



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**DAÑO ACUMULADO Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON  
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO JUVENIL  
COMPARADO CON AQUELLOS DE INICIO EN EDAD ADULTA.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DRA. REYNA ELIZABETH SÁNCHEZ BRIONES**

**ASESORES**

**DR. MIGUEL ÁNGEL SAAVEDRA SALINAS**

**DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA**



**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **HOJA DE AUTORIZACIÓN**

---

**Dr. Jesús Arenas Osuna**

**Jefe de la División de Educación en Salud**

---

**Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas**

**Jefe de Servicio de Reumatología**

---

**Dra. Reyna Elizabeth Sánchez Briones**

**Residente de segundo año de Reumatología**

**Número de Registro**

**F-2018-3501-119**

# ÍNDICE

RESÚMEN .....	4
ABSTRACT.....	5
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS .....	6
MATERIAL Y MÉTODOS .....	9
RESULTADOS .....	10
Manifestaciones clínicas, bioquímicas y serológicas .....	10
Daño acumulado .....	11
Mortalidad .....	11
DISCUSIÓN .....	13
CONCLUSIÓN.....	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	17
ANEXOS.....	20
Figura 1. Diagrama de flujo .....	20
Tabla 1. Características demográficas y de la enfermedad de pacientes con j-LES y a-LES.....	21
Figura 2. Manifestaciones durante la evolución de la enfermedad .....	23
Tabla 2. Comorbilidades posteriores a diagnóstico de LES.....	24
Figura 3. Comorbilidades posterior a diagnóstico de LES.....	24
Tabla 3. Causas de defunción.....	25
Tabla 4. Características demográficas y de la enfermedad de pacientes fallecidos y vivos ....	26
Tabla 5. Factores asociados a defunción .....	28
Tabla 6. Defunciones por años de evolución .....	29
Figura 3. Porcentaje de defunciones por años de evolución de LES .....	29

## RESÚMEN

**Título:** DAÑO ACUMULADO Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO JUVENIL COMPARADO CON AQUELLOS DE INICIO EN EDAD ADULTA.

**Objetivo:** Comparar el daño acumulado y la mortalidad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio juvenil con aquellos de inicio en edad adulta, durante su seguimiento en edad adulta.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) con inicio juvenil (<18 años) e inicio en la edad adulta (≥18 años). Se obtuvieron datos del expediente clínico. El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central, de acuerdo al tipo de variable. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

**Resultados:** Se analizaron los datos de 110 pacientes con LES de inicio juvenil (j-LES) y 219 con inicio en edad adulta (a-LES). Las manifestaciones clínicas más comunes en el grupo control fueron nefritis (53.9% vs 65.5%,  $p=0.045$ ), trombocitopenia (28.8% vs 41.8%,  $p=0.018$ ), cardíaca (0.0% vs 1.8%,  $p=0.045$ ) y gastrointestinal (1.8% vs 6.4%,  $p=0.031$ ). No hubo diferencia significativa en el índice de daño acumulado SLICC/ACR (0.6 (0-5) y 0.7 (0-3), respectivamente). La mortalidad fue mayor en j-LES, calculada en 9.1% (OR 2.19 (IC 95% 1.07-4.72,  $p=0.045$ )) comparada con 4.4% en a-LES.

**Conclusión:** Los pacientes con LES de inicio juvenil presentan mayor mortalidad que aquellos con inicio en edad adulta. En este estudio no se demostró mayor daño acumulado en estos.

**Palabras clave:** lupus eritematoso sistémico, juvenil, mortalidad, daño acumulado

## **ABSTRACT**

**Title:** ACCUMULATED DAMAGE AND MORTALITY BETWEEN PATIENTS WITH JUVENILE AND ADULT ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.

**Objective:** to compare the cumulative damage and mortality in patients with juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus, during follow-up in adulthood.

**Material and methods:** A retrospective study was performed in patients with diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE), comparing those with juvenile (<18 years) and adult onset ( $\geq 18$  years) of the disease. We obtained data from the clinical files. The statistical analysis was performed with central tendency measures, according to the type of variable.

**Results:** The data of 110 juvenile onset SLE patients (j-SLE) and 219 with onset in adulthood (a-SLE) were analyzed. The most common clinical manifestations in the control group were nephritis (53.9% vs 65.5%,  $p = 0.045$ ), thrombocytopenia (28.8% vs 41.8%,  $p = 0.018$ ), cardiac (0.0% vs 1.8%,  $p = 0.045$ ) and gastrointestinal (1.8% vs 6.4%,  $p = 0.031$ ). There was no significant difference in the accumulated damage index SLICC / ACR (0.6 (0-5) and 0.7 (0-3), respectively). Mortality was higher in j-LES, calculated in 9.1% (OR 2.19 (95% CI 1.07-4.72,  $p = 0.045$ )) compared to 4.4% in a-LES.

**Conclusion:** The mortality in those patients with juvenile SLE onset is higher than in those who start in adulthood. No greater accumulated damage was demonstrated between both groups in this study.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, juvenile, mortality, accumulated damage.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica humana. Se trata de una entidad crónica caracterizada por una respuesta inmune aberrante a autoantígenos que puede afectar virtualmente a cualquier órgano y tejido, dando una sorprendente heterogeneidad de presentaciones clínicas<sup>1</sup>. Los efectos de los factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos, conducen a la ruptura de la autotolerancia y a la activación/expansión de células inmunes innatas y linfocitos autorreactivos<sup>2</sup>.

El número de personas con LES, la edad de inicio y el riesgo de mortalidad varían de un país a otro<sup>3</sup>. Se reporta una incidencia mundial de 0.3 a 23.2 por 100 000 personas/año; en hispanos es de aproximadamente 22.2 por 100 000 personas/año. En estudios que informaron diferencias entre grupos étnicos, las tasas de incidencia fueron más altas en poblaciones negras y más bajas en caucásicos. Las mujeres tienen una mayor incidencia de LES en comparación con los hombres, la proporción de sexos varía de 2:1 a 15:1 (con un promedio de 9:1). La edad de mayor incidencia se observa en la etapa fértil, con un pico entre la tercera y séptima década de la vida<sup>4</sup>.

El LES es una enfermedad global asociada con un mayor riesgo de muerte prematura. Muchos pacientes con LES tienen enfermedad leve, mientras que otros tienen una presentación catastrófica y una progresión que pone en peligro la vida. Las principales causas de mortalidad son actividad de la enfermedad, infección y trombosis (cerebral, pulmonar, coronaria), siendo las primeras dos más importantes en los primeros años de la enfermedad y tomando un papel principal esta última conforme avanza<sup>5</sup>.

Se ha encontrado que la edad de inicio tiene una influencia importante tanto en las manifestaciones clínicas al comienzo de la enfermedad así como en el pronóstico. Lo anterior deriva tanto de la morbilidad asociada a la afección orgánica causada por la misma enfermedad como por los efectos secundarios derivados del tratamiento, lo que finalmente puede conducir a un aumento de la mortalidad. Esto ha llevado a la clasificación de tres subgrupos, a saber, LES de inicio juvenil (<18 años) que comprende aproximadamente el 10 al 20% de los casos<sup>6</sup>, LES de inicio tardío (> 50

años) en el 2 a 20% de los casos<sup>7</sup> y LES de inicio en la edad adulta que, siendo el más numeroso, abarca el resto de los casos.

Los estudios han informado que los pacientes con LES de inicio juvenil tienden a tener una presentación y evolución más agresiva, con tasas más altas de afectación orgánica y menor expectativa de vida que los pacientes con LES de inicio en la edad adulta. Estas observaciones son importantes, ya que en teoría estos pacientes requerirían tratamientos más agresivos y mayor exposición a fármacos, lo que se puede sumar como factor asociado a aumento de morbi/mortalidad.

En estudios observacionales se ha reportado mayor frecuencia, al inicio de la enfermedad, de manifestaciones como son fiebre (RR: 0.78, IC 95%: 0.68-0.89; P = .0002), erupción malar (78,9% frente a 53%, p = 0,001), úlceras orales (45,5% frente a 17,5%, p = 0,001), lupus eritematoso discoide (26.5% vs 13.8%; P <0.05), vasculitis cutánea (44.8% vs 27.6%; P <0.05), manifestaciones hematológicas como anemia hemolítica (23.6% vs 5.4%, p = 0.002) y leucopenia (46.1% vs 4.2%; p <0.001), afectación neurológica (13,1% frente a 3,6%, p = 0,02), particularmente convulsiones (18.3% vs 7.6%; P <0.05), afección renal (50-67.3% vs 33.9-48.4%; P <0.4 - 0.025) y manifestaciones oculares (RR: 0,34, IC del 95%: 0,21-0,55; p = 0,00001) comparado con paciente con inicio en la edad adulta<sup>8-11</sup>. De igual forma, se han encontrado diferencias en la presentación de los distintos autoanticuerpos asociados a LES de acuerdo al grupo etario, con mayor frecuencia de anti-dsDNA y anticardiolipina IgG e IgM<sup>12</sup>, anticuerpos antinucleosomas<sup>13</sup>, P antiribosomal y antihistona<sup>14</sup> en pacientes con LES de inicio juvenil comparado con aquel de inicio en la edad adulta.

En cuanto a la morbilidad asociada, en un estudio retrospectivo pequeño se reportó mayor frecuencia de eventos vasculares isquémicos, ocurriendo estos en 32 pacientes adultos (6.6%) y 3 pacientes adolescentes (2.4%, P = 0.08), así como el desarrollo de cáncer en treinta y cinco pacientes adultos (6.8%) en comparación con cinco del grupo de inicio en la adolescencia (4.8%, P = 0.54)<sup>11</sup>. En otro estudio, la proporción de pacientes con LES de inicio juvenil que desarrolló daño orgánico fue comparable a la de los pacientes con LES de inicio en la edad adulta (53% frente a 47%) y los puntajes de daño promedio fueron similares en ambos grupos<sup>4</sup>. En un estudio con seguimiento aproximado de 26 años se reportaron cataratas (14%), necrosis avascular (10%) y



osteoporosis (5%) como las entidades más comúnmente asociadas a daño crónico en 473 pacientes con LES de inicio juvenil<sup>15</sup>. La tasa de mortalidad estandarizada aumenta significativamente en las mujeres con LES de inicio en la adolescencia (14.4; IC 95% 4.44, 24.4) en comparación con los pacientes con LES de inicio en la edad adulta<sup>11</sup>.

A pesar de que en todos los estudios se ha informado actividad más severa en el lupus de inicio juvenil, el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes ha mejorado de manera sustancial en los últimos años, siendo ahora la mortalidad global de solo 10% a 10 años (comparada con 50% en los primeros tres años en 1960)<sup>3</sup>, lo que se ha logrado gracias al advenimiento de mejores estrategias diagnósticas y terapéuticas, por lo que de manera usual los pacientes con LES de inicio juvenil llegan a la edad adulta y continúan su seguimiento y tratamiento con Reumatólogos de adultos. Es concebible que estos pacientes, cuando son remitidos a clínicas de reumatología de adultos, comprendan un grupo difícil de manejo por su alta carga de morbilidad.

Poco se sabe sobre los resultados en adultos de LES de inicio juvenil. En México se cuenta con un estudio que compara los desenlaces de pacientes con lupus de inicio juvenil e inicio en el adulto durante el embarazo, sin embargo no hay estudios en los que se describa el curso clínico y pronóstico de dichos pacientes<sup>16</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte, observacional, retrospectivo, transversal, comparativo, descriptivo. El tamaño de la muestra se calcula utilizando la fórmula para estimar la diferencia entre dos proporciones, requiriéndose para el análisis 198 pacientes por grupo. Se identificaron pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza en los listados de pacientes atendidos en consulta externa así como en registros de egresos hospitalarios de enero del 2009 al junio del 2018, se clasificaron en dos grupos de acuerdo a la edad de diagnóstico en lupus eritematoso sistémico en inicio juvenil (inicio menor a 18 años de edad) y lupus de inicio en edad adulta (inicio a partir de los 18 años de edad). Se incluyeron pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de acuerdo con criterios ACR/SLICC 2012 (Anexo 1<sup>17</sup>), con edad mayor o igual a 20 años al momento de inclusión. Se eliminaron aquellos con síndrome de sobreposición y pérdida de seguimiento mayor a un año. Se excluyeron los pacientes con información incompleta de cuadro clínico en expediente (físico/electrónico).

El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central, los datos se expresaron en promedios y desviaciones estándar, se utilizó la prueba estadística de chi cuadrada para las variables nominales, T de Student para las variables categóricas y U de Mann-Whitney-Wilcoxon para variables no paramétricas. Se determinó la mortalidad de ambos grupos en el tiempo de seguimiento. En todos los casos se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. El análisis de los datos se realizó utilizando el Statistical Package for Social Science versión 21.0 para Windows (IBM SPSS Statistics v.21.0 para Windows, Armonk, NY).

## RESULTADOS

Entre enero de 2009 y junio de 2018, se atendieron 711 pacientes con lupus eritematoso sistémico en consulta externa y hospitalización de servicio de Reumatología de nuestro centro. De estos, nueve tenía un síndrome de sobreposición y se perdió seguimiento por más de un año de 42 pacientes, por lo que se excluyeron del estudio. Del resto 110 pacientes tenían un inicio juvenil y 550 de inicio en edad adulta. Seis de los pacientes con inicio en edad adulta fallecieron en los primeros días posteriores a diagnóstico de la enfermedad, durante hospitalización a cargo de nuestro servicio, excluyéndose también del análisis, ya que no se incluyeron las defunciones al inicio de la enfermedad en pacientes con j-LES. Finalmente se analizaron 110 pacientes que iniciaron en etapa juvenil (casos) y 219 pacientes con inicio en edad adulta (controles). Durante dicho periodo de tiempo fallecieron 34 pacientes, 10 con jLES y 24 con a-LES (Figura 1).

Ciento noventa y uno y 93 pacientes eran mujeres en el grupo control y de casos. La media de edad al diagnóstico y al momento de inclusión era de 32 ( $\pm 10.3$ ) y 8.1 ( $\pm 6.5$ ) respectivamente en a-LES y 14.3 ( $\pm 2.3$ ) y 11.2 ( $\pm 7.3$ ) en j-LES. El porcentaje de pacientes con SAAF fue ligeramente mayor en aquellos con j-LES, pero sin significancia estadística (14.7% vs 18.2%,  $p=0.412$ ) (Tabla 1).

### **Manifestaciones clínicas, bioquímicas y serológicas**

La afección renal (53.9% vs 65.5%,  $p=0.045$ ), trombocitopenia (28.8% vs 41.8%,  $p=0.018$ ), cardíaca (0.0% vs 1.8%,  $p=0.045$ ) y gastrointestinal (1.8% vs 6.4%,  $p=0.031$ ) fueron más frecuentes durante el curso de la enfermedad en pacientes con j-LES. En cuanto a lo serológico se encontró más frecuentemente anti-Ro (37.2% vs 13.6%,  $p=0.001$ ), anti-La (16.6% vs 0.0%,  $p=0.001$ ) e hipocomplementemia persistente (24.2% vs 37.9%,  $p=0.012$ ) en LES de inicio juvenil. Se encontró una tendencia ligeramente mayor para el uso de inmunosupresores con ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo y tacrolimus, sin ser estadísticamente significativo (Tabla 1, Figura 2).

### **Daño acumulado**

La media del Índice de daño SLICC/ACR fue de 0.6 (0-5) y 0.7 (0-3) en pacientes con a-LES y j-LES, respectivamente. Se definió como Daño acumulado un SLICC/ACR mayor o igual a uno, encontrándose presente en 35.5% del grupo control y en 43.6% de los casos ( $p=0.158$ ).

Las comorbilidades desarrolladas por los pacientes posterior al diagnóstico de LES, fueron muy similares en porcentaje en ambos grupos, excepto por mayor tendencia a enfermedad renal crónica (4.6% vs 47.2%,  $p=0.010$ ) y proteinuria persistente (15.4% vs 27.4%,  $p=0.011$ ) en pacientes con inicio juvenil (Tabla 2, Figura 3).

### **Mortalidad**

Se calculó una mortalidad global de 4.84%, en j-LES fue de 9.1% (OR 2.19 (IC 95% 1.07-4.72,  $p=0.045$ )) y en a-LES de 4.4% (esta fue calculada con base en la población total del grupo control ( $n=550$ )). Los años de evolución al momento de la defunción fueron 4.5 años (0-14 años) en a-LES y 11.3 años (2-27 años) en j-LES ( $p=0.008$ ) (Tabla 1). Las causas de defunción en los 34 pacientes se muestran en la Tabla 3.

Los factores que se asociaron a mayor mortalidad fueron un menor años de evolución (9.5 vs 6.7 años,  $p=0.009$ ), afección mucocutánea (67.7% vs 88.2%,  $p=0.014$ ), renal (55.6% vs 76.5%,  $p=0.020$ ), trombocitopenia (29.2% vs 67.6%,  $p=0.000$ ), leucopenia (15.6% vs 41.2%,  $p=0.000$ ), serositis (14.2% vs 41.2%,  $p=0.000$ ), pulmonar (5.1% vs 20.6%,  $p=0.001$ ), enfermedad renal crónica (34.5% vs 62.5%,  $p=0.002$ ) y enfermedad renal terminal (3.4% vs 27.3%,  $p=0.000$ ) (Tabla 5). En el análisis multivariado los factores que aumentaron el riesgo de mortalidad fueron trombocitopenia (OR 9.23 IC 95% 2.41-35.37,  $p=0.005$ ), mucocutáneo (OR 8.90 IC 95% 1.72-46.05,  $p=0.009$ ), ERT (OR 8.87 IC 95% 1.36-57.64,  $p=0.022$ ), afección renal (OR 8.46 IC 95% 1.90-37.58,  $p=0.005$ ) y leucopenia (OR 4.73 IC 95% 1.27-17.60,  $p=0.020$ ). Como factores protectores cobraron relevancia el uso de antimalárico (OR 0.08 IC 95% 0.25-0.30,  $p=0.000$ ) y micofenolato de mofetilo (OR 0.06 IC 95% 0.01-0.26,  $p=0.000$ ).

Debido a que los años de evolución hasta la defunción resultó ser estadísticamente significativa como factor de mortalidad se realizó una estratificación por grupos y su análisis, resultado un mayor riesgo de mortalidad durante los primeros 5 años de la

enfermedad, ocurriendo el 58.8% de las defunciones en este grupo (OR 2.5 IC 95% 1.23-5.25,  $p=0.011$ ), con mucha menor mortalidad los años siguientes en la evolución de la enfermedad.

## DISCUSIÓN

Es conocido que los pacientes con LES de inicio juvenil tiene mayor severidad que aquellos con inicio en edad adulta, sin embargo poco se sabe acerca de cuál es su evolución durante la edad adulta y si hay comorbilidades o factores distintos a los que presentan los pacientes con inicio en esta etapa que modifiquen su pronóstico. Se realizó el estudio de una cohorte de pacientes con lupus de inicio juvenil de 110 pacientes y se compararon sus características demográficas, manifestaciones clínicas, bioquímicas y serológicas, daño acumulado y mortalidad con un grupo control de pacientes con inicio de lupus en edad adulta, para analizar si su pronóstico es distinto y si existen características particulares que pudieran influir en el mismo.

El porcentaje de pacientes con j-LES fue de 16%, similar al reportado en otras estudios<sup>6,19,20</sup>. En nuestro estudio, la nefritis lúpica, la trombocitopenia, la afección cardíaca y las manifestaciones gastrointestinales resultaron ser más comunes en estos pacientes, sin embargo otras manifestaciones, como la afección neuropsiquiátrica<sup>8, 9, 10</sup>, reportadas como más comunes en otras series no lo fueron en esta.

En cuanto a los autoanticuerpos presentes, la distribución fue similar en ambos grupos, presentando únicamente mayor prevalencia de anti-Ro y cero pacientes con anti-La con respecto a los adultos, sin embargo la determinación de estos autoanticuerpos no se realizó en gran parte de los pacientes estudiados, y su presencia y ausencia, respectivamente no se asociaron a otros desenlaces. Se incluyó la variable de hipocomplementemia persistente y anti-DNA elevado (definidas como la persistencia de estas por más de un año sin evidencia de actividad clínica) para analizar si pudieran ser un factor pronóstico en el desenlace de los pacientes. Ambas fueron más comunes en el grupo de j-LES (solo hipocomplementemia fue estadísticamente significativa), sin embargo en la regresión logística no resultaron ser factor asociado a otro desenlace.

El porcentaje de pacientes con “daño acumulado” (SLICC/ACR igual o mayor a un punto) fue mayor en aquellos con j-LES, aunque no fue estadísticamente significativo y es de resaltar que estos pacientes tenían más años de evolución de la enfermedad al momento de ser incluidos en el estudio que los de a-LES. La media del Índice de daño

SLICC/ACR en el grupo de casos fue de 0.6 (0-5), muy similar a la observada en el grupo control, la cual fue ligeramente menor al reportado en otro estudio comparativo similar<sup>19</sup>, sin embargo en dicho estudio se encontraron puntuaciones más altas aun cuando los años de evolución de la enfermedad eran menores en sus pacientes, esto se puede deber a la naturaleza retrospectiva de este trabajo pudiendo haber intervenido el sesgo de pérdida de datos necesarios para calcular el índice completo.

El porcentaje de pacientes con diferentes comorbilidades asociadas tanto a la exposición prolongada a la enfermedad y a los fármacos, como son eventos cardiovasculares, diabetes mellitus, osteoporosis, glaucoma, hipertensión arterial, entre otras, no se reportó de manera más frecuente en pacientes con j-LES, contrario a otros estudios. Únicamente la enfermedad renal crónica y la proteinuria persistente (esta última asociada a deterioro de función renal) fueron más frecuentes en pacientes con j-LES, lo cual fue estadísticamente significativo, corroborando lo reportado en otros estudios en los que la nefritis lúpica tiene un pronóstico más sombrío en estos pacientes.

La mortalidad en este grupo de pacientes fue aproximadamente el doble comparado con la mortalidad del grupo control, lo cual fue estadísticamente significativo. Se excluyeron, para el cálculo aquellos pacientes del grupo de a-LES que fallecieron al inicio de la enfermedad ya que por obvias razones ninguno de los pacientes del grupo j-LES en estas condiciones se incluyó en el análisis y de esta manera se trató de eliminar este sesgo. En diversas revisiones se ha tratado de explicar la mayor mortalidad en este grupo de pacientes no solo debido a la mayor severidad de la enfermedad, si no al uso prolongado de fármacos inmunosupresores y a las comorbilidades relacionadas a la enfermedad y al tratamiento en sí. En ambos grupos la causa más común de muerte fueron procesos infecciosos y en menor cantidad y en número comparable a procesos cardiovasculares o actividad de la enfermedad. De manera global la mayor mortalidad se presentó durante los primeros cinco años de diagnóstico de la enfermedad, alcanzando tasas más bajas y estables los siguientes años, sin embargo esto no fue así en el grupo de LES de inicio juvenil en el que la mortalidad se mantuvo constante, en cifras similares a lo largo de los años. Sin

embargo, es de destacar que los pacientes con inicio juvenil fallecieron a edad más temprana, lo que alerta acerca de la supervivencia disminuida en este grupo.

Los factores que se asociaron a mayor mortalidad en ambos grupo fueron historia de afección hematológica (trombocitopenia y leucopenia), afección mucocutánea y renal, así como como el diagnóstico de enfermedad renal terminal secundaria a nefritis lúpica. La afección hematológica ya había sido reportada en otro estudio de este centro factor de mal pronóstico<sup>21</sup>. La nefritis lúpica y su progresión continúa reportándose como un marcador muy relevante en el pronóstico de los pacientes. Al comparar a los pacientes que fallecieron en ambos grupos únicamente la historia de vasculitis cutánea (16.7 vs 50.0%,  $p=0.045$ ) así como el diagnóstico de enfermedad renal crónica (47.8 vs 100%,  $p=0.006$ ) se presentaron de manera más frecuente en el grupo de inicio juvenil.

Es de destacar que el uso de cloroquina, ácido micofenólico y tacrolimus se asociaron a protección en cuanto a mortalidad en ambos grupos. Demostrándose el dualismo del tratamiento inmunosupresor en estos pacientes, ya que la principal causa de muerte fue secundaria a procesos infecciosos, a lo cual contribuye el uso de estos medicamentos.

La principal limitación de este estudio es su naturales retrospectiva, que implica la pérdida de datos para el análisis, en específico se piensa que esta es la causa por la cual otras comorbilidades, como maculopatía, glaucoma y cataratas, así como el aumento de eventos cardiovasculares, los que se relacionan con el tiempo de exposición a la enfermedad y/o medicamentos, no resultaron ser más comunes en los pacientes con j-LES que en nuestro estudio tenían más tiempo de exposición a la enfermedad. Otra limitación es que se realizó en un solo centro, siendo esta unidad de referencia donde se atienden pacientes con enfermedad y complicaciones más severas, por lo que los datos arrojados podrían no ser generalizables a otras poblaciones.



## **CONCLUSIÓN**

Este estudio mostró una diferencia marcada entre la mortalidad en ambos grupos de inicio de la enfermedad, presentando un porcentaje casi del doble de mortalidad en aquellos con inicio en edad juvenil. No se demostraron grandes diferencias en el índice de daño acumulado ni en las comorbilidades como se esperaba, sin embargo el diseño del estudio pudo intervenir en la pérdida de muchos de estos datos por lo que no se podría obtener una conclusión definitiva en este rubro. Es de destacar que el lupus de inicio juvenil presentó de manera significativa mayor frecuencia de nefritis lúpica (y sus complicaciones) y hematológica, las cuales en estudios previos se han asociado a peor pronóstico, lo que, en parte podría explicar el peor desenlace en estos pacientes. Por lo tanto, se concluye que el LES de inicio en etapa juvenil presenta características clínicas distintas a aquel de inicio en edad adulta, lo que contribuye en parte al aumento pronunciado en la mortalidad en este grupo de pacientes.

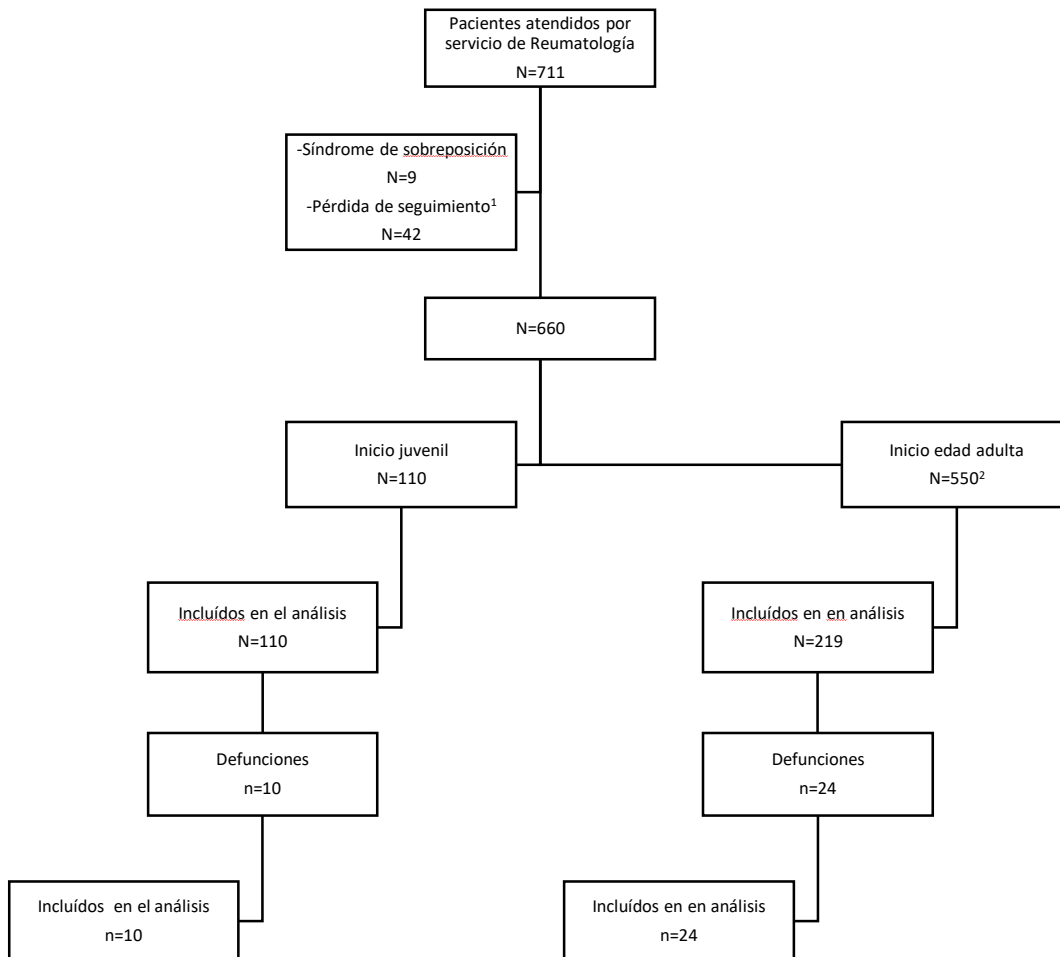
## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zharkova O, Celhar T, Cravens P, Satterthwaite A, Fairhurst A, et al. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2017;56(1):55-66.
2. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Nov 22;12(12):716-730.
3. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2550-7.
4. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1945-1961.
5. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep;82(5):299-308.
6. Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Jun;27(3):351-62.
7. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, Milovanovic D, Milovanovic J, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol*. 2013 Jul;32(7):1053-8.
8. Carreño L, López-Longo FJ, Monteagudo I, Rodríguez-Mahou M, Bascones M, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999;8(4):287-92.
9. Bundhun P, Kumari A, Huang F. Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(37):e8086.
10. Fonseca R, Aguiar F, Rodrigues M, Brito I. Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: a comparison between juvenile and adult onset. *Reumatol Clin*. 2018 May - Jun;14(3):160-163.

11. Amaral B, Murphy G, Ioannou Y, Isenberg DA. A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jun;53(6):1130-5.
12. Artim-Esen B, Şahin S, Çene E, Şahinkaya Y, Barut K, et al. Comparison of Disease Characteristics, Organ Damage, and Survival in Patients with Juvenile-onset and Adult-onset Systemic Lupus Erythematosus in a Combined Cohort from 2 Tertiary Centers in Turkey. *J Rheumatol*. 2017 May;44(5):619-625.
13. Choi JH, Park DJ, Kang JH, Yim YR, Lee KE, et al. Comparison of clinical and serological differences among juvenile-, adult-, and late-onset systemic lupus erythematosus in Korean patients. *Lupus*. 2015 Oct;24(12):1342-9.
14. Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TW, Isenberg D, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):412-5.
15. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, Gladman D, Feldman B, et al. From Childhood to Adulthood: The Trajectory of Damage in Patients With Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1627-1635.
16. Saavedra MÁ, Miranda-Hernández D, Sánchez A, Morales S, Cruz-Domínguez P, et al. Pregnancy outcomes in women with childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study. *Rheumatol Int*. 2016 Oct;36(10):1431-7.
17. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86.
18. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9.

19. Joo YB, Park SY, Won S, Bae SC. Differences in Clinical Features and Mortality between Childhood-onset and Adult-onset Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Single-center Study. *J Rheumatol*. 2016 Aug;43(8):1490-7.
20. Hersh AO, Trupin L, Yazdany J, Panopalis P, Julian L, et al. Childhood-Onset Disease Predicts Mortality in an Adult Cohort of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Aug; 62(8): 1152–1159.
21. Miranda D, Cruz C, Monsebaiz C, Gómez E, Ángeles U, et al. Active haematological manifestations of systemic lupus erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality. *Lupus*. 2017 May;26(6):640-645.

## ANEXOS



**Figura 1. Diagrama de flujo**

<sup>1</sup> Pérdida de seguimiento mayor de un año al incluirse en la base de datos

<sup>2</sup> Se incluyeron todas las defunciones en este grupo (excepto seis pacientes que fallecieron en los primeros días posteriores al diagnóstico de LES), así como 195 pacientes en el grupo de control

**Tabla 1. Características demográficas y de la enfermedad de pacientes con j-LES y a-LES**

	a-LES	j-LES	p*
<b>Características demográficas</b>			
Mujer n (%)	191 (87.2%)	93 (84.5%)	0.506
<b>Edad de inicio media (DE)</b>	<b>32 (±10.3)</b>	<b>14.3 (±2.3)</b>	<b>0.000</b>
<b>Años de evolución media (DE)</b>	<b>8.1 (±6.5)</b>	<b>11.2 (±7.3)</b>	<b>0.000</b>
<b>Características clínicas y serológicas</b>			
SAAF n (%)	32 (14.7%)	20 (18.2%)	0.412
Mucocutáneo n (%)	149 (69.3%)	78 (70.9%)	0.765
Articular n (%)	156 (71.2%)	72 (65.5%)	0.283
<b>Renal n (%)</b>	<b>118 (53.9%)</b>	<b>72 (65.5%)</b>	<b>0.045</b>
Anemia hemolítica n (%)	27 (12.4%)	17 (15.6%)	0.422
<b>Trombocitopenia n (%)</b>	<b>63 (28.8%)</b>	<b>46 (41.8%)</b>	<b>0.018</b>
Leucopenia n (%)	40 (18.3%)	20 (18.2%)	0.985
Neuropsiquiátrico n (%)	38 (17.4%)	21 (19.1%)	0.698
Vasculitis cutánea n (%)	36 (16.4%)	24 (21.8%)	0.233
<b>Cardiaca n (%)</b>	<b>0 (0.0%)</b>	<b>2 (1.8%)</b>	<b>0.045</b>
Serositis n (%)	41 (18.7%)	15 (13.6%)	0.247
Pulmonar n (%)	17 (7.8%)	5 (4.5%)	0.270
Miositis n (%)	3 (1.4%)	2 (1.8%)	0.754
<b>Gastrointestinal n (%)</b>	<b>4 (1.8%)</b>	<b>7 (6.4%)</b>	<b>0.031</b>
Anticuerpos antinucleares n (%)	188 (91.3%)	84 (91.3%)	0.990
Anti-DNA n (%)	141 (67.1%)	75 (70.8%)	0.515
Anti-Sm n (%)	34 (23.3%)	18 (29.0%)	0.381
<b>Anti-Ro n (%)</b>	<b>54 (37.2%)</b>	<b>8 (13.6%)</b>	<b>0.001</b>
<b>Anti-La n (%)</b>	<b>24 (16.6%)</b>	<b>0 (0.0%)</b>	<b>0.001</b>
Anti-RNP n (%)	42 (31.3%)	12 (21.8%)	0.188
Anticardiolipinas n (%)	37 (24.2%)	20 (26.7%)	0.684
Anticoagulante lúpico n (%)	30 (45.5%)	17 (53.1%)	0.476
Anti-DNA persistente <sup>1</sup> n (%)	59 (28.6%)	34 (33.7%)	0.368
<b>Hipocomplementemia persistente<sup>1</sup> n (%)</b>	<b>50 (24.2%)</b>	<b>39 (37.9%)</b>	<b>0.012</b>
SLICC/ACR media (rango)	0.6 (0-5)	0.7 (0-4)	0.184
Daño acumulado <sup>2</sup> n (%)	78 (35.6%)	48 (43.6%)	0.158
<b>Defunciones<sup>4</sup> n (%)</b>	<b>24 (4.4%)</b>	<b>10 (9.1%)</b>	<b>0.041<sup>5</sup></b>
<b>Años de evolución al momento de defunción media (rango)</b>	<b>4.5 (0-14)</b>	<b>11.3 (2-27)</b>	<b>0.008</b>

<b>Tratamiento<sup>3</sup></b>			
Esteroides n (%)	150 (68.5%)	70 (63.6%)	0.377
Antimalárico n (%)	173 (79.0%)	87 (79.1%)	0.984
Azatioprina n (%)	126 (57.8%)	61 (55.5%)	0.686
<b>Ciclofosfamida n (%)</b>	<b>101 (46.1%)</b>	<b>69 (62.7%)</b>	<b>0.004</b>
<b>Micofenolato de mofetilo n (%)</b>	<b>109 (49.8%)</b>	<b>73 (66.4%)</b>	<b>0.004</b>
<b>Tacrolimus n (%)</b>	<b>29 (13.2%)</b>	<b>24 (22.0%)</b>	<b>0.042</b>
Ciclosporina n (%)	12 (5.5%)	7 (6.4%)	0.746
Rituximab n (%)	43 (19.6%)	27 (24.5%)	0.305
Metotrexato n (%)	53 (24.8%)	19 (17.4%)	0.134

j-LES Lupus eritematoso sistémico de inicio juvenil

a-LES Lupus eritematoso sistémico de inicio en edad adulta

LES Lupus eritematoso sistémico

DE Desviación estándar

SLICC/ACR Índice de daño para lupus eritematoso sistémico (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*)

\* $p < 0.05$  es significativa

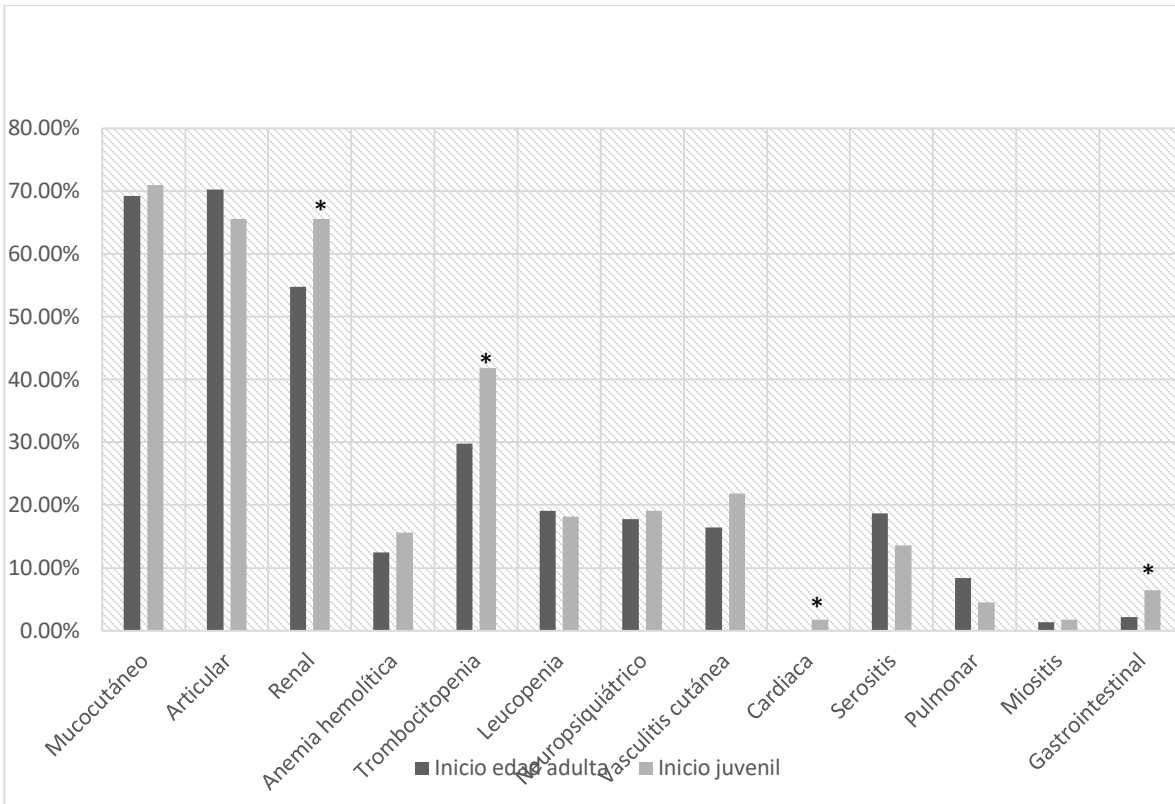
<sup>1</sup> Presente al menos durante un año sin evidencia de actividad clínica o bioquímica

<sup>2</sup> Pacientes con SLICC  $\geq 1$

<sup>3</sup> Fármacos usados un mínimo de tres meses durante todo el curso de la enfermedad

<sup>4</sup> Se calculó con base en la población total de a-LES (550)

<sup>5</sup> OR 2.19 (IC 95% 1.07-4.72,  $p=0.045$ )



**Figura 2. Manifestaciones durante la evolución de la enfermedad**

\* $p < 0.05$



**Tabla 2. Comorbilidades posteriores a diagnóstico de LES**

	a-LES	j-LES	p*
Evento cardiovascular n (%)	14 (6.4%)	10 (9.1%)	0.375
Diabetes mellitus n (%)	6 (2.7%)	1 (0.9%)	0.278
Neoplasia n (%)	4 (1.8%)	3 (2.7%)	0.593
Osteoporosis n (%)	5 (2.3%)	3 (2.7%)	0.38
Infecciones crónicas n (%)	6 (2.7%)	7 (6.4%)	0.111
Glaucoma n (%)	2 (0.9%)	1 (0.9%)	0.997
Maculopatía n (%)	10 (4.6%)	6 (5.5%)	0.724
Cataratas n (%)	4 (1.8%)	2 (1.8%)	0.996
Hipertensión arterial sistémica n (%)	52 (23.7%)	26 (23.6%)	0.983
<b>Proteinuria persistente<sup>1</sup> n (%)</b>	<b>32 (15.4%)</b>	<b>29 (27.4%)</b>	<b>0.011<sup>2</sup></b>
Enfermedad renal terminal <sup>3</sup> n (%)	10 (4.6%)	9 (8.5%)	0.164
<b>Enfermedad renal crónica<sup>4</sup> n (%)</b>	<b>69 (32.4%)</b>	<b>50 (47.2%)</b>	<b>0.010<sup>5</sup></b>
Enfermedad pulmonar crónica n (%)	10 (4.6%)	3 (2.7%)	0.419

\*p = <0.05 es significativa

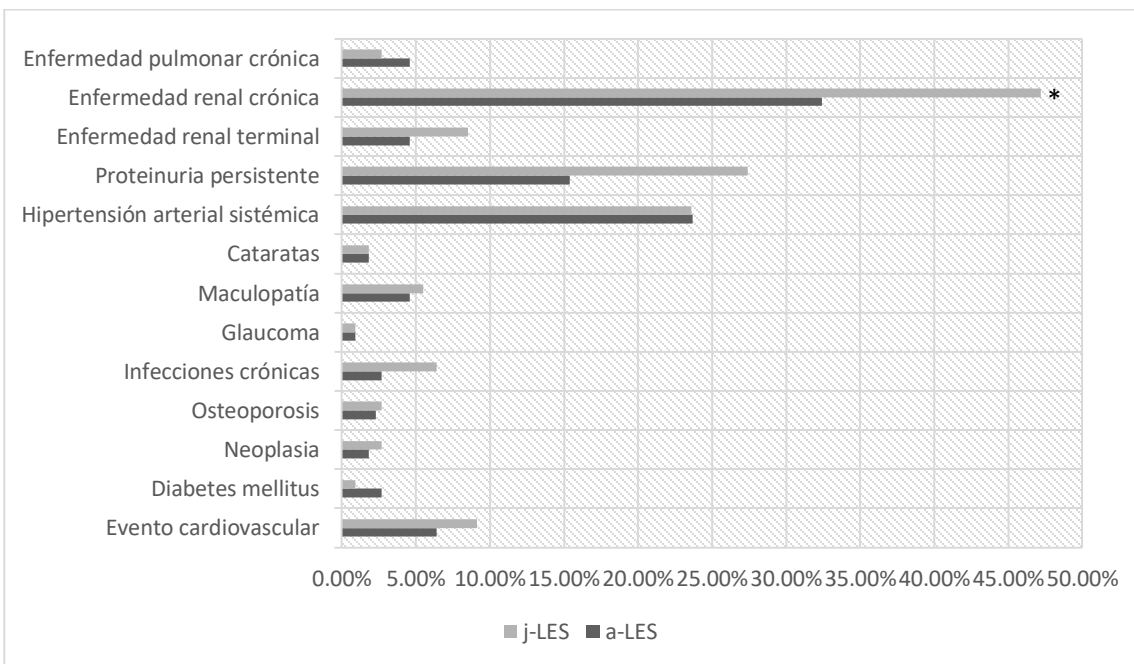
<sup>1</sup> Proteinuria >500mg/24 horas que persiste por más de un año a pesar de tratamiento inmunosupresor

<sup>2</sup> No significativo en análisis multivariable

<sup>3</sup> Depuración de creatinina <15ml/min o tratamiento sustitutivo de la función renal

<sup>4</sup> Depuración de creatinina <90ml/min

<sup>5</sup> OR 2.97 (IC 95% 1.26-7.00, p=0.012)



**Figura 3. Comorbilidades posterior a diagnóstico de LES**

\*p <0.05

**Tabla 3. Causas de defunción**

<b>Causa</b>	<b>No. Pacientes</b>
Infección	23
Hemorragia alveolar	5
Valvulopatía	1
Hemorragia cerebral <sup>1</sup>	1
Hemorragia subaracnoidea	1
Evento vascular cerebral	1
Pancreatitis autoinmune	1
Tromboembolia pulmonar	1

<sup>1</sup> Asociada a trombocitopenia severa

**Tabla 4. Características demográficas y de la enfermedad de pacientes fallecidos y vivos**

	Vivo	Defunción	p*
<b>Características demográficas</b>			
Mujer n (%)	255 (86.4%)	29 (85.3%)	0.854
J-LES	100 (33.9%)	10 (29.4%)	0.600
<b>Años de evolución media (DE)</b>	<b>9.5 (±7)</b>	<b>6.7 (±6.4)</b>	<b>0.009</b>
<b>Características clínicas y serológicas</b>			
SAAF n (%)	45 (15.3%)	7 (21.2%)	0.374
<b>Mucocutáneo n (%)</b>	<b>197 (67.7%)</b>	<b>30 (88.2%)</b>	<b>0.014</b>
Articular n (%)	205 (69.5%)	23 (67.6%)	0.825
<b>Renal n (%)</b>	<b>164 (55.6%)</b>	<b>26 (76.5%)</b>	<b>0.020</b>
Anemia hemolítica n (%)	36 (12.2%)	8 (24.2%)	0.055
<b>Trombocitopenia n (%)</b>	<b>86 (29.2%)</b>	<b>23 (67.6%)</b>	<b>0.000</b>
<b>Leucopenia n (%)</b>	<b>46 (15.6%)</b>	<b>14 (41.2%)</b>	<b>0.000</b>
Neuropsiquiátrico n (%)	51 (17.3%)	8 (23.5%)	0.369
Vasculitis cutánea n (%)	51 (17.3%)	9 (26.5%)	0.189
Cardiaca n (%)	1 (0.3%)	1 (2.9%)	0.065
<b>Serositis n (%)</b>	<b>42 (14.2%)</b>	<b>14 (41.2%)</b>	<b>0.000</b>
<b>Pulmonar n (%)</b>	<b>15 (5.1%)</b>	<b>7 (20.6%)</b>	<b>0.001</b>
Miositis n (%)	5 (1.7%)	0 (0.0%)	0.444
Gastrointestinal n (%)	10 (3.4%)	1 (2.9%)	0.690
Anticuerpos antinucleares n (%)	242 (91.0%)	30 (93.8%)	0.600
Anti-DNA n (%)	192 (67.4%)	24 (77.4%)	0.253
Anti-Sm n (%)	48 (25.5%)	4 (20.0%)	0.587
Anti-Ro n (%)	59 (32.1%)	3 (15.0%)	0.115
Anti-La n (%)	24 (13.1%)	0 (0.0%)	0.085
Anti-RNP n (%)	49 (28.8%)	5 (26.3%)	0.818
Anticardiolipinas n (%)	51 (25.1%)	6 (24.0%)	0.903
Anticoagulante lúpico n (%)	45 (50%)	2 (25%)	0.175
Anti-DNA persistente <sup>1</sup> n (%)	84 (29.9%)	9 (34.6%)	0.616
Hipocomplementemia persistente <sup>1</sup> n (%)	78 (27.4%)	11 (44.0%)	0.780
SLICC/ACR media (rango)	0.6 (0-5)	1 (0-3)	0.054
Daño acumulado <sup>2</sup> n (%)	109 (36.9%)	17 (50.0%)	0.138
<b>Tratamiento<sup>3</sup></b>			
Esteroides n (%)	197 (66.8%)	23 (67.6%)	0.919
<b>Antimalárico n (%)</b>	<b>244 (82.7%)</b>	<b>16 (47.1%)</b>	<b>0.000</b>
Azatioprina n (%)	167 (56.8%)	20 (58.8%)	0.822
Ciclofosfamida n (%)	154 (52.2%)	16 (47.1%)	0.570
<b>Micofenolato de mofetilo n (%)</b>	<b>173 (58.6%)</b>	<b>9 (26.5%)</b>	<b>0.000</b>
<b>Tacrolimus n (%)</b>	<b>53 (18.0%)</b>	<b>0 (0.0%)</b>	<b>0.008</b>

Ciclosporina n (%)	17 (5.8%)	2 (5.9%)	0.977
Rituximab n (%)	60 (20.3%)	10 (29.4%)	0.221
Metotrexato n (%)	65 (22.5%)	7 (20.6%)	0.801
<b>Comorbilidades</b>			
Evento cardiovascular	19 (6.4%)	5 (14.7%)	0.079
Diabetes mellitus	7 (2.4%)	0 (0.0%)	0.364
Neoplasia	7 (2.4%)	0 (0.0%)	0.364
Osteoporosis	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0.401
Infecciones crónicas	11 (3.7%)	2 (5.9%)	0.542
Glaucoma	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0.555
Maculopatía	16 (5.4%)	0 (0.0%)	0.164
Cataratas	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0.401
Hipertensión arterial sistémica	69 (23.4%)	9 (26.5%)	0.689
Proteinuria persistente	56 (19.4%)	5 (20.0%)	0.940
<b>Enfermedad renal terminal</b>	<b>10 (3.4%)</b>	<b>9 (27.3%)</b>	<b>0.000</b>
<b>Enfermedad renal crónica</b>	<b>99 (34.5%)</b>	<b>20 (62.5%)</b>	<b>0.002</b>
Enfermedad pulmonar crónica	11 (3.7%)	2 (5.9%)	0.542

\* $p = <0.05$  es significativa

<sup>1</sup> Presente al menos durante un año sin evidencia de actividad clínica o bioquímica

<sup>2</sup> Pacientes con SLICC  $\geq 1$

<sup>3</sup> Fármacos usados un mínimo de tres meses durante todo el curso de la enfermedad

<sup>4</sup> Se calculó con base en la población total de a-LES (550)

**Tabla 5. Factores asociados a defunción**

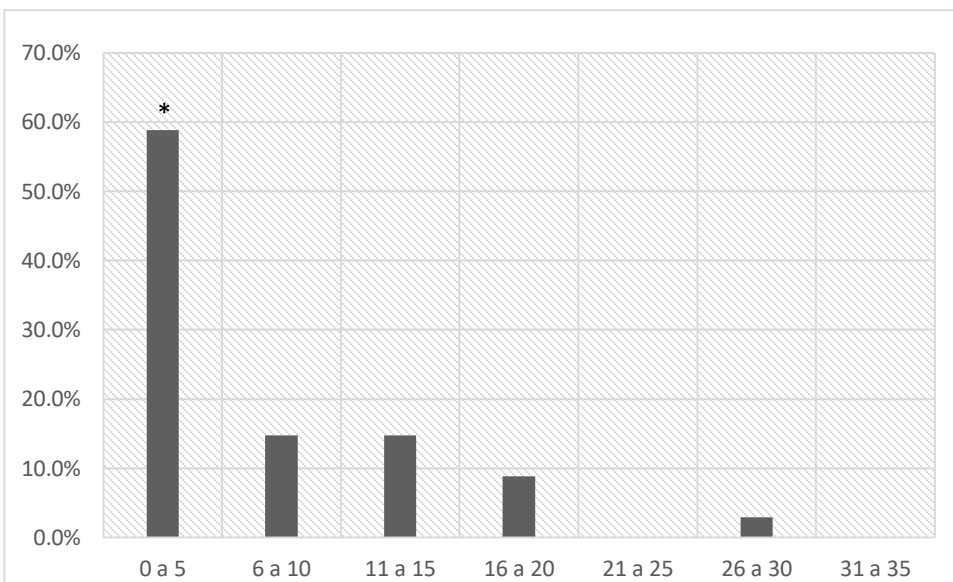
	OR <sup>1</sup> (IC 95%)	p*
<b>Mucocutáneo</b>	<b>8.90 (1.72-46.05)</b>	<b>0.009</b>
<b>Renal</b>	<b>8.46 (1.90-37.58)</b>	<b>0.005</b>
<b>Trombocitopenia</b>	<b>9.23 (2.41-35.37)</b>	<b>0.001</b>
<b>Leucopenia</b>	<b>4.73 (1.27-17.60)</b>	<b>0.020</b>
Serositis	3.08 (0.74-12.69)	0.120
Pulmonar	2.21 (0.40-12.10)	0.360
<b>Enfermedad renal terminal</b>	<b>8.87 (1.36-57.64)</b>	<b>0.022</b>
Enfermedad renal crónica	1.16 (0.35-3.87)	0.804
<b>Antimalárico</b>	<b>0.08 (0.25-0.30)</b>	<b>0.000</b>
<b>Micofenolato de mofetilo</b>	<b>0.06 (0.01-0.26)</b>	<b>0.000</b>
Tacrolimus	0.000	0.997

**Tabla 6. Defunciones por años de evolución**

<b>Años</b>	<b>N (%)</b>	<b>P*</b>
<b>0 a 5</b>	<b>20 (58.8%)</b>	<b>0.009<sup>1</sup></b>
6 a 10	5 (14.7%)	0.126
11 a 15	5 (14.7%)	0.487
16 a 20	3 (8.8%)	0.9
21 a 25	0 (0.0%)	0.252
26 a 30	1 (2.9%)	0.817
31 a 35	0 (0.0%)	0.63

\* $p < 0.05$  es significativa

<sup>1</sup> Análisis multivariable OR 2.5 IC95% 1.23-5.25,  $p=0.011$



**Figura 3. Porcentaje de defunciones por años de evolución de LES**

\* $p < 0.05$  es significativa