



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL  
SIGLO XXI "DR. SILVESTRE FRENK FREUND".

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**Tesis para optar por el grado de Médico Especialista en:  
Reumatología Pediátrica**

**PRESENTA**

Dr. Victor Manuel Menchaca Tapia

**TUTORES DE LA TESIS:**

Dr. Vicente Baca Ruiz

Departamento de Reumatología Pediátrica, Hospital de pediatría, C.M.N. Siglo XXI, IMSS.

Dra. Mariela Bernabe García

Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de pediatría, C.M.N. Siglo XXI, IMSS.

Ciudad de México

15- julio-2021





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.

## Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune. Su presentación clínica puede variar desde una afección leve a nivel articular y cutáneo hasta una enfermedad multisistémica que pone en riesgo la vida de los pacientes

Los resultados reportados en población pediátrica por el grupo GLADEL contrastan con los reportados en tesis realizadas en nuestra unidad donde se observa una alta incidencia de manifestaciones renales y menor incidencia de alteraciones cutáneas. Adicionalmente, se carecen de estudios longitudinales en población pediátrica mestiza y que se comparen con su contraparte adulta.

## Objetivo

Describir las características clínicas y de laboratorio en los pacientes pediátricos con Lupus Eritematosos Sistémico (LES) atendidos en el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital de Pediatría.

## Métodos

Estudio de cohorte retrospectivo se recolectaron características y de laboratorio de los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico del departamento de reumatología pediátrica de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de agosto de 1992 a agosto 2019 Las manifestaciones clínicas se agruparon conforme al tipo de afección (cutánea, constitucional, neuropsiquiátrico, hematológico, renal, gastrointestinal, cardíacas, pulmonares, musculoesqueléticas, oculares e inmunológicas). Se realizó análisis descriptivo de los datos utilizando medidas de tendencia central y de dispersión. En el caso de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Se obtuvieron riesgos absolutos y curvas de Kaplan Meyer para sobrevida de manifestación. El análisis de datos se realizó con SPSS v20.

## Resultados

Se revisaron un total de 443 expedientes reportados con el diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico (LES), de los cuales 223 cumplieron los criterios de inclusión para el estudio. Ciento noventa y nueve tenían un seguimiento mayor a un año. El 83% de la población fueron mujeres, con una media de edad de 11.7 años al diagnóstico, el 34% de los pacientes continuaban seguimiento en diciembre del 2019; de los pacientes que perdieron seguimiento el 74% fue por mayoría de edad. La media de seguimiento fue de 43.3 meses +/- 33.3 meses. El 67% tenían manifestaciones cutáneas al diagnóstico. Las manifestaciones neurológicas se presentaron en el 14% al momento del diagnóstico. La afección renal se presentó en el 54% de los pacientes al momento del diagnóstico; se encontraron 91 pacientes con biopsia renal, correspondiente al 60% de la población total. En el seguimiento se observaron nuevos eventos de afección renal, neurológica y oftalmológicas. La mayoría de los pacientes que desarrollaron algún tipo de manifestación posterior al diagnóstico lo hicieron durante el primer año de seguimiento.

## Conclusiones

Los pacientes con Lupus Eritematosos Sistémico del Hospital de pediatría CMN SXXI son predominantemente mujeres, con una edad de presentación alrededor de los 11 años; Las manifestaciones más comunes al diagnóstico fueron las articulares, renales, hematológicas e inmunológicas.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121**

FECHA **Martes, 16 de marzo de 2021**

**M.C. Vicente Baca Ruiz**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON LUPUS ERITEMATOSOS SISTÉMICO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional  
R-2021-3603-019

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dra. Rocio Cárdenas Navarrete**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

[Imprimir](#)

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

## Contenido

Resumen.....	1
Objetivo.....	1
Métodos.....	1
Resultados.....	1
Conclusiones.....	1
Contenido.....	3
Introducción.....	6
Antecedentes.....	6
Definición de lupus.....	6
Epidemiología.....	6
Criterios de clasificación y diagnóstico.....	6
Fisiopatología.....	7
Anticuerpos.....	7
Clínica.....	8
Evaluación de la actividad de la enfermedad.....	8
Tratamiento.....	8
Lupus en población pediátrica.....	9
Justificación.....	11
Planteamiento del problema.....	12
Pregunta de investigación.....	12
Objetivos.....	13
Objetivo general.....	13
Objetivos específicos.....	13
Hipótesis.....	13
Material y métodos.....	14
Diseño del estudio.....	14
Lugar del estudio.....	14
Población de estudio.....	14
Criterios de selección.....	14
Criterios de inclusión.....	14
Criterios de exclusión.....	14
Tipo de muestreo.....	14
Tamaño de muestra.....	14
Definición operativa de variables.....	14

Variables de interés.....	14
Variables demográficas .....	18
Descripción del estudio .....	20
Procedimiento.....	20
Análisis estadístico .....	21
Descriptivo.....	21
Inferencial o Bivariado .....	21
Aspectos Éticos.....	21
Aspectos éticos.....	21
Riesgo de la investigación .....	21
Confidencialidad y privacidad .....	21
Resultados .....	23
Características clínicas al momento del diagnóstico.....	24
Frecuencia al año y durante el seguimiento. ....	24
Alteraciones inmunológicas .....	26
Tiempo de presentación de las manifestaciones.....	27
Discusión .....	28
Hallazgos principales.....	28
Limitantes.....	32
Implicaciones de los hallazgos. ....	33
Conclusiones .....	33
Propuestas.....	33
Bibliografía .....	35
Anexos.....	42
Anexo 1 definiciones operacionales de las manifestaciones clínicas .....	42
1.1 Manifestaciones Mucocutáneas .....	42
1.2 Manifestaciones Constitucionales .....	42
1.3 Manifestaciones Neuropsiquiátricas.....	43
1.4 Manifestaciones Hematológicas .....	43
1.5 Manifestaciones Gastrointestinales.....	44
1.6 Manifestaciones Renales.....	45
1.7 Manifestaciones Cardiacas.....	45
1.8 Manifestaciones Pulmonares .....	45
1.9 Manifestaciones Musculoesqueléticas .....	46
1.10 Manifestaciones Oculares .....	46

1.11 Manifestaciones inmunológicas.....	47
Anexo 2.....	49
Anexo 2.1. Criterios revisados de 1997 para la clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico del colegio americano de reumatología.....	49
Anexo2.2. Criterios de clasificación de la SLICC 2012 para Lupus Eritematoso Sistémico. ....	50
Anexo 2.3. Manifestaciones clínicas de diversas cortes de pacientes adultos con LES. ....	51
Anexo2.4 4. Características clínicas al diagnóstico y acumuladas de la cohorte de pacientes del grupo GLADEL.....	52
Anexo 2.5. Manifestaciones clínicas en población pediátrica con LES .....	54
Anexo 2.6. frecuencia en porcentaje de las características clínicas de pacientes pediátricos con LES. Durante el primer año del diagnóstico y en cualquier momento durante la enfermedad.....	55
Anexo2.7. Lesiones cutáneas en Lupus (78-79) .....	56
Anexo2.8. Síndromes neuropsiquiátricos en lupus eritematoso sistémico (49) .....	57
Anexo2.9. Causas de anemia en LES (82).....	58
Anexo2.10. Prevalencia de las manifestaciones clínicas de los pacientes con nefritis lúpica. .	59
Anexo2.11. Características histológicas y clínicas de la nefritis lúpica. ....	60
Anexo2.12. Afección ocular en Lupus Eritematoso Sistémico (114).....	61
Anexo2.13. Manifestaciones clínicas asociadas a ENA's.....	62
Imagen 1. Vías de activación del complemento.....	63
Anexo 3 Hoja de recolección de Datos.....	64
Anexo 4 Características clínicas al momento del diagnóstico, segregadas conforme a sistema afectado. ....	66
Anexo 5. Frecuencias de manifestaciones por sistema afectado al diagnóstico, al año y el total	70
Anexo 7 Curvas de sobrevida libres de enfermedad. ....	74
Figura 1. Curva de Kaplan Meyer para afección constitucional.....	74
Figura 2. Curva de Kaplan Meyer para afección mucocutánea.....	75
Figura 3. Curva de Kaplan Meyer para afección neurológica.....	75
Figura 4. Curva de Kaplan Meyer para afección hematológicas .....	76
Figura 5. Curva Kaplan Meyer para afección gastrointestinal. ....	76
Figura 6. Curva de Kaplan Meyer para afección Cardíaca.....	77
Figura 7. Curva de Kaplan Meyer para afección renal. ....	77
Figura 8. Curva de Kaplan Meyer para afección oftalmológica .....	78
Figura 9. Curva de Kaplan Meyer para afección musculoesquelética.....	78
Figura 10. Curva de Kaplan Meyer para afección pulmonar.....	79

## Introducción.

El lupus eritematoso sistémico se describió por primera vez en 1845, aunque existen descripciones compatibles desde el año cuatrocientos de nuestra era. Las primeras descripciones la clasificaban como una enfermedad limitada a la piel, pero con el paso del tiempo se demostró que tiene un carácter multisistémico. La mayor parte de sus características clínicas y de laboratorio empezaron a definirse alrededor de 1970 pero se continúan agregando características en la actualidad. Su etiología y fisiopatología aún no están del todo claras, pero se sabe que guardan una estrecha relación con alteraciones en la regulación del sistema inmune (1).

## Antecedentes

### Definición de lupus.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes; se caracteriza por su afección multisistémica y la presencia de múltiples autoanticuerpos. Su presentación clínica puede variar desde una afección leve a nivel articular y cutáneo hasta una enfermedad multisistémica que pone en riesgo la vida de los pacientes; la evolución clínica de la enfermedad se caracteriza por la presencia de recaídas, actividad clínica persistente y en raras ocasiones remisión de la enfermedad (2).

### Epidemiología

El LES es una enfermedad que tiene predominio en el sexo femenino con una proporción 9:1. Tiene una prevalencia que varía entre 20-240 casos por cada 100.000 personas, con una incidencia aproximada de 1-10 casos por cada 100.000 habitantes/año. La población pediátrica (menores de 18 años) representa entre el 10-20% de los casos de LES a nivel mundial. Las variaciones entre incidencia y prevalencia son el resultado de las diferencias metodológicas y la composición étnico/racial de las diferentes poblaciones estudiadas (3). En pacientes pediátricos se estima una incidencia 0.36-2.5 casos por cada 100.000 individuos y una prevalencia de 3-8 a 8.8 por cada 100.000 individuos, la media de edad es entre los 11 y 12 años, siendo rara por debajo de los 5 años (4).

El componente racial es un factor determinante en LES; se ha visto que ciertas manifestaciones como la nefritis lúpica son más prevalentes y severas en población hispana y afroamericana. Además de las manifestaciones renales, los pacientes hispanos tienen una mayor prevalencia de afección hematológica, serológica, inmunológica y neurológica (5).

En México la prevalencia por búsqueda intencionada mediante el programa COPCORD (Community Oriented Program For Control of Rheumatic Diseases) en 5 regiones del país, es del 0.03-0-0.1%; con una incidencia en el sistema nacional de vigilancia epidemiológica del 2013 de 1.6-7.6/100.000 habitantes (6).

### Criterios de clasificación y diagnóstico.

Hasta el momento no existe un estándar de oro para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Debido a la heterogeneidad de la enfermedad se decidió crear criterios de clasificación con el objetivo de poder realizar estudios clínicos con grupos de pacientes de características homogéneas. El diagnóstico de LES se basa en la correlación clínico-serológica, y si bien los criterios de clasificación pueden orientar a un diagnóstico, estos no deben ser usados como criterios diagnósticos (7).

Los primeros criterios de clasificación para LES se realizaron en 1971 por la Asociación Americana de Reumatismo; mismos que fueron revisados y modificados en 1982 y 1997 por el Colegio

Americano de Reumatología (ACR); siendo estos últimos los que continúan usándose hoy en día, y donde se clasifica con lupus al paciente que cumple con 4 o más criterios de los 11 existentes (Anexo2.1) (8-9).

En el año 2012 las Clínicas de Colaboración Internacional en Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC) desarrollaron una nueva propuesta de criterios de clasificación (Anexo2.2). Estos criterios se dividen en clínicos e inmunológicos, y para poder clasificar al paciente con LES, es necesario contar con al menos 4 criterios, de los cuales al menos 1 debe ser clínico y otro inmunológico.

Al comparar la eficacia para clasificar a los pacientes con o sin LES, se encontró que los criterios de SLICC 2012 tenían una sensibilidad del 98% y especificidad del 91%; mientras que ACR una sensibilidad de 88% con una especificidad del 98% (10).

Tanto los criterios de 1997 como los de 2012 cuentan con limitaciones para la clasificación de los pacientes, por lo que actualmente existen propuestas para su modificación. Cabe mencionar que ambos han sido validados en población pediátrica.

### Fisiopatología

La inmunopatogenia del LES es el resultado de las interacciones complejas entre determinantes genéticos y ambientales que llevan a una pérdida de la tolerancia inmune con una posterior producción sostenida de autoanticuerpos (11).

Se han descrito más de cien locus genéticos asociados con riesgo para desarrollar LES; estos locus están en su mayoría implicados en vías reguladoras de la respuesta inmune dentro de los que destacan alteraciones en la señalización linfocitaria B y T; la depuración de detritos e inmunocomplejos y las vías de señalización del interferón (11-12).

En los factores de riesgo ambientales se han descrito procesos infecciosos, alteraciones en el microbiota, estrógenos y algunos fármacos; sin embargo, el único factor que ha demostrado una implicación directa en la patogénesis es la exposición a luz ultravioleta en pacientes sensibles.

La suma de factores ambientales y genéticos que llevan a la pérdida de tolerancia y producción sostenida de anticuerpos da como resultado alteración en los perfiles de interleucinas; con un predominio de interferón tipo I, factor de necrosis tumoral e interleucinas 6, 17 y 10; que llevan a en mayor o menor medida una disminución de la actividad de células T reguladoras, aumento en la proliferación y supervivencia de linfocitos B con una expansión policlonal secundaria, activación de linfocitos T citotóxicos; reclutamiento y activación del sistema fagocítico; y la producción de autoanticuerpos. Estos procesos culminan en el abanico de síntomas que se presentan en la enfermedad (11).

### Anticuerpos

Una de las principales características del LES es la producción desmedida de auto anticuerpos; hoy en día se han descrito más de 180 autoanticuerpos diferentes, sin embargo, no todos están implicados en daño tisular y únicamente alrededor de 20 tienen algún grado de correlación con las manifestaciones de la enfermedad, el pronóstico o a la presentación de síndromes de sobreposición. Cabe resaltar que ninguno de los autoanticuerpos es específico de LES.

En la práctica y en los estudios clínico-epidemiológicos los anticuerpos más descritos son los que forman parte de los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1997 (ACR) o los del grupo de Clínicas de Colaboración de Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC) 2012; o que su positividad está fuertemente relacionada con algún tipo de manifestación clínica. Entre estos se encuentran los anticuerpos antinucleares (ANA's), anticuerpos anti-DNA doble cadena (Anti-

DNAdc), los derivados del núcleo anti-Ro, anti-LA, anti-SM y los asociados a fosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y anti-beta 2 glicoproteínas (3, 13-15).

## Clínica

El LES es la enfermedad autoinmune con la mayor diversidad clínica y serológica, puede afectar casi cualquier órgano y desencadenar un amplio abanico de manifestaciones; las alteraciones pueden ser limitadas a articulaciones o piel, o afectar órganos vitales como cerebro, riñón o corazón. Las manifestaciones clínicas pueden variar según la distribución geográficas, la etnia e incluso entre individuos de una misma etnia y localidad (16).

La etnia parece ser un factor importante en la presentación clínica de LES, se ha descrito que pacientes de raza negra e hispana tiene una mayor prevalencia de afección renal y de sistema nervioso central; y, por lo tanto, índices de daño y actividad más altos que la población caucásica (16).

Para población latina se cuenta con la caracterización clínica de 1214 pacientes, pertenecientes a la corte del grupo GLADEL (Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus), estos pacientes fueron estratificados conforme a grupos étnicos en ascendencia anglosajona, ascendencia africana y mestizos; este último grupo mostró mayores índices de actividad de la enfermedad, menor edad de debut, alta incidencia de actividad renal y hematológica. En este estudio México colaboró con 248 pacientes, de los cuales 246 (95%) correspondieron a mestizos (17).

En el anexo 2.3 se muestran las manifestaciones clínicas más prevalentes en adultos en diversas cortes del mundo; se observa alta incidencia de síntomas constitucionales, artritis/artralgias, afección cutánea y alteraciones hematológicas.

Está descrito que las manifestaciones clínicas de un paciente pueden modificarse a lo largo del tiempo, pudiendo modificar el comportamiento de la enfermedad (16). Por lo que se debe tener en cuenta que además de las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico, se pueden agregar afección a otros órganos o sistemas a lo largo del seguimiento; en el anexo 2.4 se muestran los cambios en la prevalencia de manifestaciones clínicas al diagnóstico y la prevalencia acumulada en 1 año de seguimiento de la corte del grupo GLADEL (17).

## Evaluación de la actividad de la enfermedad

Con la finalidad de poder tener resultados homogéneos en los ensayos clínicos para tratamiento se han creado instrumentos clínicos para evaluar la actividad de la enfermedad y sus cambios a lo largo del tiempo, a grandes rasgos estos instrumentos de evaluación otorgan un puntaje a la suma de manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio de los pacientes. Dentro de estos instrumentos se encuentran SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) y BILAG (British Isles Lupus Assessment Group). A pesar de que ambos instrumentos son sensibles al cambio, en la práctica clínica no sustituyen el criterio médico (12).

## Tratamiento

El tratamiento del LES va orientado a obtener control sobre los procesos inflamatorios subyacentes. La intensidad del tratamiento se ajusta dependiendo de la severidad de las manifestaciones clínicas del paciente. El esquema de tratamiento casi siempre incluye el uso de esteroides sistémicos como terapia de inducción y mantenimiento con inmunosupresores e inmunomoduladores que permiten una disminución paulatina de los esteroides. El manejo de las manifestaciones no renales incluye el uso de inmunosupresores orales, antimaláricos, azatioprina o mofetilmicofenolato. Cuando existe refractariedad al tratamiento inicial, se recurre al uso de medicamentos biológicos o

inmunosupresión endovenosa. En el caso de afección renal, las opciones recomendadas son mofetilmicofenolato, ciclofosfamida endovenosa y terapia biológica anti-CD20 (12).

### Lupus en población pediátrica

Lupus eritematosos sistémico pediátrico es el término que se utiliza para designar a pacientes que desarrollan LES antes de los 18 años (corte de edad más usado) (18).

En población pediátrica se observa una alta incidencia de manifestaciones renales y neurológicas. En el anexo 2.5 se muestran manifestaciones clínicas más comunes en población pediátrica en diversas cohortes del mundo; se observa que existe una amplia variación entre la incidencia de las diversas manifestaciones clínicas, con incidencias de involucro renal que van desde el 28% en la cohorte de Prinster hasta un 86% en la de Cassidy; esta heterogeneidad se considera que guarda relación a las diferencias étnicas (19-21).

En el anexo 2.6 se muestran la frecuencia de las manifestaciones clínicas en el primer año y en el seguimiento en población pediátrica con LES de la cohorte de Silverman (22).

Como se comentó previamente hasta un 20-30% de los pacientes con LES pueden debutar en la infancia; en este grupo de edad el Lupus Eritematoso tiene un comportamiento diferente que en el adulto; la relación hombre: mujer también se modifica en población pediátrica, se habla de que hasta un 17% de los pacientes son de sexo masculino, con una relación mujer hombre de 5:1 en menores de 12 años y de 7:1 en adolescentes; contra el 13:1 descrito en población adulta (23).

Además de las diferencias en la relación hombre: mujer; se considera que el LES en la población pediátrica tiene un curso más severo con índices de actividad más altos y mayor incidencia de afección renal; en la cohorte del “Cincinnati Children’s Hospital Medical Center” de 67 pacientes pediátricos, predominantemente caucásica, se reporta una incidencia de afección renal del 78% contra un 52% de la cohorte de adultos; además de una mayor incidencia de afección renal también se observó un mayor uso de esteroides en población pediátrica (24).

La población pediátrica con LES requiere mayor uso de terapia de inmunosupresión, presentan una progresión más rápida del daño a órgano blanco y tienen una menor tasa de remisión libre de tratamiento que la población adulta. El daño acumulado, medido mediante instrumentos estandarizados, en los pacientes pediátricos con LES va del 39-65% con afección principalmente al sistema musculoesquelético, sistema nervioso central, ocular o renal; este daño se presenta entre los 2-7 años de seguimiento (25).

En la serie de Ambrose y colaboradores quienes comparan 413 pacientes pediátricos contra 511 adultos, al igual que en otras series, se observa una mayor incidencia de nefritis en la población pediátrica 44% VS 33%; además se observa una mayor incidencia de alteraciones hematológicas con mayor trombocitopenia 21% VS 15% y anemia hemolítica 20% VS 3%; una mayor incidencia de hipocomplementemia C3 62% VS 46% y reporta un riesgo estandarizado de mortalidad de 18 veces comparado con población de la misma edad, concluyendo que la enfermedad en población pediátrica es más agresiva que en la población adulta (23).

Este patrón con incidencias más altas de afección renal, hematológica y alteraciones serológicas, un curso más agresivo y con mayor actividad de la enfermedad y necesidad de un tratamiento inmunosupresor y esteroideo de mayor intensidad e índices de mortalidad más elevados han sido descritos en otras cortes a lo largo del mundo (18, 26-28).

En algunos artículos se refiere un comportamiento diferente entre grupos de edad con un comportamiento más agresivo y mayor mortalidad a edades más tempranas; sin embargo, los datos existentes no permiten delimitar fenotipos clínicos concretos en los diversos grupos de edad (29-30).

La severidad y el impacto de la enfermedad en la vida adulta fue descrito Candell y cols., en una cohorte de 64 pacientes con LES de inicio en la infancia quienes fueron seguidos por aproximadamente 13 años tras cumplir los 18 años, en estos pacientes se observó que el 50% tenían enfermedad activa durante el seguimiento, el 46% tenían algún grado de lesión renal (tasa de filtrado glomerular menor de 50%, proteinuria mayor de 3.5 gr en 24 horas o insuficiencia renal crónica); el 85% logro completar la educación media superior, pero con un menor ingreso económico que la población general y una mayor limitación funcional; en este estudio se reportó que la supervivencia a 15 años del inicio de la enfermedad era del 79% (31).

La supervivencia de la población pediátrica en países de primer mundo es 94-100% a los 5 años y de 81-92% a los 10 años, en países en vías de desarrollo la supervivencia a 5 años se estima del 83-88% y a 10 años de 76-82%; menor a la esperada en población adulta en las mismas condiciones (32).

Como se comentó previamente, la etnia juega un papel importante en la forma de presentación del Lupus; existen pocos estudios que evalúen las diferencias clínicas entre población adulta y pediátrica de poblaciones no anglosajonas con LES.

El estudio LUMINA (Lupus in Minorities Nature versus Nurture) constituye una cohorte prospectiva multicéntrica de pacientes con lupus eritematoso sistémico en los Estados Unidos que incluye grupos multiétnicos (hispanos, afroamericanos y caucásicos) con un seguimiento a 10 años. El corte de edad para ingresar al estudio fue de 16 años. En el 2008 se publicó un sub-análisis de la cohorte dividiendo a los pacientes con LES en aquellos con inicio en la adolescencia (16-18 años) y los de inicio en edad adulta (19 años en adelante); un total de 79 pacientes con un seguimiento de 1 año fueron comparados, (40% de ascendencia hispana); 31 pediátricos y 48 adultos. A lo largo del seguimiento se observa que la población pediátrica mantenía índices de actividad más altos en cualquier punto del seguimiento, tenían mayor prevalencia de manifestaciones renales 80% VS 45%; mayor actividad en sistema nervioso central 38% VS 12% y mayores manifestaciones hematológicas 96% VS 80%; el daño acumulado fue mayor en población pediátrica, con una incidencia de falla renal crónica de 19% en pediátricos VS 2.1% en adultos. La mortalidad fue de 20% en población pediátrica contra 10% de adultos. En el análisis multivariado no se observaron diferencias significativas en el comportamiento entre población adulta y pediátrica por grupos étnicos (33).

Específicamente en población hispana, se cuenta con un sub-análisis de la cohorte GLADEL donde se comparan 230 pacientes pediátricos (55 mexicanos) contra 884 adultos. En este estudio se observó una mayor incidencia de síntomas sistémicos 63% VS 52%, cutáneos 70% VS 59% y hematológicos en la población pediátrica, pero no así de alteraciones renales; además de la diferencia en las manifestaciones clínicas también se observó un mayor puntaje en los índices de actividad y daño al momento del diagnóstico y durante el seguimiento (34).

En esta unidad se cuenta con la descripción de las características clínicas de 63 pacientes con LES, realizada en el año 2008 donde se observó una frecuencia del 80% para la afección hematológica, 86% para la afección renal y 50% de afección cutánea. Estos resultados coinciden con lo descrito en la literatura internacional, pero contrastan de forma significativa con lo reportado en la población latina por el grupo GLADEL, tanto en grupo pediátrico como en el de adultos (35).

## Justificación

El lupus es una enfermedad multisistémica con un amplio abanico de manifestaciones clínicas y de laboratorio. Además de su utilidad para el diagnóstico, las características clínicas y de laboratorio, guardan estrecha relación con el grado de daño, actividad, mortalidad y pronóstico de la enfermedad.

Las características clínicas del lupus están influenciadas por la etnia y la edad, se observa una enfermedad más severa en población hispana y población pediátrica, con un mayor daño a riñón y sistema nervioso central. En la literatura médica, la mayoría de los estudios que comparan las características clínicas y de laboratorio entre pacientes pediátricos y adultos con LES, se han realizado en población anglosajona. El estudio GLADEL es el único estudio en población hispana que compara las características clínicas entre el lupus de inicio en edad pediátrica y en la etapa adulta. En dicho estudio se incluye un pequeño grupo de pacientes pediátricos mexicanos (55 de un total de 230). En el sub-análisis de este estudio se destaca la ausencia de diferencias en la prevalencia de afectación renal entre la población pediátrica y la de adultos (34); lo cual contrasta significativamente con lo reportado en otras cohortes (23-30). Fuera del estudio GLADEL se carecen de estudios longitudinales descriptivos de las características clínicas y de laboratorio al diagnóstico y durante el seguimiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico en población pediátrica mestiza mexicana.

Una descripción del espectro clínico y de laboratorio de la población mexicana con lupus pediátrico puede ayudar a entender mejor el comportamiento de la enfermedad y sentar las bases para estudios orientados a la prevención o reducción del grado de daño y mejorar la respuesta al tratamiento.

## Planteamiento del problema

El LES es una enfermedad rara con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Alrededor del 10-20% debutan en edad pediátrica (3).

El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio, sin embargo, se cuentan con síntomas y síndromes clínicos bien establecidos. Se sabe que el LES es más agresivo en población de etnia latina y en población pediátrica. Los estudios de cohorte donde se describen las características clínicas de la población pediátrica con LES corresponden principalmente a pacientes de origen caucásico (23, 33, 36).

De los datos epidemiológicos disponibles para la población latina se encuentran los realizados por el grupo GLADEL a los En este estudio México colaboró con 248 pacientes adultos, de los cuales 246 (95%) corresponden a mestizos quienes mostraron mayores índices de actividad de la enfermedad, menor edad de debut, alta incidencia de actividad renal y hematológica (17). El grupo GLADEL también cuenta con una fracción de pacientes pediátricos, con un total de 230 pacientes; 55 de ellos mexicanos, donde se observó una mayor incidencia de trombocitopenia, anemia hemolítica, y alteraciones neurológicas al comparar con adultos. Conforme a la información obtenida por el grupo GLADEL da la impresión de que el Lupus es más agresivo en población mestiza y más aún en los pacientes pediátricos mestizos (34).

Además de la falta de información en población pediátrica mestiza es importante señalar que los resultados reportados en población pediátrica por el grupo GLADEL contrastan con los reportados en un estudio realizado en nuestra unidad en pacientes con lupus juvenil de inicio reciente (menos de 1 año), donde se observó una alta incidencia de manifestaciones renales y menor incidencia de alteraciones cutáneas (35).

Por lo tanto, es necesario realizar estudios longitudinales descriptivos de las características clínicas al diagnóstico y durante el seguimiento en un tamaño de muestra mayor de pacientes con LES en población pediátrica mestiza y compararlos con su contraparte adulta.

## Pregunta de investigación

En pacientes con LES pediátrico del hospital de pediatría de centro médico nacional siglo XXI

1. ¿Cuáles serán las características clínicas y de laboratorio al diagnóstico y durante el seguimiento de pacientes pediátricos con LES?
2. ¿Cuál será el tiempo estimado para que se presentan las características clínicas y de laboratorio mencionadas previamente?

## Objetivos

### Objetivo general

Describir las características clínicas y de laboratorio en los pacientes pediátricos con Lupus Eritematosos Sistémico (LES) atendidos en el Servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital de Pediatría.

### Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y de laboratorio en los pacientes pediátricos con LES atendidos en el Servicio de Reumatología Pediátrica al momento del diagnóstico y durante el seguimiento desde su ingreso a la unidad hasta su alta o pérdida del seguimiento.
2. Estimar el tiempo en que se presentan las características clínicas y de laboratorio mencionadas previamente.

### Hipótesis

1. Los pacientes mexicanos con LES de inicio en la infancia tienen una mayor prevalencia de afección renal y hematológica y una menor incidencia de afección cutánea.
2. Los pacientes con LES de inicio en la infancia tienen mayor riesgo de desarrollar afecciones sistémicas en el primer año posterior al diagnóstico.

## Material y métodos

### Diseño del estudio

Cohorte descriptiva retrospectiva

### Lugar del estudio

Hospital de pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI

### Población de estudio

Pacientes menores de 16 años con diagnóstico de LES atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2019.

### Criterios de selección

#### Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de LES antes de los 16 años
- Sexo masculino y femenino.
- Qué cumplan 4 o más criterios de clasificación para LES por ACR 1997 (8).
- Contar con expediente clínico o digital.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes que no cuenten con expediente físico o electrónico disponible.

### Tipo de muestreo

No probabilístico, por conveniencia. Se captarán a todos los pacientes con diagnóstico de LES atendidos en el Departamento de Reumatología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido entre enero de 2006 a diciembre de 2019.

### Tamaño de muestra

Se recuperaron 443 expedientes con el diagnóstico de lupus eritematosos sistémico; la búsqueda se realizó en listas de consulta externa y libreta de pacientes hospitalizados, 223 pacientes pediátricos cumplieron los criterios de inclusión para el estudio.

### Definición operativa de variables

#### Variables de interés

##### *Manifestaciones Mucocutáneas*

Definición conceptual: Afección a nivel de piel y mucosas por actividad de la enfermedad (Anexo 1.1)

Definición operacional: Se considerarán manifestaciones cutáneas a aquellas cuya descripción en el expediente sea compatible con:

- Lupus cutáneo agudo
- Lupus cutáneo subagudo
- Lupus cutáneo crónico
- Ulceras orales o nasales
- Alopecia no cicatricial

Para el análisis descriptivo se analizarán de forma individual incluyendo a todos los pacientes que tengan un seguimiento  $\geq$  a 1 año, para estimar el riesgo absoluto, se agruparán como manifestaciones.

Escala de medición: Dicotómica

Unidad de medición: Presente/ausente

#### *Manifestaciones Constitucionales*

Definición conceptual: Manifestaciones sistémicas atribuibles a la enfermedad que no involucran órganos o sistemas específicos (Anexo 1.2)

Definición operacional: Se considerarán manifestaciones constitucionales

- Fiebre mayor de 38.5 °C

- Pérdida de peso mayor del 10% en 3 meses de forma no intencionada

- Linfadenopatía

Para el análisis descriptivo se analizarán de forma individual incluyendo a todos los pacientes que tengan un seguimiento  $\geq$  a 1 año, para estimar el riesgo absoluto, se agruparán como manifestaciones. Escala de medición: Dicotómica

Unidad de medición: Presente/ausente

#### *Manifestaciones Neuropsiquiátricas*

Definición conceptual: Afección de sistema nervioso central o periférico por causa de la enfermedad, el espectro clínico puede ir desde alteraciones conductuales hasta movimientos estereotipados y crisis convulsivas (Anexo 1.3)

Definición operacional: Se considerarán manifestaciones neurológicas aquellas que cumplan con la definición operacional para los 19 síndromes neuropsiquiátricos (Anexo 2.11) de ACR 1999.

Para el análisis descriptivo se analizarán de forma individual incluyendo a todos los pacientes que tengan un seguimiento  $\geq$  a 1 año, para estimar el riesgo absoluto, se agruparán como manifestaciones. Escala de medición: Dicotómica

Unidad de medición: Presente/ausente

#### *Manifestaciones Hematológicas*

Definición conceptual: De forma general es la presencia de anemia, trombocitopenia o leucopenia asociada a actividad de la enfermedad (Anexo 1.4)

Definición operacional: Se considerarán manifestaciones hematológicas las siguientes.

- Leucopenia conteo menor de 4000 células por  $\text{mm}^3$  en al menos una determinación, y no debe estar relacionada a toxicidad medicamentosa o proceso infeccioso activo.

- Neutropenia conteo menor de 1000 células por  $\text{mm}^3$  en al menos una determinación, y no debe estar relacionada a toxicidad medicamentosa o proceso infeccioso activo.

- Linfopenia conteo menor de 1500 células por  $\text{mm}^3$  en al menos dos determinaciones, y no debe estar relacionada a toxicidad medicamentosa o proceso infeccioso activo.

- Trombocitopenia conteo plaquetario menor de 100.000 plaquetas por  $\text{mm}^3$  en ausencia de toxicidad medicamentosa o proceso infeccioso activo

- Anemia concentración de hemoglobina menor a 2 desviaciones estándar para la edad; se dividirá en dos grupos

  - Anemia hemolítica conforme a la definición de ACR para anemia hemolítica

  - Anemia no hemolítica

- Trombosis evidencia de trombosis durante el periodo de seguimiento

Para el análisis descriptivo se analizarán de forma individual incluyendo a todos los pacientes que tengan un seguimiento  $\geq$  a 1 año, para estimar el riesgo absoluto, se agruparán como manifestaciones.

Escala de medición: Dicotómica  
Unidad de medición: Presente/ausente

#### *Manifestaciones Gastrointestinales*

Definición conceptual: son relativamente comunes y variadas, van desde ERGE y dispepsia hasta sangrado intestinal; sin embargo, aquellas que son causa directa de la enfermedad son raras y se relacionan principalmente a vasculitis. (Anexo 1.5)

Definición operacional: Se considerarán manifestaciones gastrointestinales aquellas que cuentan con una descripción clínica establecida para LES:

- Enteritis lúpica
- Pancreatitis lúpica
- Elevación idiopática de enzimas hepáticas (descartando toxicidad medicamentosa y procesos infecciosos)
- Hepatomegalia por clínica y/o estudios de imagen

Para el análisis descriptivo se analizarán de forma individual incluyendo a todos los pacientes que tengan un seguimiento  $\geq$  a 1 año, para estimar el riesgo absoluto, se agruparán como manifestaciones. Escala de medición: Dicotómica

Unidad de medición: Presente/ausente

#### *Manifestaciones Renales*

Definición conceptual: constituye una de las manifestaciones más común y grave en población pediátrica con LES (Anexo 1.6)

Definición operacional: Se considerarán como manifestaciones renales

- Proteinuria persistente mayor a 0,5 g/día o mayor de 3+ si no se ha cuantificado.
- Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina granulares, tubulares o mixtos.
- Insuficiencia renal crónica terminal; depuración de creatinina menor de 30ml/min/mt<sup>2</sup> por más de 3 meses

Para el análisis descriptivo se analizarán de forma individual incluyendo a todos los pacientes que tengan un seguimiento  $\geq$  a 1 año, para estimar el riesgo absoluto, se agruparán como manifestaciones. Escala de medición: Dicotómica

Unidad de medición: Presente/ausente

Biopsia renal: Realizada o no realizada

Si se cuenta con biopsia renal se clasificará conforme a nomenclatura de ISN/RPS

Escala de medición: Categórica

Unidad de medición: I-VI

#### *Manifestaciones Cardíacas*

Definición conceptual: Afección poco común en población pediátrica, la forma más común de afección es la presencia de derrame pericárdico (Anexo 1.7)

Definición operacional: Se considerarán como manifestaciones cardíacas

- Pericarditis/derrame pericárdico establecido por ecocardiograma
- Miocarditis con cuadro clínico compatible y estudio gamma grama, resonancia magnética o ecocardiograma compatible.

Para el análisis descriptivo se analizarán de forma individual incluyendo a todos los pacientes que tengan un seguimiento  $\geq$  a 1 año, para estimar el riesgo absoluto, se agruparán como manifestaciones.

Escala de medición: Dicotómica

Unidad de medición: Presente/ausente

### *Manifestaciones Pulmonares*

Definición conceptual: La afección pulmonar es poco común, puede afectar pleura y parénquima (Anexo 1.8)

Definición operacional: Se considerarán como manifestaciones pulmonares

- Pleuritis/derrame pleural confirmado por estudios de imagen y cuadro clínico compatible.
- Neumonitis lúpica presencia de fiebre, tos, disnea, dolor pleurítico, disnea e hipoxia de instauración súbita, radiografía con infiltrados micro nodulares en ausencia de proceso infeccioso con o sin hemorragia pulmonar.
- Enfermedad intersticial crónica corroborada por tomografía
- Hipertensión pulmonar establecida por ecocardiograma

Para el análisis descriptivo se analizarán de forma individual incluyendo a todos los pacientes que tengan un seguimiento  $\geq$  a 1 año, para estimar el riesgo absoluto, se agruparán como manifestaciones.

Escala de medición: Dicotómica

Unidad de medición: Presente/ausente

### *Manifestaciones Musculoesqueléticas*

Definición conceptual: Constituye de las manifestaciones más comúnmente descritas en Lupus incluye la afección articular y muscular (Anexo 1.9)

Definición operacional: Se considerarán manifestaciones musculoesqueléticas

- Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
- Mialgia/miositis por biopsia o clínica y elevación de enzimas hepáticas
- Necrosis avascular del fémur con imagen radiológica compatible

Para el análisis descriptivo se analizarán de forma individual incluyendo a todos los pacientes que tengan un seguimiento  $\geq$  a 1 año, para estimar el riesgo absoluto, se agruparán como manifestaciones.

Escala de medición: Dicotómica

Unidad de medición: Presente/ausente

### *Manifestaciones Oculares*

Definición conceptual: Son una manifestación poco común y con un amplio espectro clínico, es necesario el apoyo de oftalmología para un diagnóstico de certeza (Anexo 1.10)

Definición operacional: Se considerarán como manifestaciones oculares la presencia de epiescleritis, síndrome SICCA, retinopatía lúpica o neuro-mielitis óptica si el diagnóstico fue establecido por oftalmólogo y se han descartado otras causas.

Para el análisis descriptivo se analizarán de forma individual incluyendo a todos los pacientes que tengan un seguimiento  $\geq$  a 1 año, para estimar el riesgo absoluto, se agruparán como manifestaciones. Escala de medición: Dicotómica

Unidad de medición: Presente/ausente

### *Manifestaciones inmunológicas*

Definición conceptual: Son alteraciones en proteínas del complemento o la presencia de anticuerpos o subrogados de los mismos (Coombs) (Anexo 1.11)

Definición operacional: Se considerarán como manifestaciones inmunológicas la presencia de:

- Hipocomplementemia, considerada como niveles de complemento menores a los establecidos por el laboratorio de referencia
- Coombs directo positivo
- Anticuerpos antinucleares positivos

- Anticuerpos anti-DNA de doble cadena positivos
- Anticuerpos anti-Ro positivos
- Anticuerpos anti-La positivos
- Anticuerpos anti-RNP positivos
- Anticoagulante lúpico positivo
- Anticuerpos anticardiolipinas IgG
- Anticuerpos anticardiolipinas IgM
- Anticuerpos anti-Beta 2 Glicoproteínas IgG
- Anticuerpos anti-Beta 2 Glicoproteínas IgM

Escala de medición: Dicotómica

Unidad de medición: positivo/ negativo; en caso de no haberse realizado el estudio se reportará como no realizado

## Variables demográficas

### *Edad*

Definición conceptual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta el momento del evento de interés.

Definición operacional: Número de años cumplidos por el individuo desde el nacimiento hasta al momento del diagnóstico según lo referido en el expediente.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medición: Años.

### *Sexo*

Definición conceptual: conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.

Definición operacional: Sexo asignado en el expediente

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medición: Masculino/Femenino.

### *Clasificable como Lupus Eritematoso Sistémico por ACR 1997*

Definición conceptual: Cumple con 4 criterios de clasificación por ACR al diagnóstico

Definición operacional: Se considerará como criterio aquella manifestación o manifestaciones que cumplan con definición operacional de la ACR (Anexo2.11)

Escala de medición: Dicotómica

Unidad de medición: Presente/ausente

### *Fecha en la que se estableció el diagnóstico*

Definición conceptual: Indicación del tiempo en que se hace y ocurre un evento.

Definición operacional: fecha en la cual se establece el diagnóstico de LES.

Escala de medición: categórica

Unidad de medición: día/mes/año

### *Tiempo de evolución en el que se presentó la manifestación*

Definición conceptual: Tiempo que transcurre desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad hasta que se presenta el evento de estudio.

Definición operacional: Tiempo en meses que transcurre de la fecha del diagnóstico hasta presentar alguna de las manifestaciones clínicas de los anexos 1.1 a 1.11

Escala de medición: categórica

Unidad de medición: meses

#### *Tratamiento a lo largo del seguimiento*

Definición conceptual: El esquema de tratamiento casi siempre incluye el uso de esteroides sistémicos como terapia de inducción y mantenimiento con inmunosupresores e inmunomoduladores que permiten una disminución paulatina de los esteroides. El manejo de las manifestaciones no renales incluye el uso de inmunosupresores orales antimaláricos, azatioprina o mofetilmicofenolato. Cuando existe refractariedad al tratamiento inicial se recurre al uso de medicamentos biológicos o inmunosupresión endovenosa. En el caso de afección renal las opciones recomendadas son mofetilmicofenolato, ciclofosfamida endovenosa y terapia biológica anti-CD20

Definición operacional: Medicamentos utilizados a lo largo del seguimiento del paciente

Escala de medición: Nominal

Unidad de medición: Tipo de tratamiento

#### *Fecha de pérdida del seguimiento (si ocurre)*

Definición conceptual: Indicación del tiempo en que se hace y ocurre un evento.

Definición operacional: fecha en la cual se perdió seguimiento del paciente.

Escala de medición: categórica

Unidad de medición: día/mes/año

#### *Fecha de fallecimiento (si ocurre)*

Definición conceptual: Indicación del tiempo en que se hace y ocurre un evento.

Definición operacional: fecha en la cual fallece el paciente.

Escala de medición: categórica

Unidad de medición: día/mes/año

#### *Causa atribuible de muerte*

Definición conceptual: Motivo del deceso del paciente

Definición operacional: Diagnóstico principal reportado en nota de defunción.

Escala de medición: categórica

Unidad de medición: causa atribuible de la muerte

#### *Fecha de insuficiencia renal crónica terminal (si ocurre)*

Definición conceptual: Indicación del tiempo en que se hace y ocurre un evento.

Definición operacional: fecha en la cual se establece diagnóstico de insuficiencia renal crónica terminal.

Escala de medición: categórica

Unidad de medición: día/mes/año

## Descripción del estudio

### Procedimiento

1. Se realizó una revisión de los registros de consulta externa y archivo de expedientes de los pacientes con diagnóstico de LES en el periodo comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2019.
2. Se revisaron expedientes clínicos y se verificó que cumplieran con los criterios de inclusión del estudio.
3. Un total de 223 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión formando nuestra cohorte de estudio.
4. Para la formación de la cohorte se tomaron como fecha de ingreso la fecha en la que establece el diagnóstico del paciente y se recabaron las variables clínicas y de laboratorio a lo largo del seguimiento.
5. Mediante un instrumento de recolección de datos se recabaron los siguientes datos:
  - Ficha de identificación
  - Edad
  - Sexo
  - Fecha en la que se estableció el diagnóstico
  - Fecha en la que se presentaron alguna de las siguientes manifestaciones
    - a) Manifestaciones Mucocutáneas
    - b) Manifestaciones Constitucionales
    - c) Manifestaciones Neuropsiquiátricas
    - d) Manifestaciones Hematológicas
    - e) Manifestaciones Renales
    - f) Manifestaciones Gastrointestinales
    - g) Manifestaciones Cardiacas
    - h) Manifestaciones Pulmonares
    - i) Manifestaciones Musculoqueléticas
    - j) Manifestaciones Oculares
    - k) Manifestaciones inmunológicas
  - Fecha de pérdida del seguimiento
  - Fecha de fallecimiento
  - Fecha de insuficiencia renal crónica.
6. Para evitar sesgos en la selección de datos: Se consideraron solo las manifestaciones que fueran descritas conforme a la definición operacional y que se plasmara en el expediente que no podría haber sido generada por una causa no relacionada a la patología de base (tratamiento, infecciones, neoplasias, etc.).
7. Una vez obtenidos los datos descriptivos se agruparon en porcentajes y medinas de presentación con rangos Inter cuartiles 25-75 posterior a obtener los datos descriptivos se realizaron curvas de sobrevivida.
8. Los pacientes que ingresaron a la cohorte contribuyeron a las curvas de sobrevivida hasta que ocurrió alguna de las siguientes condiciones:
  - Aparición de manifestación clínica o alteración de laboratorio.
  - Perdida del seguimiento.
  - Fallecimiento.
  - Alta por mayoría de edad.

Un mismo paciente puede contribuir a diversas manifestaciones clínicas.

## Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el software SPSS v20. El valor  $P < 0.05$  se considerará significativo.

### Descriptivo

- Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes.
- De las variables cuantitativas se presentan con mediana y rango Inter cuartil.

### Inferencial o Bivariado

Se estimó riesgo absoluto para las diferentes manifestaciones y se expresó en número de casos por pacientes/año. Se realizaron curvas de supervivencia libre de enfermedad, agrupadas por tipo de manifestación.

## Aspectos Éticos

### Aspectos éticos

Para este proyecto se ha considerado las pautas de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, en Fortaleza, Brasil de octubre 2013 (37); así como también la Ley General de Salud en el Título III, Capítulo III artículo 41bis, fracción II y el Título Quinto, Capítulo único, Artículo 100 y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título II, Capítulo I, Artículos 13, 14, 16 y 17. (38, 39).

### Riesgo de la investigación

Se considera como una investigación sin riesgo conforme al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud (1983) (39) en su artículo 17.1 y en el Decreto por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (2014) (38). Esto debido a que se trata de un estudio retrospectivo, es una investigación sin riesgo. Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

### Confidencialidad y privacidad

Los investigadores nos comprometemos a guardar confidencialidad y privacidad mediante las siguientes acciones

1. Los datos que pudieran ser utilizados para identificar al paciente (Nombre, Número de seguridad social, teléfono y dirección) no serán registrados en el instrumento de recolección de información y la identificación del paciente será sustituido por un número de folio, con una numeración consecutiva iniciando con el expediente más antiguo al más reciente, el cual será usado como número de identificación en las bases de datos.
2. La información recolectada será vaciada en una base de datos donde se utilizará el número de folio, esta base contendrá información como edad al diagnóstico, años de seguimiento e información clínica y de laboratorio, la cual será codificada con un sistema numérico que se ajustará según la característica de la variable y será codificado desde la hoja de recolección.
3. Solamente el Dr. Vicente Baca Ruiz y el Dr. Victor Manuel Menchaca Tapia tendrán acceso a las hojas de recolección de datos y la base de datos.

4. La información recopilada permanecerá en poder del Dr. Vicente Baca Ruiz en el dispositivo electrónico con el ID 1F6A70A4-C65C-4323-BB57-F5E750CAC7EF durante 5 años y posteriormente será eliminada.
5. Al ser un estudio retrospectivo no requiere uso de una carta de consentimiento informado, sin embargo, como se comenta en los puntos previos los investigadores nos comprometemos a mantener la confidencialidad de los datos de los pacientes durante el proceso de investigación y hasta 5 años después, de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas.

## Resultados

Se revisaron un total de 443 expedientes reportados con el diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico (LES), de los cuales 223 cumplieron los criterios de inclusión para el estudio. De los 223 pacientes 199 (89%) tenían un seguimiento mayor a un año. Ilustración 1.

De los 223 pacientes, la mayoría fueron mujeres, con una media de edad de 11.7 años al diagnóstico, el 34% de los pacientes continuaban en seguimiento dentro de la unidad en diciembre del 2019; de los pacientes que perdieron seguimiento, el 74% fue por mayoría de edad. La media de seguimiento fue de 43.3 meses +/- 33.3 meses. Tabla 1

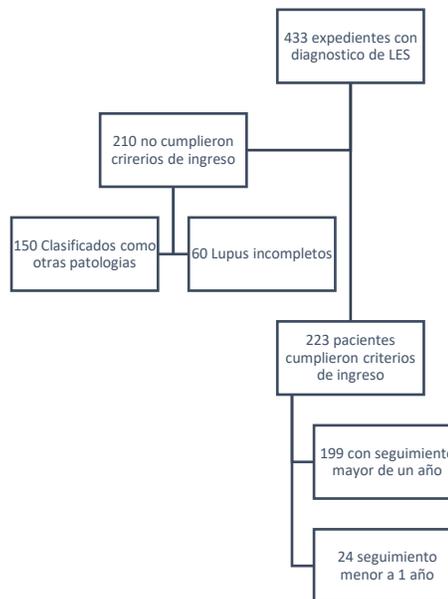


Ilustración 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes.

Tabla 1. Características Demográficas

Edad al diagnóstico	11.7 ±2.6
Sexo femenino	187 (83)
Media de seguimiento en meses DE	43.3 ± 33.3
Pacientes activos al final del estudio	77 (34)
Causas de pérdida del seguimiento	146 (66)
Alta por mayoría de edad	109 (74)
Se desconoce	30 (21)
Defunción	8 (5)

Media ± Desviación estándar ó n (%)

Con respecto a los criterios de ACR cumplidos al momento del diagnóstico, el 100% de los pacientes tenían Anticuerpos antinucleares positivos, la afección clínica más frecuente fue la hematológica en el 73% de los pacientes, seguida de la artritis en el 60%, la afección renal se presentó en el 57% de los pacientes al momento del diagnóstico. Tabla 2.

Tabla 2. Criterios del ACR al momento del diagnóstico

	n=223	%
Rash malar	49	22
Rash discoide	28	12.6
Fotosensibilidad	27	12
Úlceras orales	31	13.9
Artritis	133	60
Serositis	42	19
Afectación renal	126	57
Afectación neurológica	20	9
Afectación hematológica	162	73
Alteración inmunológica	210	94
Anticuerpos antinucleares	223	100

### Características clínicas al momento del diagnóstico.

El 49% de los pacientes presentaron manifestaciones constitucionales. Las manifestaciones cutáneas se presentaron en el 67%. De las manifestaciones cutáneas clásicas de lupus, la más común fue la presencia de alopecia no cicatrizal, presentándose en el 35% de los pacientes con afección cutánea. De las manifestaciones no clásicas la más común fueron las lesiones por vasculitis en el 22% de los pacientes. Las manifestaciones neurológicas se presentaron en el 14%. La afección hematológica se presentó en el 78%; de las manifestaciones hematológicas la manifestación más común fue la linfopenia, presente en el 57% de los pacientes, seguido de la leucopenia en el 48%. Las manifestaciones gastrointestinales, se presentaron en el 20%; la elevación idiopática de enzimas hepáticas fue la manifestación más frecuente de las gastrointestinales. Las manifestaciones cardíacas se reportaron en el 13%, mientras que las pulmonares se detectaron en el 15%, siendo la más común la pleuritis en el 11%. La afección renal se presentó en el 54% de los pacientes al momento del diagnóstico. Las manifestaciones musculoesqueléticas se presentaron en el 66% de los pacientes. La afección ocular solo se observó en 2 pacientes. Las tablas con los porcentajes específicos se pueden consultar en el anexo 4 en el apartado características clínicas al momento del diagnóstico, segregadas conforme a sistema afectado.

### Frecuencia al año y durante el seguimiento.

Con respecto a las manifestaciones cutáneas, presentaron una incidencia total del 75%. El 60% de la población presentó afección cutánea en el primer año de seguimiento. El 56% de los niños presentaron más de una manifestación cutánea a lo largo del seguimiento. Las medianas de presentación de las manifestaciones cutáneas que no se presentaron al momento del diagnóstico se encontraban entre 8 y 48 meses. Las manifestaciones neurológicas se presentaron en el 22% en el primer año de seguimiento y en total el 25% de los pacientes presentaron alguna manifestación neurológica en algún punto del seguimiento. De las manifestaciones neurológicas la más común fue crisis convulsivas presentándose en el 13% de los pacientes en algún momento, el 63% de los eventos se presentaron en el primer año de diagnóstico. Las manifestaciones renales se presentaron en el primer año en el 62% y se observó que el 67% de los pacientes tenían compromiso renal en algún punto del seguimiento, el 89% de los pacientes lo presentó al primer año del diagnóstico. Las manifestaciones oculares se presentaron en 5% de los pacientes a lo largo del seguimiento, la queratoconjuntivitis SICCA fue el diagnóstico más común, presente en el 4% de los pacientes con LES; todos la desarrollaron después del diagnóstico de LES con una mediana de presentación de 16 meses con un rango Inter cuartil de 4.5-21 meses. En el anexo 5 se pueden observar las frecuencias de manifestaciones por sistema afectado al diagnóstico, al año y el total. Se observó que la mayoría de los pacientes presentaron más de una manifestación clínica por sistema afectado, en la tabla 3 se muestra el porcentaje de pacientes que presentaron dos o más manifestaciones de un mismo grupo en el seguimiento.

El 60% de los pacientes contaban con una biopsia renal, en el 74% (n=67) correspondía a una clase IV. (tabla 5)

Tabla 4. Pacientes con más de una manifestación al momento del diagnóstico.

Manifestación	≥ 1 manifestación	1 manifestación	Promedio por paciente
Manifestaciones constitucionales n= 101	54 (53)	47 (46)	1.6
Manifestaciones mucocutáneas n=125	61 (49)	64 (51)	1.7
Manifestaciones neurológicas n= 33	21 (64)	12 (36)	1.4
Manifestaciones hematológicas n= 143	125 (87)	27 (18)	2.4
Manifestaciones gastrointestinales n= 39	31 (79)	8 (21)	1.3
Manifestaciones cardíacas n=38	25 (65)	13 (35)	1.1
Manifestaciones pulmonares n= 35	4 (12)	31 (88)	1.1
Manifestaciones renales n= 119	66 (36)	53 (44)	1.6
Manifestaciones musculoesqueléticas n= 148	20 (14)	128 (86)	1.1
Manifestaciones oculares n= 2	0	2 (100)	1

Tabla 5 pacientes con biopsia renal.

Reporte histopatológico	Número de pacientes
I	0
II	12 (13)
III	9 (10)
III+IV	1 (1)
IV	67 (74)
V	2 (2)
VI	0
Total	91 (60)

## Alteraciones inmunológicas

Con respecto al perfil inmunológico, el 100% de los pacientes tenían ANA positivos al momento del diagnóstico. A lo largo del seguimiento se midió niveles de complemento en 100% de los pacientes, con reporte de hipocomplementemia en el 90% de ellos, se midieron anticuerpos anti-DNAc en el 99% de la población, reportándose positivos en 88% de los pacientes. El resto de los anticuerpos se observan en la tabla 6.

Tabla 6. Alteraciones inmunológicas

	Pacientes en los que se determino	Rango alterado	Tomado al diagnóstico	Positivos al diagnóstico*
Anticuerpos antinucleares $\geq$ 1:80	223 (100)	223 (100)	223 (100)	217 (97)
Hipocomplementemia	223 (100)	200 (90)	210 (94)	188 (90)
Anticuerpos anti-DNA de doble cadena	221 (99)	194 (88)	208 (93)	181 (87)
Anticuerpos anti-SM	200 (90)	83 (42)	189 (85)	72 (38)
Anticuerpos anti-La	199 (89)	15 (8)	194(87)	13 (7)
Anticuerpos anti-Ro	198 (89)	59 (30)	182 (82)	43 (24)
Anticoagulante lúpico	197 (88)	84 (43)	167 (75)	60 (36)
Anticuerpos anti-RNP	190 (85)	35 (18)	179 (80)	24 (13)
Anticuerpos anticardiolipinas IgG	173 (78)	45 (26)	160 (72)	30 (19)
Anticuerpos anticardiolipinas IgM	173 (78)	53 (31)	158 (71)	37 (23)
Coombs directo	109 (49)	32 (29)	104 (47)	27 (26)
Anticuerpos anti-Beta 2 Glicoproteinas IgG	86 (39)	9 (10)	85 (38)	8 (9)
Anticuerpos anti-Beta 2 Glicoproteinas IgM	86 (39)	14 (26)	81 (36)	10 (12)

\*n (%)

### Tiempo de presentación de las manifestaciones.

Al agrupar la frecuencia acumulada de las manifestaciones y contabilizar el total de manifestaciones por pacientes, se observa que se presentaron un total de 2909 manifestaciones, el 35% de ellas corresponden a las inmunológicas, seguida de las hematológicas que corresponden al 17%, las manifestaciones renales (Insuficiencia renal, proteinuria o sedimento activo) corresponden al 16% del total de las manifestaciones (tabla 8).

La presentación mediana de presentación de las manifestaciones clínicas que se desarrollaron posterior al diagnóstico varió conforme al grupo de manifestaciones, en algunas manifestaciones como las gastrointestinales la mediana de presentación fue más tardía, presentándose alrededor de los 24 meses del diagnóstico con un rango Inter cuartil de entre 11-46 meses, mientras las manifestaciones pulmonares se presentaban en los primeros 10 meses de la enfermedad. En la Tabla 8 podemos observar la mediana de presentación, los rangos intercuartiles y la densidad de incidencia de las manifestaciones que se presentaron posterior al diagnóstico de LES. En el anexo 6 se presentan curvas de sobrevida libre de enfermedad.

Tabla 7. Total, de manifestaciones clínicas presentes posterior al diagnóstico y su mediana de presentación.

	Total, de pacientes	Total, de manifestacion es (n=2909)	Manifestacion es presentes posterior al diagnostico	Mediana de presentación posterior al diagnostico
Inmunológicas	223 (100)	1046	-	-
Manifestaciones hematológicas	202 (90)	512	99	14 [2-23]
Manifestaciones mucocutáneas	167 (72)	345	84	18 [5-38]
Manifestaciones renales	151 (67)	341	46	13 [2-28]
Manifestaciones constitucionales	110 (49)	182	10	13 [2-23]
Manifestaciones musculoesqueléticas	160 (72)	182	13	17 [8-33]
Manifestaciones neurológicas	58 (25)	94	39	22 [3-37]
Manifestaciones gastrointestinales	57 (25)	85	25	24 [11-46]
Manifestaciones pulmonares	43 (43)	50	8	10 [6-20]
Manifestaciones cardiacas	39 (17)	46	11	23 [7-47]
Manifestaciones oculares	13 (5)	26	11	16 [4-22]

## Discusión

### Hallazgos principales

La edad de presentación de nuestros pacientes es alrededor de los 11 años; las manifestaciones más comunes son las articulares, renales, hematológicas e inmunológicas. Cincuenta y cuatro por ciento tenían afección renal al momento del diagnóstico, esta frecuencia se incrementó hasta 67% en el seguimiento. Llama la atención que la neutropenia se observó en el 22% de los pacientes al momento del diagnóstico.

En nuestro conocimiento, esta es la cohorte más grande de lupus pediátrico de población mexicana. Nuestros datos muestran que los pacientes con Lupus Eritematosos Sistémico del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI son predominantemente mujeres, con una edad de presentación alrededor de los 11 años; la mediana de seguimiento de los pacientes fue de 3 años y medio; más del 80% se egresaron de esta unidad a los 17 años o continúan seguimiento en nuestro servicio. Nuestra edad de presentación es similar a la que se reporta en la literatura clásica, entre 11-12 años (20); al comparar con otras poblaciones se observó una edad menor en el diagnóstico, 11.7 años; Silverman y colaboradores cuentan con un estudio multicéntrico y multiétnico de lupus en población pediátrica donde se reportaron que la edad de inicio en población caucásica fue de 14.6 años, en pacientes de ascendencia africana fue a los 12.6 años y pacientes de ascendencia asiática fue de 13.2 años (40). En comparación con otros estudios realizados en Latino América, la edad de inicio del LES de nuestra cohorte es mucho menor a la reportada por la cohorte pediátrica del estudio GLADEL, ellos reportaron una edad de inicio de 16.4 años; nosotros encontramos una edad de inicio de 11.7. Esto posiblemente es un sesgo en la selección del grupo de pacientes de la cohorte GLADEL ya que sus rangos Inter cuartiles se reportan entre 13.2-17.8 años; mientras que los de nuestra población cuenta con rangos Inter cuartiles de 10-14 con una población que abarca desde los 2 hasta los 16 años; de hecho, el 66% de nuestra población tenía 12 años o menos.

Al comparar con otras cohortes mexicanas, la cohorte de 150 pacientes del Hospital Infantil de México reporta una edad de inicio de LES similar a la nuestra con 11.3 años +/- 3.1 (2-17 años) (36); mientras que la edad reportada por un estudio del Hospital Universitario de Sonora es de 13.6 años con pacientes desde los 6 a los 19 años (41).

Las manifestaciones más comunes al diagnóstico fueron las articulares, renales, hematológicas e inmunológicas.

Casi la mitad de nuestros pacientes presentaron manifestaciones constitucionales al momento del diagnóstico; en la literatura se reporta que para estas manifestaciones existen rangos de incidencia muy amplios tanto al diagnóstico como para el seguimiento (28); en las series pediátricas clásicas no contemplan este grupo de manifestaciones dentro de su descripción (19-21); en series más recientes, Aggarwal y colaboradores reportaron adenopatías presentes en el 10% de sus pacientes y esplenomegalia en el 12% al momento del diagnóstico, sin eventos durante el seguimiento. En nuestra población observamos frecuencias similares con adenopatías en el 13% de nuestros niños (incluyendo adenopatías y esplenomegalia), de igual manera sin eventos posteriores al diagnóstico. En la misma de Aggarwal la fiebre fue la manifestación clínica más común, reportándose en el 81% de los pacientes al diagnóstico y en el 87.5% de los pacientes en la frecuencia acumulada (42), mientras que en nuestros niños se presentó en el 39% de los niños al momento del diagnóstico y en un 43% de los pacientes durante el seguimiento.

En nuestra búsqueda, sólo se consideraron aquellos pacientes cuya fiebre fuera atribuible al LES; nuestros pacientes la presentaron en un porcentaje similar al reportado por el grupo de EULAR/ACR en la definición de los nuevos criterios de clasificación de LES 2019 donde se observó que la fiebre

de origen desconocido (atribuible a LES) se presentó en el 34% de los pacientes como parte del espectro clínico al momento del diagnóstico (43).

En nuestra población se detectó una baja frecuencia de manifestaciones cutáneas "específicas"; la alta incidencia de manifestaciones cutáneas al diagnóstico está incrementada por la presencia de manifestaciones no específicas como alopecia no cicatrizal, lesiones por vasculitis y fenómeno de Raynaud. Wannukul y colaboradores publicaron en 1998 una serie de 57 niños asiáticos con LES dedicada a manifestaciones cutáneas; en su serie reporta que las alteraciones cutáneas fueron encontradas en el 77% de los pacientes y fue la segunda manifestación más común por debajo de las renales (44). En nuestra población se observaron manifestaciones cutáneas en el 67% de los pacientes al momento del diagnóstico, con una incidencia al año del diagnóstico del 75%; siendo el segundo grupo más frecuente de manifestaciones clínicas.

Al igual que nosotros Wannakul y colaboradores subdividieron las características dermatológicas en hallazgos específicos y no específicos de LES; de las lesiones específicas de LES en nuestra población la más común fue el lupus cutáneo agudo, al igual que lo reportado por Wannakul; sin embargo, en nuestros pacientes solo lo observamos en el 26% de nuestros pacientes al diagnóstico, mientras ellos reportaron lupus cutáneo agudo (Rash malar) en el 74% de los pacientes; en la serie de Bader de 155 niños pediátricos con LES reportan lupus cutáneo agudo en el 39% de sus pacientes.

Con respecto a las manifestaciones cutáneas no específicas de LES Wannakul reporta reportó vasculitis en el 42%; (24 pacientes corroborados por biopsia); mientras Bader reportó vasculitis en el 27% de sus pacientes; siendo la lesión no específica más común, en el caso de nuestros pacientes la vasculitis fue la segunda manifestación no cutánea más común. (45)

Al comparar contra la serie de 150 pacientes pediátricos con LES del Hospital Infantil de México, se observan frecuencias similares de lesiones cutáneas clásicas de LES; se reporta eritema malar en el 17% en el Hospital Infantil de México VS el 26% de nuestros niños, reportaron además una frecuencia de lupus discoide en el 6% de sus niños contra 9% de nuestra población, mientras las no características se reporta eritema fotosensible en el 58% de su población contra el 13% de nuestra población, la alopecia cicatrizal se reporta en el 1.3% de sus pacientes (36) en nuestra población la encontramos en el 25%. La diferencia entre las frecuencias de fotosensibilidad y alopecia pueden deberse a la subjetividad en la interpretación de los hallazgos clínicos.

Las manifestaciones neurológicas se reportaron en el 14% de nuestros pacientes y al 22% en la incidencia acumulada; el espectro clínico reportado en la literatura para este grupo de manifestaciones es muy amplio va desde el 6.4% hasta el 93% (46); esto va a depender del tipo de definición operacional utilizada y de si existe o no una búsqueda intencionada de las alteraciones. La mayor parte de los estudios clásicos, utilizaban definiciones propias para establecer el diagnóstico de manifestación neurológica en población con lupus pediátrico; en el estudio de Steilnlin de 1995, con el objetivo de establecer la etiología se realizaban estudios de perfusión, espectrofotometría de sistema nervioso central y determinación de proteínas en el líquido cefalorraquídeo Steilnlin concluye que la manifestación neurológica más prevalente fue la psicosis, seguido de las crisis convulsivas (47). En los estudios de cohorte pediátricas más recientes, las manifestaciones neurológicas son agrupadas conforme a las que se proponen en los criterios de clasificación de ACR y SLICC (4,36,48). En nuestros niños la manifestación más común fue las crisis convulsivas seguido de la cefalea; además, al utilizar el sistema de clasificación de la Academia Americana de Reumatología para las manifestaciones neuropsiquiátricas de lupus eritematoso sistémico (49) también logramos identificar manifestaciones poco comunes y menores del 5% tales como corea, mielopatía, neuropatías craneanas y meningitis asépticas; contrastante a los estudios clásicos, la psicosis solo se identificó en el 4% de nuestros pacientes (47).

Otro estudio donde realizaron la búsqueda intencionada de manifestaciones neurológicas mediante las definiciones de lupus neuropsiquiátrico de la ACR es la cohorte de Amin Khajezadeh, de origen

iraní con 146 pacientes, de los cuales identificaron manifestaciones neuropsiquiátricas en el 31% de los pacientes en el primer año de seguimiento (50), un poco más alto que nuestra población; que fue del 22%. En este mismo estudio de Khajezadeh la manifestación neurológica más común fue la cefalea en el 13%, seguida de las crisis convulsivas en el 9.5% y posteriormente la corea en el 3.4%; en nuestros pacientes la manifestación más común fue crisis convulsivas en el 10%, la cefalea en 7% y la corea en el 2%.

Las alteraciones hematológicas en nuestra población se detectaron en el 78% de nuestros pacientes al momento del diagnóstico; similar a lo que se ha reportado en otras series que se reportan alrededor de  $\frac{3}{4}$  de los pacientes con Lupus (41, 45) y dentro de los rangos reportados en los libros de Reumatología Pediátrica (19-21, 51); en publicaciones más recientes del fenotipo hematológico en lupus, Bader en 2004 (45) reporta leucopenia en el 35% de sus pacientes VS el 48% encontrado en nuestra población; en el Hospital Infantil de México reporto leucopenia (36) en el 36% de sus pacientes. La linfopenia se reportó en el 57% de nuestros pacientes, en la serie del Hospital Infantil de México se reporta en el 47% y Bader lo reporta en el 24%; la trombocitopenia se identificó en el 18% de nuestros pacientes; Bader la reporta en el 28%; es importante destacar que el punto de cohorte de trombocitopenia en la serie de Bader fue de 150.000 y en la nuestra fue de 100.000; sin embargo, el hospital infantil de México reporto trombocitopenia en el 22% de sus pacientes con un punto de cohorte igual al nuestro; la anemia hemolítica se reportó en el 26% de los pacientes del Hospital Infantil de México, mientras que nosotros solo la encontramos en el 6% de los pacientes. En población pediátrica existen pocos datos sobre la frecuencia de neutropenia como parte del espectro hematológico de la enfermedad, Bader reporta una frecuencia de 12% en su población (45), en nuestros pacientes encontramos una frecuencia del 22%, esta es similar a la reportada en un metaanálisis de manifestaciones hematológicas en población adulta con lupus eritematoso sistémico; donde se reporta una incidencia de 25.4% (solamente 3 estudios reportaban la incidencia de neutropenia), sin embargo; hay que destacar el hecho de que el número de pacientes con conteo de neutrófilos menor a 1000 fue del 4% (54), en nuestra población el 22% de los pacientes tuvo neutropenia severa; desconocemos las implicaciones clínicas y en el tratamiento de este hallazgo. Las alteraciones posteriores al diagnóstico carecen del peso suficiente para una comparación objetiva debido que los medicamentos utilizados para el tratamiento de LES afectan de forma significativa las líneas celulares.

Encontramos manifestaciones gastrointestinales en el 20% de nuestros pacientes, en otras series las manifestaciones gastrointestinales se han reportado hasta en el 48% de los pacientes; en su mayoría se reporta elevación idiopática de enzimas hepáticas (55); similar a estos hallazgos nosotros encontramos elevación de enzimas hepáticas en el 11% de nuestros pacientes al momento del diagnóstico. De manera general las manifestaciones específicas gastrointestinales en la población pediátrica se reportan en menos del 10% de la población, en los pacientes franceses de la cohorte de Bader se reportaron 6 pacientes con pancreatitis y ningún caso de enteritis lúpica (45), en nuestros pacientes encontramos 8 niños con pancreatitis al momento del diagnóstico y 3 pacientes que debutaron con enteritis lúpica; este tipo de manifestaciones son poco descritas en la literatura limitándose a reportes de caso.

Las manifestaciones oculares han sido reportadas como anecdóticas en la mayoría de las series pediátricas, a su vez se reportan bajas incidencias de síntomas o diagnóstico de queratoconjuntivitis SICCA, en nuestra población se presentaron en el 4% de nuestros niños, lo cual concuerda con los reportes de otras series pediátricas de diversas etnias (con frecuencias menores al 5%). (56, 57); es muy importante recalcar que la búsqueda intencionada población pediátrica con lupus mediante el test de Schirmer o de ruptura de película lagrimal puede detectarse alterado hasta en el 40% de los pacientes con lupus pediátrico, y que la incidencia incrementa conforme evoluciona la enfermedad, por lo que es probable que la baja incidencia en nuestra población se deba a la falta de búsqueda

intencionada, de igual manera otras manifestaciones oculares presentan incidencias incrementadas cuando se realiza búsqueda de hallazgos específicos en niños con Lupus eritematoso sistémico (58). Con respecto a las manifestaciones cardíacas, en nuestra población se presentaron en el 13% de los pacientes al momento del diagnóstico, menor a la reportada en la literatura con frecuencias alrededor del 25% al momento del diagnóstico (2, 59) esto es muy probablemente debido a que en nuestros pacientes no se realiza de rutina ecocardiografía. Mediante ecocardiografía en otras series pediátricas se han reportado incidencias hasta del 47% en pacientes de etnia africana (60), mientras que en población del hospital pediátrico de Philadelphia en Estados Unidos se reportan hasta en 18% de los pacientes (61); llama la atención que la prevalencia de manifestaciones “graves” en ambas cortes fue cercano al 10% de los paciente; en nuestra población encontramos 13 pacientes con miocarditis, 7 de los cuales se establecieron al diagnóstico; todos ellos cursando con algún grado de insuficiencia cardíaca y elevación de enzimas cardíacas.

Nuestra población se presentó afección pulmonar en el 15% similar al rango reportado en la literatura (62), la pleuritis en nuestra población se presentó en el 11% de los pacientes, igual al que se reporta por el hospital infantil de México (36). Sin embargo, es importante tener en cuenta que en población adulta la búsqueda intencionada puede llevar a detectar algún grado de afección pulmonar (disminución en la capacidad pulmonar total) hasta en el 60% de los pacientes, por lo que nuestros datos pueden estar infraestimados (59).

Las manifestaciones renales se reportaron en el 54% de nuestros pacientes en el diagnóstico y posteriormente hasta 63% a lo largo del seguimiento, el 80% de los pacientes que desarrollaron afección renal en el seguimiento, lo presentaron en el primer año; la incidencia al diagnóstico de la enfermedad renal en estudios actuales es variable; Levy y colaboradores en su estudio multicéntrico de pacientes canadienses pediátricos reportan afección renal en el 36% de sus pacientes al momento del diagnóstico, con una afección del 33% en población hispana (solo contaba con 8 pacientes hispanos) (63); es similar a los rangos reportados en los estudios actuales; Sag y colaboradores en su cohorte de 154 niños de origen turco, reportaron afección renal en el 50% de sus niños (52); mientras que en el sub análisis de del estudio LUMIA la afección renal se reportó en el 80% de los pacientes; con presencia de falla renal en el 19% de los niños en el seguimiento; en nuestra población la insuficiencia renal crónica terminal se reportó en el 9% de los pacientes durante el seguimiento; en el estudio LUMIA no se cuenta con subgrupos étnicos, para saber si este porcentaje menor de insuficiencia renal crónica se debe a la etnia hispana (33). En población pediátrica hispana, el hospital infantil de México reporto una incidencia de afección renal en el 37% de sus pacientes (36); mientras que el sub análisis de la población pediátrica del grupo GLADEL la afección renal se reportó en el 49% de los niños; el motivo por el cual nuestros pacientes presentan mayor afección renal que otros estudios podría deberse a un sesgo en la referencia de los pacientes; desconocemos también si la incidencia de afección renal podría disminuir si se consideraran pacientes con diagnóstico en años más recientes (un mayor número de pacientes con afección no renal derivados a nuestra unidad) o si esa influido por el tipo de población que es vista en nuestra unidad (pacientes que provienen del sur del del país). El incremento paulatino de los pacientes con afección renal se ha descrito por Pistiner en los años 80; donde se reportaban incidencias al diagnóstico del 20% afectando hasta el 80% de los pacientes en el primer año de seguimiento (21); en series más recientes la forma en que se valora la afección renal se ha modificado por scores de daño; esto debido a la naturaleza propia de la afección renal; en población pediatría no contamos con registros más recientes del comportamiento de la incidencia de la afección renal a largo plazo. Con respecto a los hallazgos de biopsia, el 60% de nuestros pacientes tenían biopsia renal, la clasificación más frecuente fue la tipo IV; similar a lo reportado por Rianthavorn (64), Hagelberg (65), Marks (66) y Zapitelli (67); llama la atención que la corte más grande con reporte de histopatológico de biopsia renal es de 67 pacientes (65), en nuestro caso contamos con 91 biopsias

renales; por lo que valdría la pena realizar una revisión más extensa de estos hallazgos, el tratamiento empleado y su evolución a mediano y largo plazo.

La afección musculoesquelética fue de las la más común en nuestra población, se reportó en 2 tercios de los pacientes al momento del diagnóstico, siendo la más común la afección articular, nuestros hallazgos no varían con lo reportado en otras cohortes pediátricas clásicas de Cassidy (19) y King (20), y en series más modernas a lo reportado por Gomes en pacientes pediátricos brasileños (68); Aggarwal en india (42); pero se observa menor frecuencia que lo reportado por Hikari en población canadiense (40) y también conforme a lo reportado por Rodríguez en población mexicana del hospital infantil de México (36); al igual que el diagnóstico de mialgias; la detección de artritis es operador dependiente, siendo una de las explicaciones posibles de esta variabilidad entre dos población que podrían considerarse equiparables.

Con respecto al perfil de anticuerpos, ya que no se cuenta con una evaluación completa del perfil inmunológico en todos los pacientes, establecer cuál es la incidencia real de nuestros subtipos de anticuerpos es imposible.

La cohorte GLADEL es a la fecha el estudio que mejor representa el comportamiento del LES en población hispana. Al comparar entre manifestaciones contempladas entre los criterios de ACR las manifestaciones cutáneas (rash malar, fotosensibilidad, úlceras orales) presentan una frecuencia menor 70% VS 31% al diagnóstico, de igual manera la presencia de artritis fue menor en la población del hospital de pediatría 83% VS 61%. De las manifestaciones hematológicas la única que mostro un comportamiento diferente es la anemia hemolítica, con una menor frecuencia en los pacientes del hospital de pediatría 6% en nuestros pacientes VS 16% en su población. Las manifestaciones neurológicas y las de afección a serosas presentan frecuencias similares. La afección renal considerada como un ponderado de la presencia de proteinuria y sedimento activo, mostro frecuencias similares momento del diagnóstico 49% en la cohorte GLADEL VS 57% en la población del hospital de pediatría.

## Limitantes

Existen varias limitaciones para este estudio. El primero es que el servicio no cuenta con una lista de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, por lo que se recurrió a la búsqueda en listas de consulta externa, en los expedientes del archivo interno y en los registros electrónicos disponibles; lo cual puede sesgar la muestra y la extrapolación de validez interna el universo de estudio.

El segundo es que, debido a la naturaleza retrospectiva de este registro no se puede estandarizar la evaluación de los hallazgos clínicos,

Tercero, hay incertidumbre en los resultados de las pruebas serológicas de autoanticuerpos ya que al haberse realizado hace muchos años existe la posibilidad de que los registros se hayan perdido, lo que conduce a subestimación de tasas de auto anticuerpos de lo que podría esperarse.

En cuarto lugar, los resultados de este estudio se podrían generalizar solo a una porción del territorio mexicano, ya que nuestro hospital atiende pacientes que provienen de la región centro y sur del país, por lo que no contamos con pacientes de la región de occidente y norte del territorio nacional.

Por último, dado que este es un estudio retrospectivo, no fue posible estimar la tasa de manifestaciones clínicas no diagnosticadas. Esto último es fundamental para aquellas manifestaciones que han mostrado ser silentes en las primeras décadas de evolución de la enfermedad (oculares, cardiacas y pulmonares).

A pesar de las limitantes, este estudio presenta la cohorte más grande de pacientes pediátricos mexicanos. La validez de los hallazgos clínicos referidos en el expediente está respaldada por la experiencia clínica de los médicos tratantes; es importante destacar que en el desarrollo de instrumentos de evaluación y diagnóstico de los pacientes con lupus eritematoso sistémico se cuentan con definiciones estandarizadas por consenso de expertos que fueron utilizados por los médicos tratantes de este Hospital, dado que son pilar de la formación de médicos reumatólogos, presentando concordancias índices de concordancia mayores de 0.86 (76) en médicos experimentados, la experiencia de nuestros médicos tratantes (más de 20 años) y esto da peso a los hallazgos presentados, de hecho para las definiciones utilizadas existen estudios que demuestran una adecuada correlación inter e intra observador (76) y han sido validados en población pediátrica (77)..

### Implicaciones de los hallazgos.

Este estudio nos permite tener una idea de la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas del LES en edad pediátrica en población hispana; muestra datos que concuerdan con lo que se han descrito con otras cortes internacionales; sin embargo, también resaltan datos interesantes como frecuencia a lo largo del seguimiento de las manifestaciones renales; además pone en evidencia de que es necesario hacer una búsqueda sistemática de manifestaciones clínicas que pueden tener impacto en la calidad de vida de estos pacientes, como lo son las alteraciones oculares y pulmonares. Este estudio puede servir de base para justificar un seguimiento más estrecho y sistemático de las potenciales complicaciones de nuestros pacientes.

### Conclusiones

Los pacientes con Lupus Eritematosos Sistémico del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI son predominantemente mujeres, con una edad de presentación alrededor de los 11 años, las manifestaciones más comunes al diagnóstico fueron las articulares, renales, hematológicas e inmunológicas.

la alta incidencia de manifestaciones cutáneas al diagnóstico está incrementada por la presencia de manifestaciones no específicas como alopecia no cicatrizal, lesiones por vasculitis y fenómeno de Raynaud.

En las manifestaciones hematológicas predominaron la leucopenia, neutropenia y linfopenia, con una menor incidencia de trombocitopenia y anemia hemolítica, la mayoría de estos pacientes presentaron 2 o más manifestaciones en algún momento de la evolución.

Las manifestaciones neurológicas mostraron un incremento paulatino en su incidencia, siendo la manifestación más común fueron las crisis convulsivas.

La mitad de nuestros pacientes tenían afección renal al momento del diagnóstico, incrementándose hasta 67% en el seguimiento, casi el 90% de los pacientes que presentaron la afección renal, lo hicieron en el primer año de seguimiento.

### Propuestas.

Como se comentó previamente las principales limitantes de este estudio fue la falta de búsqueda sistemática de algunas alteraciones “subclínicas” por lo cual valdría la pena protocolizar la evaluación sistemática de los pacientes sobre todo con la intención de buscar afección cardiaca, ocular y pulmonar, tanto de forma temprana como tardías.

Para lograr una adecuada comparación entre población pediátrica y adulta se requiere una evaluación de ambos grupos de forma prospectiva con herramientas estandarizadas, con el objetivo de caracterizar de forma adecuada las diferencias entre población adulta y pediátrica, como se comentó previamente, el estudio GLADEL si bien usó herramientas estandarizadas para el total de

su población, solamente incluyó pacientes con una mediana de presentación de 16 años, dejando fuera a los pacientes con presentaciones de edad menores.

Existen pocas series que se enfoquen a las manifestaciones hematológicas en población pediátrica, y pocos toman en consideración la neutropenia como un hallazgo relevante, dado el número de pacientes de nuestra cohorte vale la pena realizar una revisión específica de esos casos y de su comportamiento clínico, hoy en día solo se cuentan con 3 series reportadas en la literatura, que evalúen las características de los pacientes con neutropenia y lupus.

Al igual que la neutropenia, sería de utilidad caracterizar la evolución de los pacientes con biopsia renal; esto debido al volumen importante de pacientes biopsia en esta unidad.

## Bibliografía

1. *An historical review of systemic lupus erythematosus in Latin America*. **Iglesias Gamarra, Antonio, et al.** 7, 2004, Medical Science Monitor, Vol. 10, pp. 171-185.
2. **Klein Gitelman, Marisa and Charles Lane, Jerome.** Systemic Lupus Erythematosus. [book auth.] Ross E. Petty, et al. *Textbook of pediatric Rheumatology*. Philadelphia : Elsevier, 2016, pp. 285-317.
3. **Dall'Era, Maria and Wofsy, David.** Clinical Features of systemic Lupus Erythematosus. [book auth.] Gary Firestein, et al. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia : Elsevier, 2017, pp. 1345-1367.
4. *Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents*. **Levy, Deborah M. and Kamphuis, Sylvia.** 2, 2013, Pediatric Clinics of North America, Vol. 59, pp. 345-364.
5. *The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact*. **Carter, Erin E, Barr, Susan G. and Clarke, Ann E.** 2016, NATURE REVIEWS RHEUMATOLOGY, pp. 1-16.
6. *Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology*. **Pelaez Ballestas, Ingris, et al.** 0, junio 10, 2014, The Journal of Rheumatology, Vol. 86, pp. 3-8.
7. **Yazdany, Jinoos and Dall'Era, Maria.** Definition and classification of lupus and lupus-related disorders. [book auth.] Daniel J. Wallace and Bevra Hannahs Hahn. *Dubois' Lupus erythematosus and related syndromes*. China : Elsevier, 2019, pp. 15-22.
8. *Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the classification of systemic Lupus Erythematosus*. **Hochberg, Marc C.** 9, 1997, Arthritis and rheumatism, Vol. 40, pp. 1725-1734.
9. *the 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. **Tan, Eng M., et al.** 11, noviembre 1982, arthritis and rheumatism, Vol. 25, pp. 1271-1277.
10. *Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus*. **Petri, Michelle, et al.** 8, agosto 2012, Arthritis and rheumatism, Vol. 64, pp. 2677-2687.
11. *New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus*. **Tsokos, George, et al.** 2016, NATURE REVIEWS RHEUMATOLOGY, Vol. 12, pp. 716-739.
12. *Systemic Lupus Erythematosus*. **Kaul, Arvin, et al.** 2016, Nature Reviews Disease Primers, Vol. 2, pp. 1-21.
13. *A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients*. **Gal, Yaniv, et al.** 2014, autoimmunity reviews, pp. 1-5.
14. *Autoantibodies in systemic lupus erythematosus*. **Marks, Stephen and Tullus, Kjell.** 2012, Pediatric Nephrology, Vol. 27, pp. 1855-1868.
15. *Systemic Lupus Erythematosus biomarkers: the challenging quest*. **Arriens, Cristina, et al.** 2017, Rheumatology, Vol. 56, pp. i32-i45.
16. **Hirohata, Shunsei and Arinuma, Yoshiyuki.** Clinical features. [book auth.] Shunsei Hirohata. *Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. Pathogenesis, clinical aspects and treatment*. Tatsuno, Hyogo, Japón : Springer international, 2018, pp. 61-73.
17. *The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus Ethnic and Disease Heterogeneity Among "Hispanics"*. **Pons Estel, Bernardo, et al.** 1, 2004, medicine, Vol. 83, pp. 1-17.

18. *Taxonomy for Systemic Lupus Erythematosus with onset before adulthood.* **Silva, Clovis, Avcin, Tadej and Brunner, Hermine I.** 2012, *Arthritis care and resserch*, Vol. 64, pp. 1787-1793.
19. *Lupus nephritis and encephalopathy. Prognosis in 58 children.* **Cassidy, JT, Sullivan, DB and Ragsdale, C.** 1977, *Arthritis and Rheumatism*, pp. 315-322.
20. *The clinical spectrum of systemic lupus erythematosus in childhood.* **King, KK, et al.** 1977, *Arthritis and Rheumatism*, pp. 287-294.
21. *Lupus erythematosus in the 1980s: A survey of 570 patients.* **Pistiner, Moshe, et al.** 1991, *seminars in arthritis and rheumatism*, pp. 56-64.
22. **Silverman, Earl and Eddy, Allison.** *Sistemic Lupus Erythematosus.* [book auth.] James Cassidy and Ross Petty. *Textbook of pediatric rheumatology.* barcelona : Elsevier, 2011, pp. 315-343.
23. *Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups.* **Ambrose, N, et al.** 2016, *Lupus*, Vol. 25, pp. 1542-1550.
24. *Difference in Disease Features Between Childhood-Onset and Adult-Onset Systemic Lupus Erythematosus.* **Brunner, Hermine I., et al.** 2, 2008, *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 58, pp. 556-562.
25. *Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus.* **Kamphuis, Sylvia and Silverman, Earl D.** 2010, *Nature Reviews in rheumatology*, Vol. 6.
26. *Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus.* **Tarr, T, et al.** 2015, *Lupus*, Vol. 24, pp. 796-803.
27. *Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes.* **Pluchinotta, FR, et al.** 2006, *Lupus*, Vol. 16, pp. 550-555.
28. *Children and adolescents with SLE: not just little adults.* **Morgan, TA, et al.** 2013, *Lupus*, Vol. 22, pp. 1309-1319.
29. *A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus.* **Amaral, Beatriz, et al.** 2014, *Rheumatology*, Vol. 53, pp. 1130-1135.
30. *Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups.* **Ambrose, N, et al.** 2016, *Lupus*, Vol. 25, pp. 1542-1550.
31. *Educational, Vocational and socioeconomics status and quality of life in adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus (long term follow up data from a single pediatric center).* **Candell Chalom, Elizabeth, et al.** 2004, *Pediatric Rheumatology online.*
32. *Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016.* **Tektonidou, Maria G, et al.** 2017, *annals of rheumatic disease*, Vol. 0, pp. 1-8.
33. *Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII).* **Tucker, LB, et al.** 2008, *Lupus*, Vol. 17, pp. 314-322.
34. *Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children.* **Ramirez Gomez, LA, et al.** 2008, *Lupus*, Vol. 17, pp. 596-604.
35. **Flores Garcia, Nadia and Yañez Sanchez, Patricia.** *Morbilidad, Factores Pronosticos y Sobrevida de una cohorte de pacientes con Lupus Eritematoso Sistemico de inicio juvenil de reciente diagnostico.* s.l. : UMAM, 2008.
36. *Lupus eritematoso generalizado juvenil: patrones clínicos e inmunológicos en una cohorte de 150 pacientes del Hospital Infantil de México «Federico Gómez».* **Rodriguez Garcia, Noe Rodriguez, et al.** 3, 2016, *Anales Medicos "asociacion medica del hospital ABC"*, Vol. 61, pp. 182-187.

37. *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. **World Medical Association**. 20, s.l. : 27, noviembre 2013, Vol. 310.
38. **Secretaría de salud**. DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación en salud. *Diario Oficial de la Federación*. 04 02, 2014, pp. 1-6.
39. **Salud, Secretaría de**. REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud. *Diario Oficial de la Federación*. febrero 7, 1983.
40. *Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus*. **Hiraki, Linda T., et al.** 11, 2009, *Journal of Rheumatology*, Vol. 36, pp. 2539-2546.
41. *Características clínicas y comorbilidades de pacientes con lupus eritematoso sistémico en niños y adultos*. **Coronado Alvarado, CD, Gamez saiz and Sotelo Cruz**. 1, 2018, *Acta pediátrica de Mexico*, Vol. 39, pp. 1-12.
42. *Outcomes in juvenile onset lupus: single center cohort from a developing country*. **Aggarwal, A., et al.** 11, 2018, *Lupus*, Vol. 27, pp. 1867-1875.
43. *2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus*. **Aringer, Martin, et al.** 9, 2019, *Arthritis and Rheumatology*, Vol. 71, pp. 1400-1412.
44. *Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus*. **Wananukul, Siriwan, Watana, Dhevay and Pongprasit, Prapai.** 4, 2007, *Indian Journal of Rheumatology*, Vol. 2, pp. 156-154.
45. *Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: A French multicenter study*. **Bader Meuner, et al.** 5, 2005, *Journal of Pediatrics*, Vol. 146, pp. 648-653.
46. *Central Nervous System Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus*. **Jafri, Kashif, Patterson, Sarah L. and Cristina, Latana.** 2017, *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, Vol. 43, pp. 531-545.
47. *Neurologic manifestations of pediatric systemic lupus erythematosus*. **Steinlin, Maja I, et al.** 3, 1995, *Pediatric Neurology*, Vol. 13, pp. 191-197.
48. *Comparison of Sensitivities of American College of Rheumatology and Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria in Childhood onset systemic lupus Erythematosus*. **Tao, Jessie J, et al.** 7, 2019, *The journal of rheumatology*, Vol. 46, pp. 731-738.
49. *The American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndromes*. **ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE.** 4, abril 1999, *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 42, pp. 599-608.
50. *Neuropsychiatric Involvement in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus*. **Mohammad Amin, Hhakazadeh, et al.** 2018, *Neurology Research International*, pp. 1-7.
51. **Silverman, Earl and Eddy, Allison.** *Systemic Lupus Erythematosus*. [book auth.] James Cassydy, et al. *Textbook of pediatric Rheumatology*. Philadelphia : Elsevier, 2011, pp. 315-343.
52. *Paediatric rheumatology Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus : a multicentre study*. **Sag, E., et al.** 2014, *Clinical and Experimental Rheumatology*, pp. 440-444.
53. *Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggestin management strategies in children*. **Gooke, M, et al.** 2012, *Pediatric Lupus*, pp. 878-884.

54. *Leukopenia, lymphopenia and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact. A systematic literature review.* **Carli, L, et al.** 2015, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, pp. 1-20.
55. *Frequency and Type of Hepatic and Gastrointestinal Involvement in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus.* **Tahernia, Leila, et al.** 2017, *Autoimmune Diseases*, pp. 1-5.
56. *Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus.* **Silpa-Archa, Sukhum, Lee, Joan J and Foster, Stephen.** 2015, *British Journal of ophthalmology*, Vol. 100, pp. 135-141.
57. *Ocular findings in systemic lupus erythematosus.* **Shoughy, Samir and Tabbara, Khalid.** 2016, *Saudi Journal of ophtalmology*, Vol. 30, pp. 117-121.
58. *Ocular Manifestation in Children with juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus.* **Gawdat, Ghada, et al.** 4, 2017, *seminars in ophtalmology*, Vol. 33, pp. 470-476.
59. *Cardio-pulmonary involvement in juvenile systemic.* **Beresford, MW, et al.** 2, 2005, *Lupus*, Vol. 14, pp. 152-158.
60. *Pediatric systemic lupus erythematosus patients in South Africa have high prevalence and severity of cardiac and vascular manifestations.* **Harrison, Michael, et al.** 1, 2019, *Pediatric Rheumatology*, Vol. 17, pp. 1-10.
61. *Use of echocardiography at diagnosis and detection of acute cardiac disease in youth with systemic lupus erythematosus.* **Chang, Joyce, et al.** 8, 2018, *Lupus*, Vol. 27, pp. 1348-1357.
62. *Organ involment other than lupus nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus.* **Huggins, JL, Holland, MJ and Brunner, HI.** 2016, *Lupus*, Vol. 25, pp. 857-863.
63. *The 1000 Canadian Faces of Lupus: Influence of Ethnicity on Disease in the Pediatric Cohort.* **Levy , Deborah M, et al.** 1, 2013, *Arthritis care & research*, Vol. 65, pp. 156-160.
64. *Long-term renal outcomes of childhood-onset global and segmental diffuse proliferative lupus nephritis.* **Rianthavorn, Pornpimol and Buddhasri, Athitaya.** 2015, *Pediatric Nephrology*, pp. 1-8.
65. *Longterm Followup of Childhood Lupus Nephritis.* **Hagelberg, Stefan, et al.** 12, 2002, *The Journal of Rheumatology*, Vol. 29, pp. 2635-2642.
66. *Clinicopathological correlations of paediatric lupus nephritis.* **Marks, Stephen D, Sebire, Nellj, and Pilkington, Clarissa.** 2007, *pediatric nephrology*, Vol. 22, pp. 77-83.
67. *Clinicopathological study of the WHO classification in childhood lupus nephritis.* **Zappitelli, Michel, et al.** 2004, *Pediatric Nefrology*, Vol. 19, pp. 503-510.
68. *Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study.* **Gomes, Roberta, et al.** 11, 2016, *Arthritis Care & Research*, Vol. 68, pp. 1736-1741.
69. *Late-onset systemic lupus erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup?* **Catoggio, LJ, et al.** 8, 2015, *Lupus*, Vol. 24, pp. 788-795.
70. *Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: Differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review.* **Alonso, MD, et al.** 10, 2012, *Lupus*, Vol. 21, pp. 1135-1148.
71. *Age-related differences in the clinical characteristics of systemic lupus erythematosus in children.* **Zhu, jin, Wu, Fenqui and Huang, Xiaolan.** 1, 2013, *Rheumatology International*, Vol. 33, pp. 111-115.
72. *Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups.* **Lopes, S. R.M., et al.** 9, 2017, *lupus*, Vol. 26, pp. 996-1001.

73. *Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): Comparison between childhood-onset, adult-onset, and late-onset SLE.* **das Chagas Medeiros, MM, et al.** 4, 2016, *Lupus*, Vol. 25, pp. 355-363.
74. *Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients.* **Cervera, Ricard, et al.** 2, 1993, *Medicine*, Vol. 72, pp. 113-124.
75. *Cluster of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center.* **Font, Josep, et al.** 4, 2004, *seminars in arthritis and rheumatism*, Vol. 33, pp. 217-230.
76. *Clinical composite measures of disease activity and damage used to evaluate patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review.* **Isabel, Castrejon, et al.** 5, 2014, *Reumatología Clínica*, Vol. 10, pp. 309-320.
77. *Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Di.* **Lattanzi, Bianca, et al.** 11, 2011, *Arthritis Care and Research*, Vol. 63, pp. 112-117.
78. *The Cutaneous Spectrum of Lupus Erythematosus.* **Ribero, Simone, et al.** 3, s.l. : |, 2017, *Clinical reviews in Allergy & Immunology*, Vol. 53, pp. 291-305.
79. *Skin signs in juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: clues to different systemic involvement.* **Chottawornsa, N., et al.** 2018, *Lupus*, Vol. 0, pp. 1-7.
80. *Oral Ulcers in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus A Review of the Literature.* **Rodsaward, Pongsawat , et al.** 2017, *American Journal of clinical dermatology*, Vol. 18, pp. 755-762.
81. **Hinojosa Azaola, Andrea and Sanchez Guerrero, Jorge.** *Clinical Aspects of Lupus Erythematosus; Overview and clinical presentation.* [book auth.] Daniel Wallace and Bevra Hannahs. *Dubois' Lupus Erythematosus and related syndromes.* China : Elsevier, 2019, pp. 389-395.
82. **Karpouzas, George.** *Hematologic and Lymphoid Abnormalities in SLE.* [book auth.] Daniel J Wallace and Bevra Hannahs Hahn. *Dubois' Lupus Erythematosus and related syndromes.* china : Elsevier, 2018, pp. 473-485.
83. *Haematological manifestations of lupus.* **Fayyaz, Anum, et al.** 2015, *Lupus Science & Medicine.*
84. *The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus|.* **Vela-García, Alba, Guerreiro-Castro, Sara and Isenberg, David.** 2016, *Journal of autoimmunity*, pp. 1-22.
85. *Gastrointestinal and hepatic manifestations of Systemic Lupus Erythematosus.* **Elbert, Ellen C. and Hagspiel, Klaus D.** 5, 2011, *Journal of clinical gastroenterology*, Vol. 45, pp. 436-441.
86. *Gastrointestinal and Hepatic Disease in systemic Lupus Erythematosus.* **Brewer, Brian N and Kamen, Diane L.** 1, 2018, *The Rheumatic Disease clinics of North America*, Vol. 44, pp. 165-175.
87. *Differences in Disease Features Between Childhood-Onset and Adult-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients Presenting with Abdominal Pain.* **Yu-ling, Tu, et al.** 2011, *Seminars arthritis and rheumatism*, Vol. 40, pp. 447-454.
88. *Clinical Features, Morbidity, and Risk Factors of Intestinal Pseudo-obstruction in Systemic Lupus Erythematosus : a retrospective case-control study.* **Zhang, Lingling, et al.** 3, 2016, *The journal of Rheumatology*, Vol. 43, pp. 559-564.

89. *Hepatic Manifestation in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus*. **El Shabrawi, Mortada H. and Farrag, Mona I.** 1, 2014, Recent Patents on inflammation and allergy drug discovwey, Vol. 8, pp. 36-40.
90. *Update on Lupus Nephritis*. **Alaamani, Salem, Meara, Alexa and Rovin, Brad.** 12, 2017, Clinical journal of the American Society of Nephrology, Vol. 8, pp. 825-835.
91. *Lupus Nephritis*. **Wenderfer, Scott and Eldin, Karen.** 2019, Pediatric Clinics of North America, Vol. 66, pp. 87-99.
92. *Subclinical Pulmonary Hypertension on Childhood Systemic Lupus Erythematosus Asociated with Minor Disease Manifestation*. **Anuardo, Pedro, et al.** 2, 2016, Pediatric Cardiology, Vol. 38, pp. 234-239.
93. *Cardiovascular and pulmonary Manifestations of systemic Lupus Erythematosus*. **Tselios, Konstantinos and Urowitz, Murray B.** 3, 2017, Rheumatology Reviwa, Vol. 13.
94. *Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythmatosus*. **Mahmoud, Khaled, Zayat, Ahmed and Vital, Edward M.** 5, 2017, Current opinion in rheumatology, Vol. 29, pp. 486-492.
95. *Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment*. **Ceccarelli, Fulvia, et al.** 1, 2017, Seminars in arthritis and Rheumatism, Vol. 47, pp. 53-63.
96. *Systemic Lupus Erythematosus and ocular involvement: an overview*. **Dammacco, Rosanna.** 2018, Clinical and experimental medicine, Vol. 18, pp. 135-149.
97. *Ocular manifestations of systemic Lupus Erythematosus: A review of the literature*. **Palejwala, Neal V., Walia, Harpreet S. and Yeh, Steven.** 2012, Autoimmune Diseases.
98. *Neuro-Ophthalmologic manifestations in systemic lupus erythematosus*. **de Andrade, FA, et al.** 5, 2017, Lupus, Vol. 26, pp. 522-528.
99. *Uveitis in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a multicenter survey*. **Kahwage, PP, et al.** 3, 2017, Clinical Rheumatology, Vol. 36, pp. 547-553.
100. **Sanz, Ignacio, Jenks, Scott and Cashman, Kevin.** Structure and Derivation of Autoantibodies. [book auth.] Daniel Wallace and Bevra Hannahs Hahn. *Dubois' Lupus Erythematosus and related syndromes*. Sidney : Elsevier, 2019, pp. 340-355.
101. **Isenberg, David, et al.** Antinuclear Antibodies, Antibodies to DNA, Histones, and Nucleosomes. [book auth.] Daniel Wallace and Bevra Hannahs Hahn. *Dubois' Lupus Erythematosus and related syndromes*. Sidney : Elsevier, 2019, pp. 355-365.
102. **Gabriela, Riemekasten, Humrich, Jens and Hiepe, Falk.** Antibodies Against ENA (Sm, RNP, SSA, SSB). [book auth.] Daniel Wallace and Bevra Hannahs Hahn. *Dubois' Lupus Erythematosus and related syndromes*. Sidney : Elsevier, 2019, pp. 366-372.
103. **Erkan, Doruk, Salmon, Jane and Lockshin, Michael.** Anti-phosholipid Syndrome. [book auth.] Gary Firestein, et al. *Kelley & Firestein's Textbook of rheumatology*. Philadelphia : Elsevier, 2017, pp. 1389-1399.
104. *Diagnosing antiphospholipid syndrome: "extra-criteria" manifestations and technical advances*. **Sciascia, Savino, et al.** 2017, Nature Reviws Rheumatology, Vol. 13, pp. 548-560.
105. *International consensus statment on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome*. **Miyakis, S., et al.** 2006, Journal of thrombosis and haemostasis, pp. 295-306.
106. *Pediatric Antiphospholipid Syndrome*. **Aguiar, Cassyenne, Soybilgie, Arzu and Avcin, Tadej.** 4, 2015, Current rheumatology reports, Vol. 17.

107. *Complement in autoimmune diseases*. **Vignesh, Pandiarajan, et al.** 2017, *Clinica chimica acta*, pp. 123-130.
108. *Complement and systemic lupus erythematosus*. **Walport, Mark.** 3, 2002, *arthritis research*, Vol. 4, pp. S279-S293.
109. *Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus*. **Dubois, Edmund and Tuffanelli, Denny.** 2, 1964, *JAMA*, Vol. 190, pp. 104-111.
110. *The natural History of Systemic Lupus Erythematosus by prospective analysis*. **Estes, Dorothy and Christian, Charles.** 2, 1971, The Williams & Wilkins Co., Vol. 50, pp. 85-94.
111. *Systemic Lupus Erythematosus: A review of Clinico-Laboratory Features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets*. **Hochberg, Marc, et al.** 5, 1985, *Medicine*, Vol. 64, pp. 285-295.
112. *Lupus Erythematosus in the 1980's: A survey of 570*. **Pistiner, Moshe, et al.** 1, 1991, *Seminars in arthritis and rheumatism*, Vol. 21, pp. 55-62.
113. *The GLADEL multinational latin american prospective inception cohort of 1214 patients with systemic lupus erythematosus ethnic and disease heterogeneity among "hispanics"*. **Pons-Estel, Bernardo, et al.** 1, 2004, *Medicine*, Vol. 83, pp. 1-18.
114. **Klein-Gitelman, Marisa and Lane, Jerome Charles.** *Systemic Lupus Erythematosus*. [book auth.] Ross E. Petty, et al. *Textbook of pediatric rheumatology*. China : Elsevier, 2016, p. 310.

## Anexos

### Anexo 1 definiciones operacionales de las manifestaciones clínicas

#### 1.1 Manifestaciones Mucocutáneas

La afección mucocutánea en LES forma parte de los criterios de clasificación de la ACR 1997; además de los signos cutáneos propuestos para clasificación; rash malar, lupus discoide, fotosensibilidad y úlceras orales, existen otras manifestaciones cutáneas en LES (78). Las lesiones en cutáneas LES son variadas y se clasifican de acuerdo con su morfología y si corresponden a lesiones específicas y no específicas (Anexo 2.7); las lesiones específicas corresponden a las de lupus cutáneo agudo, subagudo y crónico; cada una con una definición propia. La incidencia en población pediátrica anglosajona es del 74% (79).

Las definiciones para las manifestaciones cutáneas específicas se presentan a continuación:

- Lupus cutáneo agudo: lesiones que normalmente siguen a la exposición solar, se caracterizan por eritema, edema y formación de placas que van de intensidad moderada a intensa, puede existir telangiectasias, despigmentación o atrofia cutánea leve, la región más afectada es la malar respetando el surco naso geniano; las lesiones generalizadas son de tipo morbiliforme normalmente en áreas foto expuestas. En ocasiones se pueden presentar lesiones que asemejan a un eritema toxico generalizado o un eritema multiforme; esto ocurre cuando la dermatitis de interfase causa daño de la membrana basal (79).
- Lupus cutáneo subagudo: raro en población pediátrica, tiene dos formas el anular policíclico y el papuloescamosos/psoriasiforme; las lesiones se caracterizan por ser de configuración anular, elevadas, simétricas, con placas o pápulas eritematosas con o sin descamación (79).
- Lupus cutáneo crónico: presentación poco común en niños, las lesiones son cicatrízales y atróficas, la localización principalmente es en cuero cabelludo o cara y puede o no acompañarse de datos sistémicos de la enfermedad. Otras presentaciones de lupus cutáneo crónico son paniculitis lúpica y lupus profundo que abarcan tejido celular subcutáneo, el lupus chilblain y el tímido (79).
- Fotosensibilidad: un eritema reactivo en áreas foto-expuestas (80).
- Úlceras orales o nasales: presentes entre el 11-37% de los pacientes pediátrico, la presentación puede ser clásica con localización en paladar duro de tipo eritematoso y con parches hemorrágicos en fase inicial y posteriormente ulceradas con borde reticular, no dolorosas; las no clásicas son lesiones aftosas, dolorosas y múltiples que se localizan en mucosa nasal, carrillos o labios (80).
- Alopecia: de tipo difuso no cicatricial, puede estar acompañada de salida de cabello delgado en la línea de nacimiento del cabello (80).

#### 1.2 Manifestaciones Constitucionales

Las manifestaciones constitucionales incluyen fiebre, pérdida de peso y linfadenopatía (81).

- Fiebre: Temperatura axilar superior 38° grados en ausencia de un proceso infeccioso activo, se encuentra presente entre el 26-85% de los pacientes, con mayor prevalencia en población mestiza (81).
- Linfadenopatía: En pacientes con LES tiene un comportamiento similar al visto en la mononucleosis infecciosa; adenopatías suaves, móviles dolorosas y no adheridas a planos profundos. Se presenta de forma generalizada hasta en 59% de los pacientes y localizada en 24%; al diagnóstico se presenta en 5% de los pacientes mestizos y en el seguimiento hasta en 15%. En la biopsia es común encontrar necrosis o reactividad (81).

- Pérdida de peso: Se reporta como una pérdida menor del 10% del peso corporal casi siempre previo al diagnóstico de LES; su incidencia varía entre el 17%-51% (81).

### 1.3 Manifestaciones Neuropsiquiátricas.

La afección del sistema nervioso (SN) en LES se debe a múltiples mecanismos que van desde alteración en la regulación del sistema inmune hasta disfunción de la barrera hematoencefálica; dando lugar a un amplio abanico de síndromes clínicos cuya delimitación es compleja; esto da como resultado un rango de prevalencia que va desde el 6.4% hasta el 93% (46).

Si bien algunas manifestaciones neurológicas son contempladas en los criterios de clasificación, la heterogeneidad de las manifestaciones neurológicas llevo a que el colegio americano de reumatología propusiera definiciones y nomenclatura para la afección del sistema nervioso en LES. En 1999 se establecieron los 19 síndromes neuropsiquiátricos en lupus (Anexo 2.8); todos con su definición de caso y propuesta de intervención diagnóstica (49).

En población pediátricos, la prevalencia de manifestaciones neuropsiquiátricas es más alta que en adultos, en conjunto se estima una prevalencia de hasta un 97%; siendo la más común cefalea en un 72%, seguida de desórdenes de estado del ánimo en 57%, alteraciones cognitivas en 55%, crisis convulsivas 51%, estado confusional agudo 35%, neuropatía periférica 15%, psicosis 12% y EVC en 12% (16).

### 1.4 Manifestaciones Hematológicas

Corresponden a unas de las manifestaciones más comunes de LES. Abarcan anemia, leucopenia trombocitopenia y alteraciones de la coagulación. El espectro clínico puede ir desde manifestaciones leves, hasta manifestaciones que comprometen la vida del paciente.

- Leucopenia y neutropenia: La leucopenia en lupus se define como un conteo menor de 4000 células por  $\text{mm}^3$ ; mientras que la neutropenia se define como un conteo menor de 1000 células por  $\text{mm}^3$ ; si bien la leucopenia puede ocurrir entre el 50-60% de los pacientes pediátricos con LES, solo un 17% de ellos tendrán un conteo de neutrófilos menor de 1000 células por  $\text{mm}^3$ ; los mecanismos propuestos para la presencia de neutropenia en LES son una destrucción periférica aumentada, una migración aumentada o modificaciones en la reserva esplénica de granulocitos y una disminución de producción a nivel de la médula ósea. Su correlación con manifestaciones más severas de la enfermedad no está del todo clara, sin embargo, en los pacientes con neutropenias severa se ha descrito una mayor prevalencia de infecciones graves. (82-84)
- Linfopenia: Se define como menos de 1500 células por  $\text{mm}^3$  en dos o más ocasiones, su prevalencia varía del 20 al 93%, se observa comúnmente en pacientes con actividad o enfermedad severa; los niveles de leucopenia rara vez alcanzan las cifras menores de 500 células por  $\text{mm}^3$  (solo el 10% de los pacientes lo presenta); en la linfopenia asociada a LES se afectan las subpoblaciones de linfocitos T y B por igual, pero con cierto predominio por los linfocitos T CD4; los mecanismos por los cuales se produce la linfopenia no están del todo claros; se han descrito desde alteraciones en la apoptosis relacionada a FAS hasta la presencia de anticuerpos anti-linfocitos. La linfopenia puede presentarse de forma asintomática o relacionada a actividad de la enfermedad. (82-84)
- Trombocitopenia: Se define como el conteo plaquetario menor de 100.000 plaquetas por  $\text{mm}^3$ , la prevalencia reportada varía entre 10-40% de los pacientes con LES; se han descrito 3 mecanismos para la trombocitopenia, secuestro plaquetario o destrucción acelerada en el bazo, disminución de la producción a nivel de médula ósea, o destrucción en la circulación periférica; este último es el mecanismo más común en LES y se asocia a la presencia de

anticuerpos específicos contra glicoproteínas de membrana de la plaqueta o por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. (82-84)

- Anemia: Se define como una concentración de Hb menor a dos desviaciones estándar de lo esperado para la edad del paciente. La prevalencia es del 38% al 98% y en población pediátrica, existen diversos mecanismos el más común corresponde a la anemia del enfermo crónico, sin embargo, también pueden existir por deficiencia de hierro, anemia hemolítica autoinmune, la inducida por mielo toxicidad medicamentosa y la secundaria a falla renal (Anexo 2.9). (82-84)

### 1.5 Manifestaciones Gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales se presentan en el 50% de los pacientes con LES; los síntomas más comunes corresponden a alteraciones no específicas como náusea, vómito, anorexia, dismotilidad esofágica, reflujo, disfagias casi siempre acompañadas de dolor abdominal; siendo complejo delimitar si están asociadas a uso de medicamentos, a un proceso infeccioso o al LES. Si bien la mayoría de las manifestaciones gastrointestinales son no específicas, existen alteraciones claramente descritas en LES (85, 86):

- Enteritis lúpica: Se define como la vasculitis o inflamación del intestino delgado establecida por biopsia o estudios de imagen y síntomas de actividad de la enfermedad. Los síntomas asociados son dolor abdominal de intensidad variable (86); la prevalencia global varía de 0.2% al 5.8%; en población pediátrica la incidencia es similar, sin embargo, en los pacientes con LES pediátrico y dolor abdominal agudo la incidencia es de hasta 32% (2 veces mayor que en adultos) con una recurrencia del 39% (87).
- Pseudo-obstrucción intestinal: Definida como propulsión inefectiva del tracto gastrointestinal; asociada a actividad de LES, afectando principalmente tercio inferior del esófago; estómago y primera porción del duodeno; es desencadenada por lesión de las fibras musculares y nerviosas del tracto entérico. (86) El diagnóstico se establece por sintomatología, alteraciones en la manometría o evidencia de niveles hidroaéreos con distensión gástrica en los estudios de imagen. Su prevalencia en población pediátrica se estima 2.6% de los pacientes (88).
- Enteropatía perdedora de proteínas: edema e hipoalbuminemia desencadenado a pérdida excesiva de proteínas por el tracto gastrointestinal. Asociada a pérdida de la permeabilidad de la de la vasculatura intestinal, por vasculitis; vasodilatación por daño endotelial, linfaectasia; se deben descartar déficit nutricional y pérdidas renales.
- Enfermedad inflamatoria intestinal: la asociación con colitis ulcerativa se ha descrito en 0.4% de los pacientes con LES (igual al de la población general); mientras que a Crohn en 0.7% (mayor que el de la población general) (86).
- Pancreatitis: Se presenta como manifestación inicial hasta en el 22% de los pacientes, puede ser desencadenada por vasculitis o por trombosis; se deben descartar causas farmacológicas (86).
- Manifestaciones hepatobiliares: La elevación idiopática de enzimas hepáticas puede ser entre el 15-55%; la hepatomegalia se puede presentar hasta en el 39% de los pacientes; la prevalencia de hepatitis autoinmune en LES pediátrico es del 9.8% (89).

## 1.6 Manifestaciones Renales

Las manifestaciones renales en LES se engloban con el nombre de nefritis lúpica, esta es una de las principales causas de morbimortalidad de la enfermedad, se presenta entre el 40-70% de los pacientes pediátricos. La presentación clínica es variable, pudiendo cursar desde proteinuria asintomática o alteraciones leves en sedimento urinario hasta un síndrome nefrótico (Anexo 2.10) (90, 91). Los pacientes pueden clasificarse en 5 síndromes clínicos:

- Proteinuria y/o hematurias aisladas asintomáticas.
- Síndrome nefrítico agudo
- Síndrome nefrótico.
- Hematuria macroscópica
- Enfermedad renal crónica

Si bien pueden presentar diversos patrones de presentación, la mayoría de los estudios utilizan los criterios de afección renal de la ACR para determinar la existencia de afección renal.

Para los hallazgos en la biopsia renal se usa la nomenclatura del 2003 de la "International Society of Nephrology/Renal Pathology Society" (ISN/RPS), la cual clasifica la nefritis lúpica basada en los hallazgos histológicos y los de inmunohistoquímica, si bien algunos de los síndromes pueden correlacionarse con el grado asignado por la nomenclatura, se ha visto que el grado de afección histológica no correlaciona siempre con el grado de afección clínica y los hallazgos de laboratorio. Anexo 2.11

## 1.7 Manifestaciones Cardiacas

La afección cardiaca en la población pediátrica afecta entre el 32-42% de los pacientes; la manifestación más común es la pericarditis con una incidencia de 5-38%; los síntomas van desde fiebre, taquicardia, dolor precordial, frote pericárdico; hasta un franco tamponad en el 2-5-6% de los pacientes; el diagnóstico es mediante ecocardiograma. La miocarditis se presenta en 2-19% de los pacientes pediátricos con LES, los pacientes se presentan con taquicardia como síntoma cardinal, acompañado o no de datos de falla cardiaca, elevación de reactantes de fase aguda y enzimas de escape miocárdico (troponinas, fracción miocárdica de creatininfosfoquinasa); así como modificaciones en resonancia magnética, ecocardiograma o gammagrafía. Otras manifestaciones como endocarditis, aterosclerosis o infarto agudo al miocardio son poco frecuentes en pediatría. (2) (59)

## 1.8 Manifestaciones Pulmonares

La afección pulmonar en población pediátrica con LES es del 7.5% al diagnóstico y del 14 al 37% a lo largo de la evolución (periodo de aparición de 5.5 años). La afección más común es la pleuritis presente entre el 12.5-32% de los pacientes; se define como dolor torácico inspiratorio, comúnmente asociado a derrame pleural. Neumonitis lúpica aguda, se reporta hasta en el 11% de los pacientes, comúnmente como manifestación inicial; el cuadro clínico consiste en fiebre, tos, dolor pleurítico, hipoxia/cianosis y disnea; en estudios de imagen se aprecian infiltrados micro nodulares. La enfermedad intersticial crónica se reporta hasta en el 14% de los pacientes; se caracteriza por tos crónica, disnea, intolerancia al ejercicio, fatiga y dolor pleurítico, en imagen se observa infiltrados crónicos y en pruebas de función respiratoria disminución de capacidad vital forzada. Hipertensión pulmonar se reporta en 2% de los pacientes con LES, definida como presión sistólica de la arteria pulmonar >35mmHg; una presión media >25mmHg o presión diastólica >15mmHg pudiendo presentarse de forma subclínica. Otras manifestaciones reportadas en la literatura son la hemorragia pulmonar y el síndrome de pulmón encogido se ha descrito en algunos casos. (62, 92, 93)

### 1.9 Manifestaciones Musculoesqueléticas

La afección musculoesquelética se puede presentar hasta en 90% de los pacientes con LES, abarca la presencia de artritis /artralgias, tenosinovitis, mialgias y miositis. También pueden existir otras alteraciones clínicas como la necrosis avascular de fémur y osteopenia/osteoporosis (94).

- Afección articular: La artritis se presenta entre el 60-90% de los pacientes, en la mayoría de los pacientes se caracteriza por ser no deformante, no erosiva; de un 3 a 43% pueden desarrollar artropatía de Jacoud, que consiste en deformidades reductibles de manos y pies; la presencia de erosiones y deformidades no reductibles debe hacer considerar el diagnóstico de sobreposición Artritis reumatoide/Lupus eritematoso sistémico, la tenosinovitis se presenta en el 28% de los pacientes en búsqueda intencionada por ultrasonido musculoesquelético, la detección clínica es baja (95).
- Afección muscular: Las mialgias se pueden presentar hasta en 30% de los pacientes, sin embargo, una miositis verdadera, con elevación de creatininfosfoquinasa, alaninotransferasa y/o deshidrogenasa láctica o datos de miopatía inflamatoria en biopsia muscular se detecta en < 5% de los pacientes, la presentación clínica de la miositis es comúnmente debilidad muscular proximal. El diagnóstico de miopatía inflamatoria se integra de forma clínica y con alteraciones de laboratorio, debido a que existe gran heterogeneidad en los reportes de electromiografía y a que solo el 47% de los pacientes presentaran alteraciones en la biopsia muscular (94).
- Necrosis avascular de fémur: Presente entre 5-10% de los pacientes, presentándose con dolor agudo en región inguinal o cadera o cursar de forma asintomática y detectarse como un hallazgo en la evolución. Se puede asociar o no al uso crónico de esteroides, el diagnóstico se realiza mediante alteraciones en la radiografía simple de cadera (94).

### 1.10 Manifestaciones Oculares

Las manifestaciones oftalmológicas pueden presentarse hasta en 33% de los pacientes con LES, con afección a cualquier nivel del sistema ocular (96). En la población pediátrica la prevalencia es variable con reportes de entre 3%; como manifestación clínica en la evolución de la enfermedad, hasta un 57% con una búsqueda intencionada. (58, 96). La alteración ocular en LES es muy variada afectando diversas estructuras (Anexo 2.12).

La manifestación más común en adultos y niños es la microangiopatía retiniana, representada por la presencia de infiltrados algodinosos y hemorragias o tortuosidades vasculares; pueden estar presentes hasta en un 29% de los pacientes con LES, correlacionado con el grado de actividad global del paciente (58, 96).

La manifestación ocular más reportada en LES es la Queratoconjuntivitis SICCA, con una prevalencia entre 10% al 25%, caracterizada por irritación y dolor de intensidad variables hasta ulceración corneal (57). En población pediátrica la prevalencia se estima entre 4-8%. La prevalencia de sobreposición con síndrome de Sjögren es de 9% (58-57, 97)

La prevalencia de neuro mielitis o neuropatía ópticas isquemia en población pediátrica es del 1-2%. (58, 89, 98). La prevalencia de epiescleritis en población adulta es de 2.4%, sin embargo, en la población pediátrica es del 1%. (56) La prevalencia de uveítis varía del 0.1-4.8%, en población pediátrica se estima en 0.8% (96, 99).

## 1.11 Manifestaciones inmunológicas

### *Anticuerpos antinucleares*

Los anticuerpos antinucleares son un grupo de anticuerpos que se dirigen contra estructuras del núcleo celular, y se presentan en varias enfermedades autoinmunes. Se han descrito más de 30 especificidades nucleares diferentes; algunas de ellas permiten diferenciar entre LES y otras enfermedades autoinmunes (100).

Los anticuerpos antinucleares (ANA's) y su implicación en LES se describieron por primera vez en 1957. Los ANA's se encuentran positivos en el 98-100% de los pacientes con LES; sin embargo, no son específicos, presentándose en 5% de la población sana en títulos altos, por lo que se requiere su positividad dentro de un contexto clínico adecuado para clasificar a un paciente con LES (101).

El estándar de oro para la detección de ANAS es por medio de inmunofluorescencia sobre un sustrato de células epiteliales humanas derivadas de cáncer de faringe (HEp-2) (101).

### *Anticuerpos anti-DNA.*

Son anticuerpos presentes en el 70-80% de los pacientes con LES en algún punto de su evolución, su positividad correlaciona con la actividad de la enfermedad, sobre todo a nivel renal. Se reconocen dos tipos, contra doble cadena y contra cadena simple (101).

Se pueden identificar por ELISA, el método más utilizado y sensible, o por inmunofluorescencia en kintoplasto de *Crithidia Luciliae*, altamente específico (101).

### *Anticuerpos extraíbles del núcleo*

Se consideran un subgrupo de ANA's, que no reaccionan con la cromatina. Se han descrito varios tipos, los más usados en la práctica clínica son anticuerpo contra la proteína Smith (anti-SM), anti-ribo nucleoproteínas (Anti-RNP), antígenos Robert/Sjögren's A (Anti Ro/SSA) y el antígeno Lane/Sjögren B (Anti La/SSB); estos pueden estar presentes entre el 20-70% de los pacientes y su presencia correlaciona con algunas manifestaciones clínicas (Anexo2.13) (102).

### *Anticuerpos Antifosfolípidos*

Los anticuerpos antifosfolípidos (AFL) son un grupo de anticuerpos, con alrededor de 20 subtipos, que se dirigen principalmente contra proteínas fosfolipídicas de carga negativa y proteínas fijadoras de fosfolípidos. Su presencia interfiere en algunas pruebas de laboratorio observando una prolongación in vitro de los tiempos de tromboplastina y un falso positivo en pruebas serológicas para sífilis (Venereal Disease Research Laboratory VDRL) (103).

En la práctica clínica se utilizan dos pruebas para determinar la existencia de anticuerpos antifosfolípidos: el anticoagulante lúpico (AL) y pruebas de ELISA para anticuerpos específicos, principalmente anti-cardiolipina (Anti-CL) y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína (Anti-  $\beta$ 2GP). Ambas pruebas cuentan con técnicas estandarizadas (104).

La positividad de los anticuerpos AFL se puede asociar a enfermedades autoinmunes, infecciosas y procesos oncológicos, por lo que para confirmar su positividad se requiere utilizar pruebas estandarizadas y repetir las mediciones a las 12 semanas del primer resultado positivo (103).

También se ha asociado al síndrome antifosfolípido, que consiste en trombosis vascular o pérdidas fetales recurrentes. (105) Este síndrome también ha sido descrito en población pediátrica (106). Si se presenta de forma aislada se considera primario, si está acompañado de otra enfermedad autoinmune se considera secundario. Además de las manifestaciones obstétricas y trombóticas pueden presentarse alteraciones cutáneas, hematológicas y neurológicas. (105-106)

Estos anticuerpos se pueden detectar entre el 5-6% de los pacientes adultos y hasta en un 12-25% en la población pediátrica. (Reuma pedía) Tienen una alta asociación con LES presentándose en un

30-40% de los pacientes con LES adultos, en pediatría dependiendo del anticuerpo y la población los rangos pueden ir desde 10-87%; Anti-CL 19-87%, Anti- $\beta$ 2GP 31-48%, 10-62% para AL (106).

### *Complemento*

Otro componente importante del LES es el perfil de citocinas proinflamatorias y la activación del complemento, este último forma parte importante en la activación del sistema inmune innato en LES, su monitorización clínica se realiza mediante la concentración de algunos de sus componentes, principalmente C1q, C3 y C4 (107).

El sistema del complemento forma parte del arsenal del sistema inmune innato. Comprende alrededor de 20 proteínas diferentes que interactúan a manera de cascada; y cuya función es potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y favorecer la lisis celular mediante un complejo de ataque a la membrana. La mayor parte de estas proteínas son sintetizadas en el hígado en formas inactivas, que son activadas por un estímulo apropiado. Hasta el momento se han descrito 3 vías por las cuales se puede activar la cascada del complemento, la clásica, la vía de las lectinas y la vía alterna (imagen 1). El proceso de activación y las deficiencias congénitas o adquiridas de las fracciones del complemento están estrechamente relacionados a las enfermedades autoinmunes (107).

El papel del complemento en el LES se describe desde 1947, donde se detectaron concentraciones disminuidos de los niveles de fracciones del complemento. Desde entonces se ha correlacionado con la presencia de daño tisular y actividad de los pacientes. Actualmente las fracciones más utilizadas son la C3, C4 y en algunos casos se mide la funcionalidad mediante prueba de CH50. Los niveles bajos de complemento son una herramienta diagnóstica útil en pacientes con LES, siempre bajo un contexto clínico adecuado. También se ha ligado la activación con el daño tisular debido a la presencia de depósitos de complemento en los tejidos inflamados de pacientes con LES; sin embargo, los niveles de fracciones C3 y C4 de forma aislada no correlacionan con actividad de la enfermedad o el grado de daño tisular (108).

La disminución de los niveles de complemento no es exclusiva de LES, puede presentarse en enfermedades como déficits congénitos, falla hepática, crioglobulinemias, y pancreatitis aguda. En el contexto de LES la disminución de los niveles de complemento puede correlacionar con recaídas de la enfermedad y la actividad de la enfermedad (15).

Las citocinas proinflamatorias juegan un papel importante en la fisiopatología del LES, algunos perfiles de citocinas se han correlacionado con actividad de la enfermedad; y algunas de estas vías son incluso blanco terapéutico de los nuevos tratamientos con anticuerpos monoclonales. Sin embargo, la falta de especificidad de las mismas hacen que la correlación clínico-serológica siga siendo el pilar en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del LES (15).

## Anexo 2

### Anexo 2.1. Criterios revisados de 1997 para la clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico del colegio americano de reumatología.

1. Rash malar	Eritema fijo plano o elevado que respeta el surco naso labial.
2. Rash 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 orales	Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. Artritis	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleuritis; claro antecedente de dolor pleurítico, frote o signos de derrame pleural.</li> <li>• Pericarditis; comprobada por electrocardiograma, frote o signos de derrame pericárdico.</li> </ul>
7. Afectación renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinuria persistente mayor a 0,5 g/día o mayor de 3+ si no se ha cuantificado.</li> <li>• Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.</li> </ul>
8. Afectación neurológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas.</li> <li>• Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas.</li> </ul>
9. Afectación hematológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia hemolítica con reticulocitosis.</li> <li>• Leucopenia: menos de 4.000/mm<sup>3</sup> en dos o en más ocasiones.</li> <li>• Linfopenia: menos de 1.500/mm<sup>3</sup> en dos o más ocasiones.</li> <li>• Trombocitopenia: menos de 100.000/mm<sup>3</sup> en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.</li> </ul>
10. Alteración inmunológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-ADN: título anormal de anticuerpos contra ADN nativo.</li> <li>• Anti-Sm: presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm.</li> <li>• Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípidicos (AFL): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM.</li> <li>○ Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar.</li> <li>○ Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de Treponema pallidum o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).</li> </ul> </li> </ul>
11. Anticuerpos antinucleares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>

## Anexo2.2. Criterios de clasificación de la SLICC 2012 para Lupus Eritematoso Sistémico.

Criterios Clínicos	
1. Lupus cutáneo agudo y subagudo	<p>Agudo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rash malar asociado a Lupus</li> <li>Lupus bulloso</li> <li>Variante lúpica de la necrólisis epidérmica tóxica</li> <li>Rash maculopapular asociado a Lupus</li> <li>Rash fotosensible asociado a Lupus</li> </ul> <p>Subagudo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>forma psoriasiforme no indurada y/o lesiones anulares policíclicas que se resuelven sin cicatriz con o sin despigmentación postinflamatoria y/o telangiectasias</li> </ul>
2. Lupus cutáneo crónico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rash discoide clásico <ul style="list-style-type: none"> <li>Localizado (encima del cuello)</li> <li>Generalizado (por arriba y por debajo del cuello)</li> </ul> </li> <li>Lupus hipertrófico (verrucoso)</li> <li>Paniculitis lúpica (profundo)</li> <li>Afección de mucosas</li> <li>Lupus eritematoso tumidus</li> <li>Lupus Chillblains</li> <li>Sobreposición lupus discoide / liquen plano</li> </ul>
3. Ulceras orales/nasales	En ausencia de otras causas
4. Alopecia no cicatrizal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adelgazamiento difuso</li> <li>Fragilidad capilar con pelos rotos visibles</li> </ul>
5. Sinovitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inflamación de <math>\geq 2</math> articulaciones</li> <li>Artralgias de <math>\geq 2</math> articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina</li> </ul>
6. Serositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor pleurítico típico más de 1 día o presencia de líquido o roce pleurales</li> <li>Dolor pericárdico típico más de 1 día o presencia líquido pericárdico o roce pericárdico o pericarditis en el ECG</li> </ul>
7. Renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Índice Albumina/creatinina en orina (o proteínas de 24 horas) equivalente a más de 500 mg/24 h</li> <li>Cilindros hemáticos en orina</li> </ul>
8. Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Crisis convulsivas</li> <li>Psicosis</li> <li>Mono neuritis múltiple</li> <li>Mielitis</li> <li>Neuropatía periférica o de pares craneales</li> <li>Estado confusional agudo</li> </ul>
9. Anemia Hemolítica	En ausencia de otras causas
10. Leucopenia	< 4000/mm <sup>3</sup> en una ocasión o linfopenia < 1000/mm <sup>3</sup> en una ocasión. En ausencia de otras causas
11. Trombocitopenia	< 100.000/mm <sup>3</sup> en una ocasión. En ausencia de otras causas
Criterios inmunológicos	
12. Anticuerpos antinucleares arriba del valor de referencia	
13. Anti-ds-DNA arriba del valor de referencia; excepto por ELISA; deben estar 2 veces por arriba del valor de referencia	
14. Anti-SM positivos	
15. Anticuerpos antifosfolípidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anticoagulante lúpico</li> <li>VDRL falso positivo</li> <li>Anticardiolipinas IgA, IgM o IgG positivas a títulos medios o altos</li> <li>Anti <math>\beta_2</math>-Glicoproteína IgA, IgM, IgG positivo</li> </ul>
16. Hipocomplementemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>C3 bajo</li> <li>C4 bajo</li> <li>CH50 bajo</li> </ul>
17. Coombs directo positivo	En ausencia de anemia hemolítica

### Anexo 2.3. Manifestaciones clínicas de diversas cortes de pacientes adultos con LES.

Manifestación	Incidencia acumulada %						
	Dubois y Tuffanelli (520 casos; 1964)	Estes y Christian (150 casos; 1971)	Hochberg et al (150 casos; 1985)	Pistiner et al (464 casos; 1991)	Cervera et al (euro-Lupus; 1000 casos; 1993)	Font et al (600 Casos; 2004)	Pons-Estel et al (GLADEL; 1214 casos; 2004)
Sistémicas							
Fiebre	84	77	-	41	52	42	57
Pérdida de peso	51	-	-	-	-	-	27
Musculoesqueléticas							
Artritis/artralgias	92	95	76	91	84	83	93
Mialgias	48	5	5	79	9	7	18
Necrosis aséptica del hueso	5	7	24	5	-	-	1
Cardio-respiratorias							
Pericarditis	31	19	23	12	-	-	17
Miocarditis	8	8	-	3	-	2	2
Hipertensión	25	46	-	25	-	-	27
Derrame pleural	30	40	57	12	-	28	22
Cutáneo vasculares							
Lesiones cutáneas (cualquier tipo)	72	81	88	55	-	-	90
Lesiones en alas de mariposa	57	39	61	34	58	54	61
Alopecia	21	37	45	31	-	18	58
Úlceras nasales y orales	9	7	23	19	24	30	42
Fotosensibilidad	33	-	45	37	45	41	56
Urticaria	7	13	-	-	-	-	-
Raynaud	18	21	44	24	34	22	28
Lesiones discoideas	29	14	15	23	10	6	12
Neurológicas							
Daño de SNC (cualquiera)	26	59	39	-	27	18	26
Neuritis periférica	12	7	21	-	-	-	1
Psicosis	12	37	16	5	-	12	4
Convulsiones	14	26	13	6	-	12	8
Oculares							
Cuerpos citoides	10	-	-	-	-	-	-
Uveítis	1	-	-	-	-	-	1
Renales							
Proteinuria o alteración en el sedimento	46	53	31	31	39	34	46
Síndrome nefrítico	23	26	13	14	-	-	7
Gastrointestinales							
Diarrea	6	-	-	-	-	-	-
Ascitis	-	-	-	-	-	-	1
Dolor abdominal	19	-	-	-	-	-	-
Hemorragia intestinal	6	-	-	-	-	-	-
Hemato-linfáticas							
Adenopatías	59	36	-	10	12	1	15
Anemia (<11gr de hb/dL)	57	73	57	30	-	20	-
Anemia hemolítica	-	14	27	8	8	8	12
Leucopenia	43	66	41	51	-	66	42
Trombocitopenia	7	19	30	16	22	31	19
Serológicas							
VDRL falso positivo	-	24	26	30	-	-	-
Células LE	76	78	71	42	-	-	-
ANA	-	87	94	96	96	99	98
C3 bajo	-	-	53	39	-	31	49
Anti-DNA	-	-	28	40	78	90	71
Anti-SM	-	-	17	6	10	13	48
Anti-Ro (SSa)	-	-	32	18	25	23	49
Anti-RNP	-	-	34	14	13	14	51
Anticardiolipinas IgG/IgM	-	-	-	38 global	24/13	15/9	51/41

Obtenida de las siguientes referencias (74-75, 109-113)

Anexo2.4 4. Características clínicas al diagnóstico y acumuladas de la cohorte de pacientes del grupo GLADEL

Manifestación	Total n =1214		Etnia		
	Diagnostico %	Acumulado %	Anglosajón n=507 Acumulado %	Mestizo n= 537 Acumulado %	Afrolatino americano n=152 Acumulado %
<b>Generales</b>					
Fiebre	28.6	56.7	60.2	52.9	59.2
Pérdida de peso	13.0	26.6	29.8	22.5	31.6
Poliadenopatía	4.5	14.7	14	13.2	21.0
Hipertensión	2.1	26.9	21.1	31.8	30.2
<b>Musculoesqueléticas</b>					
Artralgia y/o artritis	67.3	93.2	93.5	92.5	94.1
Necrosis avascular del fémur	0.0	1.1	1.2	0.9	1.3
Mialgias/miositis	7.6	17.5	18.5	17.3	13.2
<b>Cutáneas</b>					
Alopecia	20.3	57.6	55.0	59.0	61.2
Fotosensibilidad	24.5	56.1	59.8	51.8	59.2
Rash Malar	23.6	61.3	63.3	59.0	63.2
Lesiones discoides	5.3	11.8	11.2	10.4	19.7
Úlceras orales/nasales	10.5	41.7	40.6	43.2	40.1
Livedo reticularis	1.8	9.9	9.5	11.5	5.9
Lesiones subagudas	0.7	2.8	3.3	2.2	2.6
Fenómeno de Raynaud	10.2	28.2	29.4	27.6	25.7
Paniculitis	0.4	1.4	1.0	1.7	2.0
Cualquier cutánea	46.3	90.1	89.5	90.7	89.5
<b>Oculares</b>					
Xeroftalmia	0.9	6.5	7.5	5.2	1.3
Síndrome Sicca	1.5	8.3	9.7	8.6	3.3
Uveítis/epiescleritis/escleritis	0.3	1.1	1.2	1.1	0.7
Cataratas	0.1	2.2	2.2	2.6	0.0
<b>Respiratorios</b>					
Pleuritis	3.6	22.1	23.5	20.9	21
Neumonitis lúpica	0.2	1.9	2.8	1.3	0.7
Hemorragia pulmonar	0.0	1.0	0.6	1.7	0.0
Tromboembolia pulmonar	0.1	1.2	0.8	1.7	0.7
Hipertensión pulmonar	0.2	1.4	1.6	1.5	0.7
Cualquier pulmonar	0.5	6.1	7.1	6.3	2.0
<b>Cardiovasculares</b>					
Pericarditis	2.7	17.2	16.4	15.6	26.3
Involucro miocárdico	0.3	3.0	1.8	3.7	4.6
Involucro endocárdico	0.3	2.7	2.0	2.6	5.9
Tamponade	0.2	0.7	1.2	0.2	1.3
Trombosis vascular	1.4	5.6	5.3	6.3	3.9
Cualquier cardiovascular	6.3	42.9	37.1	47.1	47.4

Continúa Anexo 2. 4. Características clínicas al diagnóstico y acumuladas de la cohorte de pacientes del grupo GLADEL

Manifestación	Total n =1214		Etnia		
	Diagnostico %	Acumulado %	Anglosajón n=507 Acumulado %	Mestizo n= 537 Acumulado %	Afrolatino americano n=152 Acumulado %
Renal					
Proteinuria persistente/sedimento	4.5	46.0	36.7	53.3	50.7
Síndrome nefrótico	1.1	6.7	5.7	6.7	10.5
Lesión renal aguda	0.4	3.2	1.8	4.3	3.9
Insuficiencia renal crónica	0.2	1.7	0.8	2.4	2.0
Cualquier renal	5.3	51.7	43.6	58.3	55.3
Neurológicas					
Psicosis	0.5	4.0	3.0	5.2	3.9
Convulsiones	1.6	8.1	7.9	8.6	6.7
Psicosis y/o convulsiones	2.1	11.4	10.3	12.7	9.9
Corea	0.1	0.4	0.6	0.2	0.7
Síndrome orgánico cerebral	0.0	1.9	1.2	2.6	1.3
Mielitis trasversa	0.1	0.6	0.4	0.7	0.7
Evento vascular cerebral isquémico	0.6	1.6	2.0	1.5	0.7
Cualquier evento vascular cerebral	0.6	2.8	3.3	2.6	1.3
Polineuritis	0.3	1.2	2.2	0.7	0.0
Mono neuritis múltiple	0.1	1.1	1.2	1.1	0.7
Cefalea asociada a LES	0.2	4.4	3.7	4.7	6.6
Cualquier neurológica	4.1	26.4	26.4	27.7	21.7
Digestivas					
Xerostomía	0.7	4.0	4.3	34.1	2.6
Serositis peritoneal	0.1	1.3	1.4	1.3	0.7
Gineco-obstétricas					
Amenorrea	0.4	5.3	5.6	5.4	4.4
Perdidas fetales y abortos	1.6	9.3	10.9	8.2	7.3
Hematológicas					
Anemia hemolítica	2.4	11.8	13.0	11.5	9.9
Leucopenia	5.1	42.3	29.6	42.6	46.7
Linfopenia	5.9	59.3	51.1	63.5	70.4
Trombocitopenia	5.2	19.2	19.1	18.2	23.0
Cualquier hematológica	12.5	72.5	68.2	74.3	80.3

Anexo 2.5. Manifestaciones clínicas en población pediátrica con LES

Manifestación	Casos en numero		
	Cassidy et al 58 casos en 1977	King et al 108 casos en 1977	Pristiner et al. 55 casos en 1991
Involucro renal	86	61	28
Hipertensión	28	-	25
Alteración musculoesquelética	76	79	91
Lupus cutáneo	76	70	55
Fotosensibilidad	16	-	37
Perdida de cabello	20	-	31
Ulceras nasales u orales	16	-	37
Involucro cardiaco	47	17	12
Involucro pulmonar	36	19	12
Involucro a SNC	31	13	11
Anemia	47	-	30
Leucopenia	71	-	51
Trombocitopenia	24	-	16

(19-21)

Anexo 2.6. frecuencia en porcentaje de las características clínicas de pacientes pediátricos con LES. Durante el primer año del diagnóstico y en cualquier momento durante la enfermedad.

Manifestación	Primer año	Cualquier momento
<b>Síntomas constitucionales</b>		
Fiebre	35-90%	37-100%
Linfadenopatía	11-45%	13-45%
Hepatoesplenomegalia	20-30%	21-32%
Pérdida de peso	20-30%	21-32%
<b>Involucro a órganos o sistemas</b>		
Artritis	60-88%	60-90%
Miositis	< 5%	< 5%
Cualquier cutáneo	60-80%	60-90%
Rash Malar	22-68%	30-80%
Lupus discoide	< 5%	< 5%
Fotosensibilidad	12-45%	17-58%
Ulceras orales/nasales	25-32%	30-40%
Alopecia	10-30%	15-35%
Otras lesiones	40-53%	42-55%
Nefritis	20-80%	48-100%
Lupus neuropsiquiátrico	5-30%	15-95%
Psicosis	5-12%	8-18%
Convulsiones	5-15%	5-47%
Cefalea	5-22%	10-95%
Disfunción cognitiva	6-15%	12-55%
Estado confusional agudo	5-15%	8-35%
Involucro nervioso periférico	< 5%	< 5%
Enfermedad cardiovascular	5-30%	25-60%
Pericarditis	12-20%	20-30%
Miocarditis	<5%	<5%
Enfermedad pulmonar	18-40%	18-81%
Pleuritis	12-20%	20-30%
Hemorragia pulmonar	< 5%	< 5%
Neumonitis lúpica	< 5%	< 5%
Enfermedad gastrointestinal	14-30%	24-40%
Peritonitis estéril	10-15%	12-18%
Alteración de pruebas de función hepática	20-40%	25-45%
Pancreatitis	< 5%	<5%

(22)

## Anexo2.7. Lesiones cutáneas en Lupus (78-79)

### Lesiones específicas

- Lupus cutáneo crónico
  - Lupus discoide localizado/ Generalizado
  - Paniculitis lúpica/lupus profundo
  - Túmido/Chilblain
- Lupus cutáneo subagudo
  - Anular
  - Papuloescamoso/psoriasiforme
- Lupus cutáneo agudo
  - Localizado/ Generalizado
  - Lupus cutáneo similar a la necrosis epidérmica toxica/Lupus bulloso

### Lesiones no clásicas que sirven para los criterios de clasificación

- Fotosensibilidad
- Ulceras orales
- Alopecia

### Lesiones no específicas secundarias a reacciones vasculares

- Vasculitis
- Pequeños vasos
  - Purpura palpable
  - Vasculitis urticariforme
- Medianos vasos
  - Placas purpúricas sin necrosis cutánea y/o ulceraciones
  - Nódulos subcutáneos

### Vasculopatías

- Isquémicas
  - Fenómeno de Raynaud
- Asociadas a anticuerpos antifosfolípidos
  - Livedo reticularis
  - Tromboflebitis superficial
  - Ulceras cutáneas
  - Equimosis/purpura
  - Hemorragias subungueales
  - Gangrena digital
- Asociadas a crioglobulinemia
  - Equimosis/purpura
  - Necrosis hemorrágica de la piel
  - Ulceras cutáneas
- Asociadas a cristales de colesterol
  - Infartos purpúricos de los dedos
- Calcifilaxis
  - Placas necróticas
  - Ulceras cutáneas
- Otras reacciones vasculares
  - Urticaria
  - Telangiectasias periungueales
  - Eritromelalgia/eritema palmar

### Otras lesiones cutáneas no específicas de LES

- Mucinosi cutánea
- Calcinosis cutis
- Cambios ungueales
- Granulomatosis intersticial dérmica

## Anexo2.8. Síndromes neuropsiquiátricos en lupus eritematoso sistémico (49)

Sistema nervioso central	
Meningitis Aséptica	Síndrome febril acompañado de fiebre, cefalea e irritación meníngea, con un líquido cefalorraquídeo que muestre pleocitosis y cultivos negativos.
Enfermedad cerebrovascular	Déficit neurológico secundario a: insuficiencia u oclusión arterial; enfermedad veno oclusiva o hemorragia
Síndrome desmielinizante	Encefalomiелitis desmielinizante aguda o recidivante con evidencia de lesiones neurológicas discretas distribuidas en lugar y tiempo.
Cefalea (incluida migraña e hipertensión intracraneal)	Incomodidad en la región de la bóveda craneana
Desordenes del movimiento (corea)	Movimientos irregulares, no coordinados que pueden involucrar cualquier porción del cuerpo, que se presentan en una secuencia aleatoria
Mielopatía	Desorden de la medula espinal, caracterizada por la evolución rápida de parestesias y pérdida sensorial, con evidencia de involucro de las regiones sensoriales o motoras de la medula espinal, acompañada o no de alteraciones en los esfínteres.
Convulsiones	Descarga paroxística anormal del sistema de conducción del cerebro, que condicionales anormalidades en su función
Estado confusional agudo	Perturbación del nivel conciencia o excitación acompañado de una reducción en la habilidad de fijar, mantener o prestar atención que se desarrolla en un periodo corto de tiempo (días a horas), con tendencia a fluctuar a lo largo del día.
Desorden de ansiedad	Sensación de peligro o desgrada, acompañada de aprehensión, disforia o tensión.
Disfunción cognitiva	Déficit significativo, en uno o todas las funciones cognitivas: atención simple o completa, razonamiento, habilidades ejecutivas, memoria, procesamiento visoespacial, lenguaje, y velocidad psicomotora.
Psicosis	Alteración severa en la percepción de la realidad caracterizada por la presencia de alucinaciones y/o desilusiones
Desordenes del estado de animo	Cambio significativo y persistente en las características del estado de ánimo del paciente, caracterizadas por estado de ánimo depresivo, o una disminución marcada en el interés o el placer en las actividades; o un estado de ánimo extrovertido o irritable
Sistema nervioso periférico	
Poli radiculopatía desmielinizantes inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré)	Síndrome desmielinizante inflamatorio agudo que involucra raíces nerviosas, nervios periféricos y en ocasiones craneales.
Desorden autonómico	Hipotensión ortostática, disfunción eréctil o eyaculatoria esfintericas; anhidrosis, intolerancia al calor o constipación
Mononeuropatía múltiple o simple	Disfunción de uno o más nervios periféricos que resultan en debilidad/parálisis o alteraciones sensitivas, secundarias a un bloqueo de la conducción en las fibras nerviosas con pérdida axonal.
Miastenia Gravis	Alteración de la comunicación neuromuscular, caracterizada por debilidad fluctuante y fatigabilidad de los músculos voluntarios, sin pérdida de los reflejos, alteraciones sensitivas o disfunción neurológica.
Neuropatía craneana	Parálisis oculomotora
Plexopatía	Desorden de los plexos braquial o lumbosacro que general debilidad muscular, déficit sensitivo, o alteraciones en los reflejos, limitados al territorio del nervio involucrado
Polineuropatía	Desorden sensitivo y motor de los nervios periféricos, con distribución distal de características simétricas en los síntomas y exploración física, con involucro en más de una región con presentación temporal variable y puede ser agudo o crónico.

## Anexo2.9. Causas de anemia en LES (82)

### Alteración del metabolismo del hierro

- Enfermo crónico
- Carenciales

### Mediadas por anticuerpos

- Anemia hemolítica autoinmune
  - Anticuerpos calientes
  - Anticuerpos fríos
- Falla hematopoyética inmunomediada
  - Anemia aplásica
  - Aplasia pura de células rojas
- Hemo fagocitosis
- Anemia perniciosa

### Otras causas de anemia

- Anemia por insuficiencia renal crónica
- Inducida por medicamentos
- Anemia microangiopática
  - Coagulación intravascular diseminada
- Mielofibrosis

Anexo2.10. Prevalencia de las manifestaciones clínicas de los pacientes con nefritis lúpica.

Manifestación	Prevalencia aproximada %
Proteinuria	100%
Proteinuria en rango nefrótico o Sx. nefrótico	50%
Hematuria microscópica	80%
Hematuria macroscópica	< 5%
Cilindros eritrocitarios	30%
Insuficiencia renal	60%
Descenso rápido de la función renal	15%
Hipertensión	30%
Tubulopatías	70%

Anexo2.11. Características histológicas y clínicas de la nefritis lúpica.

Clase	Nombre	Histología		Frecuencia	Clínica			
		Luz	IF*		EM	Sin síntomas	Síndrome Nefrítico	Síndrome Nefrítico
I	Mínima mesangial	Celularidad normal	Depósitos mesangiales	< 5%	✓	-	-	-
II	Mesangial proliferativa	Leve aumento de la celularidad mesangial o expansión de la matriz mesangial	Depósitos mesangiales y algunos depósitos endoteliales y subendoteliales	19-27%	✓	-	Raro	-
III	Proliferativa focal	< 50% de los glomérulos con hiper celularidad con incremento de la matriz mesangial	Depósitos subendoteliales en la membrana glomerular y depósitos mesangiales	15-24%	✓	-	Raro	-
IV	Proliferativa difusa	> 50% de los glomérulos tiene hiper celularidad y la matriz puede haber adelgazamiento de segmentos de membrana basal glomerular	Depósitos mesangiales subendoteliales difusos	40-50%	✓	✓	✓	✓
V	Membranosa	Adelgazamiento de la membrana basal glomerular con celularidad normal modernamente incrementada	Depósitos subendoteliales > mesangiales	10-20%	✓	-	✓	Raro
VI	Esclerosante	Enfermedad avanzada irreversible >90% de glomeruloesclerosis	Pueden existir depósitos en zonas de esclerosis	< 5%	✓	✓	✓	✓
	MAT	Disminución de la luz de los capilares glomerulares con congestión de los glóbulos rojos y trombosis arteriolar	Depósitos de fibrina	Baja	✓	✓	Raro	✓
	Nefritis Intersticial	Inflamación intersticial con daño tubular	Puede haber depósitos inmunes tubulares	Baja	✓	-	-	-

\*Se considera inmunofluorescencia positiva cuando existen depósitos inmunes de complemento e inmunoglobulinas (IgG > IgM > IgA)

MAT= microangiopatía trombótica; Bx = Biopsia; IF = Inmunofluorescencia; EM = Electro-microscopia

## Anexo2.12. Afección ocular en Lupus Eritematoso Sistémico (114)

- Párpados
  - Rash discoide
- Sistema lacrimal
  - Queratoconjuntivitis SICCA
- Orbita
  - Edema peri orbital, masas orbitarias, miositis, paniculitis, isquemia e infarto
- Segmento anterior
  - Ojo seco, erosiones, queratitis ulcerativa, inflamación conjuntival, uveítis
- Epiescleritis
- Escleritis
  - De segmento anterior o posterior
- Retinopatía
  - Infiltrados algodonosos, exudados perivasculares, hemorragias y tortuosidad vascular, retinopatía venocclusiva (“vasculitis retiniana”), infección retiniana
- Coroides
  - Detritos o efusión Unifocales o multifocales
- Nervio óptico
  - Neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica (anterior o posterior)
- Alteraciones motoras
  - Diplopía, oftalmoplejía intranuclear, nistagmos, síndrome de Miller-Fisher

Anexo2.13. Manifestaciones clínicas asociadas a ENA's

Anticuerpos	Prevalencia aproximada en % y rango	Asociación clínica
SM	30 (7.5-70)	Marcador serológico de LES, más común en pacientes con ascendencia africana. Se asocia a serositis, nefritis lúpica, actividad a SNC como psicosis y esquizofrenia; fibrosis pulmonar, leucopenia, artritis, lesiones de lupus cutáneo agudo, vasculitis, hipertensión pulmonar, úlceras orales, actividad crónica y mortalidad
U1-RNP	25 (13-47)	Enfermedad pulmonar intersticial, con rápida progresión, pleuritis, neuro lupus, fenómeno de Raynaud, leucopenia, artritis, fiebre, miositis y enfermedad articular erosiva.
Ro/SSA	25 (35-60)	Pacientes homocigotos con deficiencia de complemento C2 y C4. Lupus cutáneo agudo y subagudo; neumonitis y síndrome de pulmón encogido, trombocitopenia; linfopenia; nefritis, vasculitis; Sjögren secundario; lupus neonatal.
La/SSB	20 (6-35)	Lupus cutáneo subagudo, Sjögren secundario, positividad de factor reumatoide, pericarditis
La/SSB y Ro/SSA	10-25	Lupus cutáneo subagudo, Sjögren secundario, positividad de factor reumatoide, hipergammaglobulinemia

Imagen 1. Vías de activación del complemento

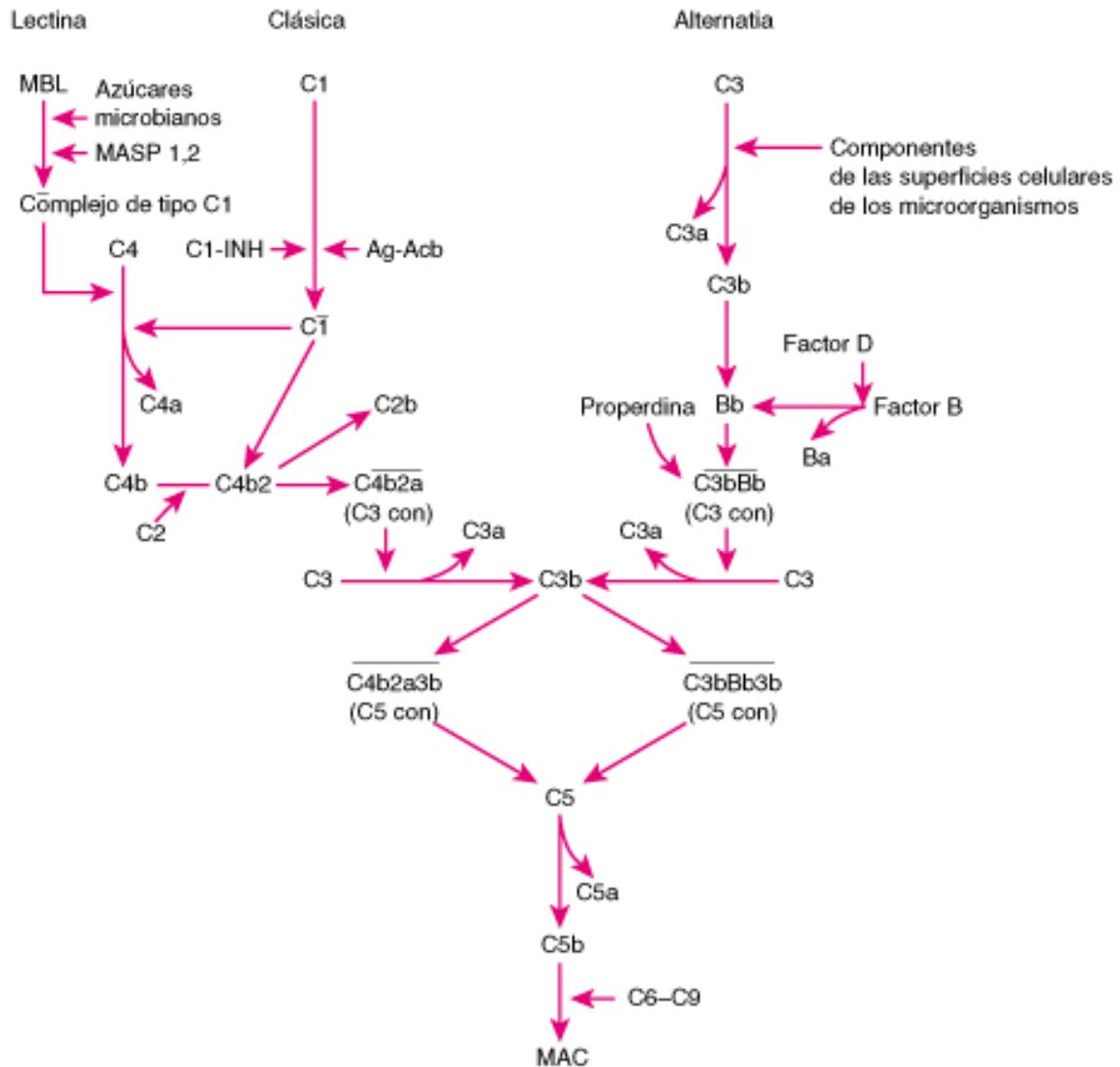


Diagrama de flujo de la activación del complemento por vías clásica, alternativa y lectina. (107)

En la ruta clásica se lleva a cabo en la unión antígeno-anticuerpo donde C1 se activa y escinde los componentes del complemento C4 y C2. Los componentes activos se unen a la superficie celular formando la ruta clásica de la C3 convertasa (C4b2a). La vía de lectina tiene a la proteína de manosa unida a lectina (MBL) y ficolina en lugar de C1q. Las serin-proteasas asociadas a MBL (MASP) escinden C4 y C2 para formar C4b2a (C3 convertasa). La convertasa C3 divide a C3 en C3a y C3b, y forma la convertasa C5 (C4b2a3b). La C5 convertasa divide a C5 en C5a y C5b, que se combina con los otros componentes terminales para formar un complejo de ataque de membrana.

La ruta alternativa depende de la hidrólisis espontánea de C3 a C3b. C3b se une al factor B para formar C3bBb que actúa como convertasa C3. C3bBbC3b forma la convertasa C5 que está estabilizada por properdina. Finalmente, C5b forma un complejo con una molécula de C6, C7, C8 formando el complejo C5b.6.7.8 (complejo de ataque de membrana).

\* Ag-Ab: complejo antígeno-anticuerpo

## Anexo 3 Hoja de recolección de Datos

Folio: \_\_\_\_\_

Edad actual \_\_\_\_\_ años. Sexo: Masculino o  Femenino

Numero de criterios ACR 1997 al momento del diagnóstico \_\_\_\_\_ Fecha del diagnóstico \_\_\_\_\_

Manifestación	Presente	Ausente
12. Rash malar		
13. Rash discoide		
14. Fotosensibilidad		
15. Úlceras orales		
16. Artritis		
17. Serositis		
18. Afectación renal		
19. Afectación neurológica		
20. Afectación hematológica		
21. Alteración inmunológica		
22. Anticuerpos antinucleares		

### Síntomas

Síntomas		Presente	Ausente	Fecha en la que se presentó el síntoma
Manifestaciones mucocutáneas	Lupus Cutáneo Agudo			
	Lupus cutáneo subagudo			
	Lupus cutáneo crónico			
	Úlceras orales			
	Úlceras nasales			
	Alopecia no cicatrizal			
	Fotosensibilidad			
	Fenómeno de Raynaud			
Manifestaciones neurológicas	Lesiones por vasculitis			
	Meningitis Aséptica			
	Enfermedad cerebrovascular			
	Síndrome desmielinizante			
	Cefalea (incluida migraña e hipertensión intracraneal)			
	Desordenes del movimiento (corea)			
	Mielopatía			
	Convulsiones			
	Estado confusional agudo			
	Desorden de ansiedad			
	Disfunción cognitiva			
	Psicosis			
	Desordenes del estado de animo			
	Poli radiculopatía desmielinizantes inflamatoria aguda			
	Desorden autonómico			
	Mononeuropatía múltiple o simple			
Miastenia Gravis				
Neuropatía craneana				
Plexopatía				
Polineuropatía				
Manifestaciones hematológicas	Leucopenia menor de 4000 células por mm <sup>3</sup>			
	Neutropenia menor de 1000 células por mm <sup>3</sup>			
	Linfopenia menor de 1500 células por mm <sup>3</sup>			
	Trombocitopenia menor de 100.000 plaquetas por mm <sup>3</sup>			

	Anemia concentración de hemoglobina menor a 2 desviaciones estándar para la edad con datos de hemolisis			
	Anemia concentración de hemoglobina menor a 2 desviaciones estándar para la edad sin datos de hemolisis			
Manifestaciones gastrointestinales	Enteritis lúpica			
	Pancreatitis lúpica			
	Elevación idiopática de enzimas hepáticas			
	Hepatomegalia por clínica y/o estudios de imagen			
Manifestaciones cardiacas	Pericarditis/derrame pericárdico			
	Miocarditis			
Manifestaciones pulmonares	Pleuritis/derrame pleural			
	Neumonitis lúpica			
	Enfermedad intersticial crónica			
	Hipertensión pulmonar			
Manifestaciones renales	Proteinuria persistente mayor a 0,5 g/día o mayor de 3+ si no se ha cuantificado.			
	Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina granulares, tubulares o mixtos.			
	Insuficiencia renal crónica terminal; depuración de creatinina menor de 30ml/min/mt2			
Manifestaciones musculoesqueléticas	Artritis no erosiva			
	Mialgia/miositis			
	Necrosis avascular del fémur			
Manifestaciones oculares	Queratoconjuntivitis SICCA			
	Epiescleritis			
	Escleritis			
	Retinopatía			
Inmunológicos	Hipocomplementemia			NR
	Coombs directo			NR
	Anticuerpos antinucleares			NR
	Anticuerpos anti-DNA de doble cadena			NR
	Anticuerpos anti-Ro			NR
	Anticuerpos anti-La			NR
	Anticuerpos anti-RNP			NR
	Anticoagulante lúpico			NR
	Anticuerpos anticardiolipinas IgG			NR
	Anticuerpos anticardiolipinas IgM			NR
	Anticuerpos anti-Beta 2 Glicoproteínas IgG			NR
Anticuerpos anti-Beta 2 Glicoproteínas IgM			NR	

Biopsia renal SI/NO Clasificación histológica \_\_\_\_\_

Fecha de perdida de seguimiento \_\_\_\_\_

Defunción SI/NO Clasificación histológica \_\_\_\_\_

## Anexo 4 Características clínicas al momento del diagnóstico, segregadas conforme a sistema afectado.

### Anexo 4.1 Frecuencia de las manifestaciones constitucionales al momento del diagnóstico.

Manifestación específica	Frecuencia al diagnóstico $n=223$	%
Fiebre	88	39
Pérdida de peso	55	25
Linfadenopatía	30	13
Total	105	47

### Anexo 4.2 Frecuencia de las manifestaciones cutáneas al momento del diagnóstico.

Manifestación específica	Frecuencia al diagnóstico $n=223$	%
Lupus Cutáneo Agudo	59	26
Alopecia no cicatrizal	55	25
Ulceras orales	38	17
Lesiones por vasculitis	36	16
Fotosensibilidad	27	13
Lupus cutáneo subagudo	19	9
Fenómeno de Raynaud	13	6
Ulceras nasales	9	4
Lupus cutáneo crónico	5	2
Total	150	67

### Anexo 4.3 Frecuencia de las manifestaciones neurológicas al momento del diagnóstico.

Manifestación específica	Frecuencia al diagnóstico $n=223$	%
Convulsiones	18	8
Cefalea	10	4
Desordenes del movimiento (corea)	4	2
Mielopatía	4	2
Psicosis	4	2
Disfunción cognitiva	3	1.5
Desordenes del estado de animo	3	1.5
Enfermedad cerebrovascular	2	1
Meningitis Aséptica	1	0.5
Estado confusional agudo	1	0.5
Neuropatía craneana	1	0.5
Mononeuropatía múltiple o simple	0	0
Síndrome desmielinizante	0	0
Desorden de ansiedad	0	0
Poliradiculopatía desmielinizantes aguda	0	0
Desorden autonómico	0	0
Miastenia Gravis	0	0
Plexopatía	0	0

Polineuropatía	0	0
Total	32	14

Anexo 4.4 Frecuencia de las manifestaciones hematológicas al momento del diagnóstico.

Manifestación específica	Frecuencia al diagnóstico $n=223$	%
Linfopenia <1500 células por mm <sup>3</sup>	126	57
Leucopenia <4000 células por mm <sup>3</sup>	108	48
Anemia sin datos de hemolisis	74	33
Neutropenia <1000 células por mm <sup>3</sup>	50	22
Trombocitopenia <100.000 plaquetas por mm <sup>3</sup>	40	18
Anemia con datos de hemolisis	14	6
Trombosis no en sistema nervioso central	3	1
Total	175	78

Anexo 4.5 Frecuencia de las manifestaciones hepáticas al momento del diagnóstico.

Manifestación específica	Frecuencia al diagnóstico $n=223$	%
Elevación idiopática de enzimas hepáticas	24	11
Hepatomegalia por clínica y/o imagen	17	8
Pancreatitis lúpica	8	4
Enteritis lúpica	4	2
Total	45	20

Anexo 4.6 Frecuencia de las manifestaciones cardíacas al momento del diagnóstico.

Manifestación específica	Frecuencia al diagnóstico $n=223$	%
Pericarditis/derrame pericárdico	27	12
Miocarditis	7	3
Total	29	13

Anexo 4.7 Frecuencia de las manifestaciones pulmonares al momento del diagnóstico.

Manifestación específica	Frecuencia al diagnóstico $n=223$	%
Pleuritis/derrame pleural	25	11
Neumonitis lúpica	7	3
Enfermedad intersticial crónica	4	2
Hipertensión pulmonar	2	1
Total	35	15

Anexo 4.8 Frecuencia de las manifestaciones renales al momento del diagnóstico.

Manifestación específica	Frecuencia al diagnóstico $n=223$	%
Proteinuria > 0.5 g/día o 3+ en labstick	116	52
Cilindros celulares	72	32
Insuficiencia renal crónica terminal	14	6
Total	126	54

Anexo 4.9 Frecuencia de las manifestaciones musculoesqueléticas al momento del diagnóstico.

Manifestación específica	Frecuencia al diagnóstico $n=223$	%
Artritis no erosiva	145	65
Mialgia/miositis	24	11
Necrosis avascular del fémur	0	0
Total	149	66

Anexo 4.10 Frecuencia de las manifestaciones oculares al momento del diagnóstico.

Manifestación específica	Frecuencia al diagnóstico $n=223$	%
Retinopatía	1	0.4
Epiescleritis	1	0.4
Keratoconjuntivitis SICCA	0	0
Escleritis	0	0
Total	2	0



## Anexo 5. Frecuencias de manifestaciones por sistema afectado al diagnóstico, al año y el total

Anexo 5.1. Frecuencia de las manifestaciones constitucionales al momento del diagnóstico, al año y en el total del seguimiento; frecuencia después del diagnóstico y mediana de presentación en meses.

	Diagnóstico* n=223	1er año* n=199	Total* n = 223	Después del diagnóstico* n = 110	Mediana en meses
Fiebre	88 (39)	91 (46)	95 (43)	7 (7)	17 [1-77]
Pérdida de peso	55 (25)	57 (29)	57 (26)	2 (4)	6 [1-11]
Linfadenopatía	30 (13)	30 (15)	30 (13)	0	-
Total	105 (47)	107(53)	110 (49)	9 (8)	13 [2-23]

\*n (%)

Anexo 5.2. Frecuencia de las manifestaciones cutáneas al momento del diagnóstico, al año y en el total del seguimiento; frecuencia después del diagnóstico y mediana de presentación en meses.

	Diagnóstico* n=223	1er año* n=199	Total* n = 223	Después del diagnóstico* n = 110	Mediana en meses
Lupus Cutáneo Agudo	59 (26)	54 (27)	71 (32)	12 (17)	22 [4-58]
Alopecia no cicatrizal	55 (25)	57 (29)	77 (35)	22 (29)	8 [2-22]
Ulceras orales	38 (17)	36 (18)	49 (22)	11 (22)	34 [10-66]
Lesiones por vasculitis	36 (16)	38 (19)	49 (22)	13 (27)	18 [6-36]
Fotosensibilidad	27 (13)	26 (13)	33 (15)	5 (15)	18 [10-27]
Lupus cutáneo subagudo	19 (9)	18 (9)	27 (12)	8 (30)	22 [18-38]
Fenómeno de Raynaud	13 (6)	16 (8)	22 (10)	9 (41)	18 [5-43]
Ulceras nasales	9 (4)	8 (4)	12 (5)	3 (25)	48 [5-74]
Lupus cutáneo crónico	5 (2)	6 (3)	7 (3)	2 (29)	37 [3-73]
Total	150 (67)	142(72)	167 (75)	86 (50%)	18.5 [5-38]

\*n (%)

Anexo 5.3. Frecuencia de las manifestaciones neurológicas al momento del diagnóstico, al año y en el total del seguimiento; frecuencia después del diagnóstico y mediana de presentación en meses.

	Diagnóstico* n=223	1er año* n=199	Total* n = 223	Después del diagnóstico* n = 110	Mediana en meses
Convulsiones	18 (8)	19 (10)	30 (13)	12 (40)	12 [3-62]
Cefalea	10 (4)	14 (7)	19 (9)	9 (47)	11 [4-24]
Corea	4 (2)	3 (2)	5 (2.5)	1 (20)	73 [73]
Mielopatía	4 (2)	3 (2)	5 (2.5)	1 (20)	15 [15]
Psicosis	4 (2)	2 (1)	7 (3.5)	3 (43)	30 [1-49]
Disfunción cognitiva	3 (1.5)	3 (1.5)	4 (2)	1 (25)	73 [73]
Desordenes del estado de animo	3 (1.5)	4 (2)	5 (2.5)	2(40)	9 [8-11]
Enfermedad cerebrovascular	2 (1)	6 (3)	9 (14)	7 (78)	11 [2-43]
Meningitis Aséptica	1 (0.5)	1 (1)	1 (0.5)	0	-
Estado confusional agudo	1 (0.5)	2 (1)	3 (1.5)	2 (67)	9 [1-18]
Neuropatía craneana	1 (0.5)	2 (1)	2 (1)	1 (50)	11 [11]
Mononeuropatía múltiple o simple	0	2 (1)	2 (1)	2 (100)	9 [2-94]
Síndrome desmielinizante	0	0	0	0	-
Desorden de ansiedad	0	0	0	0	-
Poliradiculopatía desmielinizantes	0	0	0	0	-
Desorden autonómico	0	0	0	0	-
Miastenia Gravis	0	0	0	0	-
Plexopatía	0	0	0	0	-
Polineuropatía	0	0	0	0	-
Total	32 (14)	45(22)	59 (25)	27 (45)	22 [3-37]

\*n(%)

Anexo 5.4. Frecuencia de las manifestaciones hematológicas al momento del diagnóstico, al año y en el total del seguimiento; frecuencia después del diagnóstico y mediana de presentación en meses.

	Diagnóstico* n=223	1er año* n=199	Total* n = 223	Después del diagnóstico* n = 110	Mediana en meses
Linfopenia <1500 mm <sup>3</sup>	126 (57)	121 (61)	152 (68)	26 (17)	13 [4-28]
Leucopenia <4000 mm <sup>3</sup>	108 (48)	110 (55)	134 (60)	26 (19)	13 [4-25]
Anemia sin hemolisis	74 (33)	48 (24)	91 (41)	17 (19)	14 [2-21]
Neutropenia <1000mm <sup>3</sup>	50 (22)	54 (27)	61 (27)	11 (18)	13 [3-20]
Trombocitopenia <100.000	40 (18)	40 (20)	47 (21)	7 (15)	15 [8-21]
Anemia con hemolisis	14 (6)	14 (7)	18 (8)	4 (22)	17 [12-20]
Trombosis no SNC	3 (1)	5 (3)	9 (4)	6 (67)	26 [6-30]
Total	175 (78)	166 (83)	204 (91)	27 (13%)	22 [3-37]

\*n(%)

Anexo 5.5. Frecuencia de las manifestaciones gastrointestinales al momento del diagnóstico, al año y en el total del seguimiento; frecuencia después del diagnóstico y mediana de presentación en meses.

	Diagnóstico* n=223	1er año* n=199	Total* n = 223	Después del diagnóstico* n = 110	Mediana en meses
Elevación de enzimas hepáticas	24 (11)	27 (14)	38 (17)	14 (37)	19 [7-41]
Hepatomegalia	17 (8)	17 (9)	23 (10)	6 (26)	7 [3-11]
Pancreatitis lúpica	8 (4)	7 (4)	16 (7)	8 (50)	31 [15-47]
Enteritis lúpica	4 (2)	2(1)	7 (3)	3 (43)	30 [13-62]
Total	45 (20)	41 (20)	59 (25)	27 (16)	24 [11-46]

\*n (%)

Anexo 5.6. Frecuencia de las manifestaciones cardiacas al momento del diagnóstico, al año y en el total del seguimiento; frecuencia después del diagnóstico y mediana de presentación en meses.

	Diagnóstico* n=223	1er año* n=199	Total* n = 223	Después del diagnóstico* n = 110	Mediana en meses
Pericarditis/derrame pericárdico	27 (12)	30 (15)	32 (14)	5 (16)	7 [3-35]
Miocarditis	7 (3)	9 (5)	13 (6)	6 (46)	39 [10-64]
Total	29 (13)	35 (17)	38 (25)	9 (33)	23 [7-47]

\*n (%)

Anexo 5.7. Frecuencia de las manifestaciones pulmonares al momento del diagnóstico, al año y en el total del seguimiento; frecuencia después del diagnóstico y mediana de presentación en meses.

	Diagnóstico* n=223	1er año* n=199	Total* n = 223	Después del diagnóstico* n = 110	Mediana en meses
Pleuritis/derrame pleural	25 (11)	23 (12)	30 (13)	5 (17)	10 [8-42]
Neumonitis lúpica	7 (3)	4 (2)	11 (5)	4 (36)	42 [20-46]
Enfermedad intersticial crónica	4 (2)	6 (3)	6 (3)	2 (33)	5 [1-10]
Hipertensión pulmonar	2 (1)	3 (2)	3 (1)	1 (33)	6
Total	35 (15)	30 (15)	43 (19)	8 (18)	10 [6-20]

\*n (%)

Anexo 5.8. Frecuencia de las manifestaciones renales al momento del diagnóstico, al año y en el total del seguimiento; frecuencia después del diagnóstico y mediana de presentación en meses.

	Diagnóstico* n=223	1er año* n=199	Total* n = 223	Después del diagnóstico* n = 110	Mediana en meses
Proteinuria > 0.5 g/día o 3+	116 (52)	118 (59)	141 (63)	25 (18)	12 [3-27]
Cilindros celulares	72 (32)	72 (36)	91 (40)	17 (19)	13 [2-26]
Insuficiencia renal crónica V	14 (6)	12 (6)	19 (9)	5 (26)	15 [8-47]
Total	126 (54)	122 (62)	151 (67)	25 (11)	13 [2-28]

\*n (%)

Anexo 5.9. Frecuencia de las manifestaciones musculoesqueléticas al momento del diagnóstico, al año y en el total del seguimiento; frecuencia después del diagnóstico y mediana de presentación en meses.

	Diagnóstico* n=223	1er año* n=199	Total* n = 223	Después del diagnóstico* n = 110	Mediana en meses
Artritis no erosiva	145(65)	133 (67)	150 (67)	5 (3)	18 [8-41]
Mialgia/miositis	24 (11)	22 (22)	26 (12)	2 (8)	12 [2-17]
Necrosis avascular del fémur	0	0	1 (0.5)	1 (100)	25
Total	149 (66)	119 (59)	160 (71)	13 (8)	17 [8-36]

\*n (%)

Anexo 5.10. Frecuencia de las manifestaciones musculoesqueléticas al momento del diagnóstico, al año y en el total del seguimiento; frecuencia después del diagnóstico y mediana de presentación en meses.

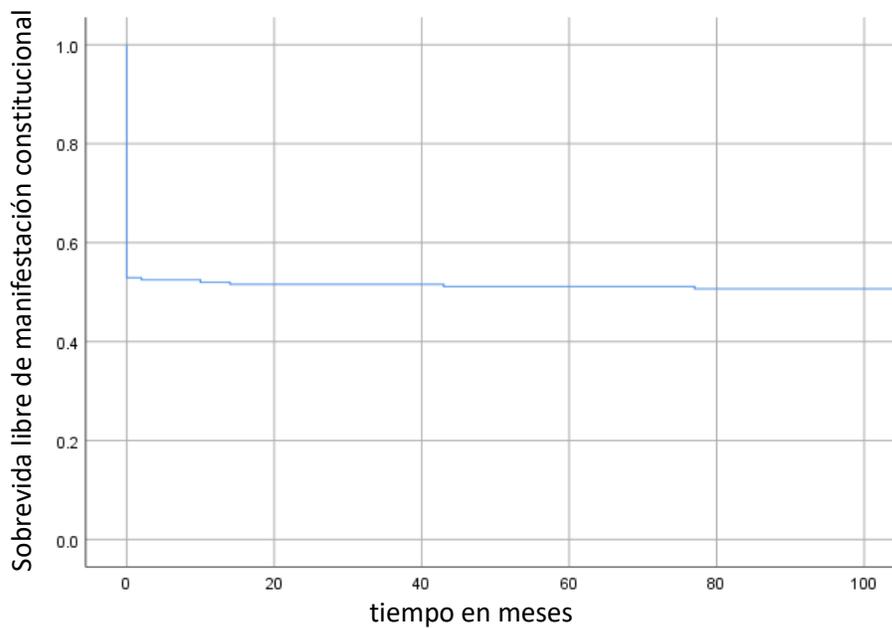
	Diagnóstico* n=223	1er año* n=199	Total* n = 223	Después del diagnóstico* n = 110	Mediana en meses
Retinopatía	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (1)	1 (50)	51
Epiescleritis	1 (0.4)	3 (1.5)	2 (1)	1 (50)	2
Queratoconjuntivitis SICCA	0	4 (2)	9 (4)	9 (100)	16 (4.5-21)
Escleritis	0	0	0	0	-
Total	2 (0.8)	7 (3)	13 (5)	11 (84)	16 (4.5-21)

\*n (%)

### Anexo 7 Curvas de sobrevida libres de enfermedad.

Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de enfermedad para los grupos de manifestaciones. Se observa un comportamiento heterogéneo en el patrón de las manifestaciones. Las manifestaciones constitucionales, hematológicas, cardíacas y pulmonares se presentaron principalmente al momento del diagnóstico con pocos casos posteriores al diagnóstico. En las manifestaciones neurológicas, renales y gastrointestinales se observó un incremento en el número de manifestaciones en los primeros 12 meses posteriores al diagnóstico. Las manifestaciones renales presentaron su frecuencia máxima al momento del diagnóstico; sin embargo, se observan eventos nuevos incluso 5 años posteriores al diagnóstico; las manifestaciones oftalmológicas se presentaron, en su mayoría, en los meses subsecuentes al diagnóstico. En las figuras 1-10 se presentan las curvas de sobrevida libre de afección para las diferentes manifestaciones.

Figura 1. Curva de Kaplan Meyer para afección constitucional.



Tiempo de seguimiento en meses	0	6	24	36	48	60	72	84	96	108
Pacientes seguidos que completaron seguimiento	223	205	193	148	79	59	45	29	21	18

Figura 2. Curva de Kaplan Meyer para afección mucocutánea.

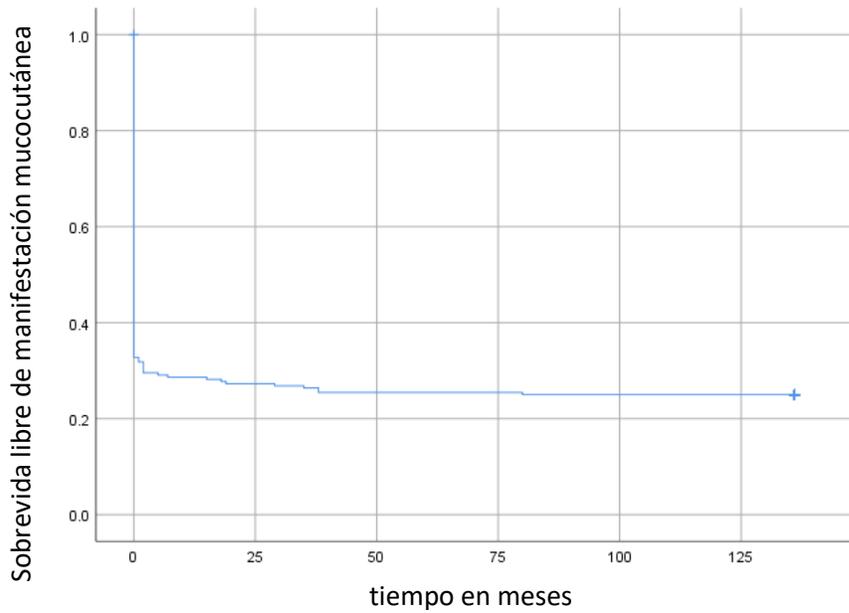
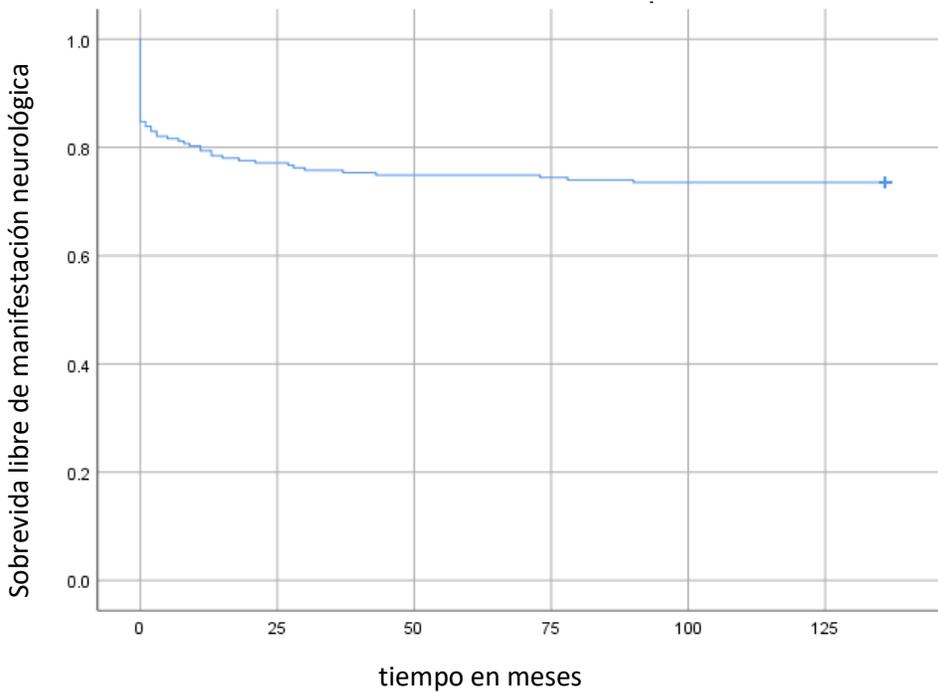


Figura 3. Curva de Kaplan Meyer para afección neurológica



Tiempo de seguimiento en meses	0	6	24	36	48	60	72	84	96	108
Pacientes seguidos que completaron seguimiento	223	205	193	148	79	59	45	29	21	18

Figura 4. Curva de Kaplan Meyer para afección hematológicas

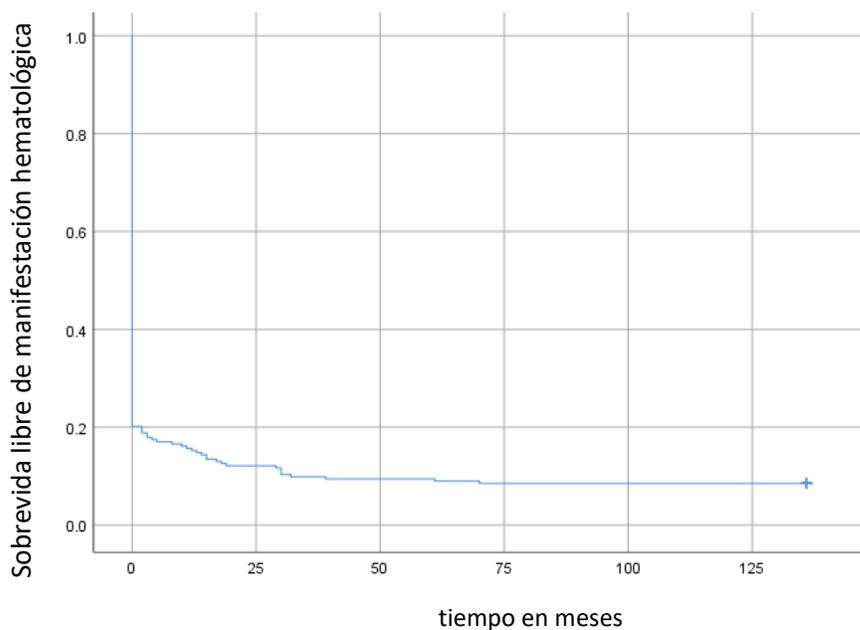
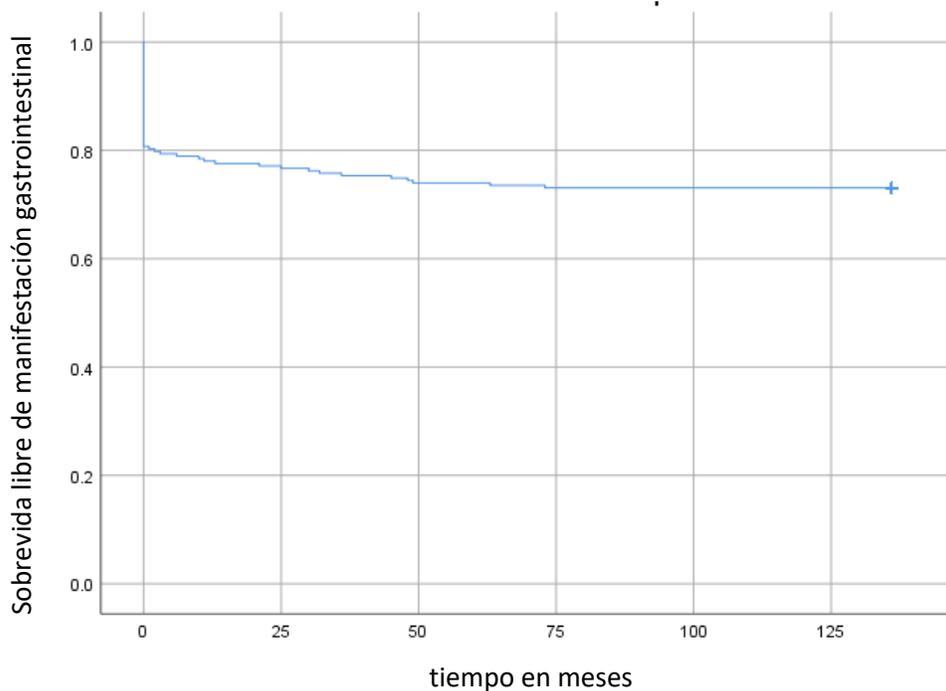


Figura 5. Curva Kaplan Meyer para afección gastrointestinal.



Tiempo de seguimiento en meses	0	6	24	36	48	60	72	84	96	108
Pacientes seguidos que completaron seguimiento	223	205	193	148	79	59	45	29	21	18

Figura 6. Curva de Kaplan Meyer para afección Cardíaca

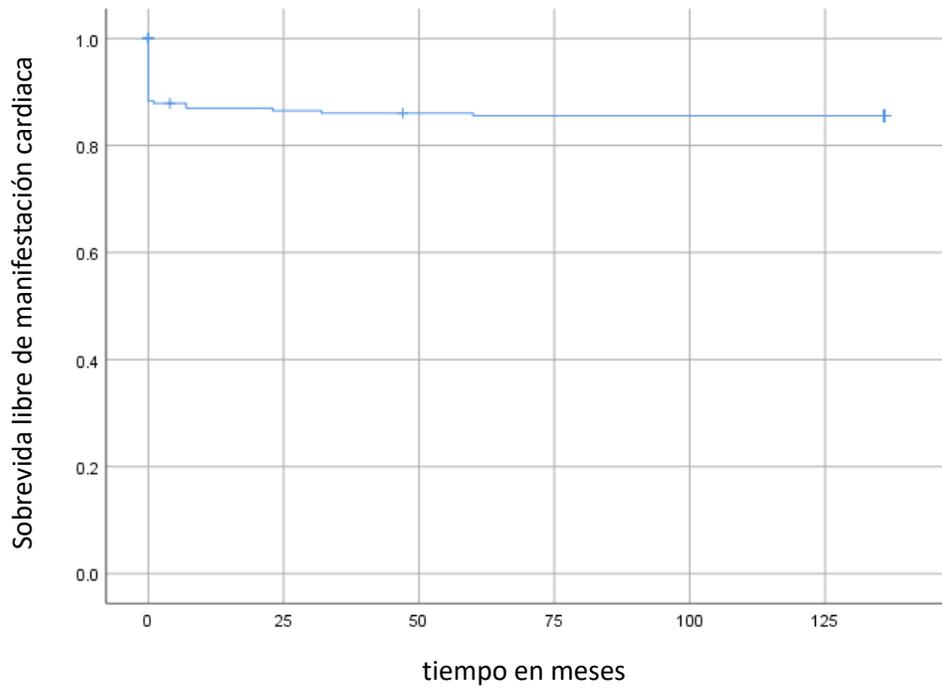
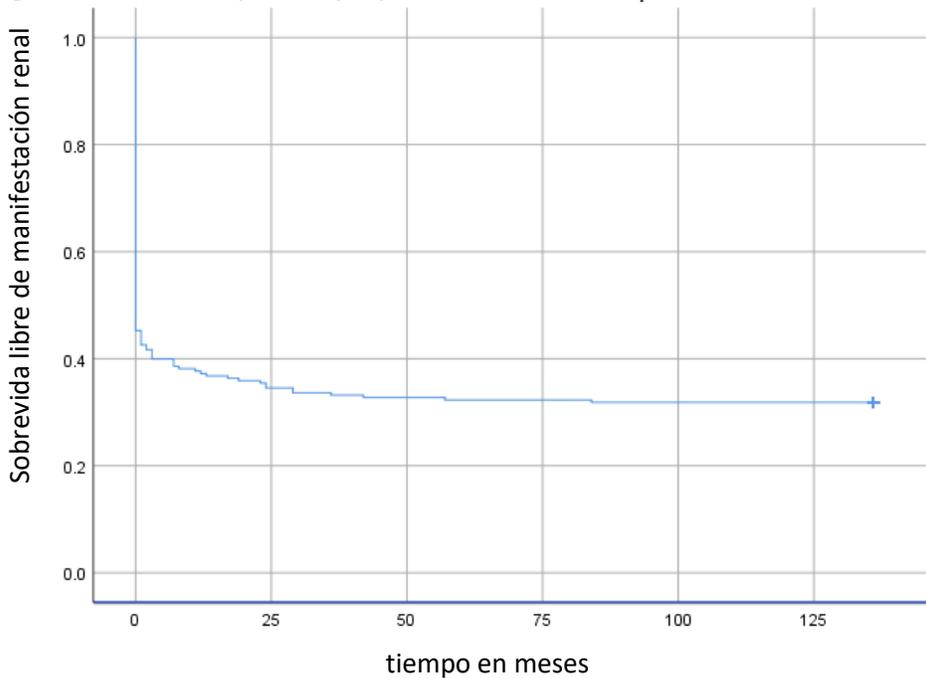


Figura 7. Curva de Kaplan Meyer para afección renal.



Tiempo de seguimiento en meses	0	6	24	36	48	60	72	84	96	108
Pacientes seguidos que completaron seguimiento	223	205	193	148	79	59	45	29	21	18

Figura 8. Curva de Kaplan Meyer para afección oftalmológica

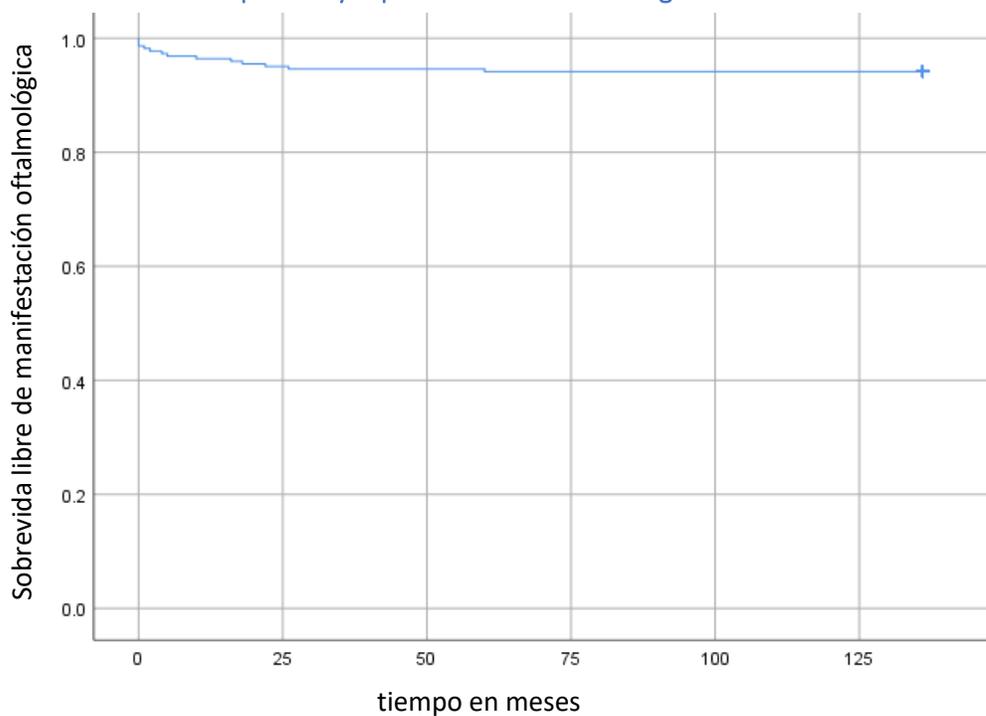
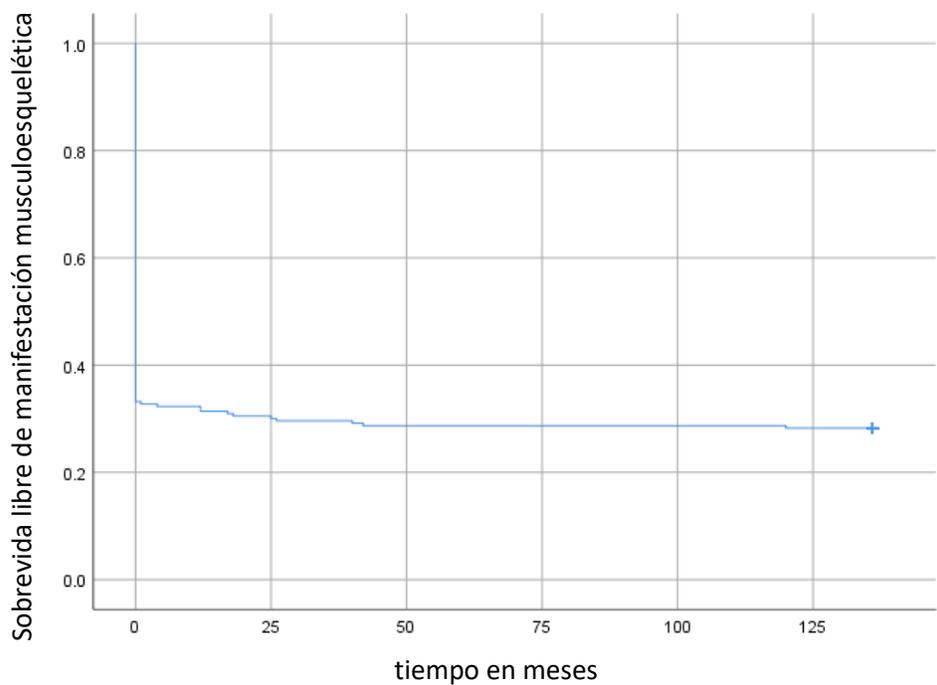
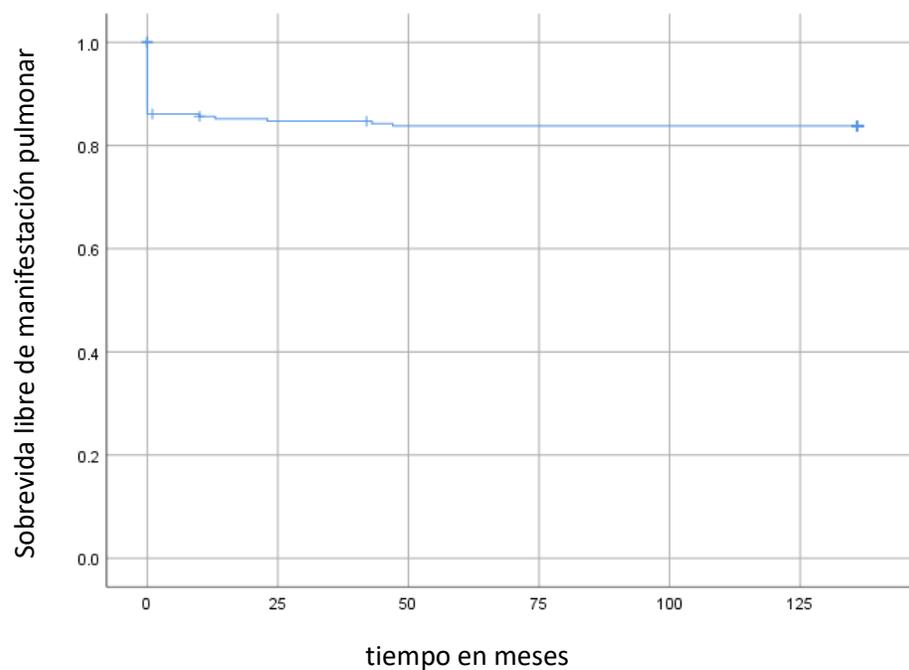


Figura 9. Curva de Kaplan Meyer para afección musculoesquelética



Tiempo de seguimiento en meses	0	6	24	36	48	60	72	84	96	108
Pacientes seguidos que completaron seguimiento	223	205	193	148	79	59	45	29	21	18

Figura 10. Curva de Kaplan Meyer para afección pulmonar



Tiempo de seguimiento en meses	0	6	24	36	48	60	72	84	96	108
Pacientes seguidos que completaron seguimiento	223	205	193	148	79	59	45	29	21	18