislamiento.

Tratamiento médico empleado para el proceso infeccioso.

Tipo de tratamiento médico de acuerdo a la sospecha diagnóstica o aislamiento.

Duración del tratamiento médico cuantificado en días.

En caso de haberse presentado, se informará la progresión de antibiótico, así como la fecha de esto, el motivo, y la duración en días del nuevo tratamiento instaurado.

Terapia médica pediátrica, número de días de estancia dentro de dicha unidad

Estancia piso hospitalario, Días de estancia en piso

Estudios diagnósticos de apoyo solicitados para la valoración integral del paciente”

Biometría hemática, neutropenia, linfopenía, trombocitopenia, albumina, Cr, anticuerpos antifosfolípidos, procalcitonina, PCR, PCR viral, serología, antigenémias.

Criterios de exacerbación o crisis lúpica:

Son los criterios establecidos de el SLEDAI, de acuerdo a la literatura se considera exacerbación a un puntaje mayor de 4, dentro de estos criterios se valora:

Convulsiones: movimientos anormales recientes, excluyendo etiología metabólica o medicamentosa. (valor 8 puntos)

Psicosis: alucinaciones, incoherencia, pensamiento desorganizado,(valor 8 puntos)

Síndrome cerebral orgánico(memoria, falla concentración, lenguaje incoherencia, insomnio) (valor 8 puntos)

Alteraciones visuales(cambios retina, neuritis óptica, hemorragia) (valor 8 puntos)

Pares craneales: alteraciones sensoriales o motoras (valor 8 puntos)

Cefalea lúpica: poco sensible a analgésicos (valor 8 puntos)

ACV: Accidente cerebrovascular (valor 8 puntos)

Vasculitis: ulceración, gangrena, nódulos dedos, periungueal, infarto, hemorragias ungueal, biopsia o angiograma compatible con vasculitis(valor 8 puntos)

Artritis: 2 ó más articulaciones y signos de inflamación(valor 4 puntos)

Miositis: CPK Elevada, Dolor o debilidad proximal (valor 4 puntos)

Sedimento urinario: presencia de Células hemáticas o granulares(valor 4 puntos)

Hematuria(>5 células rojas) (4 puntos)

Proteinuria(0.5 gr/24 horas o incremento similar en 24 horas) (4 puntos)

Dermatosis nueva (2 puntos)

Alopecia reciente (2 puntos)

Ulceras mucosas (recientes orales ó nasales) (2 puntos)

Pleuritis (dolor pleurítico, derrame o frote pleural, engrosamiento pleural) (2 puntos)

Pericarditis (dolor pericardico + frote ó derrame ó cambios EKG) (2 puntos)

Complemento bajo (2 puntos)

Incremento Anti DNA (>25%) (2 puntos)

Fiebre (>38°C, excluyendo infección) (1 punto)

Leucopenia (<3000, excluir medicamentos) (1 punto)

Trombocitopenia (<100,000) (1 punto)

HB <7 (1 punto)

ANA = ó > 1:40

4.8 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

4.8.1. Técnica

- Se realizó el protocolo que fue entregado y aprobado por el comité de enseñanza médica de nuestra institución.
- Se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplieron los requisitos ya mencionados.

- Se elaboró una hoja de EXCEL para tabulación y análisis de los datos.
- Se realizó análisis de casos y se reportaron en hoja de captura.

4.9 Procesamiento y análisis de datos

4.9.1 Procesamiento de datos: Los datos obtenidos a través del instrumento de recolección fueron tabulados en el programa Excel, se realizaron distintas tablas de acuerdo a los objetivos planteados.

4.9.2 Análisis de datos: Se calcularon medidas de tendencia central, dispersión y frecuencias.

4.9.3 Tamaño de la muestra: por conveniencia.

Limitaciones del estudio: tamaño de muestra pequeña

4.9.4 Lista de Cuadros a presentarse:

- 1.- Tabla 1: Criterios revisados de 1982 para la clasificación de LES
- 2.- Figura 1: Algoritmo diagnóstico
- 3.- Tabla 2: Afectación mucocutánea en Niños y adolescentes con LES.
- 4.- Tabla 3: Afectación neuropsiquiátrica en Niños y adolescentes con LES.
- 5.- Tabla 4: Clasificación Nefritis Lúpica.

4.10 Límites

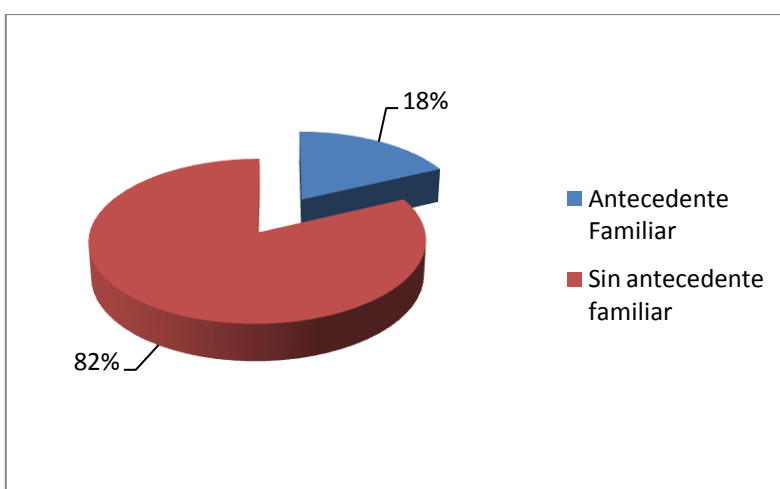
- Expedientes médicos completos.

5.- RESULTADOS

Se revisaron en total 18 expedientes clínicos de pacientes finados con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico pediátrico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2011. Se eliminó el expediente de un paciente por no contar con información completa.

En relación con los antecedentes heredofamiliares se encontraron 3 pacientes con antecedente de enfermedad inmunológica (18%). (Figura 2)

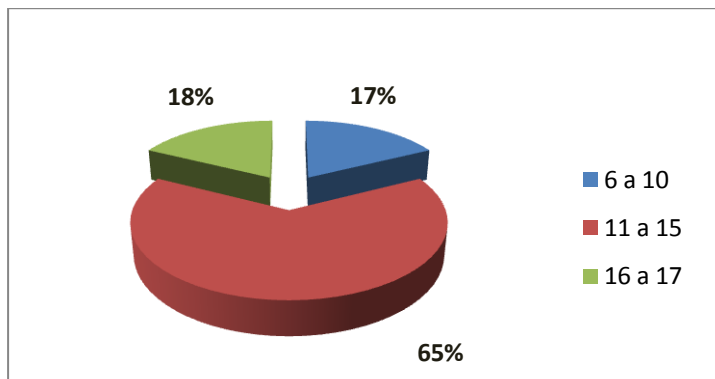
FIGURA 2. Antecedentes familiares de enfermedad inmunológica



Fuente: Expedientes clínicos Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

De las 17 defunciones de los pacientes con LESp 65%(11 pacientes) tuvieron de 11 a 15 años de edad, 17.5%(3 pacientes) de 16 a 17 años y el 17.5%(3 pacientes) de 6 a 10 años, con un rango de edad de los 3 a los 17 años (Figura 3).

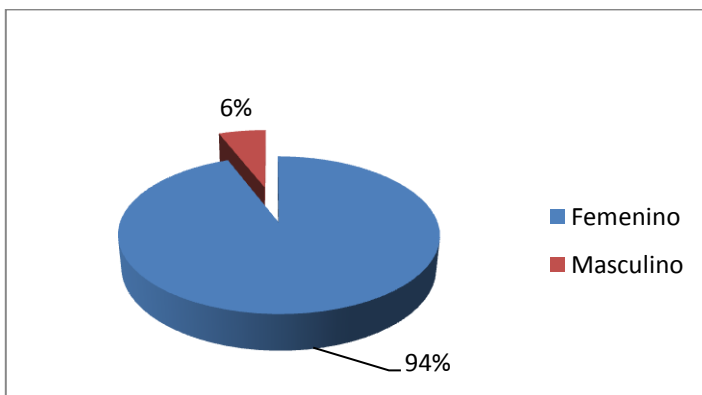
FIGURA 3. Porcentaje de Distribución etaria en pacientes finados con LES. (elimina titulo dentro del cuadro de todas las figuras)



Fuente: Expedientes clínicos Hospital Infantil de México, Federico Gómez

En cuanto a la distribución por sexo encontramos 16 (94%) pacientes del sexo femenino y un paciente de sexo masculino (Figura 4).

FIGURA 4. Distribución por sexo de defunciones en pacientes con LES.



Fuente: Expedientes clínicos Hospital Infantil de México, Federico Gómez

El tiempo de inicio de las manifestaciones clínicas asociadas a LESp vario de 16 días a 9 años, con un promedio de 423 días por paciente. Dias hospitalización promedio de 28.2, estancia promedio en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica de 22.8 días. (Tabla 5)

TABLA No. 5 Tiempo de evolución del cuadro clínico hasta el momento del diagnóstico y estancia hospitalaria.

Paciente	Tiempo de evolución de signos y síntomas	Días de hospitalización	Días en UTIP
1	77	41	37
2	150	47	71
3	133	1	1
4	102	9	8
5	66	17	17
6	65	50	50
7	16	1	1
8	91	14	14
9	3575	10	10
10	40	34	33
11	30	14	14
12	27	17	17
13	558	20	20
14	34	40	37
15	32	17	17
16	1820	120	20
17	379	28	21
Promedio:	423.3	28.2	22.8

El mayor número de defunciones se presentaron en los años 2007 y 2008 con 6 y cinco casos respectivamente.

Con respecto al diagnóstico de LESp el 100% de los pacientes cumplió con al menos 4 criterios establecidos por American College of Rheumatology (Tabla 6).

TABLA No. 6 Criterios diagnósticos para LES

Criterios presentes	Pacientes	(%)
≥ 4 criterios	17	100
4 criterios	11	65
5-6 criterios	5	29
> 7 criterios	1	6

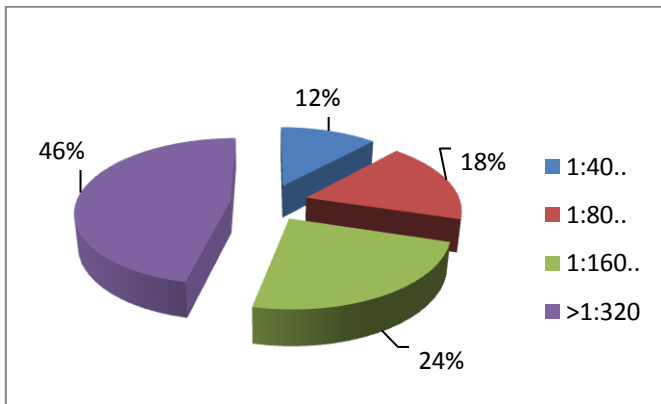
Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes encontramos serositis, trastorno neurológico y artritis, cada uno con una frecuencia del 65% (11 pacientes respectivamente), vasculitis y eritema malar en el 59% en ambos casos (10 pacientes). Ulceras bucales en 53%(9 casos). (Tabla 7)

TABLA No. 7 Características clínicas de pacientes fallecidos con LES

DATOS CLINICOS DE LES	Eventos	%
Artritis	11	65
Serositis	11	65
Enfermedad renal	11	65
Eritema malar	10	59
Vasculitis	10	59
Ulceras bucales	9	53
Artralgias	9	53
Dermatosis	9	53
Alopecia	8	47
Pleuritis	7	41
Fotosensibilidad	6	35
Convulsiones	6	35
Alteración del estado de alerta	5	29
Alteraciones visuales	5	29
Psicosis	4	24
Erupción discoide	2	12
Miositis	2	12

Con relación a los criterios de laboratorio para el diagnóstico de LESp el 94% de los pacientes presentaron títulos elevados de Anticuerpos Antinucleares (ANA) con valores superiores a 1:160 en el 71% de los casos. (Figura 5)

FIGURA 5. Títulos de anticuerpos antinucleares en pacientes finados con LES



Fuente: Expedientes clínicos Hospital Infantil de México, Federico Gómez

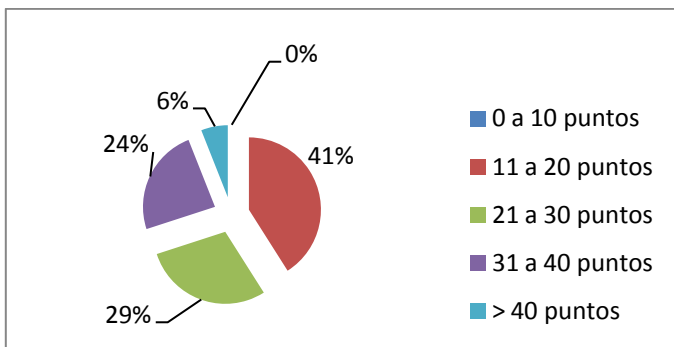
Las alteraciones hematológicas se presentaron en el 88% de los casos predominando la anemia de tipo hemolítica, seguido por las alteraciones renales en el 76%. (Tabla 8)

TABLA No. 8 Frecuencia de alteraciones de laboratorio en pacientes con LES que fallecieron.

DATOS DE LABORATORIO	Eventos	%
ANA (>1:40)	16	94
Anemia (<12 mg/dl)	15	88
Sedimento urinario	13	76
Hematuria(<5 células rojas)	13	76
Trombocitopenia (<150 000)	12	71
Piuria(>5 leucocitos)	11	65
Linfopenia	8	47
Proteinuria (>0.5 gr/24 horas)	7	41
Reticulocitos (>2)	7	41
Leucopenia	7	41
Tiempos de coagulación prolongados	7	41
Anti-DNA (0-100)	7	41
Anti Sm (>10)	5	29
Leucositosis	4	24
Anticuerpos antifosfolípidos	4	24
	3	18

Referente al puntaje de SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Score) al momento de la hospitalización en la que ocurrió la defunción el 100% de los pacientes presentaban un puntaje igual o mayor a 11. El 94% se encontraban con puntajes de 11 a 40. (Figura 6).

FIGURA 1. Porcentaje de actividad lúpica en pacientes finados con LES.



Fuente: Expedientes clínicos Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

Concerniente al tratamiento inmunosupresor utilizado en los pacientes con LESp, todos recibieron esteroides, el 88% amerito bolos de metilprednisolona a dosis 30mgkg, con un rango de 1 a 10 bolos y un promedio de 3.5 bolos por paciente.

Trece casos ameritaron plasmaféresis, gammaglobulina o ambas (76%). 8 pacientes recibieron bolos de ciclofosfamida, 4 de ellos asociados a plasmaféresis, 2 casos asociadas a la administración de gammaglobulina. El rango de procedimientos de plasmaféresis por paciente fue de 1 a 13 procedimientos, con un promedio de 3.5 por paciente.(Tabla 9).

TABLA No. 9 Medicamentos utilizados en el tratamiento del les de pacientes que fallecieron.

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	Pacientes que recibieron tx.
Bolos de metilprednisolona (30 mgkgdía)	16
Esteroides dosis plena	13
Plasmaferesis	9
Gamaglobulina	9
Ciclofosfamida	8
Azatioprina	7
Cloroquina	6
Rituximab	3
Micofenolato	0
Total	71

En relación a los eventos infecciosos asociados a la hospitalización en la que ocurrió la defunción 35% de los pacientes ingresaron con algún evento infeccioso; identificándose 26 eventos en total: neumonía adquirida en la comunidad y choque séptico 5/17(30%), (Tabla 10)

TABLA No. 10 Infecciones que presentaron los pacientes con LES al momento del internamiento al HIMFG.

Tipo de evento	No.de Eventos
Choque Séptico	5
Neumonía Grave Adquirida en la Comunidad	5
Sepsis Comunitaria	3
Mucositis Grado IV	2
Choque Mixto	2
Sepsis Nosocomial	2
Sepsis Abdominal	2
Celulitis	2
Herpes Zoster	1
Meningitis Bacteriana	1
Miositis	1
Total	26

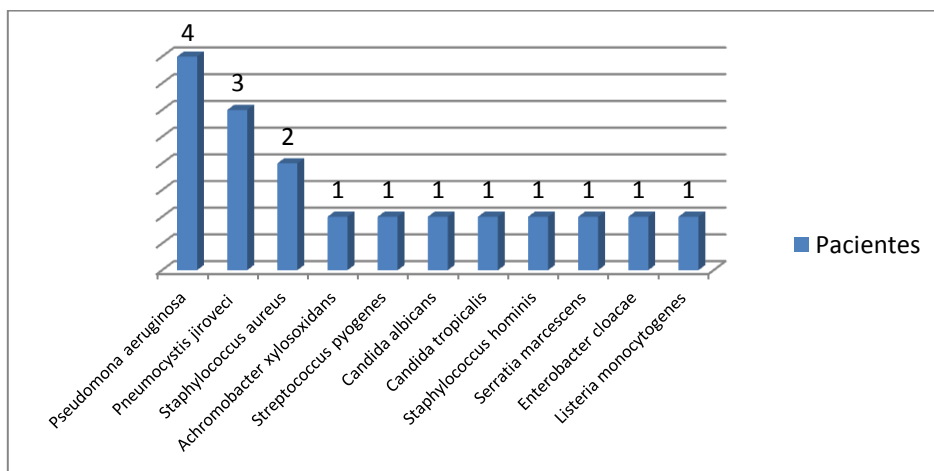
Se presentaron en el 82% de los pacientes(14/17) infecciones nosocomiales con un total de 40 eventos, ocupando el primer lugar la sepsis nosocomial e infecciones probablemente por hongos en 8 eventos cada uno, seguidos por choque séptico en 7 eventos(41%), neumonía nosocomial 6 eventos, cada uno y 3 infecciones asociadas a catéter. (Tabla 11)

TABLA No. 11 Infecciones nosocomiales diagnosticadas en pacientes con LES que fallecieron.

	No. De eventos
Sepsis Nosocomial	8
Neumonía Nosocomial	6
Candidiasis	6
Choque Séptico	5
Infección Relacionada a Catéter	3
Sepsis Nosocomial Resistente	2
Probable Aspergilosis Pulmonar	2
Choque Mixto	1
Peritonitis Primaria	1
Fiebre Neutropénica	1
Choque Séptico Probable Foco Abdominal	1
Otomastoiditis	1
Absceso Extremidades Inferiores	1
Candidiasis pulmonar	1
Absceso Brazo	1
Total	40

Los microorganismos que se identificaron con mayor frecuencia a nivel nosocomial fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *Pneumocystis jiroveci*. (Ilustración 7).

FIGURA 7. Microorganismos identificados en pacientes con LES.



Referente a los antibióticos utilizados predominó el uso de los antibióticos Beta lactámicos ocupando los primeros lugares las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, seguidas de los carbapenémicos, glucopéptidos y antifúngicos, prevaleciendo el uso de Anfotericina B. (Tabla 12).

TABLA No. 12 Frecuencia de utilización de antibióticos en pacientes con LES

Medicamento	Frecuencia	Clindamicina	4	Aztreonam	1
Amikacina	21	Piperacilina Tazobactam	4	Levofloxacino	1
Meropenem	12	Voriconazol	3	Ciprofloxacino	1
Vancomicina	10	Trimetoprim sulfametoxazol	3	Linezolid	1
Cefepima	9	Ceftazidima	2	Caspofungina	1
Anfotericina B	8	Ceftriaxona	2	Aciclovir	1
Cefotaxima	8	Anfotericina B liposomal	1	Oseltamivir	1
Dicloxacilina	6	Gentamicina	1	Cefuroxima	1
				Fluconazol	1
				Ampicilina	1

La estancia hospitalaria fue de 1 a 120 días, con un promedio de 28 días por paciente. El 100% de los pacientes amerito manejo en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica con un rango de estancia de 1 a 71 días, con un promedio de 23 días por paciente.

Dentro de las causas de defunción se presentaron eventos no infecciosos en el 65% de los pacientes (11/17) siendo la hemorragia pulmonar la causa más frecuente en 12 pacientes (70%).

Con relación a los eventos infecciosos 5 pacientes murieron por choque séptico y uno por aspergilosis invasiva. El 100% de los pacientes presentaron actividad lúpica de difícil manejo. (Tabla 14).

TABLA No. 14 Eventos no infecciosos en pacientes con LES que fallecieron.

Causas de defunción no infecciosas	
Exacerbación Lupus Eritematoso Sistémico	17
Hemorragia Pulmonar	12
Falla Orgánica Múltiple	10
Neurolupus	7
Herniación del Uncus, cáneo hipertensivo, microinfartos cerebrales, hemorragia cerebral	7
Insuficiencia Renal Crónica Agudizada	6
Miositis	3
Pancreatitis	3
Acidosis Metabólica Persistente	2
Paro Cardíaco	2
Trombosis Venosa Profunda	2
Tromboembolia Pulmonar	1
Colitis Neutropénica	1
Linfomatosis Hemofagocítica	1
Hepatitis Autoinmune	1
Leucemia Linfocítica Aguda	1
Hipertensión Arterial Secundaria	1
Derrame Pleural y Cardíaco	1
Falla Cardíaca Aguda	1
Coagulación Intravascular Diseminada	1
Hemorragia Intraabdominal Masiva	1
Prolapso uretral	1
Vasculitis	1
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo	1
Hipertensión Portal	1
Nefropatía Lúpica	1
Síndrome Hemofagocítico	1
Síndrome Antifosfolípidos	1
Síndrome Metabólico	1
Síndrome Doloroso Abdominal	1
Muerte Cerebral	1
Total	91

6.- DISCUSION

En primer lugar debemos señalar que esta muestra no constituye el total de los pacientes con LES del hospital, ya que solo se trabajo con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio.

Si bien se ha descrito en la literatura el riesgo incrementado de padecer enfermedad autoinmune si se cuenta con el antecedente de un familiar con dicha patología, en nuestro estudio encontramos que solo el 18% tuvo dicho factor de riesgo, está acorde a lo reportado en la literatura referente a la etiología multifactorial del LESp.

Se encuentran un 10 a 18% de varones, nuestros resultados están afectados por el tamaño de la muestra que respecta a la edad de presentación, la media de **12** años está de acuerdo a lo citado en la literatura.

Para esta serie de casos existe una marcada diferencia en relación al sexo, ya que el sexo femenino predomino de forma importante en el 94% de los casos revisados, porcentaje mayor a lo citado en la mayoría de la literatura que.

El inicio de la enfermedad por debajo de los 10 años se observa con una frecuencia aproximada de 3 pacientes(17.5%), con un promedio de 8 años de edad.

Destaca el predominio de las formas graves de presentación: **35%** como es habitual en el LES del niño, que deberse a la población seleccionada.

El promedio de evolución del cuadro es variable, encontramos dentro de nuestro análisis un promedio de 4 meses previo al diagnóstico, sin embargo hubo pacientes que cursaron con periodos de días o inclusive años; el diagnóstico tardío hace referencia de manera indirecta a la falta de capacidad del médico para sospechar y diagnosticar esta patología.

Dentro de las manifestaciones clínicas se destacan, como más frecuentes, el cuadro febril y de repercusión general que se presentaron en el 70% de los casos.

Las manifestaciones cutáneas se observaron en el 76% con un neto predominio del eritema malar que se observó en el 59% de los casos.

Las manifestaciones articulares se constataron en el 53%, fueron en general artralgias o artritis de pequeñas y grandes articulaciones. Estos resultados son

En algunos casos la trombocitopenia con los caracteres de un PTI puede preceder en años al debut de un LES, sobre todo lo casos que se acompañan de AAN positivos.

Las alteraciones hematológicas se presentaron en el 100% de los casos con franco predominio de la anemia normocítica crónica y frecuencia elevada de la anemia hemolítica: 11 pacientes(64%).

La trombocitopenia se encontró en el 76% de los pacientes. La leucopenia se detectó en el 41%.

El compromiso renal se presentó en el 70% de los casos. Predominaron las formas severas de glomerulopatía principalmente la (GNPD) tipo IV, lo que adquiere especial jerarquía del punto de vista terapéutico y pronóstico.

No observamos casos de nefropatía sin manifestaciones sistémicas acompañantes.

Las manifestaciones neurológicas se presentaron en el 64% de los pacientes. Llegando a presentarse como neurolupus en la gran mayoría.

Las manifestaciones cardiovasculares se ven con una frecuencia que oscila entre 10% a 40% siendo la pericarditis y la miocarditis las formas de presentación más frecuentes. La pericarditis puede ser silente, manifestarse como dolor precordial o, en casos extremos, llegar a dar un taponamiento cardíaco, complicación de muy baja frecuencia; 0,8%.

En nuestra serie las manifestaciones cardiovasculares se encontraron en el 41% de los pacientes. El derrame fue moderado en la mayoría de los casos, requiriendo evacuación en 2 pacientes.

El drenaje está indicado solo en el taponamiento cardíaco y la pericardiocentesis es recomendable sólo ante la sospecha de pericarditis purulenta.

Las manifestaciones respiratorias se observan en 10-30% de los casos. El compromiso pleural es el más frecuente con las características de un derrame serofibrinoso o serohemorrágico. También en esta serie, en que las alteraciones pleuropulmonares se observaron en el 23%, el derrame pleural. La hemorragia pulmonar, complicación rara (6%) y grave puede llevar rápidamente a la muerte. Ésta se observó en 12 casos de esta serie (70%).

Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes encontramos serositis, trastorno neurológico y artritis en un 65%. Los trastornos neurológicos son un marcador importante de actividad de la enfermedad lúpica teniendo un puntaje de SLEDAI de 8 en promedio, si el paciente presenta alguno de estas alteraciones a nivel neurológico de inicio tiene ya un SLEDAI elevado, repercutiendo en el pronóstico y evolución del paciente.

En cuanto al puntaje de SLEDAI llama la atención que el 100% de los pacientes a su ingreso presentaban un puntaje mayor o igual a 11, si se considera de acuerdo a la literatura como exacerbación a un puntaje mayor de 4 a 6, todos nuestros pacientes a

su ingreso presentaban actividad de la enfermedad. De estos el 94% presentó un puntaje de 11 a 40 durante su estancia.

La serología mostró una alta sensibilidad de los AAN que fueron positivos en el 94,4% de los pacientes. Solo un caso presento AAN negativos. Los AAN tienen una alta sensibilidad para detección de LES. Dentro de las causas de negatividad de los mismos se encuentran: enfermedad de reciente comienzo, uremia, depósitos tisulares de inmunocomplejos circulantes, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Los Ac Anti DNA nativo mostraron también un alto grado de sensibilidad con 41% de positividad. La complementemia se observó descendida en el 58% de los casos con un predominio de la disminución de C4 sobre C3.

Todos los pacientes dentro del estudio cumplieron con los 4 criterios de la ACR, dentro de estos criterios llama la atención que los títulos de ANA se encontraban con elevación importante en el 71%, con títulos mayores de 1:320, indicador de actividad inmunológica importante, favoreciendo el riesgo de complicaciones en estos pacientes. Así mismo llama la atención que la afectación hematológica fue la que predominó en un 88% de los pacientes, entre ellas la trombocitopenia fue la más frecuente, lo que incrementa la incidencia de procesos infecciosos.

Otro dato que nos indica actividad de la enfermedad es el uso agresivo de múltiples agentes inmunosupresores en estos pacientes. Con respecto al tratamiento todos los pacientes recibieron corticoides, algunas formas graves recibieron inicialmente bolos de metilprednisolona, el resto prednisona vía oral. No se aplicó un protocolo uniforme; Los bolos de metilprednisolona se aplicaron en un 88% con un promedio de 3.5 bolos por paciente. En un total de 13 pacientes además se inició tratamiento con gammaglobulina y plasmaféresis, 8 pacientes ciclofosfamida. Esto nos indica que además de encontrarse con actividad de la enfermedad, los pacientes tuvieron un riesgo elevado de presentar procesos infecciosos nosocomiales y oportunistas, incrementando el riesgo de muerte.

La frecuencia de eventos infecciosos de acuerdo a la literatura va de un 20 a 55%, esto determinado por las condiciones ambientales y del huésped, dentro de nuestro estudio encontramos una frecuencia similar del 35% en estos pacientes. La neumonía adquirida en la comunidad y el choque séptico fueron las patologías más frecuentes. Al momento de ingreso de estos pacientes es difícil distinguir si el paciente solamente se encuentra cursando con actividad de la enfermedad o si presenta un proceso infeccioso agregado, debido a que el 35% de estos pacientes puede estar cursando con algún proceso infeccioso es necesario considerar el inicio de tratamiento antibiótico empírico

contra microorganismo comunitarios, principalmente en aquellos con datos de choque o neumonía grave.

La continuación o modificación del esquema antibiótico de las infecciones es guiado por los resultados de los cultivos obtenidos de sitios estériles, la detección de antígenos específicos (criptococo, legionela, mananos, etc.), demostración de la presencia de organismos utilizando técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (ej. Tuberculosis).

El abordaje integral del paciente dentro de las 24 hs del internamiento es crucial este debe incluir estudios de laboratorio y gabinete de rutina pero también estudios más especializados como lavado broncoalveolar con examen citológico, tinciones y cultivos para bacterias, hongos y micobacterias. En los pacientes con alteraciones hematológicas persistente se debe realizar estudios histopatológicos y microbiológicos, incluyendo aquellos para síndrome hemofagocítico o procesos malignos, que en nuestro estudio se presentaron en 2 pacientes. Si se ha descartado la presencia de proceso infeccioso o en ausencia de evidencia, iniciar tratamiento inmunosupresor para la exacerbación lúpica de acuerdo a los estipulados por la ACR.

Es preocupante la alta presencia de procesos infecciosos nosocomiales durante la hospitalización de los pacientes. Esta se presentó en 14 de los 17 pacientes finados con LESp(82%), con un total de 40 eventos infecciosos en total con un promedio de 2 a 3 episodios por paciente. Es importante mejorar las condiciones ambientales del paciente tanto por el personal médico y de enfermería, con medidas higiénicas adecuadas para disminuir el riesgo de este tipo de infecciones así como la presión y resistencia de los microorganismos con cursos de manejo de catéteres, medidas de protección, instalaciones adecuadas, etc, .

Los microorganismos que se identificaron con mayor frecuencia a nivel nosocomial fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *Pneumocistis jiroveci*, De los aislamientos 2 microorganismos fueron multiresistentes, incrementando la mortalidad de estos pacientes, así como el riesgo de estos patógenos en nuestra unidad hospitalaria. Otro patógeno a considerar son los hongos, si bien solo se tuvieron 3 aislamientos, 8 pacientes recibieron tratamiento antifúngico, por sospecha diagnóstica o estudios de laboratorios sugestivos de estos procesos infecciosos, consideramos que desde un inicio es importante la búsqueda de estos patógenos para el inicio del tratamiento oportuno y adecuado. En caso de sospecha de infección a nivel de sistema nervioso central de acuerdo a la literatura es necesario cobertura contra *Listeria monocytogenes*, corroborado en nuestro con la presencia de aislamiento de dicho microorganismo en líquido cefalorraquídeo en un pacientes con neuroinfección.

Los antibióticos que se utilizaron repetidamente fueron los betalactámicos, de estos las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y antifúngicos, seguidas de carbapenémicos y glucopéptidos, estos últimos se utilizaron en 12 y 11 pacientes respectivamente secundario a mala evolución o persistencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica. Es importante considerar la pronta progresión ante cualquier dato sugestivo de proceso infeccioso resistente. El antifúngico empírico de elección continua siendo la anfotericina B, si bien se diagnosticaron diferentes etiologías micóticas, la gran mayoría presentaban adecuada sensibilidad a este medicamento, disminuyendo el riesgo de mortalidad en los pacientes, como se mencionó anteriormente de acuerdo a sensibilidad de modificaría esquema antifúngico.

Los procesos no infecciosos continúan siendo la principal causa de mortalidad de estos pacientes, todos los pacientes presentaron exacerbación pulmonar importante, la gran mayoría de difícil control que requirió múltiples esquemas inmunosupresores, elevando de forma considerable la morbimortalidad y la aparición de procesos infecciosos, el 65% de los pacientes con exacerbación presentaron procesos no infecciosos, el resto se asoció con proceso infeccioso. La hemorragia pulmonar se presentó en el 70%. Otro factor importante fueron las alteraciones neurológicas con la presencia de neurolupus, siendo el daño en ocasiones tan importante que llevó a muerte cerebral.

Todos los pacientes requirieron en algún momento de su manejo apoyo por el servicio de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, con un rango de estancia de 1 a 71 días, con un promedio de 22 días de estancia, elevando el costo de la estancia y el consumo de recursos de forma importante, la realización de procedimientos invasivos, etc, incrementando el riesgo de presentar infecciones nosocomiales.

7.- CONCLUSION

El LES es una enfermedad crónica poco frecuente en las primeras dos décadas de la vida con un pico de incidencia en la adolescencia temprana, predominando en el sexo femenino: 94%.

La mayoría de los pacientes que fallecieron presentaban formas graves con compromiso multisistémico: 90%; con una alta incidencia de nefropatía.

La hemorragia pulmonar fue el principal evento relacionado con la muerte de los pacientes secundaria a formas graves de lupus con índices de SLEDAI elevados.

En relación a los hallazgos de esta serie de casos concluimos que la actividad de la enfermedad lúpica es el factor de riesgo más importante en la mortalidad de los pacientes con LESp.

Los procesos infecciosos se presentaron en 35% de los pacientes los cuales al presentar actividad de la enfermedad dificulta diferenciar entre evento infeccioso actividad, por lo cual se debe considerar el inicio empírico temprano de antibióticos de amplio espectro y de igual manera realizar un abordaje diagnóstico completo dentro de las primeras 24 a 48 horas del ingreso del pacientes con el objetivo de mejorar la calidad y oportunidad de un tratamiento orientado.

Así mismo es necesario un reforzar las acciones para el control y manejo preventivo de las infecciones nosocomiales que en esta serie de casos se presentaron en el 82% de las defunciones.

Dado el tamaño pequeño de la muestra, es necesario la realización de nuevos estudios en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico pediátrico que nos permitan identificar factores de riesgo y su correlación con la mortalidad de dichos pacientes.

8.- BIBLIOGRAFIA

- 1) BENSELER M. Susanne. MD. Y Silverman D. Earl. MD. "Lupus eritematoso sistémico", ELSEVIER SAUNDERS, *Pediatr Clin N Am* 52 (2005) 443-467.
- 2) AL-MAYOUF S.M. Al-Jumaah S. Bahabri S. Al-Eid W. "Infections associated with juvenile systemic lupus erythematosus" *PEDIATRIC RHEUMATOLOGY, Clinical and Experimental Rheumatology* 2001; 19: 748-750.
- 3) MOK C C, Lau C S, "Pathogenesis of systemic lupus erythematosus" *REVIEWS, J Clin Pathol* 2003;56:481-490.
- 4) GILL M. James, Quisel M. Anna, Rocca V. Peter, Walters T.Dene. "Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus" *AMERICAN FAMILY PHYSICIAN*, December 1, 2003/ volume 68, Number 11
- 5) TSOKOS C. George, "Systemic Lupus Erythematosus" *MECHANISMS OF DISEASE, The New England Journal of Medicine* 365;22 NEJM.ORG December 1, 2011.
- 6) SHIN K.C., Lee Y.J, Kang S.W. "Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE", *Ann Rheum Dis* 2001;60:988-989 doi:10.1136/ard.60.10.988
- 7) RICHARD E. Behrman; Richard E Behrman; Robert M. Kliegman; Robert M Kliegman; Robert Kliegman, "Nelson. Tratado de Pediatría", 8a Edición, Editorial Elsevier.
- 8) American College of Rheumatology (ACR), <http://www.rheumatology.org/>
- 9) ENBERG G Margarita, Kahn Ch Mariana, Goity F Cecilia, Villalón S. María Valentina, Zamorano Juanita, Figueroa Fernando "Infections in patients with systemic lupus erythematosus" *Rev Med Chile* 2009;137:1367-1374
- 10) KAMPHUIS Sylvania & Silverman D.Earl. "Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus" *REVIEWS, Nat. Rev. Rheumatol.* 6, 538-546 (2010); published online 3 August 2010.
- 11) ZANDMAN-GODDARD Gisele, Shoenfeld Yehuda. "SLE and Infections" *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, volume 25, 2003
- 12) NOËL V, Lotholary O, Casassus P. Cohen P, Génèreau T, André M-H, Mouthon L, Guillevin L. "Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus" *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1141-1144.
- 13) DORIA Andrea, Iaccarino Luca. Ghiardello Anna "Long -Term Prognosis and causes of Death in systemic Lupus Erythematosus" ELSEVIER, *The American Journal of Medicine* (2006) 119, 700-706.
- 14) HABIBI S, Saleem MA and Ramanan AV, "Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: Review of Clinical Features and Management" *INDIAN PEDIATRICS*, volume 48-November 17, 2011.
- 15) MOSS K. E., Loannou Y, Sultan S.M., Haq I., Isenberg DA. "Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades", *Ann Rheum Diseases*, 61:409-413, 2002.
- 16) ALARCON GS, Ruperto N, Hanrahan LM "International consensus for a definition of disease flare in lupus" *PAPER*, Received 27 April 2010: accepted 27 September 2010.

- 17)SCIASCIA S, Ceberio L., García-Fernández C., Roccatello D., Karim Y.,
“Systemic lupus erythematosus and infections: Clinical importance of
conventional and upcoming biomarkers
- 18)SOTELO Cruz Norberto, Ibarra-Silva Rodrigo, Monge López Lourdes, Hurtado
Valenzuela Jaime, "Veintiocho años de experiencias en el manejo de niños con
Lupus Eritematoso Sistémico. Revisión de 26 casos" Medigraphic Artemisa, Rev
Mex Pediatr2006:73 (2);60-66.
- 19)Niaudet P. Treatment of lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:
158-66.
- 20)IQBAL S, Sher M, Good R, Cawkwell G. Diversity in presenting manifestations of
SLE in children. *J Pediatr* 1999; 135:500-5.
- 21)RAHMAN R, Bibiloni N, Drut R, Spizzirri F. Lupus eritematoso sistémico:
mortalidad y complicaciones en 37 pacientes pediátricos. *Arch Arg Pediatr* 1993;
91: 1-6.
- 22)CARRENO L, López Longo F, González C, Monteagudo I,Berto J.
Manifestaciones clínicas y serológicas del LES de inicio juvenil. *Acta Pediatr Esp*
2002; 60: 139-50.