



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN ESPECIALISTA EN:**

**PEDIATRÍA**

**TÍTULO DE LA TESIS:**

**CAUSAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA, ATENDIDOS EN  
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 2004 A 2019**

**PRESENTA:**

**DRA. ANDREA IGLESIAS AMAYA**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. FRANCISCO EDUARDO RIVAS LARRAURI**

**ASESORES METODOLOGICOS**

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANILA  
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO**



**CIUDAD DE MÉXICO 2023**



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.

**Título:** Causas de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en población pediátrica, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de 2004 a 2019

**Autores:** Dr. Francisco Eduardo Rivas Larrauri, Dra. Andrea Iglesias Amaya para la elaboración de Tesis con motivo de obtener el grado en Pediatría General.

**Resumen del protocolo:**

Componentes de la tesis.	Descripción
Título de tesis	Causas de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en población pediátrica, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de 2004 a 2019
Autor y Tutor	Autor: Dra. Andrea Iglesias Amaya Tutor: Dr. Francisco Eduardo Rivas Larrauri
Introducción	El Lupus eritematoso sistémico juvenil representa una de las enfermedad reumatológicas más comunes en la infancia, se caracteriza por un inicio insidioso y manifestaciones clínicas severas, de difícil control en la mayoría de los casos ameritan tratamientos agresivos y prolongados con respecto al lupus eritematoso sistémico diagnosticado en la edad adulta
Justificación	Existe poca información que correlacione las causas de muerte de los pacientes con Lupus eritematoso sistémico juvenil con la gravedad de la enfermedad a su diagnóstico y los tratamiento médicos empleados durante la enfermedad condicionando un desconocimiento de factores que pudieran auxiliar a la prolongación en la supervivencia de estos pacientes
Planteamiento del problema	El 20% de los casos de Lupus eritematoso sistémico tienen inicio en la infancia, con un espectro más agresivo de la enfermedad, conocer la evolución de los pacientes desde su diagnóstico hasta el momento de su muerte podría auxiliarnos a determinar si existen factores predisponentes a ciertas complicaciones que derivan el fallecimiento del paciente.
Objetivo general y específicos	Describir la mortalidad de los pacientes que cuentan con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría desde 2004 a 2019
Tipo de estudio	Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal, de todos aquellos pacientes que cuenten con el diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico juvenil y muerte, en el Instituto Nacional de Pediatría. Se recopilará la información de los expedientes clínicos electrónicos disponibles desde el primero de enero del año 2004 hasta el 30 de noviembre de 2020
Criterios de selección	Criterios de inclusión: Pacientes masculinos o femeninos menores de 18 años, que cumplieran con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico juvenil

<b>Análisis estadístico</b>	<p>de acuerdo a las clasificaciones de SLICC o ACR que fueran atendidos en el Instituto Nacional de pediatría desde el momento de su diagnóstico hasta el momento de su muerte</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes cuya causa de muerte sea por accidentes, efectos secundarios de medicamentos, intoxicaciones o lesiones auto infligidas. Todos los pacientes menores de 28 días de vida con manifestaciones clínicas compatibles con Lupus eritematoso neonatal.</p>
	<p>En la parte del analisis del estudio, se describirá a la población que se está estudiando, a través de medidas estadística descriptiva como promedio, desviación estándar para las variables cuantitativas, para las variables categóricas se establecerán tablas de frecuencia y porcentajes y se estratificará por: sexo, edad al diagnóstico, edad a la muerte, etc. Se buscará la frecuencia del grupo de medicamentos más utilizado, y la manifestación clínica de cada una de las funciones orgánicas comprometidas, así como la descripción de los niveles de estudios de laboratorio.</p>

**Marco teórico:**

**Antecedentes.**

El lupus eritematoso sistémico (LES), es la enfermedad del tejido conectivo más común en la infancia cuyo componente es fundamentalmente autoinmune (1) con un curso característico de periodos de activación y remisión de la enfermedad antes de los 18 años de vida. La importancia de su estudio deriva de la capacidad que tiene para afectar el funcionamiento de cualquier órgano, aunado a las múltiples complicaciones asociadas al desarrollo de la enfermedad (2)

Aunque el LES en pacientes pediátricos no ha sido estudiado tan ampliamente como la variante en adultos, existe evidencia que demuestra que el curso de esta enfermedad en la población infantil tiene mayor resistencia a los tratamientos, peores desenlaces y un mayor índice de complicaciones (3).

Su incidencia varía alrededor del mundo, en general se estima que la incidencia es de 3 a 9 casos por cada 1, 000,000 niños al año y la prevalencia de 3 a 88 casos por cada 1, 000,000 niños al año (4), las cifras de incidencia y prevalencia para nuestro país actualmente no están bien definidas. A pesar de esto, la población en el Instituto Nacional de Pediatría se encuentra en constante aumento, contando con aproximadamente 300 pacientes registrados actualmente en la consulta de “Clínica de Lupus”, es importante mencionar que dicha consulta se compone no solo de Lupus Eritematoso sistémico, sino también de sus variantes como Lupus cutáneo y mono génico.

En cohortes infantiles, como en el caso de las realizadas con adultos, se ha encontrado un mayor número de casos en pacientes del sexo femenino con respecto a los pacientes del sexo masculino, encontrando relaciones que van de 1:3 hasta 1:5. A pesar de que existe una asociación clara, esta diferencia es menos marcada que en la variante del adulto. En un estudio retrospectivo en Chile, el cual evaluó el comportamiento de la población diagnosticada con Lupus eritematoso sistémico juvenil, durante 30 años, destacó que hasta el 78% de los casos

eran mujeres, y la edad media del diagnóstico fue a los 10.2 años (5). Esto es compatible con otros estudios descriptivos en donde la edad promedio de diagnóstico fue a los 10.3 años con una desviación estándar de 2.9 años (6). Los pacientes cuyo diagnóstico se establece a los 10 años conforman casi el 60% de la población de LES juvenil, sin embargo hasta el 5% de los pacientes pueden diagnosticarse antes de los 5 años de edad (7). En una cohorte realizada por Lewandowski et al en 2017 se encontró un predominio de la presentación sistémica en pacientes con ascendencia afroamericana, y en otros estudios se ha encontrado mayor frecuencia de casos también entre poblaciones asiáticas e hispana (8).

### **Antecedentes históricos:**

Para entender los fundamentos y relevancia del LES debemos conocer lo vasto de su historia y extensión a lo largo del tiempo. Su primera mención fue en el año de 855 D.C y de forma constante fue descrito como una enfermedad ulcerosa de predominio en miembros inferiores que en ocasiones y dependiendo del autor podía presentarse en el rostro. En 1846 un médico vietnamita hizo la primera comparación de las lesiones de un paciente con lesiones rojas brillantes en rostro con la forma de una mariposa y que posteriormente recibiría el nombre de Lupus eritematoso o Lupus centrífugo en la revista francesa Lancette (9). A lo largo de la historia la característica predominante con la que se manifestaban los pacientes con lupus eran úlceras cutáneas, distribuidas en diferentes áreas del cuerpo, sin embargo al pasar los años pudo observarse sus múltiples formas de presentación, y su capacidad para afectar no solo la piel como órgano sino su involucro sistémico. El componente autoinmune de lupus se describió por primera vez en 1957 por Holborow quien relaciona la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) con la enfermedad, mismos que serían más adelante un elemento indispensable en los criterios diagnósticos (10)

### **Fisiopatología:**

Hoy en día no solo conocemos ampliamente su fisiopatología, sino que dentro su amplio espectro de manifestaciones, también existen defectos puntuales genéticos que predisponen a esta condición y que pueden aunarse no solo a autoinmunidad sino también a inmunodeficiencias, tal es el caso del recién descrito Lupus mono génico (7).

La fisiopatología de la enfermedad tiene poco tiempo de ser comprendida y todavía existen procesos que no entendemos por completo. Sus distintas variantes se relacionan con la presencia de autoanticuerpos, depósitos de complejos inmunes y activación del sistema del complemento.

Muchas moléculas inflamatorias se han asociado al desarrollo de la enfermedad y deterioro de los órganos vitales en él LES tanto en adultos como en niños. El interferón alfa (IFN  $\alpha$ ) es una molécula inflamatoria producida por las células dendríticas plasmocitoides, la cual se distribuye a los tejidos a través del torrente sanguíneo, su participación en la fisiopatología del Lupus

juvenil ha sido un punto clave para entender el desarrollo de la enfermedad, sus niveles se han correlacionado de manera proporcional con los índices de severidad de la actividad, entre más altos se reportan los niveles de IFN  $\alpha$  mayor deterioro y datos de enfermedad activa presentaran los pacientes (11).

En los niños, hasta el 1% de los casos puede deberse a variantes congénitas. Entre estas variantes se encuentran los defectos puntuales en el sistema del complemento. El sistema del complemento consiste en una cascada de proteínas con la capacidad de formar complejos activadores de membrana que permeabilizan las paredes de células y en algunos casos las de microorganismos extraños, permitiendo así la lisis y destrucción de los mismos. Existen mecanismos reguladores de esta cascada, tanto activadores e inhibidores, y el curso de activación de la misma sigue una serie de pasos que generan moléculas con alta capacidad inflamatoria. La deficiencia de C1q tiene una probabilidad de hasta el 90% de desarrollar cuadros similares al Lupus en etapas tempranas de la vida, esta deficiencia es considerada el factor genético de mayor riesgo y la deficiencia de la fracción C2 como la más frecuentemente asociada a LES, en algunos casos las deficiencias del complemento se pueden asociar a inmunodeficiencias primarias, este grupo de pacientes suele mostrar mayor índice de actividad. El desarrollo de las células del sistema inmune está diseñado para reconocer los antígenos propios y poder diferenciarlos de los externos o extraños, la maduración de células como los linfocitos T, son procesos extensos y complejos que incluyen la exposición a diferentes moléculas para asegurar que no generará daño a células o moléculas propias, sin embargo, la pérdida de la tolerancia desencadena lo que se conoce como una respuesta autoinmune. Todos estos mecanismos de regulación se han visto pueden estar alterados en los pacientes con LES, la formación directa o indirecta de anticuerpos, así como la formación de inmunocomplejos conforman la parte elemental de la fisiopatología de esta enfermedad, estos pueden desencadenar la activación de la cascada del complemento y uno de los sitios más representativos de este proceso es la afección renal con destrucción distintas estructuras glomerulares. Los anticuerpos o los complejos antígeno anticuerpo pueden estar presentes muchos años antes del desarrollo de las manifestaciones clínicas en los adultos, sin embargo, en niños por la corta es difícil establecer el periodo de tiempo previo a la clínica que estos anticuerpos pueden ser detectables.

La fagocitosis, la depuración de complejos inmunes de células en apoptosis celular y materiales liberados por células necróticas, se encuentran afectados en los pacientes con LES.

Existen subpoblaciones linfocitarias que pueden perpetuar el daño a los tejidos a través de la producción de citosinas inflamatorias como es el caso de los linfocitos Th17 y la producción de interleucina 21 (IL-21), la presencia de esta variante linfocítica se asocia a procesos inflamatorios más intensos en cualquier tipo de enfermedad, y mayor dificultad para disminuir y controlar la misma.

La tolerancia inmunitaria permite la eliminación de células del sistema inmune para reconocer antígenos propios como desconocidos o dañinos, en casos donde esta tolerancia se tolera o se lleva a cabo de manera adecuada se promueve la producción de autoanticuerpos por parte de

células B o células plasmáticas autor reactivas, las cuales pueden madurar a través de linfocitos foliculares o linfocitos Th17 que promueven su ciclo de vida funcional. Existen células T y B reguladoras que ayudan a inhibir el crecimiento de cepas inmunitarias autor reactivas, sus mecanismos principales son la síntesis de interleucinas antiinflamatorias como IL-10 o el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), así como el secuestro de las citosinas que promueven el desarrollo linfocitario, en los pacientes con LES tanto infantil como adulto, estas células cuentan con funcionamientos inadecuados que contribuyen a perpetuar el ciclo de daño a través de la formación de autoanticuerpos.

Existen factores ambientales que pueden contribuir a la activación de estos procesos autoinmunes, inclusive en algunas ocasiones desencadenar cuadros similares, sin tratarse por completo de LES. Las infecciones virales por VEB son una de las más comúnmente asociadas. Otra situación ambiental relacionada es la exposición a luz ultravioleta la cual promueve la secreción de interleucinas inflamatorias como IL-1 y 6, TNF alfa, y la estimulación de las células B para producir anticuerpos.

### **Manifestaciones clínicas:**

Las manifestaciones clínicas en el LES son muy extensas, como su nombre lo dice, su variante es de tipo sistémico lo cual implica puede dañar casi cualquier estructura del cuerpo. La presentación infantil se asocia con fenotipos más agresivos de la enfermedad y mayor riesgo de desarrollo de eritema malar, anemia hemolítica, nefritis lúpica, y presencia de anticuerpos anti doble cadena de DNA (12).

Los síntomas constitucionales como la fiebre (de más de 38. 6° C), fatiga, anorexia, adinamia y pérdida de peso se presentan de forma más frecuente en la variante juvenil (11), estos síntomas suelen ser insidiosos, con aparición a lo largo de meses a años. En algunos casos la presentación puede ser aguda si la enfermedad se manifiesta con complicaciones graves como el síndrome de activación de macrófago.

Las manifestaciones mucocutáneas como el eritema malar o en alas de mariposa se presenta hasta en el 60-85% de los niños, elevado, no prurito génico, con involucro del puente nasal y la tercera parte de los casos se asocia a foto sensibilidad. En algunas ocasiones el tipo de lesiones que se observarán serán de tipo purpúrico. En pacientes mayores de 10 años que se presenten al servicio de urgencias con un cuadro similar a Púrpura de Henosh Sholein deberán abordaje para descartar LES juvenil (8). La presencia de úlceras orales se presenta en la mayor parte de las ocasiones en paladar duro o mucosa nasal, son indoloras y remiten sin dejar cicatriz, las zonas de alopecia no cicatricial son comunes en la población pediátrica.

Las manifestaciones cutáneas pueden clasificarse de acuerdo con su aparición

- Agudas: eritema malar, eritema maculo papular
- Subaguda: lupus eritematoso anular subagudo cutáneo
- Crónico: lupus profundo, lupus pernio



En el caso de los pacientes con manifestaciones únicamente cutáneas, hasta el 25% desarrollará la variante sistémica con afección multi orgánica.

La afección musculoesquelética más común en los niños es la artritis, esta se presenta hasta en 80% de los pacientes y su involucro suele ser poli articular (muy similar en características clínicas a la artritis juvenil idiopática) siendo importante recalcar que no es deformante ni erosiva, seguido de la artritis se encuentran las artralgiás.

El involucro renal es uno de los más característicos dentro de las manifestaciones clínicas en el lupus juvenil, se puede observar hasta en 50 a 75% de los niños, y más del 90% desarrollará enfermedad renal en los primeros dos años posteriores al diagnóstico. Es la principal causa de mortalidad en estos pacientes y se presenta con mayor frecuencia en el lupus juvenil a comparación de los adultos, y no se relaciona con la edad de inicio del Lupus, sin embargo a pesar de las nuevas terapia y el aumento en la esperanza de vida a 5 años de diagnósticos, los pacientes que habitan en países en desarrollo como el nuestro presentan peores resultados. La afección renal se desencadena por el daño directo a los glomérulos con poco o ningún daño al intersticio renal.

La clasificación de la glomérulo nefritis lúpica se establece por histopatología obtenida a través de una biopsia renal, y se extiende de la clase I a la V:

- I. Enfermedad mínima mesangial
- II. Enfermedad mesangial proliferativa
- III. Proliferación focal
- IV. Proliferación difusa
- V. Nefritis membranosa lúpica

La proliferación difusa (Clase IV) es la variedad más agresiva y su vez la más frecuentemente diagnosticada, se relaciona en mayor medida con el riesgo de desarrollar Enfermedad renal terminal y los tratamientos necesarios para detener la progresión suele ser muy agresivos.

Las **manifestaciones hematológicas**, en el 50% de los pacientes se encuentran como citopenias de por lo menos una línea celular. En muchas ocasiones las citopenias y las manifestaciones articulares pueden empezar a estudiarse varios meses o años antes de integrar el diagnóstico de LES juvenil. En los niños la leucopenia leve (3000 -4000 células) es la manifestación más frecuente y suele asociarse en la mayoría de los casos a linfopenia, a lo largo de la evolución de la enfermedad, la linfopenia se asocia a enfermedad activa, mientras que la neutropenia es reflejo de la terapéutica. La anemia se presenta en el 50 a 75% de los pacientes pediátricos afectados, y esta puede presentarse de distintas formas, siendo la deficiencia de hierro las más común, seguido de la anemia hemolítica Coombs positivo en el 10 a 15% de los pacientes la cual no es tan severa como para requerir transfusión, algunos estudios sugieren esta es más prevalente en los pacientes pediátricos a comparación de los adultos, también puede presentarse como anemia por enfermedad crónica normocítica normocrómica. La trombocitopenia está presente en el 10 a 50% de los pacientes con valores ligeramente disminuidos de plaquetas (100000-150000 células) y bajo riesgo de hemorragia, en algunos casos pueden llegar a observarse cuentas plaquetarias menores de 10 mil células, sin



embargo en pacientes que no presentan datos de sangrado activo o equimosis, no se ameritan tratamientos agresivos para conteos plaquetarios menores a 20 mil. La púrpura trombocitopénica trombótica a pesar de ser poco frecuente en este grupo de pacientes se debe considerar como una probable presentación inicial de la enfermedad.

El síndrome anti fosfolípidos se presenta en el 40% de los pacientes con LES juvenil y se asocia con un mayor riesgo de hiper coagulabilidad.

Los **síntomas neuro psiquiátricos**, se presentan hasta en el 65% de los pacientes en cualquier momento de la enfermedad y de estos hasta en 85% inician en los primeros dos años del diagnóstico (13), pueden ser inicio gradual alrededor de semanas a meses, los cuales no ser tratados pueden representar una alteración en el sistema cognitivo, de pensamiento y conciencia, debido a que este daño ocurre en los niños en un periodo significativo de desarrollo del sistema nervioso central. La cefalea representa la más común de las manifestaciones ocurriendo en el 50 a 95% de los casos. La psicosis que se observa en 10% de los casos se relaciona con alucinaciones visuales o auditivas, con la única diferencia de preservar el auto concepto.

Hasta el 20% de los pacientes con LES juvenil presentarán serositis, siendo la variante más común la pericarditis y en el caso pulmonar la pleuritis. Existe una variante de miocarditis no infecciosa conocida como Libman – Sacks que se presenta en pacientes con LES, que puede comprometer la vida y que amerita tratamiento inmediato.

Dentro de las afecciones gastrointestinales la peritonitis estéril, la pancreatitis y la colecistitis acalculosa son de las causas más comunes de dolor abdominal, y se considera a la pancreatitis como una causa creciente de mortalidad en los pacientes con LES juvenil, sin embargo, el dolor abdominal y la elevación en las pruebas de funcionamiento hepático, en muchos de los casos se asocia principalmente al tipo de tratamientos empleados como cortico esteroides y los anti inflamatorios no esteroideos (13).

Finalmente a nivel de estudios de laboratorio, una de las características del Lupus y que se mencionó como parte de la fisiopatología es la capacidad de desarrollar anticuerpos variados, entre ellos y siendo el más representativo los anticuerpos Anti Nucleares mismos que se emplean también como uno de los criterios diagnósticos, estos anticuerpos se encuentran presentes hasta en el 95% de los casos y a pesar de que los resultados negativos o falsos negativos son poco comunes, existen otros anticuerpos como Anti Smith o Anti Sm que pueden auxiliar cuando se presenta esa situación. Entre otros anticuerpos encontramos: Anti DNA doble cadena, Anti – RO, Anti – La y anti – RNP que se presentan de forma más frecuente en la variante juvenil del LES.

### **Diagnóstico:**

Al tratarse de una enfermedad sistémica, las manifestaciones clínicas son variadas y en muchos casos poco específicas, lo que dificulta su diagnóstico (14). En 1982 el American College of Rheumatology (ACR) diseñó una clasificación de criterios diagnósticos para ayudar a estratificar

a los pacientes con diagnóstico de probable LES, estos se han modificado a lo largo del tiempo, siendo su última actualización en 1997, sin embargo, no fueron diseñados para poblaciones pediátricas por lo que su uso no está reconocido específicamente para estos pacientes (15, 16) Existen ahora otras clasificaciones útiles para los pacientes pediátricos como las establecidas por Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC, 2012) o en 2019 European League Against Rheumatism (EULAR)/ACR, aquellos pacientes que cumplen con los criterios de alguna de estas clasificaciones se consideran como diagnóstico definitivo de LES, los criterios de SLICC son los que se consideran más sensibles para los pacientes con LES juvenil y que puede diagnosticar dicha enfermedad de forma más temprana. (18, 19)

En la tabla 1. Podemos observar los criterios incluidos en las clasificaciones de la ACR y SLICC, en ambos esquemas deben cumplirse 4 de los criterios incluidos, con diferencia que para SLICC uno de esos criterios debe ser inmunológico y uno clínico; una variante del diagnóstico a la presencia de los cuatro criterios es la presencia de anticuerpos antinucleares (ANAs) o anticuerpos anti DNA de doble cadena (anti – dsDNA) juntos con una biopsia renal con hallazgos de nefritis lúpica (20, 21)

La clasificación de la EULAR/ACR descrita en 2019 (Tabla 2) difiere de las previas, en que se necesita la presencia de los anticuerpos antinucleares en un nivel de 1:80 o mayor (22) para poder continuar con el abordaje y se establece un puntaje para cada manifestación ya sea clínica o de laboratorio y se necesita un total de 10 puntos o más para establecer el diagnóstico definitivo de LES. Esta clasificación posee una sensibilidad similar a la propuesta por SLICC (98% contra 95%) y una sensibilidad comparable a la de la ACR (97% contra 95%) sin embargo, una limitación importante es el error en la clasificación de pacientes que presentan síndrome sobrepuestos (23, 21)

### **Tratamiento:**

El Lupus eritematoso sistémico juvenil representa todo un reto en el tratamiento, los fármacos utilizados son similares a los descritos en poblaciones adultas, sin embargo la mayor agresividad de la enfermedad implica tratamientos más agresivos, estos también dependen del número de órganos afectados y la severidad de la enfermedad. En general, los cortico esteroides y los inmunosupresores se consideran la piedra angular del tratamiento del lupus en todos los diferentes grupos etarios, hasta el 90% de los pacientes pediátricos recibirán tratamiento con esteroides (13) es importante agregar en la población pediátrica una de las complicaciones más comunes de los tratamientos es el potencial tóxico y el efecto en el crecimiento que pueden llegar a presentar el uso de dichos fármacos (11, 24)

Los únicos medicamentos aprobados por la Federal Drug Agency (FDA) como tratamiento del LESJ son la aspirina y prednisona, a pesar de esto existen otros medicamentos que suelen usarse con regularidad, los conocidos como antimaláricos: hidroxiclороquina y cloro quina, sobre todo para el tratamiento de mantenimiento (13).

Otros agentes inmunosupresores no solo se utilizan con el fin de controlar la enfermedad sino también para mejorar el pronóstico de los pacientes con glomérulo nefritis lúpica. Alguno de los fármacos empleados son la azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, y ciclosporina (11), en el caso del Lupus Juvenil el uso de metotrexate se más restringido que en la variedad adulta, y mayor uso de la ciclofosfamida intravenosa en el caso de pacientes con inicio de la enfermedad en la adolescencia (25)

El uso de los anti inflamatorios no esteroideos se dirige a las manifestaciones musculoesqueléticas, existe controversia si los efectos secundarios cardiovasculares observados en los pacientes adultos por inhibidores selectivos de la ciclo oxigenasa 2 pueden presentarse también en poblaciones pediátricas (26)

Los glucocorticoides son parte fundamental del tratamiento, la terapia oral se utiliza de manera predominante en variantes de leves a moderadas de la enfermedad y en casos graves puede optarse por dosis altas o administración intravenosa, de forma general las dosis de esteroides empleadas en niños suele ser mayor a la administrada en los adultos (27, 11). La farmacología de los esteroides, permite su uso en la fase aguda de la enfermedad, al inhibir la producción de prostaglandinas y citosinas, entre otros efectos centrales en la inmunidad celular (24). Su uso debe tratarse con extremo cuidado, los efectos adversos y la toxicidad de estos medicamentos están ampliamente descritos, entre los principales se encuentran el síndrome metabólico, hipertensión, acné, estrías, fluctuaciones del estado de ánimo, reducción de la densidad ósea y riesgo aumentado de infecciones (24, 27, 28). Hasta el 15 a 16% de los pacientes con Lupus Juvenil experimentaran falla al crecimiento secundario al tratamiento con esteroides, la implicaciones estéticas en los pacientes adolescentes (ganancia de peso, estrés y acné) disminuyen la adherencia al tratamiento. (29, 23)

El tratamiento antimalárico con hidroxicloroquina y cloro quina ha demostrado ser útil como terapia inicial y puede emplearse como única terapéutica en pacientes con Lupus Juvenil sin una afectación sistémica importante(30) se ha visto que el efecto se debe a la inhibición de endosomal de los TLR 3,7 y 9 (31). El uso de la hidroxicloroquina se ha asociado a mayor supervivencia y mejoría de la calidad de vida de los pacientes, motivo por el cual se incluye como tratamiento en todos los pacientes con Lupus juvenil. Este medicamento reduce las exacerbaciones de la enfermedad, retrasa el inicio de los síntomas y prevenir eventos trombo embólicos (24, 30).

El tratamiento ahorrador de esteroides se basa en el uso de Metotrexate, Micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina (28). El micofenolato tiene un efecto citostático en los linfocitos B y T, sus efectos secundarios incluyen: citopenias, manifestaciones gastrointestinales leves y teratogenicidad. La azatioprina es otro medicamento ahorrador de esteroides, que a pesar de inducir mayor cantidad de citopenias, su costo es menor que el micofenolato, su toxicidad puede medirse con la actividad de la tiopurina metiltransferasa (32, 33)

En las manifestaciones mucocutáneas y articulares, el metotrexate representa una de las principales terapias empleadas, puede utilizarse en casos donde las manifestaciones son

refractarias al tratamiento con Hidroxicloroquina (34). Su mecanismo de acción permite que se utilice en esquema de quimioterapia, sin embargo en dosis menores afecta la producción de citosinas lo que ayuda a disminuir la inflamación (31).

La ciclofosfamida se trata de un agente alquilante con la capacidad de detectar células con procesos activos de división celular, su uso se reserva para aquellos casos moderados a severos y con refractariedad al tratamiento (35), su uso en casos con afección renal está ampliamente descrito y en muchos casos suele ser el primer medicamento utilizado (LES 36). Relacionado con la fisiopatología de la enfermedad, se ha buscado implementar el uso de anticuerpos monoclonales como terapéutica de casos refractarios o en manifestaciones graves. El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, que actúa frente a los linfocitos B, sin afectar a las células plasmáticas (24). De igual forma es particularmente útil en pacientes con citopenias secundarias a tratamiento, nefritis lúpica y ayuda a disminuir el número de reactivaciones de la enfermedad. Algunas de las complicaciones relacionadas con su uso son la hipogammaglobulinemia, neutropenia profunda y la leucoencefalopatía progresiva multifocal.

### **Causas de mortalidad en lupus eritematoso sistémico juvenil:**

Las causas de muerte en pacientes con enfermedades autoinmunes suelen relacionarse ampliamente con complicaciones propias de la enfermedad o los tratamientos empleados, las causas de muerte en países desarrollados se encuentran ampliamente descritas, sin embargo en países en vías de desarrollo aún se encuentra en estudio (37, 38)

El pronóstico de los pacientes con LESJ es peor que el de los adultos, el riesgo de muerte y hospitalización se ha descrito de hasta dos veces más en esta población (39), debido a una mayor gravedad y extensión del daño tisular, duración prolongada de la enfermedad y exposición por periodos extensos a medicamentos con efectos adversos importantes, se conoce que el riesgo de muerte en los pacientes tanto adultos como pediátricos con Lupus sistémico, aumenta de manera proporcional a la duración de la edad (40, 41, 42). La muerte por infecciones, es la principal causa de muerte en estos pacientes, debido a la intensa inmunosupresión necesaria para mantener el control de la enfermedad, en países en vías de desarrollo se ha visto que representan hasta del 30-65% de las muertes, y de éstas el 89% se presenta como sepsis (43, 44). Existen otros estudios en donde se menciona que la principal causa de muerte de pacientes con LESJ en países en desarrollo se relaciona con la propia actividad de la enfermedad y la cual se presenta con mayor intensidad en los primeros años tras el diagnóstico (41, 42)

La población pediátrica presenta mayor afectación renal (con una progresión a enfermedad renal crónica de forma más rápida), neurológica y hematológica que los pacientes adultos (45) Facó M. Et al en 2007 analizaron los principales factores de riesgo asociados a la muerte en pacientes con LESJ, uno de los factores que se vio importantemente relacionado con este desenlace fue la estatura, como indicador de crecimiento y estado nutricional, la afección de la talla se relaciona como factor de riesgo para complicaciones y muerte en estos pacientes (44,

46). Existen otros factores de riesgo descritos como el sexo masculino, infección severa, nefritis y las afecciones hematológicas, sin embargo, no se han podido comprobar estas asociaciones debido a que las poblaciones incluidas en dichos estudios suele ser pequeña (47).

Las causas de muerte que se han descrito en población latinoamericana, tanto para pacientes pediátricos como pacientes adultos con lupus de inicio en la Infancia son: actividad de la enfermedad, infecciones, daño renal, infarto agudo de miocardio y neoplasias (48)

### **Síndrome de activación de macrófago:**

El síndrome de activación de macrófago se trata de una forma de linfocitosis hemofagocítica, que se presenta como una complicación grave en las enfermedades reumáticas de los pacientes pediátricos, se ha estimado que su incidencia ocurre del 1 a 9% de los pacientes y puede ocurrir hasta en los primeros seis meses después del diagnóstico.

(49, 30). A pesar de que afecta con mayor frecuencia a pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil, suele ser una complicación mal diagnosticada en los pacientes con LES juvenil (50) con una mortalidad descrita de hasta el 10% (37).

Es una complicación que compromete la vida y que se caracteriza por la infiltración de macrófagos hemofagocíticos de morfología benigna en varios órganos como médula ósea, hígado, bazo y nódulos linfáticos (51). La proliferación excesiva de linfocitos T y macrófagos conlleva a la hipersecreción de citosinas pro inflamatorias incluida la IL-1BETA, IL-6, IFN GAMMA y TNF ALFA (52). Las manifestaciones clínicas más frecuentemente identificables son: enfermedad febril aguda, pancitopenia fulminante, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, insuficiencia hepática, alteraciones de la coagulación, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y elevaciones de la ferritina generalmente en niveles mayores de 10 000 mcg/L (52, 54). Algunas otras alteraciones en estudios de laboratorio que pueden presentarse son elevación de la deshidrogenasa láctica y niveles bajos de sodio; las alteraciones de la coagulación predisponen al paciente a la presencia de hemorragia y manifestaciones cutáneas como púrpura (51).

Se ha visto que en los pacientes que presentan Lupus juvenil, algunas de las manifestaciones clínicas de síndrome de activación de macrófago pueden llegar a confundirse con actividad de la enfermedad o con complicaciones sugerentes de un proceso infeccioso por lo que se podría no estarse detectando de forma adecuada (52) comprometiendo la vida del paciente.

Como se mencionó anteriormente, es una complicación clásicamente asociada a la Artritis Juvenil Sistémica, por lo que las guías diagnósticas hasta el momento propuestas se enfocan a la detección del SAM como complicación de esta entidad, sin embargo pueden utilizarse como parámetro de referencia para los pacientes con LESJ, en la tabla 3 se compararon estos criterios diagnósticos con los utilizados para el diagnóstico de Linfocitosis Hemofagocítica, sin embargo para este estudio se utilizaran los últimos para el diagnóstico de SAM. (55, 56). Parodi et al estudiaron 38 pacientes con síndrome de activación de macrófago y LESJ encontrando que hasta el 90% de los pacientes con SAM presentaban fiebre, y en casi el 100% de los pacientes se observaba aumento de la ferritina. (37)

El tratamiento generalmente empleado en pacientes pediátricos con Linfocitosis familiar descrito en ciertos protocolos incluye dexametasona, ciclosporina y etopósido tanto en las formas primarias como en las secundarias, sin embargo, en pacientes con SAM este esquema puede modificarse, ya que se considera que en pacientes estables puede diferirse el tratamiento específico hasta controlar la enfermedad reumática subyacente (LES 57). Los medicamentos utilizados en estos pacientes incluyen dosis altas de metilprednisolona, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina, rituximab o antagonistas de la interleucina 1 (50). En algunos estudios se ha descrito el uso de gammaglobulina intravenosa como parte del tratamiento, con poca utilidad como monoterapia, pero si como potencial adyuvante (14). El reconocimiento y tratamiento temprano de la enfermedad aumenta las posibilidades de supervivencia para estos pacientes.

### Tabla de criterios diagnósticos SAM:

Guías diagnósticas preliminares para síndrome de activación de macrófago como complicación de la artritis juvenil sistémica.	Guías diagnósticas para linfocitosis
<p>Criterios de laboratorio</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cuenta plaquetaria &lt;262 000</li> <li>2. Niveles de AST &gt;59 U/L</li> <li>3. Cuenta eritrocitaria igual o menor a 4.0 10(9)/L</li> <li>4. Hipofibrinogenemia igual o menor 2.5 g/L</li> </ol> <p>Criterios clínicos</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disfunción del sistema nervioso central (irritabilidad, desorientación, letárgica, cefalea, convulsiones, coma)</li> <li>2. Hemorragias (púrpura, equimosis fáciles, hemorragia mucosas)</li> </ol> <p>Criterios histopatológicos: Evidencia de hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea</p>	<p>Homocigosidad o heterogeneidad para un HLA asociado</p> <p>Cinco de los siguientes ocho hallazgos</p> <p>Fiebre &gt; o igual 38.5° C</p> <p>Esplenomegalia</p> <p>Citopenias periférica con al menos dos de los siguientes</p> <p>Hemoglobina &lt;9 g/dL</p> <p>Plaquetas &lt; 100, 000 micro</p> <p>Cuenta absoluta de neutrófilos &lt; 1000/micro</p> <p>Hipertrigliceridemia ( ayuno &gt;265 mg/dL) o hipofibrinogenemia (fibrinógeno &lt;150 mg/dL)</p> <p>Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, nódulos linfáticos o hígado</p> <p>Ferritina &gt;500 ng/mL</p> <p>CD25 soluble elevado</p>
<p>El diagnóstico se considera con 2 o más de los criterios de laboratorio, o con cualquiera de 2 o 3 criterios de laboratorio y/o clínico.</p> <p>El aspirado de médula ósea se requiere en casos dudosos</p>	<p>Estos criterios se han utilizado únicamente en ensayos clínicos por lo que no pueden considerarse determinantes para el diagnóstico, pudiendo dejar fuera algún caso sospechoso.</p>

### Muerte por infecciones:

Las infecciones en la población pediátrica general se relacionan con el 30% de las muertes en menores de 5 años, los pacientes con LESJ presentan un riesgo 5 veces mayor que la población general de fallecer secundario a un proceso infeccioso, ocurren en el 40 a 60% de los pacientes, siendo esta la principal causa de muerte en este grupo y se presentan de forma más frecuente en pacientes con afección renal (nefritis lúpica) y aquellos con más de 8 puntos en la



clasificación de actividad SLEDAI (58). En contraparte, las infecciones se presentan de manera menos frecuente en hombres a comparación que en las mujeres (43, 60). Se ha observado un aumento en la prevalencia de infecciones bacterianas, principalmente por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* lo cual se pudiera relacionar con los tratamientos de base como cortico esteroides e inmunosupresores, así como las alteraciones inmunológicas relacionadas exclusivamente a la enfermedad ya sea como disfunción fagocíticas, asplenia funcional o disminución de citosinas, inmunoglobulinas y fracciones del complemento (44), P.P.W Lee et al describieron en 2007 otros factores de riesgo como la presencia de enfermedad neuropsiquiátrica, trombocitopenia, hipertensión y síndrome anti fosfolípidos (61). La mayoría de las hospitalizaciones relacionadas con procesos infecciosos involucran neumonía bacteriana y en el caso de infecciones virales, destaca el herpes zóster, seguido de citomegalovirus que puede imitar una reactivación de lupus y causar neumonía o hemorragia del tubo digestivo (58,59). Los microorganismos oportunistas suelen ser menos frecuentes, y dentro de los agentes fúngicos predominan *Cándida spp* en el tracto gastrointestinal superiores y *Aspergilosis* en pacientes pediátricos, a diferencia de pacientes adultos en quienes predominan: *Candida spp*, *Pneumocistis Jiroveci* y *Criptococo neoformans*, estas se presentan en los primeros dos años posterior al diagnóstico y su principal factor de asociación independientemente de la actividad de la enfermedad que condiciona linfopenia, es el uso de cortico esteroides sistémicos, ciclofosfamida y ciclosporina. El principal sitio anatómico afectado en los pacientes pediátricos es el tracto respiratorio inferior (60, 62). En el caso de los pacientes con LESJ la duración de la enfermedad, la actividad de la misma y sus tratamientos predisponen al paciente a un mayor riesgo de enfermedad invasiva, debido a su cronicidad, los eventos de infección no suelen limitarse a ser únicos y entre más frecuente sea su presentación y mayor afección sistémica ocurra, aumenta la mortalidad de los pacientes con LESJ (63, 64).

Previo al uso de tratamiento inmunosupresores el pronóstico de los pacientes con lupus juvenil se veía limitado tanto por la agresividad de la enfermedad como la falta de opciones terapéuticas, el amplio espectro de medicamentos que se utilizan en la actualidad ha permitido prolongar la esperanza de vida los pacientes, la cual ha aumentado del 17 a 69% en 1960 a casi el 90% en 1990 en un rango de cinco años después del diagnóstico (61), siendo ahora un rubro a considerar las complicaciones a largo plazo por los tratamientos inmunosupresores utilizados, incluidas las infecciones.

La bacteriemia se condiciona por microorganismos como *E. coli*, *S. aureus* y *Salmonella* en pacientes con LESJ (58)

### **Síndrome anti fosfolípidos:**

El síndrome anti fosfolípidos es una enfermedad trombo inflamatoria de origen autoinmune que se manifiesta como trombosis de vasos de gran calibre, microangiopatía trombótica y complicaciones obstétricas (65), los anticuerpos involucrados son de tipo heterogéneos que



reaccionan con los epítomos antigénicos que se presentan en los fosfolípidos de carga negativa dentro de los complejos proteínicos de unión a fosfolípidos (66)

En el escenario de pacientes menores de 18 años (65, 67) su presentación puede ser primaria o secundaria a otras enfermedades autoinmunes, especialmente el lupus eritematoso sistémico (60). Una de las principales complicaciones para el diagnóstico del síndrome anti fosfolípidos en pacientes pediátricos, se relaciona con la dificultad para cumplir con el criterio de morbilidad obstétrica y la menor frecuencia en la presentación de trombosis, que ha llevado a hacer necesaria la adaptación de criterios a población pediátrica. La siguiente tabla se adaptó por T. Avcin (62) et al de un artículo publicado en 2006 por Wendel A. Wilson et al (62) (60).

El riesgo de trombosis en pacientes con LESJ se encuentra aumentado con respecto a la población general, siendo el síndrome anti fosfolípidos el factor de riesgo principalmente asociado el cual suele presentarse en aproximadamente el 9 A 24% de los pacientes con LESJ (69) se ha descrito una positividad promedio del 39% para anticuerpos anticardiolipina y 27% para el anticoagulante lúpico (66)

Las manifestaciones clínicas que se presentan son en un 60% trombosis venosa y trombosis arterial en el 39% de los casos, las principales venas afectadas son las de los miembros inferiores, seguido de seno venoso cerebral. Algunos factores precipitantes son las infecciones en el 20%, inmovilidad y trauma (70).

El diagnóstico se establece con criterios clínicos y de laboratorio

Criterios clínicos (66):

1. 1 o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeños vasos
2. Morbilidad en el embarazo
  - a. Una o más muertes de un feto morfológicamente normal en un feto de más de 10 semanas de gestación
  - b. Parto prematuro de un feto morfológicamente normal antes de las 34 semanas de gestación por
    - i. Preeclampsia severa
    - ii. Insuficiencia fetal o placentaria
    - iii. Tres o más abortos consecutivos menores a las 10 semanas de gestación con factores maternos y paternos excluidos

Criterios de laboratorio:

1. Anticuerpos anti fosfolípidos en dos ocasiones con 12 o más semanas de diferencia
  - a. Anticoagulante lúpico en plasma
  - b. Elevación moderada o severa de los niveles de anticuerpos anticardiolipinas en sus isoformas IgG o IgM
  - c. Elevación moderada o severa de los niveles de anticuerpos anti beta 2 glicoproteínas en sus isoformas IgG o IgM

## **Planteamiento del problema:**

El Lupus eritematoso sistémico, representa una enfermedad del tejido conectivo con afección multiorgánica, sus síntomas inespecíficos y variados hacen que su diagnóstico sea complejo y no se realice sino hasta etapas avanzadas de la enfermedad.

Entre El 10 y 20% de los pacientes con diagnóstico de LES debutarán en la infancia (15), esto implica un espectro más agresivo de la enfermedad, presentando mayor afección renal, hematológica y neurológica (45), las complicaciones asociadas a la reactivación de la enfermedad y el uso prolongado de inmunosupresores e inmunomoduladores se correlaciona con las principales causas de muerte descritas en estos pacientes

La incidencia de esta enfermedad se estima de 5 a 10 casos por cada 1,000,000 de niños al año y su prevalencia de un caso por cada 100.000 niños , presentándose de forma más frecuente en poblaciones afroamericanas, asiáticas e hispanas. (32, 51).

Representa una enfermedad autoinmune con desencadenantes poco descritos, conocemos el rol de la predisposición genética como en el lupus mono génico (17) y se ha llegado a asociar con infecciones virales como virus de la familia Herpes por lo cual no cuenta con un esquema de tratamiento y abordaje establecido.

La información disponible con respecto a las principales causas de mortalidad en estos pacientes es limitada. Las infecciones se identifican como la principal causa de muerte y se asocia al uso prolongado de inmunosupresores como los esteroides (44).

Identificar si las principales causas de muerte en los pacientes con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico juvenil en el Instituto de Pediatría, comparado con el descrito en la literatura, nos permitirá conocer el comportamiento de esta enfermedad en nuestra población.

## **Pregunta de investigación:**

¿Cuáles son las principales causas de muerte en pacientes con LESJ y su caracterización con la gravedad a su diagnóstico, muerte y con los tratamientos empleados durante su seguimiento?

## **Justificación:**

La mortalidad del Lupus Eritematoso sistémico juvenil en países de ingresos altos, se reporta de hasta un 10% en los primeros 5 años del diagnóstico (40) se desconoce la mortalidad en países en de medianos ingresos, como el nuestro, y su correlación con la escasez de tratamientos y el difícil acceso a la atención médica esto reduce la posibilidad de realizar acciones modificadoras de la enfermedad y el manejo se enfoque al control de las complicaciones por la actividad de la enfermedad o los tratamientos empleados

Describir las causas más comunes de muerte en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, nos ayudará a comprender el comportamiento de esta enfermedad a nivel nacional.

Analizar los medicamentos más frecuentemente empleados y la frecuencia de las manifestaciones clínicas más comunes al diagnóstico y muerte de los pacientes puede sentar bases para futuras investigaciones.

Las complicaciones del Lupus eritematoso sistémico como el Síndrome de activación de macrófago son difíciles de reconocer y requieren de un amplio margen de laboratorios, inclusive aspirado de médula ósea, pero conocer con qué frecuencia se presenta en la población pediátrica mexicana puede aumentar la conciencia sobre su diagnóstico y permitir acciones más tempranas.

A pesar de que el LESJ es considerada una enfermedad rara, se presenta de forma más frecuente a lo esperado, la clínica de atención de lupus en el Instituto Nacional de Pediatría, valora alrededor de 300 pacientes al año. Su similitud con procesos neoplásicos hematológicos pudiera retrasar el diagnóstico, permitiendo que los pacientes presenten un mayor número de órganos afectados al momento del diagnóstico de LES juvenil, empeorando el pronóstico, la supervivencia y aumentando la agresividad de los tratamientos empleados.

### **Objetivo general:**

Describir las causas de muerte, la gravedad al diagnóstico, el tipo de tratamiento y los resultados de los estudios de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de 2004 a 2019 con la descrita en la literatura.

### **Objetivos específicos:**

- Comparar la frecuencia de las causas de mortalidad en los pacientes con Lupus Eritematoso sistémico juvenil
- Describir los microorganismos presentes en los pacientes cuyo diagnóstico sea muerte por infección o sepsis
- Describir los principales órganos o sistemas afectados al momento del diagnóstico y la muerte de Lupus Eritematoso sistémico
- Describir la frecuencia de los diferentes autoanticuerpos al diagnóstico y a la muerte en los pacientes con Lupus eritematoso sistémico Juvenil
- Describir la frecuencia y motivos de las hospitalizaciones estratificando por esquemas de tratamiento a lo largo del seguimiento del paciente
- Estimar la frecuencia del síndrome anti fosfolípidos en los pacientes fallecidos.
- Estimar la frecuencia del síndrome de activación de macrófago en los pacientes fallecidos.
- Estimar la frecuencia de hipogammaglobulinemia al diagnóstico y a la muerte de los pacientes

## **Material y métodos:**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal, de todos aquellos pacientes que cuenten con el diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico juvenil y muerte, en el Instituto Nacional de Pediatría. Se recopilará la información de los expedientes clínicos electrónicos disponibles desde el primero de enero del año 2004 hasta el 30 de noviembre de 2020

En la parte del análisis del estudio, se describe a la población que se está estudiando, a través de medidas estadística descriptiva como promedio, desviación estándar para las variables cuantitativas como: los resultados de estudios de laboratorio como creatinina, niveles celulares en biometrías hemáticas, niveles de complemento, niveles de anti SM, anti Ro e inmunoglobulinas A, G, M y E.

Para las variables categóricas se establecerán tablas de frecuencia y porcentajes y se estratificará por: sexo, edad al diagnóstico, edad a la muerte, gravedad al diagnóstico y la muerte de acuerdo al número de órganos y sistemas afectados y grado de glomérulo nefritis.

Se buscará la frecuencia del grupo de medicamentos más utilizado, y la manifestación clínica de cada una de las funciones orgánicas comprometidas en los siguientes órganos y sistemas: renal, hematológico, neurológico, cutáneo, gastrointestinal, afectación de serosas y la manifestación clínica más frecuente de cada uno de estos, presencia o no de nefritis lúpica al diagnóstico y a la muerte, así como la descripción de los resultados positivos o negativos de los estudios de laboratorio como auto anticuerpos, presencia de criterios positivos o negativos para síndrome de activación de macrófago, y la tabla de porcentaje y frecuencia de las causas de muerte como actividad, infección, muerte por síndrome de activación de macrófago, falla orgánica múltiple o causa de muerte combinada.

## **Criterios de inclusión:**

Pacientes de ambos sexos menores de 18 años, que cumplieran con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico juvenil de acuerdo a las clasificaciones de SLICC o ACR cumpliendo para ambas clasificaciones con un mínimo de 4 de los criterios establecidos, con la única diferencia de que para la clasificación de SLICC debe presentarse un criterio clínico y uno de laboratorio que fueran atendidos en el Instituto Nacional de pediatría desde el momento de su diagnóstico o incorporación posterior a éste hasta el momento de su muerte

## **Tamaño de la muestra:**

Se realizó un muestreo por conveniencia de todos los pacientes con LESJ, se seleccionaron aquellos con diagnóstico de muerte, desde el año 2004 a 2019, completándose un total de 15 pacientes cuyos expedientes contienen los datos necesarios para su análisis.

## **Criterios de exclusión:**

Pacientes cuya causa de muerte sea por accidentes, efectos secundarios de medicamentos, intoxicaciones o lesiones auto infligidas. Todos los pacientes menores de 28 días de vida con manifestaciones clínicas compatibles con Lupus eritematoso neonatal.

Se tomó como actividad de la enfermedad a todos aquellos pacientes que presentaran afección renal, hematológica (citopenias), de sistema nervioso central, cutáneo, músculo esquelético o serositis.

Como muerte por infección se incluyeron a aquellos pacientes con foco claramente identificado (pulmonar, gástrico, cutáneo, etc.) y pacientes con diagnóstico de sepsis la cual se definió con los siguientes criterios clínicos: hipotensión, taquicardia, fiebre (temperatura de 38.3°C) y un criterio de laboratorio: leucocitosis.

Se definió como choque séptico a todos aquellos pacientes que cumplieran con los criterios previos y quienes a pesar de una adecuada resucitación con fluidos, requieren vasopresores para mantener la presión arterial media dentro de percentiles adecuadas para la talla y un lactato mayor a 18 mg/dL.

Para el síndrome de activación de macrófago se incluyeron a todos los pacientes que cumplieran con cinco de los siguientes ocho criterios:

- Fiebre >38.5°C, esplenomegalia,
- Citopenias periféricas como: hemoglobina <9g/dL, plaquetas <100 000/microL o cuenta absoluta de neutrófilos <1000/microL;
- Hipertrigliceridemia (triglicéridos en ayuno >265 mg/dL) y/o hipofibrinogenemia <150 mg/dL)

Para los pacientes con síndrome anti fosfolípidos, se consideraron todos aquellos con los siguientes criterios clínicos:

- Trombosis vascular: 1 o más episodios de trombosis arteriosa, venosa o de vasos pequeños en cualquier tejido u órgano, confirmado objetivamente por criterios validados
- Criterios de laboratorio
  - Anticoagulante lúpico presente en plasma e dos o más ocasiones con 12 semanas de diferencia entre cada toma
  - Anticardiolipina IgG y/o IgM en niveles medios o altos (>40 GPL o MLP, o mayores a la percentil 99) o dos ocasiones o más ocasiones con 12 semanas de diferencia entre cada toma
  - Anti beta 2 glicoproteína I isotopo IgG y/o IgM en niveles medios o altos (>40 GPL o MLP, o mayores a la percentil 99) o dos ocasiones o más ocasiones con 12 semanas de diferencia entre cada toma

Se considera como presencia del síndrome si está presente el criterio clínico con al menos uno de los criterios de laboratorio. En la población pediátrica no se toma en cuenta como criterio diagnóstico las alteraciones durante la gestación

El síndrome de disfunción multi orgánica se define como el estado crítico de o disfunción de dos o más sistemas orgánicos involucrados incluyendo el respiratorio, cardiovascular, neurológico renal, hematológico y hepático, en este estudio se considerará como falla orgánica múltiple a la falla de dos o más de los siguientes parámetros:

Falla sistema cardiovascular:

1. Presión arterial sistólica <40mmHg en menores de 1 año o <50mmHg en mayores de un año
2. Frecuencia cardiaca <50lpm o >220lpm en menores de un año o <40lpm o >200lpm en mayores de un año
3. Paro cardiorrespiratorio
4. pH <7.20 con PaCO<sub>2</sub> normal
5. Infusión de inotrópicos excepto dopamina a menos de 5mcgkgminuto

Falla sistema respiratorio:

1. Frecuencia respiratoria >90 rpm en menores de un año o >70 rpm en mayores de un año
2. PaCO<sub>2</sub> >70 mmHg
3. PaO<sub>2</sub> <40mmHg sin cardiopatía congénita cianozante
4. Necesidad de ventilación mecánica invasiva >24 hrs en el post operatorio
5. Relación PaCO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <200 en ausencia de cardiopatía congénita

Falla neurológica:

1. Escala de Glasgow <8
2. Midriasis fija

Sistema hematológico

1. Hemoglobina <6 gr/dl
2. Leucocitos totales <3000 por mm<sup>3</sup>
3. Conteo plaquetario <20 000 por mm<sup>3</sup>
4. Dosificación del dímero D >0.5mg/ml o tiempo de protrombina >20 o parcial de tromboplastina >60

Sistema renal

1. Valor de nitrógeno ureico >100mg/mL
2. Creatinina sérica >2.0mg/dL sin enfermedad renal pre- existente
3. Necesidad de diálisis

Sistema hepático

1. Cifra de bilirrubina total >6.0 mg/dL

Sistema gastrointestinal

Presencia de hemorragia gastrointestinal en presencia de uno de los siguientes:

1. Caída de la hemoglobina más de 2gr/dL

2. Necesidad de transfusión sanguínea
3. Hipotensión con cifras de tensión arterial por debajo de la percentil 3
4. Cirugía duodenal o gástrica

**Tabla de variables:**

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de medida
Sexo	conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética	Nominal	1= Hombre 2=mujer
Edad al Diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de la enfermedad medida en años	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos
Edad Muerte	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la muerte del paciente, medida en años	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos
Azatioprina	Inmunodepresor y citotóxico, análogo de la purina, que en el organismo se convierte en 6-mercaptopurina. Inhibe la síntesis de ADN por disminución de las reservas de nucleótidos en los linfocitos T y B.	Nominal	1=Si 0 = no
Hidroxiclороquina	Antimalárico que interfiere con la digestión vacuolar en los parásitos maléficos sensibles aumentando el pH e interfiriendo con la degradación lisosomal de la hemoglobina, impide reacciones del complemento y antígeno anticuerpo	Nominal	1=Si 0 = no
Mofetil micofenolato	Presenta un efecto citostático en los linfocitos B y T, es un inhibidor de la inosina mono fosfatasa que inhibe la síntesis de novo de la guanosina	Nominal	1=Si 0 = no
Metotrexate	Anti metabolito de los folletos que inhibe la síntesis del DNA, reparación y realización celular.	Nominal	1=Si 0 = no
Ciclofosfamida	Se trata de un agente alquilante que previene la división celular al cruzar hebras de DNA y disminuir la síntesis de DNA, posee actividad inmunosupresora	Nominal	1=Si 0 = no
Ciclosporina	Inhibe la producción de interleucina II e inhibe la activación por Interleucina II de linfocitos T en reposo	Nominal	1=Si 0 = no



Prednisona	Disminuye la inflamación al suprimir la migración de los leucocitos polimorfo nucleares y revierte el aumento de la permeabilidad capilar	Nominal	1=Si 0 = no
Prednisona	Disminuye la inflamación al suprimir la migración de leucocitos poli morfonucleares suprime el sistema inmune al reducir la actividad y volumen del sistema linfático	Nominal	1=Si 0 = no
Hidrocortisona	Cortico esteroide de acción corta con mínima acción de retención de sodio, disminuye la inflamación al suprimir la migración de los leucocitos polimorfo nucleares y disminuir el aumento de la permeabilidad vascular	Nominal	1=Si 0 = no
Metilprednisolona	Regula la expresión de los genes asociados a la unión específica de receptores intracelulares y translocaciones al núcleo	Nominal	1=Si 0 = no
Rituximab	Anticuerpo monoclonal dirigido de forma directa contra los antígenos CD20 en la superficie de los linfocitos B	Nominal	1=Si 0 = no
Tocilizumab	Antagonista del receptor de la interleucina 6 que lleva a la reducción de citrinas y reactantes de fase aguda	Nominal	1=Si 0 = no
Gammaglobulina	Se trata de anticuerpos de tipo IgG contra antígenos bacterianos, virales, parasíticos y mycoplasma interfiere con los receptores Fc en las células del sistema reticuloendotelial provee inmunidad pasiva y aumenta los niveles de anticuerpos	Nominal	1=Si 0 = no
Afección renal (Diagnóstico)	Se tomó como afección renal a la presencia de una lesión renal o datos de enfermedad crónica renal al momento de su diagnóstico.	Nominal	1=Si 0 = no
Niveles de creatinina basal	Se tomaron como niveles se creatinina basal a los primero niveles registrado ya sea en el expediente clínico o el sistema electrónico de laboratorio	Discreta	mg/dl
Glomérulo nefritis lúpica	Afección renal más comúnmente involucrada en los pacientes con LES, se considera una forma clásica de glomérulo nefritis mediada por complejos inmunes	Nominal	1=Si 0 = no
Grado glomérulo nefritis	1. enfermedad mínima mesangial, 2 enfermedad mesangial proliferativa, 3. Proliferación focal, 4. Proliferación difusa 5. nefritis lúpica membranosa	Discreta	1, 2, 3, 4, 5

Lesión renal aguda	Disminución de la tasa de filtración glomerular que suele manifestarse como una elevación de la creatinina serica con respecto a la basal o una reducción en la diuresis	Nominal	1=Si 0 = no
LRA AKIN	Grado I: aumento de 1.5 a 1.9 veces el valor basal o aumento de >0.3 mg/dL o <0.5mlkg por 6 a 12 horas, grado II aumento de 2 a 2.9 veces el valora basal o <0.5mlKg por hora por >12horas, grado III aumento mayor a 3 veces el basal o Cr seria de mayor o igual a 4mg/dL o inicio de terapia de sustitución o TFG <35ml/min por 1.73m2 (<18años) o <0.3 mlkg por hora >24hrs o anuria por 12 horas de acuerdo a la referido en el expediente o en primera nota de valoración e nefrología	Discreta	1, 2, 3
Enfermedad renal crónica	Presencia estructural o funcional de daño renal que persiste por un tiempo mínimo de 3 meses el daño funcional está caracterizado por una reducción persistente de la TFG	Nominal	1=Si 0 = no
Enfermedad renal crónica grado KDIGO	G1 TFG normal >90 ml/min/1.73M2, G2 TFG de 60 a 89 ml/min/1.73M2, G3a TFG de 45 a 59 ml/min/1.73M2, G3b TFG de 33 a 44 ml/min/1.73M2, G4 TFG de 15 a 29 ml/min/1.73M2, G5 >15 ml/min/1.73M2	Discreta	1, 2, 3, 4, 5
Afección hematológica (Diagnóstico)	Se tomó como afección hematológica a cualquier tipo de citopenias al diagnóstico, incluyendo anemia de cualquier etiología	Nominal	1=Si 0 = no
Leucopenia	Se tomó como leucopenia a toda nivel de celular menor a mínimo establecido para la edad	Nominal	1=Si 0 = no
Leucocitos niveles	Se tomarán los niveles de leucocitos registrados por primera vez en expediente clínico o sistema de laboratorio	Discreta	1000, 2000, 3000
Neutropenia	Se tomará como neutropenia a todo nivel de neutrófilos menor a la cuenta mínima establecida para la edad	Nominal	1=Si 0 = no
Neutropenia niveles	Se tomaron los niveles de neutrófilos registrados por primera vez en el expediente o sistema de laboratorio	Discreta	1000, 2000, 3000
Linfopenia	Se tomó como linfopenia a todo nivel celular de linfocitos menor al establecido como mínimo para la edad	Nominal	1=Si 0 = no

Linfocitos niveles	Se tomó como nivel de linfocitos al número de células registrados por primera vez en el expediente clínico o sistema de laboratorio	Discreta	1000, 2000, 3000
Hemoglobina niveles	Se tomó como nivel de hemoglobina a los mg/dL registrados por primera vez en el expediente clínico o sistema de laboratorio	Discreta	g/dL
Anemia ferropénica	Se define como la concentración de hemoglobina que es dos desviaciones estándar o más por debajo de la media para la población sea del mismo sexo acompañada de los siguientes criterios: en menores de 6 meses a 5 años Ferritina <15mcg y Hb <11g/dL, niños de 5 a menos de 12 años Ferritina <15 y Hemoglobina <15mcg, con un volumen corpuscular medio disminuido por debajo de 2.5 DE para la edad y el sexo	Nominal	Si, no
Anemia Coombs positivo	Se define como la concentración de hemoglobina que es dos desviaciones estándar o más por debajo de la media para la población sea del mismo sexo acompañada de los siguientes criterios: aquella causada por autoanticuerpos anómalos que se unen a los propios eritrocitos del paciente generando hemólisis con prueba de Coombs positiva	Nominal	1=Si 0 = no
Anemia por enfermedad crónica	Se define como la concentración de hemoglobina que es dos desviaciones estándar o más por debajo de la media para la población sea del mismo sexo acompañada de los siguientes criterios: antecedentes de procesos infecciosos, inflamatorios o malignos de forma aguda o crónica que se presenta como una anemia normocítica normocrómica (definida como un volumen corpuscular medio entre los perceptibles 2.5 a 97.5 para la edad sexo y raza)	Nominal	1=Si 0 = no
Trombocitopenia	Se definió como una cuenta plaquetaria <150 000/microL	Nominal	1=Si 0 = no
Niveles de Plaquetas al diagnóstico	Se tomó el valor de plaquetas registrado por primera vez en el expediente clínico o en el sistema de laboratorio	Discreta	1000, 2000, 3000
Afección gastro intestinal (Diagnóstico)	Se tomó como afección gastrointestinal a toda alteración abdominal asociada a las siguientes enfermedades: peritonitis aséptica, pancreatitis, dolor abdominal crónico, colecistitis a calculosa	Nominal	1=Si 0 = no

Peritonitis estéril	Se denomina peritonitis estéril como la presencia de dolor abdominal, turbidez del líquido drenado y presencia de más de 500 leucocitos/mm <sup>3</sup> en dicho líquido en el que no se demostró presencia o crecimiento bacteriano	Nominal	1=Si 0 = no
Ascitis al diagnóstico	Acumulación de líquido en el área que rodea a los órganos del abdomen, como manifestación al diagnóstico o reportado en el expediente como una de las manifestaciones iniciales	Nominal	1=Si 0 = no
Hepatitis autoinmune al diagnóstico	Trastorno hepático mediado por la inmunidad y progresivo con presencia de anticuerpos (tipo 1: ANA + Anti músculo liso positivo; tipo 2 Anti LKM-1 o Anti LC1) e hiper gammaglobulinemia como manifestación inicial o reportado el expediente como una de las manifestaciones clínicas iniciales	Nominal	1=Si 0 = no
Pancreatitis	Proceso inflamatorio agudo del páncreas al momento del diagnóstico sin embargo no se tomó en cuenta la pancreatitis alcohólica	Nominal	1=Si 0 = no
Dolor abdominal recurrente	Se define como al menos tres episodios de dolor abdominal que ocurre en los últimos tres meses que afectan la habilidad de realizar actividades de forma normal	Nominal	1=Si 0 = no
Colecistitis a calculosa	Necro inflamación aguda de la vesícula biliar con una patogénesis multifactorial	Nominal	1=Si 0 = no
Afección Neurológica (Diagnóstico)	Se tomó como afección neurológica a toda alteración que involucre, crisis convulsivas, cefalea, alteración conductual, evento cerebral vascular hemorrágico o isquémico, disfunción cognitiva y psicosis	Nominal	1=Si 0 = no
Cefalea	Se definió a cefalea como al dolor localizado superior a la línea orbeo meatal	Nominal	1=Si 0 = no
Conducta alterada	Se tomó como conducta alterada a todo cambio en el comportamiento basal del paciente reportado por los padres o en el expediente clínico electrónico considerándose depresión, agresividad, aplanamiento emocional etc.	Nominal	1=Si 0 = no
Disfunción cognitiva	Resulta de la degeneración irreversible del cerebro más allá del envejecimiento normal, incluidos los cambios en el metabolismo cerebral de la glucosa	Nominal	1=Si 0 = no
Psicosis	Alteración del pensamiento acompañada de delirios o alucinaciones	Nominal	1=Si 0 = no

Convulsiones	Expresión clínica anormal de descargas neuronales sincrónicas o excesivas que se generan primariamente en la corteza cerebral	Nominal	1=Si 0 = no
Evento vascular cerebral	Se define como el inicio agudo de signos o síntomas neurológicos atribuibles un infarto o hemorragia focal en el cerebro demostrada a través de algún método de imagen	Nominal	1=Si 0 = no
Evento vascular cerebral isquémico	Se define como el inicio agudo de signos o síntomas neurológicos atribuibles un infarto focal en el cerebro demostrada a través de algún método de imagen	Nominal	1=Si 0 = no
Evento vascular cerebral hemorrágico	Se define como el inicio agudo de signos o síntomas neurológicos atribuibles una hemorragia focal en el cerebro demostrada a través de algún método de imagen	Nominal	1=Si 0 = no
Afección Cutánea (Diagnóstico)	Se tomó como afectación cutánea a la presencia de alguno de los siguientes signos o síntomas clínicos: raso malar, foto sensibilidad, purpura, úlceras orales, alopecia	Nominal	1=Si 0 = no
Eritema malar	Se trata de un enrojecimiento facial que ocurre por la dilatación de los vasos sanguíneos y aumento del flujo sanguíneo al rostro.	Nominal	1=Si 0 = no
Fotosensibilidad	Afección por la que la piel se vuelve muy sensible a la luz solar u otras formas de luz ultravioleta por lo que se quema muy fácil	Nominal	1=Si 0 = no
Púrpura	Se trata de una hemorragia debajo de la piel o en las membrana de las mucosas y puede dividirse en pesquisa y equimosis	Nominal	1=Si 0 = no
Úlceras orales	Las úlceras orales son una solución de continuidad en el epitelio de la mucosa oral	Nominal	1=Si 0 = no
Alopecia	Pérdida anormal de cabello	Nominal	1=Si 0 = no
Afección ME (Diagnóstico)	Se tomó como afección músculo esquelética a toda alteración de involucro de articulaciones cumpliendo definición de artritis	Nominal	1=Si 0 = no
Artritis	Inflamación de una o más articulaciones que provoca dolor y rigidez e inflamación de una o más articulaciones que provoca dolor y rigidez	Nominal	1=Si 0 = no
Oligoarticular	Afección de menos de 5 articulaciones	Nominal	1=Si 0 = no
Poliarticular	Presencia de artritis en 5 o más articulaciones	Nominal	1=Si 0 = no

Erosiva	Artrosis caracterizada por episodios agudos de inflamación y graves deformidades que afectan fundamentalmente a articulaciones interfalángicas de las manos, con erosiones típicas yuxtaarticulares y/o intraarticulares visibles en estudios radiológicos	Nominal	1=Si 0 = no
Degenerativa	Degeneración del cartílago articular e hipertrofia de los márgenes articulares del hueso con inflamación mínima	Nominal	1=Si 0 = no
Serositis (Diagnóstico)	Inflamación de los tejidos serosos del cuerpo como la pleura, el pericardio o el peritoneo	Nominal	1=Si 0 = no
Pericarditis	Inflamación del pericardio	Nominal	1=Si 0 = no
Pleuritis	Inflamación de las capas delgadas de tejido (pleura) que recubren los pulmones y la pared torácica	Nominal	1=Si 0 = no
Otras (Diagnóstico)	Otras alteraciones presentes al diagnóstico que no se incluyen dentro de los	Nominal	1=Si 0 = no
Afección renal (antes Muerte )	Se tomó como afección renal a la presencia de una lesión renal o datos de enfermedad crónica renal registrada desde el momento del deterioro clínico del paciente hasta el momento de su muerte registrado en el expediente clínico	Nominal	1=Si 0 = no
Niveles de creatinina últimos	Último nivel de creatinina registrado en el expediente clínico o reportado en el sistema de laboratorio	Continua	mg/dl
Glomérulo nefritis lúpica	Afección renal más comúnmente involucrada en los pacientes con LES, se considera una forma clásica de glomérulo nefritis mediada por complejos inmunes registrada en el expediente clínico previo a la muerte del paciente	Nominal	1=Si 0 = no
Grado glomérulo nefritis	1. enfermedad mínima mesangial, 2 enfermedad mesangial proliferativa, 3. Proliferación focal, 4. Proliferación difusa 5. nefritis lúpica membranosa	Discreta	1, 2, 3, 4, 5
LRA	Disminución de la tasa de filtración glomerular que suele manifestarse como una elevación de la creatinina serica con respecto a la basal o una reducción en la diuresis en los últimos 7 días previos a la muerte del paciente	Nominal	1=Si 0 = no

LRA AKIN	Grado I: aumento de 1.5 a 1.9 veces el valor basal o aumento de >0.3 mg/dL o <0.5mlkg por 6 a 12 horas, grado II aumento de 2 a 2.9 veces el valor basal o <0.5mlKg por hora por >12horas, grado III aumento mayor a 3 veces el basal o Cr seria de mayor o igual a 4mg/dL o inicio de terapia de sustitución o TFG <35ml/min por 1.73m2 (<18años) o <0.3 mlkg por hora >24hrs o anuria por 12 horas de acuerdo a la referido en el expediente o en primera nota de valoración e nefrología	Discreta	1, 2, 3
Enfermedad renal crónica	Presencia estructural o funcional de daño renal que persiste por un tiempo mínimo de 3 meses el daño funcional está caracterizado por una reducción persistente de la TFG	Nominal	1=Si 0 = no
Enfermedad renal crónica grado KDOQI	G1 TFG normal >90ml/min/1.73M2, G2 TFG de 60 a 89 ml/min/1.73M2, G3a TFG de 45 a 59 ml/min/1.73M2, G3b TFG de 33 a 44ml/min/1.73M2, G4 TFG de 15 a 29 ml/min/1.73M2, G5 >15 ml/min/1.73M2	Discreta	1, 2, 3, 4, 5
Afección hematológica (Antes Muerte)	Se tomó como afección hematológica a cualquier tipo de citopenias al diagnóstico, incluyendo anemia de cualquier etiología	Nominal	1=Si 0 = no
Leucopenia	Se tomó como leucopenia a toda nivel de celular menor a mínimo establecido para la edad	Nominal	1=Si 0 = no
Leucocitos Niveles	Se tomaran los niveles de leucocitos registrados por última vez en expediente clínico o sistema de laboratorio	Discreta	1000, 2000, 3000
Neutropenia	Se tomará como neutropenia a todo nivel de neutrófilos menor a la cuenta mínima establecida para la edad	Nominal	1=Si 0 = no
Neutrófilos Niveles	Se tomaron los niveles de neutrófilos registrados por última vez en el expediente o sistema de laboratorio	Discreta	1000, 2000, 3000
Linfopenia	Se tomó como linfopenia a todo nivel celular de linfocitos menor al establecido como mínimo para la edad	Nominal	1=Si 0 = no
Linfopenia Niveles	Se tomó como nivel de linfocitos al número de células registrados por última vez en el expediente clínico o sistema de laboratorio	Discreta	1000, 2000, 3000



Hemoglobina niveles	Se tomó como nivel de hemoglobina a los mg/dL registrados por última vez en el expediente clínico do sistema de laboratorio	Continua	g/dL
Anemia Ferropénica	Se define como la concentración de hemoglobina que es dos desviaciones estándar o más por debajo de la media para la población sea del mismo sexo acompañada de los siguientes criterios: en menores de 6 meses a 5 años Ferritina <15mcg y Hb <11g/dL, niños de 5 a menos de 12 años Ferritina <15 y Hemoglobina <15mcg, con un volumen corpuscular medio disminuido por debajo de 2.5 DE para la edad y el sexo	Nominal	1=Si 0 = no
Anemia Coombs positivo	Se define como la concentración de hemoglobina que es dos desviaciones estándar o más por debajo de la media para la población sea del mismo sexo acompañada de los siguientes criterios: aquella causada por autoanticuerpos anómalos que se unen a los propios eritrocitos del paciente generando hemólisis con prueba de Coombs positiva	Nominal	1=Si 0 = no
Anemia enfermedad crónica	Se define como la concentración de hemoglobina que es dos desviaciones estándar o más por debajo de la media para la población sea del mismo sexo acompañada de los siguientes criterios: antecedentes de procesos infecciosos, inflamatorios o malignos de forma aguda o crónica que se presenta como una anemia normocítica normocrómica (definida como un volumen corpuscular medio entre los perceptibles 2.5 a 97.5 para la edad sexo y raza)	Nominal	1=Si 0 = no
Trombocitopenia	Se definió como una cuenta plaquetaria <150 000/microL	Nominal	1=Si 0 = no
Plaquetas niveles	Se tomó el valor de plaquetas registrado por última vez en el expediente clínico o en el sistema de laboratorio	Discreta	1000, 2000, 3000
Afección gastrointestinal (Antes Muerte)	Se tomó como afección gastrointestinal a toda alteración abdominal asociada a las siguientes enfermedades: peritonitis aséptica, pancreatitis, dolor abdominal crónico, colecistitis a calculosa	Nominal	1=Si 0 = no
Peritonitis estéril	Se denomina peritonitis estéril como la presencia de dolor abdominal, turbidez del líquido drenado y presencia de más de 500 leucocitos/mm3 en dicho líquido en el que no se demostró presencia o crecimiento bacteriano	Nominal	1=Si 0 = no

Ascitis antes de la muerte	Acumulación de líquido en el área que rodea a los órganos del abdomen, como manifestación al diagnóstico o reportado en el expediente como una de las manifestaciones iniciales	Nominal	1=Si 0 = no
Hepatitis autoinmune antes muerte	Trastorno hepático mediado por la inmunidad y progresivo con presencia de anticuerpos (tipo 1: ANA + Anti músculo liso positivo; tipo 2 Anti LKM-1 o Anti LC1) e hiper gammaglobulinemia como manifestación inicial o reportado el expediente como una de las manifestaciones clínicas iniciales	Nominal	1=Si 0 = no
Pancreatitis	Trastorno hepático mediado por la inmunidad y progresivo con presencia de anticuerpos (tipo 1: ANA + Anti músculo liso positivo; tipo 2 Anti LKM-1 o Anti LC1) e hiper gammaglobulinemia como manifestación inicial o reportado el expediente como una de las manifestaciones clínicas iniciales	Nominal	1=Si 0 = no
Dolor abdominal recurrente	Proceso inflamatorio agudo del páncreas al momento del diagnóstico sin embargo no se tomó en cuenta la pancreatitis alcohólica	Nominal	1=Si 0 = no
Colecistitis a calculosa	Se define como al menos tres episodios de dolor abdominal que ocurre en los últimos tres meses que afectan la habilidad de realizar actividades de forma normal	Nominal	1=Si 0 = no
Afección Neuro (Antes Muerte)	Necroinflamación aguda de la vesícula biliar con una patogénesis multifactorial	Nominal	1=Si 0 = no
Cefalea	Se tomó como afección neurológica a toda alteración que involucre, crisis convulsivas, cefalea, alteración conductual, evento cerebral vascular hemorrágico o isquémico, disfunción cognitiva y psicosis	Nominal	1=Si 0 = no
Conducta alterada	Se definió a cefalea como al dolor localizado superior a la línea orbeomeatal	Nominal	1=Si 0 = no
Disfunción cognitiva	Se tomó como conducta alterada a todo cambio en el comportamiento basal del paciente reportado por los padres o en el expediente clínico electrónico considerándose depresión, agresividad, aplanamiento emocional etc.	Nominal	1=Si 0 = no
Psicosis	Resulta de la degeneración irreversible del cerebro más allá del envejecimiento normal, incluidos los cambios en el metabolismo cerebral de la glucosa	Nominal	1=Si 0 = no
Convulsiones	Alteración del pensamiento acompañada de delirios o alucinaciones	Nominal	1=Si 0 = no

Evento cerebral vascular	Expresión clínica anormal de descargas neuronales sincrónicas o excesivas que se generan primariamente en la corteza cerebral	Nominal	1=Si 0 = no
Evento cerebral vascular isquémico	Se define como el inicio agudo de signos o síntomas neurológicos atribuibles un infarto o hemorragia focal en el cerebro demostrada a través de algún método de imagen	Nominal	1=Si 0 = no
Evento cerebral vascular hemorrágico	Se define como el inicio agudo de signos o síntomas neurológicos atribuibles un infarto focal en el cerebro demostrada a través de algún método de imagen	Nominal	1=Si 0 = no
Afección Cutánea (Antes Muerte)	Se define como el inicio agudo de signos o síntomas neurológicos atribuibles una hemorragia focal en el cerebro demostrada a través de algún método de imagen	Nominal	1=Si 0 = no
Eritema malar	Se tomó como afectación cutánea a la presencia de alguno de los siguientes signos o síntomas clínicos: raso malar, foto sensibilidad, purpura, úlceras orales, alopecia	Nominal	1=Si 0 = no
Fotosensibilidad	Se trata de un enrojecimiento facial que ocurre por la dilatación de los vasos sanguíneos y aumento del flujo sanguíneo al rostro.	Nominal	1=Si 0 = no
Púrpura	Afección por la que la piel se vuelve muy sensible a la luz solar u otras formas de luz ultravioleta por lo que se quema muy fácil	Nominal	1=Si 0 = no
Úlceras orales	Se trata de una hemorragia debajo de la piel o en las membrana de las mucosas y puede dividirse en pesquisa y equimosis	Nominal	1=Si 0 = no
Alopecia	Las úlceras orales son una solución de continuidad en el epitelio de la mucosa oral	Nominal	1=Si 0 = no
Afección Musculo esqueléticas(Antes Muerte)	Pérdida anormal de cabello	Nominal	1=Si 0 = no
Artritis	Se tomó como afección músculo esquelética a toda alteración de involucro de articulaciones cumpliendo definición de artritis	Nominal	1=Si 0 = no
Oligoarticular	Inflamación de una o más articulaciones que provoca dolor y rigidez e inflamación de una o más articulaciones que provoca dolor y rigidez	Nominal	1=Si 0 = no
Poliarticular	Afección de menos de 5 articulaciones	Nominal	1=Si 0 = no

Erosiva	Presencia de artritis en 5 o más articulaciones	Nominal	1=Si 0 = no
Deformante	Artrosis caracterizada por episodios agudos de inflamación y graves deformidades que afectan fundamentalmente a articulaciones interfalángicas de las manos, con erosiones típicas yuxtaarticulares y/o intraarticulares visibles en estudios radiológicos	Nominal	1=Si 0 = no
Serositis (Antes Muerte)	Degeneración del cartílago articular e hipertrofia de los márgenes articulares del hueso con inflamación mínima	Nominal	1=Si 0 = no
Pericarditis	Inflamación de los tejidos serosos del cuerpo como la pleura, el pericardio o el peritoneo	Nominal	1=Si 0 = no
Pleuritis	Inflamación del pericardio	Nominal	1=Si 0 = no
Otras (Antes Muerte)	Inflamación de las capas delgadas de tejido (pleura) que recubren los pulmones y la pared torácica	Nominal	1=Si 0 = no
Causa de muerte	Causa de muerte asentada como principal diagnóstico en el expediente clínico	Nominal	1= Actividad, 2= infección, 3= SAM, 4= FOM
Causa de muerte combinada	Dos o más diagnósticos asociados a la situación causal del fallecimiento del paciente	Nominal	1=Si 0 = no
Muerte por infección	Se tomó como muerte por infección a todo reporte de expediente que reportara: sepsis o choque séptico de cualquier foco	Nominal	1=Si 0 = no
Foco infeccioso	Lugar que se presume o se confirmó como origen del proceso infeccioso que generó la muerte del paciente	Nominal	1= Pulmonar, 2= gástrico, 3= neurológico 4= cutáneo
Microorganismo	Organismo aislado o reportado en cultivos de secreciones o hemocultivos asociados a proceso infeccioso que condicionó la muerte del paciente	Nominal	0 = ninguno, 1= Bacteriano, 2= parasitario, 3= fúngico, 4= viral

Sepsis	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en la presencia de un proceso infeccioso sospechado o confirmado que cumple dos o más de los criterios asociados a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	Nominal	1=Si 0 = no
Choque séptico	Se considera choque séptico a un proceso de sepsis que presenta alguna de las siguientes alteraciones cardiovasculares: hipotensión, necesidad de aminas para mantener tensiones arteriales normales, datos de hipoperfusión	Nominal	1=Si 0 = no
Muerte por actividad	Se tomó como muerte por actividad a cualquier de los síntomas principales de la enfermedad con severidad suficiente para condicionar la muerte del paciente	Nominal	1=Si 0 = no
Afección renal (Después muerte)	Datos de disfunción encontrados en reporte de patología, alteraciones citológicas de cualquier etiología	Nominal	1=Si 0 = no
Afección hematológica (Después muerte)	Datos de disfunción encontrados en reporte de patología, alteraciones citológicas de cualquier etiología	Nominal	1=Si 0 = no
Afección gastrointestinal (Después muerte)	Datos de disfunción encontrados en reporte de patología, alteraciones citológicas de cualquier etiología	Nominal	1=Si 0 = no
Afección Neurológica (Después muerte)	Datos de disfunción encontrados en reporte de patología, alteraciones citológicas de cualquier etiología	Nominal	1=Si 0 = no
Afección Cutánea (Después muerte)	Datos de disfunción encontrados en reporte de patología, alteraciones citológicas de cualquier etiología	Nominal	1=Si 0 = no
Afección Musculo esquelético (Después muerte)	Datos de disfunción encontrados en reporte de patología, alteraciones citológicas de cualquier etiología	Nominal	1=Si 0 = no
Serositis (Después muerte)	Datos de disfunción encontrados en reporte de patología, alteraciones citológicas de cualquier etiología	Nominal	1=Si 0 = no
Otras (Después muerte)	Otros hallazgos encontrados en reporte de patología no asociado	Nominal	1=Si 0 = no
Niveles de C4 Diagnóstico	La fracción C4 del complemento es un componente no enzimático que participa en el paso inicial de activación de la vía clásica y su expresión está determinada por 2 pares de	Continua	mg/dl

	alotipos: C4A y C4B, primeros niveles registrados en laboratorio o expediente clínico		
Niveles de C4 Antes muerte	La fracción C4 del complemento es un componente no enzimático que participa en el paso inicial de activación de la vía clásica y su expresión está determinada por 2 pares de alotipos: C4A y C4B, últimos niveles registrados en laboratorio o expediente clínico	Continua	mg/dl
Niveles de C3 Diagnóstico	La fracción C3 del sistema de complemento es una glicoproteína multifuncional que actúa simultáneamente con diversas proteínas del suero, receptores de superficies celulares y proteínas reguladoras asociadas a membrana, primeros niveles registrados en el laboratorio o expediente clínico	Continua	mg/dl
Niveles de C3 Antes muerte	La fracción C3 del sistema de complemento es una glicoproteína multifuncional que actúa simultáneamente con diversas proteínas del suero, receptores de superficies celulares y proteínas reguladoras asociadas a membrana, últimos niveles registrados en el laboratorio o expediente clínico	Continua	mg/dl
ANAs Diagnóstico	Inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos (nucleares y citoplasmáticos) reportados como primera medición en el expediente clínico o el sistema de reporte de laboratorio	Nominal	1= Positivo, 0= negativo
ANAs Antes muerte	Inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos (nucleares y citoplasmáticos) reportados como última medición en el expediente clínico o el sistema de reporte de laboratorio	Nominal	1= Positivo, 0= negativo
ANCAS Diagnóstico	los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son autoanticuerpos producidos por el sistema inmunitario del organismo que se dirigen erróneamente contra las proteínas de los neutrófilos, reportados como primera medición en el expediente clínico o el sistema de reporte de laboratorio	Nominal	1= Positivo, 0= negativo

ANCAS Antes muerte	los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son autoanticuerpos producidos por el sistema inmunitario del organismo que se dirigen erróneamente contra las proteínas de los neutrófilos, reportados como última medición en el expediente clínico o el sistema de reporte de laboratorio	Nominal	1= Positivo, 0= negativo
Anti Sm Diagnóstico	El anticuerpo anti-Sm es una inmunoglobulina dirigida contra ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP) que forman parte del espliceosoma (complejo multiproteico encargado del empalme del ARN) reportadas por primera vez en el expediente clínico o sistema de laboratorio	Continua	UR/ml
Anti Sm Después muerte	El anticuerpo anti-Sm es una inmunoglobulina dirigida contra ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP) que forman parte del espliceosoma (complejo multiproteico encargado del empalme del ARN) reportadas por última vez en el expediente clínico o sistema de laboratorio	Continua	UR/ml
Anti Ro Diagnóstico	Los autoanticuerpos anti-SSA son un tipo de autoanticuerpos antinucleares que están asociados con muchas enfermedades autoinmunes reportados como primera medición en el expediente clínico o sistema digital de laboratorio	Continua	UR/ml
Anti Ro Después muerte	Los autoanticuerpos anti-SSA son un tipo de autoanticuerpos antinucleares que están asociados con muchas enfermedades autoinmunes reportados como última medición en el expediente clínico o sistema digital de laboratorio	Continua	UR/ml
Anti DNA nativo Diagnóstico	Auto anticuerpos que van dirigidos específicamente contra el material genético (ADN) del núcleo celular reportados como primera medición en el expediente clínico o sistema de laboratorio	Nominal	1= Positivo, 0= negativo
Anti DNA nativo (antes muerte)	Auto anticuerpos que van dirigidos específicamente contra el material genético (ADN) del núcleo celular reportados como última medición en el expediente clínico o sistema de laboratorio	Nominal	1= Positivo, 0= negativo



Muerte por SAF	Muerte reportada en el expediente clínico como principal etiología Síndrome anti fosfolípidos, cumpliendo un criterio clínico y un criterio de laboratorio	Nominal	1=Si 0 = no
Trombosis vascular	La <b>trombosis</b> venosa profunda se produce cuando se forma un coágulo de sangre ( <b>trombo</b> ) en una o más venas profundas del cuerpo	Nominal	1=Si 0 = no
Anticoagulante lúpico > 1	Es una inmunoglobulina que bloquea el complejo protrombinasa	Nominal	1=Si 0 = no
Anticardiolipina IgG elevada >20	autoanticuerpos con especificidad por complejos de proteínas y fosfolípidos aniónicos	Nominal	1=Si 0 = no
Anticardiolipina IgM elevada >20	autoanticuerpos con especificidad por complejos de proteínas y fosfolípidos aniónicos	Nominal	1=Si 0 = no
Anti Beta 2 glicoproteína I IgG >20	autoanticuerpos con especificidad por complejos de proteínas y fosfolípidos aniónicos	Nominal	1=Si 0 = no
Anti Beta 2 glicoproteína I IgM >20	autoanticuerpos con especificidad por complejos de proteínas y fosfolípidos aniónicos	Nominal	1=Si 0 = no
Muerte por SAM	Muerte reportada en el expediente clínico como principal etiología Síndrome de activación de macrófago, cumpliendo con 2 o más de los criterios de laboratorio, o con cualquiera de 2 o 3 criterios de laboratorio y/o clínico. de las guías diagnósticas preliminares de SAF	Nominal	1=Si 0 = no
Fiebre >38.5	Temperatura corporal registrada con termómetro en región oral, axilar o anal que reporte una graduación >38.5	Nominal	1=Si 0 = no
Esplenomegalia	Incremento del tamaño de bazo mayor a sus dimensiones normales de acuerdo a la edad, ya sea determinada por exploración física o estudio de imagen	Nominal	1=Si 0 = no
Citopenias	Disminución de los valores de celularidad de la médula ósea menor a los establecidos para la edad o dos DE por debajo de los valores normales	Nominal	1=Si 0 = no
Hemoglobina <10mg	Medición de la concentración de hemoglobina en biometría hemática menor a 10g/dL	Nominal	1=Si 0 = no
Plaquetas <100 000	Conteo total de plaquetas menor de 100 000	Nominal	1=Si 0 = no

Neutrófilos <1000	Conteo total de neutrófilos menor de 1000 cel/mm <sup>3</sup>	Nominal	1=Si 0 = no
Fecha diagnóstico SAM	Fecha en la que se estableció de forma definitiva y con integración de los criterios diagnósticos, el diagnóstico de Síndrome antifosfoípidos	Ordinal	Día, mes, año
Aspirado de médula ósea	Toma de muestra sanguínea de algún hueso que posea una parte esponjosa	Nominal	1=Si 0 = no
Infección	Proceso caracterizado por la presencia de un agente infectológico de cualquier foco que condiciona un estado clínico sintomático al paciente	Nominal	1=Si 0 = no
Falla Orgánica Múltiple	Alteración en la función de uno o más órganos, determinado por los criterios diagnósticos de falla orgánica múltiple	Nominal	1=Si 0 = no
Falla cardiovascular	1. Presión arterial sistólica <40mmHg en menores de 1 año o <50mmHg en mayores de un año, Frecuencia cardíaca <50lpm o >220lpm en menores de un año o <40lpm o >200lpm en mayores de un año, Paro cardiorrespiratorio , pH <7.20 con PaCO <sub>2</sub> normal , Infusión de inotrópicos excepto dopamina a menos de 5mcgkgminuto	Nominal	1=Si 0 = no
Falla pulmonar	1. Frecuencia respiratoria >90 rpm en menores de un año o >70rpm en mayores de un año , PaCO <sub>2</sub> >70mmHg , PaO <sub>2</sub> <40mmHg sin cardiopatía congénita cianozante , Necesidad de ventilación mecánica invasiva >24 hrs en el post operatorio Relación PaCO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <200 en ausencia de cardiopatía congénita	Nominal	1=Si 0 = no
Falla renal	1. Valor de nitrógeno ureico >100mg/mL, Creatinina sérica >2.0mg/dL sin enfermedad renal pre- existente, Necesidad de diálisis	Nominal	1=Si 0 = no

Falla hematológica	1. Hemoglobina <6 gr/dl, Leucocitos totales <3000 por mm <sup>3</sup> , Conteo plaquetario <20 000 por mm <sup>3</sup> , Dosificación del dímero D >0.5mg/ml o tiempo de protrombina >20 o parcial de tromboplastina >60	Nominal	1=Si 0 = no
Falla hepática	1. Escala de Glasgow <8, Midriasis fija	Nominal	1=Si 0 = no
Falla neurológica	1. Escala de Glasgow <8, Midriasis fija	Nominal	1=Si 0 = no
Falla gastrointestinal	Sistema hepático, Cifra de bilirrubina total >6.0 mg/dL, Sistema gastrointestinal, Presencia de hemorragia gastrointestinal en presencia de uno de los siguientes, Caída de la hemoglobina más de 2gr/dL Necesidad de transfusión sanguínea , Hipotensión con cifras de tensión arterial por debajo de la percentil 3 , Cirugía duodenal o gástrica	Nominal	1=Si 0 = no
Otros	Otras causa de muerte no incluidas en los criterios previos como muerte por accidente automovilístico, muerte por agresión o arma de fuego etc.	Nominal	1=Si 0 = no
Niveles IgG al Diagnóstico	La inmunoglobulina G es una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo como primera toma reportada en el expediente clínico o en el sistema electrónico de laboratorio	Continua	mg/dl
Niveles IgM al Diagnóstico	La inmunoglobulina M es una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo como primera toma reportada en el expediente clínico o en el sistema electrónico de laboratorio	Continua	mg/dl
Niveles IgA al Diagnóstico	La inmunoglobulina A es una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo como primera toma reportada en el	Continua	mg/dl

	expediente clínico o en el sistema electrónico de laboratorio		
Niveles IgE al Diagnóstico	La inmunoglobulina E es una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo como primera toma reportada en el expediente clínico o en el sistema electrónico de laboratorio	Continua	mg/dl
Niveles IgG últimos	La inmunoglobulina G es una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo como última toma reportada en el expediente clínico o en el sistema electrónico de laboratorio	Continua	mg/dl
Niveles IgM al últimos	La inmunoglobulina M es una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo como última toma reportada en el expediente clínico o en el sistema electrónico de laboratorio	Continua	mg/dl
Niveles IgA al últimos	La inmunoglobulina A es una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo como última toma reportada en el expediente clínico o en el sistema electrónico de laboratorio	Continua	mg/dl
Niveles IgE al últimos	La inmunoglobulina e es una de las cinco clases de anticuerpos humorales producidos por el organismo como última toma reportada en el expediente clínico o en el sistema electrónico de laboratorio	Continua	mg/dl
Hipogammaglobulinemia al diagnóstico	Niveles de inmunoglobulina IgG menores a los esperados para la edad, al momento de su diagnóstico	Nominal	1=Si 0 = no
Hipogammaglobulinemia a la muerte	Niveles de inmunoglobulina IgG menores a los esperados para la edad, registrados por última vez previo al fallecimiento del paciente	Nominal	1=Si 0 = no
Número de hospitalizaciones previas a la muerte	Numero de hospitalizaciones previas a la muerte del paciente, sin importar la causa	Discreta	1,2,3,4
Por infección	Numero de hospitalizaciones previas a la muerte del paciente asociadas a un proceso infeccioso activo	Nominal	1=Si 0 = no

Por actividad (SAF)	Numero de hospitalizaciones previas a la muerte del paciente asociadas a activación de la enfermedad	Nominal	1=Si 0 = no
Por SAM	Numero de hospitalizaciones previas a la muerte del paciente asociadas a síndrome de activación de macrófagos	Nominal	1=Si 0 = no
Por FOM	Numero de hospitalizaciones previas a la muerte del paciente en las que haya presentado criterios de falla orgánica	Nominal	1=Si 0 = no
Por SAF	Numero de hospitalizaciones previas a la muerte del paciente asociadas a síndrome anti fosfolípidos	Nominal	1=Si 0 = no
Otros	Hospitalizaciones por otros motivos no relacionados con los criterios previamente mencionados como cirugías por apendicitis	Nominal	1=Si 0 = no
Apego a tratamiento:	Se tomó como apego a tratamiento a la presencia de síndrome de Cushing, control de la enfermedad, o el reportado por el servicio tratante	Nominal	1 = bueno, 2= malo, 3= regular
Síndrome Cushing	Afección que se produce debido a la exposición a altos niveles de cortisol durante un tiempo prolongado	Nominal	1=Si 0 = no
Mal apego en Nota del expediente	Reporte escrito en expediente clínico de mal apego del paciente al tratamiento	Nominal	1=Si 0 = no
Pérdida de citas reportadas en expediente	Más de dos citas reportadas como “no acudió” en expediente clínico	Nominal	1=Si 0 = no
Abandono de tratamiento reportado en expediente	Se consideró abandono de tratamiento a todo reporte en expediente clínico, o falta de seguimiento por más de un año	Nominal	1=Si 0 = no

### **Análisis estadístico:**

En la parte descriptiva del estudio, se delinearán a la población que se está estudiando, a través de medidas de central, incluidas variables como: sexo, edad al diagnóstico, edad a la muerte, causas de muerte más comunes, fármacos utilizados con mayor frecuencia, órganos más comúnmente afectados al diagnóstico de la enfermedad, antes de la muerte y órganos que puedan identificarse dañados en la autopsia, con el fin de ubicar la población en mayor riesgo para muerte por lupus. Se buscará la frecuencia de grupo de medicamentos más utilizado, y la manifestación clínica de cada una de las funciones orgánicas comprometidas en los pacientes

con este diagnóstico. Dentro de las causas más frecuentes de muerte se buscará la manifestación clínica o de laboratorio más frecuente.

En la segunda parte del análisis, se buscarán asociaciones entre el uso de ciertos medicamentos y supervivencia, así como su asociación a cada una de las causas de muerte descritas con mayor frecuencia en los pacientes con lupus juvenil, se relaciona el órgano o manifestación clínica con mayor letalidad, y las causas de muerte específicas asociadas a la letalidad.

Además se va a realizar un análisis multivariado para buscar las mismas asociaciones entre combinaciones de variables y el desenlace.

### **Resultados:**

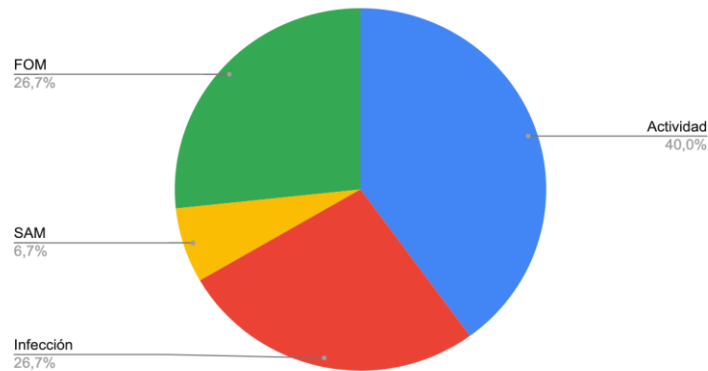
Se recopilaron un total de 15 expedientes, dentro de un rango de 15 años (periodo del 2004 al 2019), que cumplían con las características de diagnóstico de LESJ y muerte.

De acuerdo a los hallazgos podemos describir a nuestra población de la siguiente forma, se encontró un predominio de pacientes mujeres en el 80% (n=12) de los casos. En lo referente a la edad de los pacientes la edad más común al diagnóstico fueron los 13 y 14 años con el 26.7% (n=4) de los pacientes, respectivamente, se encontró un promedio de edad al diagnóstico de 13 años con una desviación estándar de +- 2.9 años, la edad más común al momento de la defunción fueron los 14 años en el 26.7% (n=4) de los casos, con una media de 14 años y una desviación estándar de +- 2.6 años.

Con respecto al tiempo de sobrevida, se encontró que el 46.7% (n=7) de los pacientes fallecieron en un rango menor a un año posterior a su diagnóstico de los cuales 2 pacientes fueron hombres y 5 fueron mujeres. El paciente con menor tiempo de sobrevida en días encontrado fue de 7 días, seguido de un paciente con 14 días de sobrevida y otro de 23 días.

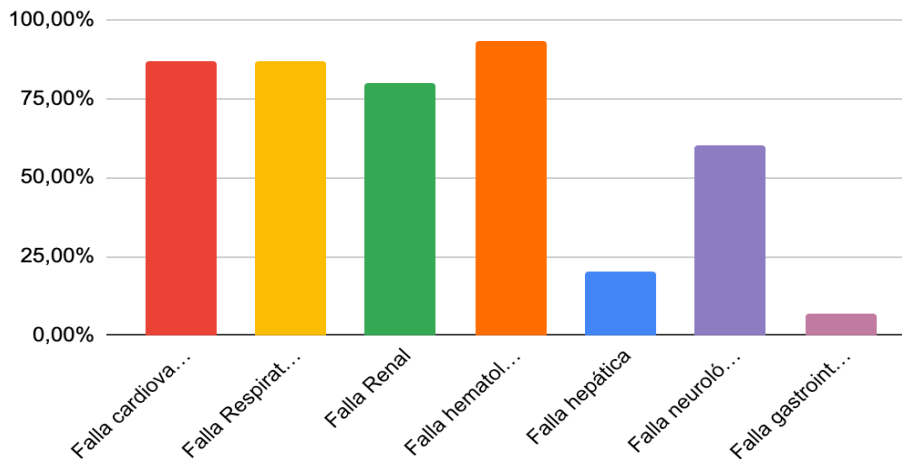
La principal causa de muerte en nuestra población, demostró ser la muerte por actividad de la enfermedad en un 40% (n=6) de los casos, seguida de la muerte por infección y falla orgánica múltiple en el 26.7% (n=4) de los pacientes respectivamente, en las muertes por infección el foco de origen más común demostró ser el pulmonar en el 75% (n=3) de los casos, únicamente se registró un 6.7% (n=1) de muertes por síndrome de activación de macrófago.

Gráfica 1. Principales causa de defunción



La presencia de falla orgánica múltiple se presentó en el 100% (N=15) de los pacientes, de los cuales solo en el 26.7% se reportó como la causa principal de defunción y en resto de los pacientes se reportó como una complicación asociada a la causa principal. Se buscaron los órganos principalmente afectados, se encontró a la falla hematológica como la más común en el 93.3% (n=14) de los casos seguida de la falla cardiovascular y la pulmonar en el 86.7% (n=13) de los pacientes respectivamente. La falla renal representó el 80% (n=13) de los casos, seguida de la falla neurológica en el 60% (n=9). Las afecciones menos comunes fueron la hepática en solo el 20% (n=3) y la gastrointestinal en el 6.7% (n=1) de los pacientes.

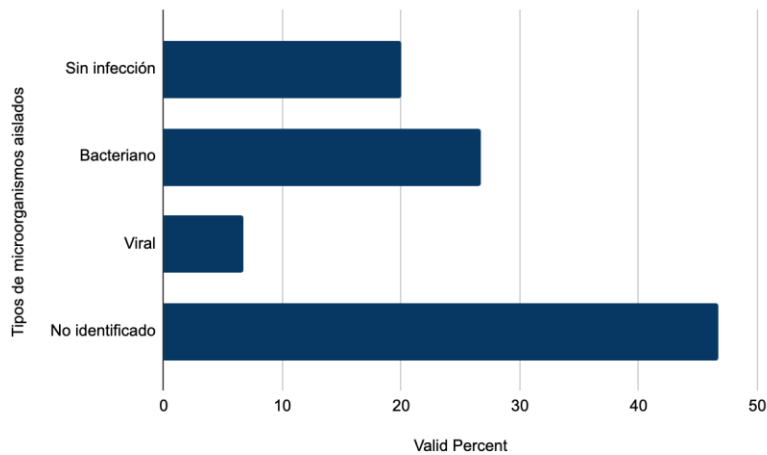
Gráfica 2. Porcentaje de fallas orgánicas en los pacientes con diagnóstico de falla orgánica múltiple



Se encontró que en el 80% (n=12) de los pacientes presentaban un foco infeccioso activo al momento de su defunción, de los cuales en únicamente 4 (p=33.3%) se registró la infección como principal causa de defunción. En el 83.3% (n=10) de los pacientes con un foco infeccioso activo, presentaron datos compatibles con respuesta inflamatoria sistémica

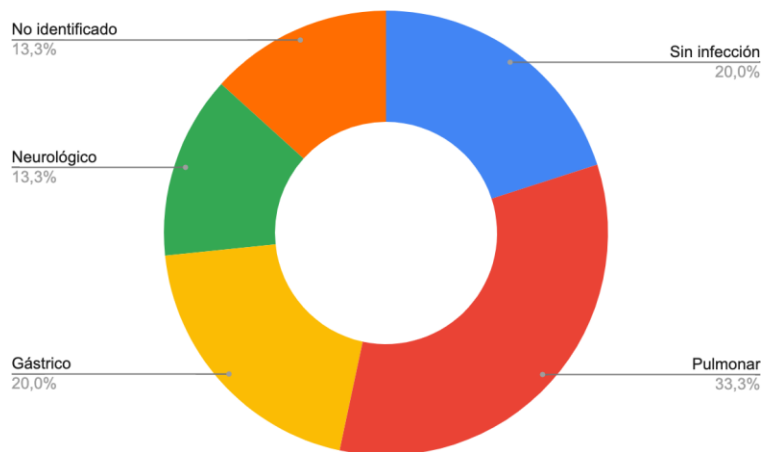


**Gráfica 3.** Porcentaje de microorganismos aislados en el total de casos



Con respecto al foco infectológico más comúnmente identificado, resaltó el foco pulmonar en el 33.3% (n=5) de los pacientes, seguido del gástrico en el 20% (n=3) de los casos y siendo el foco neurológico el menos común de todos en el 13.3% (n=2) de los casos. Se reportaron dos pacientes con sospecha de infección activa, sin embargo no se encontró un foco infeccioso de origen.

**Gráfica 4.** Porcentaje de frecuencia de los focos infecciosos reportados en los pacientes con infección activa

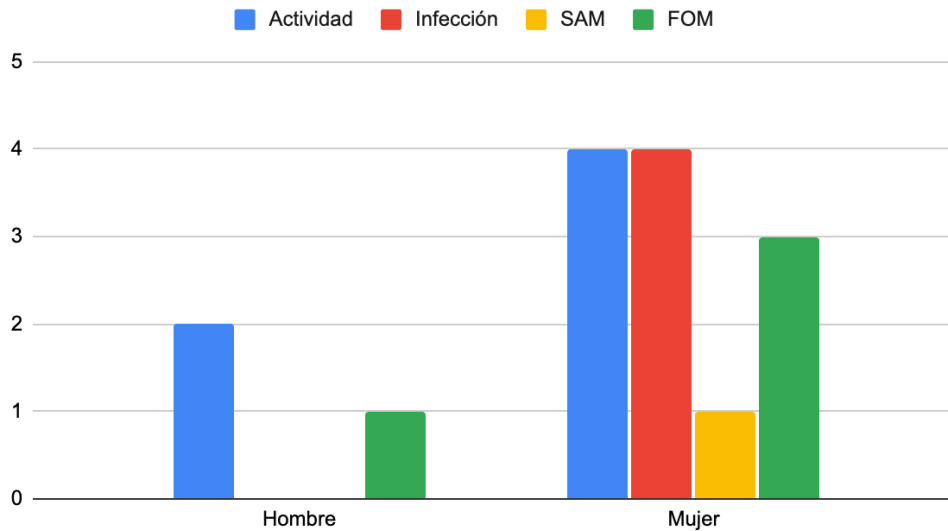


Con respecto a la causas de muerte más frecuentes de acuerdo al sexo el 66.7% (n=2) de las muertes en hombres se asociaron a actividad de la enfermedad, y en las mujeres el 33.3% (n=4) de las causas de muerte se asociaron a actividad de la enfermedad e infección, respectivamente.

La muerte por infecciones representó un 26.7% del total de los casos, analizamos la frecuencia de los microorganismos identificados en los pacientes fallecidos. En el 46.7% (n=7) de los casos, no pudo identificarse un microorganismo en específico en ningún tipo de medios de

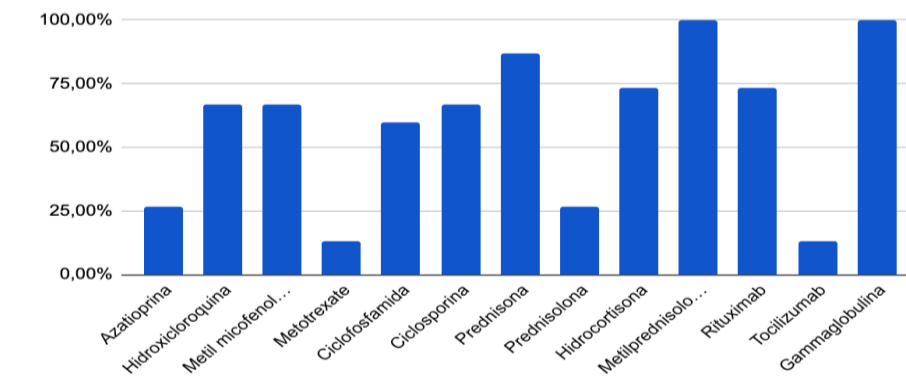
aislamiento. En el 26.7% se pudo identificar un microorganismo bacteriano y en un caso se reportó aislamiento de un patógeno viral.

**Gráfica 5.** Número de casos de cada principal causa de defunción de acuerdo al sexo



Se realizó un análisis de los medicamentos principales medicamentos utilizados desde el diagnóstico de los pacientes hasta su defunción, se encontró que el 100% (n=15) de los pacientes recibieron tratamiento tanto con gammaglobulina como con metilprednisolona, seguido de la prednisona en el 86.7% (n=13) de los pacientes, continuando con la hidrocortisona y el rituximab en el 73.3% (n=11) de los casos, respectivamente. Los medicamentos que se utilizaron con menor frecuencia fueron el Tocilizumab y el metotrexato en el 13.3% (n=2) de los casos respectivamente. Con respecto a los medicamentos comúnmente descritos para el tratamiento de LESJ se utilizó azatioprina únicamente en el 26.7% (n=4) de los casos, la hidroxiclороquina y el micofenolato se utilizaron en el 66.6% (n=10) de los pacientes respectivamente. Con respecto a los inmunosupresores se encontró que el 66.7% (n=10) de los pacientes utilizaron ciclosporina y solo el 60% (n=9) ciclofosfamida.

**Gráfica 6.** Porcentaje de los medicamentos utilizados



Analizamos el número total de medicamentos utilizados por cada paciente, el 33.3% (n=5) de los pacientes utilizaron un total de 5 de los 13 medicamentos buscados dirigidamente en este estudio, con promedio de 9 medicamentos por paciente y una desviación estándar de +- 2.1 medicamentos por paciente. Se encontró que la mayor cantidad de medicamentos utilizados en un mismo paciente fueron 10 medicamentos en el 20% de los casos. Con respecto a la utilización de medicamentos de acuerdo al sexo, la hidroxicloroquina, el mofetil micofenolato y la ciclofosfamida se utilizaron el 100% de los pacientes hombres, en ninguno de los hombres se registró el uso de azatioprina, ni Tocilizumab, las únicas dos aplicaciones de Tocilizumab registradas fueron en mujeres.

**Tabla 1.** Comparación del uso de medicamentos de acuerdo al sexo

Medicamento	Hombre	Mujer	Total	Porcentaje del total
Azatioprina	0	4	4	26.6%
Hidroxicloroquina	3	7	10	66.6%
Mofetil Micofenolato	3	7	10	66.6%
Metotrexate	1	1	2	13.3%
Ciclofosfamida	3	6	9	60%
Ciclosporina	2	8	10	66.6%
Prednisona	3	10	13	86.6%
Prednisolona	1	3	4	26.6%
Hidrocortisona	2	9	11	73.3%
Metilprednisolona	3	12	15	100%
Rituximab	2	9	11	73.3%
Tocilizumab	0	2	2	13.3%
Gammaglobulina	3	12	15	100%

Se realizó un análisis detallado de los principales órganos afectados al diagnóstico, estratificado posteriormente por la manifestación clínica más común de cada afección orgánica.

Encontramos que la afección orgánica más común al momento del diagnóstico fueron las alteraciones hematológicas en el 86.7% (n=13) de los pacientes, seguidas de las alteraciones cutáneas en el 80% (n=12) de los casos, seguidas en frecuencia se encuentran la afección renal y la músculo esquelética con el 53.3% (n=8) de los casos, respectivamente, y las manifestaciones clínicas de afección a serosas y neurológicas se presentaron en el 46.7% (n=7) respectivamente siendo estas las menos comunes.

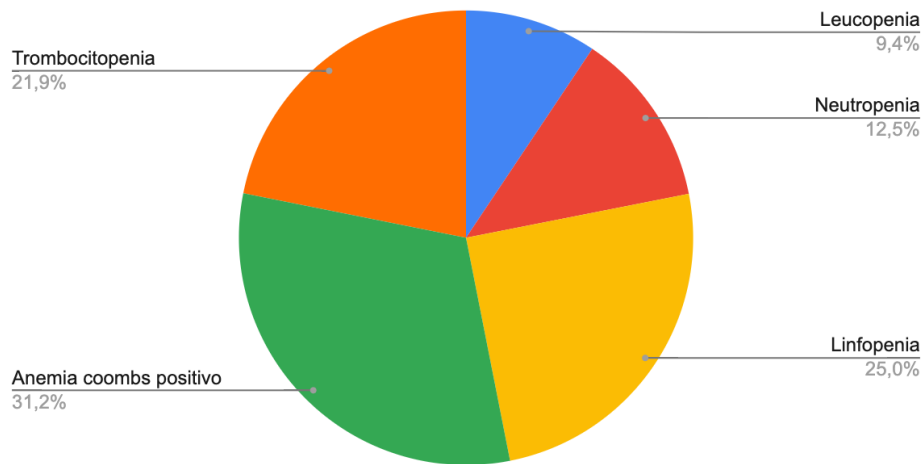
**Tabla 2.** Comparación de órganos afectados al diagnóstico de acuerdo al sexo

Órganos afectados al diagnóstico	Hombre	(%) Hombres	Mujer	(%) Mujeres	Total de casos	(%) Total
Renal	1	33.3%	7	58.3%	8	53.3%
Hematológico	2	66.6%	11	91.66%	13	86.6%
Gastrointestinal	2	66.6%	6	50%	8	53.3%
Neurológico	0	0%	7	58.3%	7	46.6%
Cutáneo	2	66.6%	10	83.3%	12	80%
Músculo esqueléticas	2	66.6%	6	50%	8	53.3%
Serosas	3	100%	4	33.3%	7	46.6%

Con respecto a las manifestaciones clínicas de la afección renal, el 75% (n=6) de los pacientes se presentó con glomérulo nefritis lúpica al momento del diagnóstico y lesión renal aguda igualmente en el 75% (n=6) de los casos, la enfermedad renal crónica fue la menos frecuente, encontrándose en el 37.5% (n=3) de los casos. La glomérulo nefritis lúpica se presentó en el 41.6% de las mujeres y en el 33.3% de los hombres y el grado más comúnmente presentado al diagnóstico fue el grado 4 también conocido como proliferación glomerular difusa. En el caso de la lesión renal aguda el grado 1 y 2 se presentó con la misma frecuencia, en el 13.3% (n=2) de los casos respectivamente. Analizando el grado de enfermedad renal crónica el grado 2 y 3 se presentó en el mismo porcentaje de pacientes, siendo el 6.7%(n=1) de los casos.

De acuerdo al análisis de las manifestaciones clínicas de la afección hematológica al diagnóstico, el 76.9% (n=10) de los pacientes se presentó con anemia hemolítica (anemia Coombs positivo) de los casos, seguida de la linfopenia en el 61.5% (n=8) de los pacientes. Se analizó la presencia de trombocitopenia la cual se presentó en el 53.8% (n=7) de los casos, de los cuales el 62.5% (n=5) representó trombocitopenia grave. En el caso de la neutropenia se encontró en el 30.8% (n=4) de los casos de los cuales el 75% (n=3) se encontró en el rango de neutropenia moderada. Con respecto a las manifestaciones clínicas de acuerdo al sexo, la anemia hemolítica al diagnóstico se presentó en el 100% (n=3) de los hombres y 58.3 (n=7) de las mujeres, ninguno de los pacientes hombres presentó leucopenia ni neutropenia a su diagnóstico, a comparación del 25% (n=3) y 33.3% (n=4) de los casos en mujeres, respectivamente. La linfopenia y la trombocitopenia se presentaron con la misma frecuencia en las mujeres con el 50% (n=6) de los casos respectivamente.

**Gráfica 7.** Porcentaje de manifestaciones clínicas de la afección hematológica



Se analizó así mismo la frecuencia de las manifestaciones clínicas de los sistemas gastrointestinal, neurológico, musculo esquelético y serosas, reportando los siguientes hallazgos: en cuanto a las manifestaciones clínicas gastrointestinales se presentaron en 8 pacientes (53.4%) y entre las más comunes se encontró la presencia de dolor abdominal crónico en el 87.5% (n=7) de los pacientes, seguido de la ascitis en el 75% (n=6) de los casos y pancreatitis aguda en el 50% (n=4)

De acuerdo al análisis de las manifestaciones clínicas neurológicas, se presentaron en un total de 7 pacientes (46.4%) siendo la cefalea la manifestación clínica más común en el 85% (n=6) de los pacientes, seguida de la alteraciones de la conducta en el 57.1% (n=4) seguido de la presencia de crisis convulsivas en el 42% (n=3) de los casos y siendo la psicosis la menos común en el 14.2% (n=1) de los pacientes, ninguno de los pacientes debuta con evento vascular cerebral al diagnóstico. Con respecto al predominio de las manifestaciones clínicas neurológica de acuerdo al sexo, ninguno de los pacientes hombres presentó alteraciones de dicho órgano a su diagnóstico.

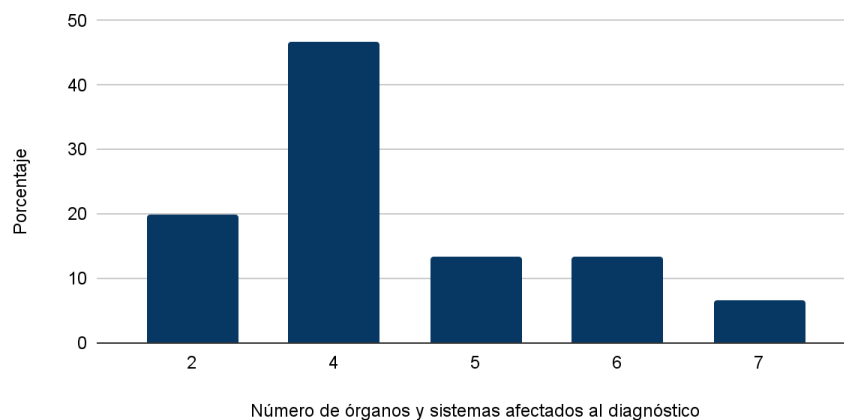
En cuanto a las manifestaciones cutáneas se mostró como el segundo órgano más comúnmente afectado en ambos sexos, como manifestación clínica predominante, se encontró la presencia de úlceras orales en el 83.3% (n=10) de los pacientes, seguido en frecuencia por la presencia de eritema malar, petequias y alopecia con un 58.3% (n=7) de los casos respectivamente, y con la foto sensibilidad como manifestación clínica menos frecuente, solo en el 16.6% (n=2) de los casos

Con respecto a las manifestaciones musculoesqueléticas se presentó con la misma frecuencia que las alteraciones renales y gastrointestinales, principal manifestación analizada fue la presencia de afección oligoarticular se encontró que 71% (n=5) de los casos y únicamente 28.6% (n=2) con afecciones poliarticulares, con respecto a las características de las afecciones articulares no se encontraron reportes con dichos resultados en ninguno de los expedientes.

En el casos de las manifestaciones clínicas en la alteración de serosas, el 85% (n=6) de los pacientes presentaron derrame pleural y derrame pericárdico respectivamente

Se analizaron el número total de órganos afectados al diagnóstico en cada paciente, el promedio de afección orgánica fueron 4 órganos con una desviación estándar de +- 1.4 órganos. Encontramos que el 46.7% (n=7) presentaron 4 órganos afectados, seguido por afección de dos órganos y sistemas en el 20%(n=3) de los pacientes, con menos frecuencia se describe la alteración de 5 y 6 órganos en el 13.3% (n=2) de los casos y sólo un paciente (p=6.7%) presentó los 7 órganos afectados a su diagnóstico

**Gráfica 8.** Porcentaje de pacientes de acuerdo al número de órganos afectados al diagnóstico

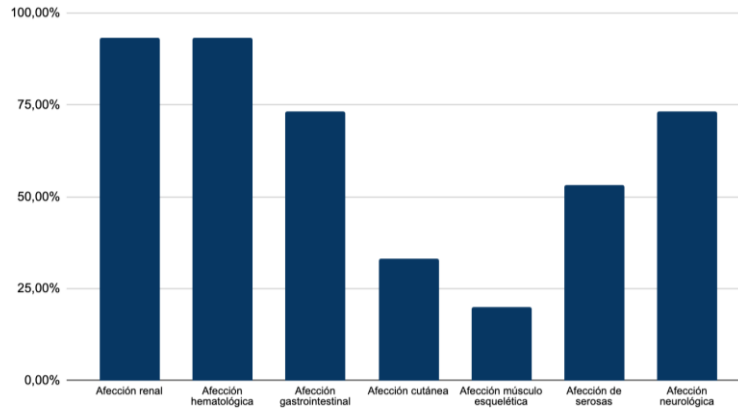


En el caso de los pacientes con tiempo de sobrevivida menor de un año, se analizó el porcentaje de órganos afectados a su diagnóstico, el 28.5%(n=2) presentó 4 y 5 órganos afectados al diagnóstico, respectivamente y el 14.2% (n=1) presentó 2, 5 y 7 órganos afectados al diagnóstico, respectivamente.

Con respecto a las afecciones orgánicas al momento de la defunción se encontró que el promedio de número de órganos con alteraciones fue de 5 órganos +- 1.3 órganos. En el 40% (n=6) de los pacientes presentaron 5 órganos afectados, seguido en frecuencia por la afección de órganos y sistemas en el 26.7% (n=4) de los casos. La afección de dos órganos al momento de fallecer se presentó en el 13.3% (n=2) de los pacientes.

Los órganos predominantes afectados al momento de la defunción fueron el sistema renal y hematológico en el 93.3% (n=14) de los casos respectivamente, seguido de la afección gastrointestinal y neurológica en el 73.3% (n=11) de los pacientes. La afectación de serosas se encontró en el 53.3% (n=8) de los pacientes, seguida de la afección cutánea en el 33.3% (n=5) de los casos. La afección orgánica menos común al momento de la defunción fue la afección cutánea que se presentó únicamente en el 20% (=3) de los pacientes.

**Gráfica 9.** Porcentaje de pacientes de acuerdo al número de órganos afectados al momento de la defunción



Se compararon los porcentajes de órganos afectados al momento del diagnóstico con el porcentaje de órganos afectados al momento de la defunción lo cual se encuentra representado en la siguiente tabla:

**Tabla 3.** Comparación del porcentaje de órganos afectados al momento del diagnóstico y la defunción.

Sistema	Porcentaje de casos afectados al diagnóstico	Casos afectados (n)	Porcentaje de casos afectados a la defunción	Casos afectados (n)
Renal	53.3%	8	93.3%	14
Hematológico	86.7%	13	93.3%	14
Gastrointestinal	53.3%	8	73.3%	11
Neurológico	46.7%	7	73.3%	11
Cutáneo	80%	12	33.3%	5
Músculo esquelético	53.3%	8	20%	3
Serosas	46.7%	7	53.3%	8

En la comparación del número de órganos afectados al momento del diagnóstico y la muerte, se encontró que el 40% (n=6) de los pacientes presentaron aumento de por lo menos un órgano afectado al momento de la defunción, con respecto al número registrado a su diagnóstico y el 26.6% (n=4) no presentaron aumento en el número de órganos afectados a la defunción con respecto al diagnóstico.



**Tabla 4.** Comparación del número de casos de acuerdo al número de órganos y sistemas afectados al diagnóstico y a la defunción

		Número de órganos y sistemas afectados al momento de la defunción						Total
		2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	7,00	
Número de órganos y sistemas afectados al diagnóstico	2,00	1	1	0	1	0	0	3
	4,00	1	0	3	2	1	0	7
	5,00	0	0	1	0	0	1	2
	6,00	0	0	0	2	0	0	2
	7,00	0	0	0	1	0	0	1

Se analizaron de igual forma, las manifestaciones clínicas más comunes de cada órgano afectado al momento de la defunción. Iniciando con la afección renal, se encontró la siguiente descripción de frecuencias.

La afección renal al momento de la defunción, presentó un aumento de la frecuencia de un 53.3% al diagnóstico, hasta un 93.3% al momento de la defunción, se encontró que a diferencia de las manifestaciones al diagnóstico, la alteración predominante fue la lesión renal aguda en el 78.5% (n=11) de los pacientes, el grado más común de presentación fue la lesión renal aguda grado 3 en el 63% (n=7) de los pacientes seguido del grado 2 en el 27.2% (n=3), como segunda manifestación más común se encontró la glomérulo nefritis en el 57.1% (n=8), siendo el grado 4 el predominante en el 71% (n=5) de los casos, se encontró un caso en el que no se encontró el grado de glomérulo nefritis reportado en el expediente. Como manifestación menos frecuente se encontró la enfermedad renal crónica en el 42.8% (n=6) de los casos, los grados más comúnmente presentados fueron los grado 2 y 3 en el 25% (n=2) respectivamente.

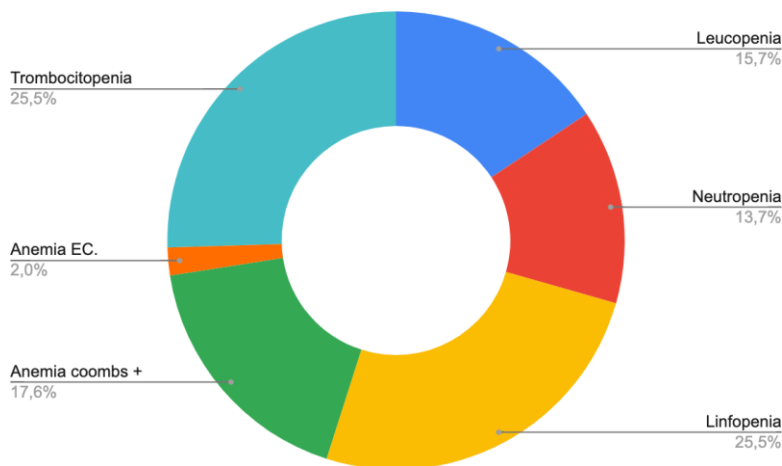
**Tabla 5.** Comparación de la frecuencia de presentación de las manifestaciones clínicas renales al diagnóstico y al momento de la defunción

Manifestación clínica de la afección renal	Porcentaje de presentación al diagnóstico	Número de casos al diagnóstico (n)	Porcentaje de presentación al momento de la defunción	Número de casos al momento de la defunción
Glomérulo nefritis lúpica	75%	6	57.1%	8
Lesión renal aguda	75%	6	78.5%	11
Enfermedad renal crónica	37.5%	3	42.8%	6

Con lo que respecta a las afecciones hematológicas al momento de la de la defunción, se mantuvo como una de las principales afecciones, solo con un discreto aumento del porcentaje de 86.7% a 93.3%. De igual forma se presentó como manifestación clínica más común se presentaron la linfopenia y la trombocitopenia en un 92.9% (n=13) de los pacientes, seguido de la anemia hemolítica en el 64.3% (n=9), la presencia leucopenia se encontró en el 57.1% (n=8).

En el 50% de los pacientes se reportó la presencia de neutropenia. La manifestación clínica menos frecuente fue la presencia de anemia por enfermedad crónica en uno de los pacientes, representando el 7.1%.

**Gráfica 10.** Porcentaje de manifestaciones clínicas hematológicas al momento de la defunción



Respecto a la trombocitopenia que se mostró como una de las principales afecciones, el 61.5% (n=8) presentó una trombocitopenia grado de trombocitopenia severa, seguida de la trombocitopenia leve en el 30.7% (n=4). En el caso de la neutropenia, el 62.5% (n=5) de los pacientes presentó una neutropenia profunda al momento de la defunción.

**Tabla 6.** Comparación de la frecuencia de las manifestaciones clínicas de la afección hematológica al momento del diagnóstico y la defunción

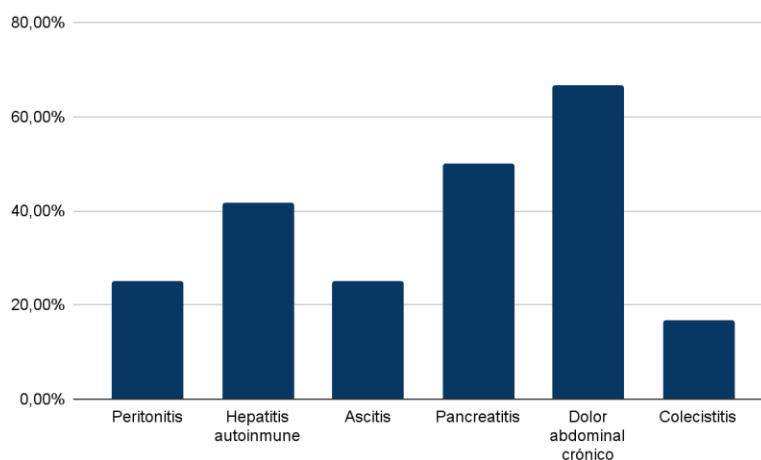
Manifestación clínica de la afección hematológica	Porcentaje de presentación al diagnóstico	Número de casos al diagnóstico (n)	Porcentaje de presentación al momento de la defunción	Número de casos al momento de la defunción
Leucopenia	23.1%	3	57.1%	8
Neutropenia	12.5%	4	50%	7
Linfopenia	25%	8	92.9%	13
Anemia Coombs +	31.3%	10	64.3%	9
Anemia E.C.	0%	0	7.1%	1
Trombocitopenia	21.9%	7	92.9%	13

Analizando las manifestaciones clínicas hematológicas con respecto al sexo, el 100% (n=3) de los pacientes hombres presentó trombocitopenia, a comparación del 83.3% de las mujeres. La

linfopenia se presentó en el 91.6%(n=10) de las mujeres y en el 66.6%(n=2) de los hombres. La leucopenia representó un 50% (n=6) de los casos en las mujeres y un 66.6% (n=2) en los hombres.

Se realizó un análisis del resto de los órganos afectados a la defunción, encontrando que dentro de la afección gastrointestinal, la manifestación clínica más frecuente fue el dolor abdominal crónico en el 72.7% (n=8), se encontró que a diferencia de las manifestaciones clínicas al diagnóstico, se agregaron como manifestaciones clínicas al momento de la defunción la colecistitis aguda en el 18.1% (n=2) de los casos, se observó también un aumento en la frecuencia de la pancreatitis hasta en el 54.5% (n=6), se presentó ascitis y peritonitis en el 27.2% de los casos (n=3) respectivamente. La hepatitis autoinmune se presentó el 45.4% (n=5)

**Gráfica 11.** Frecuencia de las manifestaciones clínicas en la afección gastrointestinal al momento del diagnóstico



**Tabla 7.** Frecuencia de las manifestaciones clínicas en la afección gastrointestinal al momento del diagnóstico y al momento de la defunción

Manifestación clínica de la afección gastrointestinal	Porcentaje de presentación al diagnóstico	Número de casos al diagnóstico (n)	Porcentaje de presentación al momento de la defunción	Número de casos al momento de la defunción
Peritonitis	12.5%	1	27.2%	3
Hepatitis autoinmune	20%	4	45.4%	5
Ascitis	25%	6	27.2%	3
Pancreatitis aguda	25%	2	54.5%	6
Dolor abdominal crónico	87.5%	7	72.7%	8

Colecistitis	0	0%	18.1%	2
Total de pacientes afectados		8		11

En el caso de las manifestaciones clínicas neurológicas se encontró que la manifestación clínica predominante fueron las crisis convulsivas y la cefalea en un 45.5% (n=5) de los casos, seguida de la disfunción cognitiva en un 36.4% (n=3). La presencia de alteraciones de la conducta se presentó en el 27.3% (n=3) de los casos. Ninguno de los pacientes presentó evento vascular cerebral al momento del diagnóstico, sin embargo a la defunción se describió en un 27.3% (n=3) de los pacientes, se reportó el 50% de frecuencia de ambos tipos de evento vascular cerebral, tanto isquémico como hemorrágico, debido a que uno de los pacientes presentó un evento vascular combinado donde se manifestaron los dos tipos en el mismo episodio.

Se realizó el análisis cruzado de las manifestaciones clínicas neurológicas con respecto al sexo, al momento del diagnóstico no se reportó que alguno de los pacientes hombres presentara dichas alteraciones. Al momento de la defunción se encontraron dos casos en hombres y nueve casos en mujeres del total de los 11 casos. Las manifestaciones clínicas presentes en los hombres únicamente fueron la disfunción cognitiva y las crisis convulsivas. Con respecto a las mujeres la manifestación clínica más frecuente fue la cefalea en 55% de las pacientes.

**Tabla 8.** Comparación de la frecuencia de las manifestaciones clínicas en la afección neurológica al momento del diagnóstico y al momento de la defunción

Manifestación clínica de la afección neurológica	Porcentaje de presentación al diagnóstico	Número de casos al diagnóstico (n)	Porcentaje de presentación al momento de la defunción	Número de casos al momento de la defunción
Cefalea	75%	6	45.5%	5
Conducta alterada	50%	4	27.3%	3
Disfunción cognitiva	25%	2	36.4%	4
Psicosis	12.5%	1	9.1%	1
Crisis convulsivas	37.5%	3	45.5%	5
EVC	0%	0	27.3%	3

En el análisis de las manifestaciones cutáneas se presentó con mayor frecuencia fue la púrpura en el 83.3% (n=5) de los casos, seguida de la presencia de úlceras orales en el 33.3% de los casos, el eritema malar y alopecia se presentaron en el 16.6% (n=1) respectivamente.

Las afecciones músculo esqueléticas sólo se reportaron en un paciente, sin mencionarse en el expediente el número de articulares o tipo de daño presentado

En el caso de la afección a serosas se encontró en un total de 8 pacientes, de los cuales el 50% (n=4) presentó derrame pericárdico y el 62.5% (n=5) presentó derrame pleural.

Entre las complicaciones más agresivas descritas en los pacientes con LESJ se encuentran el síndrome de activación de macrófago y el síndrome anti fosfolípidos, se analizó la frecuencia de presentación, encontrando que el síndrome de activación de macrófago se presentó en un total de 3 pacientes de los cuales solo en uno fue la principal causa de muerte. El síndrome anti fosfolípidos se presentó únicamente en dos pacientes (p=13.3%)

Con respecto a los anticuerpos utilizados para el diagnóstico y orientación acerca de la actividad de la enfermedad se analizó la frecuencia de su positividad al momento del diagnóstico y al momento de la defunción. Al momento del diagnóstico el 57.9% (n=11) de los pacientes presentó positividad para los anticuerpos antinucleares, y 42.1% (n=8) para los anticuerpos anti DNA nativos. Ninguno de los pacientes presentó anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo positivos al diagnóstico.

Al momento de la defunción el 75% de los pacientes en los que se midieron anticuerpos antinucleares se reportaron positivos, no se encontró ningún paciente con anticuerpos anti DNA nativo positivo al momento de la defunción, y a diferencia del diagnóstico, a la defunción se reportaron dos pacientes con anticuerpos anti citoplasma positivos.

Se analizó la presencia de hipocomplementemia al momento de diagnóstico y la defunción, para ambas fracciones del complemento, encontrando que el 66.6% (n=10) de los pacientes presentó hipocomplementemia de la fracción C4 al diagnóstico y solo el 33.3% (n=5) lo presentó al momento de la defunción. En lo referente a la fracción C3, el 66.6% (n=10) de los pacientes al diagnóstico presentó niveles bajos de C3 a comparación del 46.7% (n=7) de los pacientes al momento de la defunción.

Con respecto a los anticuerpos anti Smith y anti Ro que se consideran específicos del LES, se analizaron los porcentajes de positividad tanto al diagnóstico como a la muerte. El 33.3% (n=5) de los pacientes presentó un anticuerpo anti SM positivo al diagnóstico, con un ligero aumento del porcentaje al momento de la defunción de hasta el 46.7% (n=7). Encontramos que un 60% (n=6) de los pacientes presentaron anticuerpos anti Ro positivos al momento del diagnóstico a comparación de 1 al momento de la defunción, sin embargo no fue posible realizar la estadística de estos datos ya que el resto de los paciente no presentó medición al momento de la defunción de la positividad o negatividad del anticuerpo anti Ro

La hipogammaglobulinemia fue otra de las manifestaciones clínicas relevantes para este estudio, únicamente 11 pacientes contaron con toma de Inmunoglobulina G de los cuales un total de 8 pacientes (p=72%) al diagnóstico presentó niveles bajos de inmunoglobulina G, sin embargo contamos con 3 pacientes que no reportaron medición de dicha inmunoglobulina en ese momento. Con respecto a la hipogammaglobulinemia al momento de la defunción, se

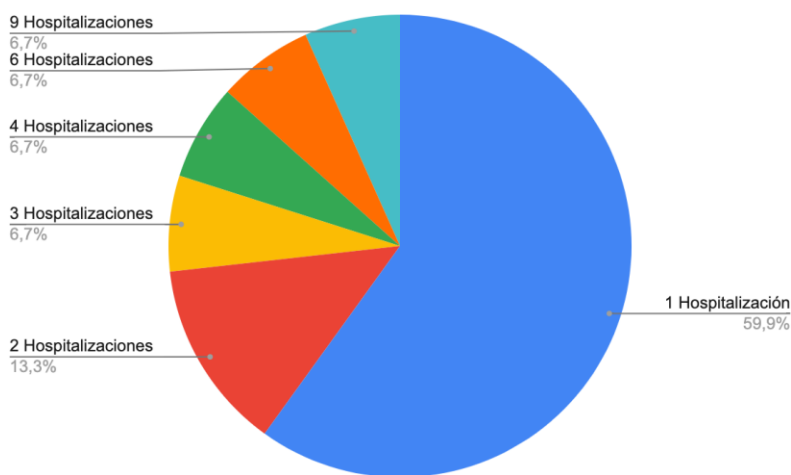
reportó en el 33.3% (n=5) sin embargo nuevamente contamos con un 46.7%(n=7) de pacientes sin reporte en el expediente o del sistema de laboratorio para los niveles de inmunoglobulina al momento de su defunción.

**Tabla 9.** Comparación de la frecuencia de hipocomplementemia de las fracciones C3 y C4 del complemento al momento del diagnóstico y la defunción

Fracción del complemento	Porcentaje positivo al diagnóstico	Porcentaje positivo a la defunción
Fracción C3	66.7%	46.7%
Fracción C4	66.7%	33.3%

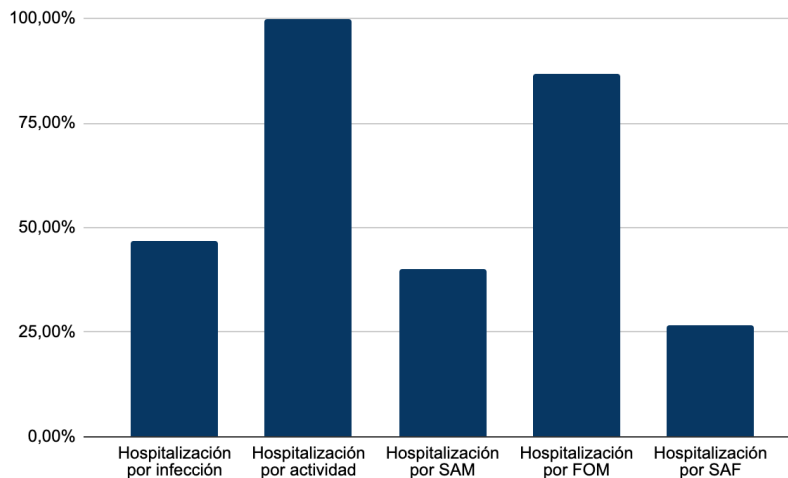
Otro de los puntos importantes a interpretar fue el número de hospitalizaciones que presentaron los pacientes durante el tiempo de sobrevida. En nuestro análisis el 60% (n=9) de los pacientes se hospitalizaron en una sola ocasión y el 13.3% (n=2) se hospitalizó en dos ocasiones. Únicamente un paciente se hospitalizó un total de 9 ocasiones desde su diagnóstico hasta su defunción. Se reportó un promedio de hospitalizaciones de 1 con una desviación estándar de +- 2.3 hospitalizaciones.

**Gráfica 12.** Tabla de pastel del porcentaje de hospitalizaciones de acuerdo al número de hospitalizaciones de cada paciente



La principal causa de hospitalización identificada fue por actividad en el 100% (N=15) de los pacientes, seguida de la hospitalización por falla orgánica múltiple en el 86.7% (n=13). La hospitalización por infección representó el 46.7% (n=7), el 40% (n=6) se hospitalizaron por síndrome de activación de macrófago y el 26.7% (n=4) por síndrome de activación de macrófago.

**Gráfica 13.** Porcentaje de frecuencia de las principales causas de hospitalización en los pacientes



### **Discusión:**

El LESJ representa una de las enfermedades del tejido conectivo más común en la infancia y a diferencia de su presentación en adultos, su presentación en edades más tempranas se relaciona con un mayor índice de actividad, peor control de las manifestaciones clínicas y el uso de tratamientos más agresivos lo que puede condicionar un menor tiempo de sobrevida.

Nuestra muestra cuenta con un total de 15 expedientes en un periodo de 15 años, nuestra hipótesis plantea que otros casos de LESJ que fallecen pudiesen ser atendidos por el servicio de nefrología ya que fueron catalogados con el diagnóstico de ERC y no como LESJ; compone un abordaje extenso y complejo que puede no completarse en muchos de los pacientes previo a su defunción.

Encontramos que nuestra población se comporta de manera similar a lo descrito en la literatura con un predominio del sexo femenino en el mayor número de casos afectados, antes de este estudio considerábamos que las manifestaciones del LEJS suele ser más agresiva en el grupo de hombres, sin embargo, esto no se demostró en la cantidad de pacientes fallecidos, pues el 80% fueron mujeres. La edad que se refiere como más común al diagnóstico es a los 10 años, en el caso de nuestros pacientes la edad más frecuente de presentación fueron los 13 y 14 años, con un promedio de edad de 13 años con una desviación estándar de +- 2.9 años. El promedio de edad al momento de la defunción se documentó a los 14 años, con una desviación estándar de +- 2.6 años, esto nos dirige principalmente a la población adolescente, se describe como la más afectada y la que presenta menor probabilidad de apego a tratamiento por las cuestiones psicológicas y conductuales que este involucra lo cual puede impactar en las defunciones a esta edad.



El tiempo de sobrevida descrito para estos pacientes, se extiende hasta los 5 años después del diagnóstico, sin embargo, en este estudio 50% de los pacientes falleció antes de cumplir el primer año de su diagnóstico, reflejando así la agresividad de la enfermedad en los pacientes pediátricos, inclusive se encontró un paciente con 7 días de evolución desde su diagnóstico hasta su muerte, el tiempo mayor de sobrevida encontrado fue de 4.3 años, lo que coincide con lo descrito en la literatura.

La muerte por infecciones en países de medianos ingresos como el nuestro, se describe hasta en el 30 a 65% de los casos, sin embargo, nosotros encontramos, que la principal causa de muerte asentada en el expediente clínico fue la muerte por reactivación de la enfermedad, hasta en un 40% de los casos, esto nos sugiere que la presentación clínica de estos pacientes es más agresiva y que durante el tiempo que se brinda el tratamiento, existe una deficiencia en el control de la progresión de la enfermedad, al no coincidir la estadística mundial con el comportamiento de nuestra población, sugerimos que nuestros pacientes mostraron una forma más agresiva de la enfermedad pudiendo relacionarse con el tiempo de abordaje transcurrido hasta el establecimiento del diagnóstico definitivo de LESJ lo que permite la progresión de la enfermedad lo cual pudiese estar directamente relacionado con deficiencias en el sistema de salud pública del país ya que no en todos los centros hospitalarios se cuenta con métodos de laboratorio que permiten el diagnóstico oportuno.

En nuestro estudio detectamos que la actividad del LESJ fue la principal causa de muerte en varones mientras que en mujeres la mortalidad por actividad en la enfermedad se presentó en el mismo porcentaje que la mortalidad por infecciones.

Las infecciones bacterianas en el paciente crítico representan un porcentaje importante de asilamientos y defunciones relacionadas con choque séptico o sepsis, por anterior debemos conocer los principales microorganismos aislados en los pacientes con LESJ al momento de su defunción y de esta forma podemos analizar si los tratamientos inmunosupresores aplicados los predisponen a infecciones por patógenos distintos a la población general.

Encontramos en nuestra población que, si bien la mayoría de los casos no tuvo un aislamiento identificable, en pacientes en los que si se reportaron los microorganismos los más frecuentes fueron las bacterias y después los virus, no se identificó ninguno fúngico ni parasitario. A pesar de reportarse en solo 4 casos la infección como la principal causa de muerte, la mayoría de los pacientes presentó un foco infeccioso activo al momento de la defunción, lo cual puede asociarse tanto al estado de gravedad, como a la aplicación de medicamentos inmunosupresores. Dentro de la población pediátrica general y los pacientes hospitalizados, las infecciones del parénquima pulmonar representan una de las principales causas de defunción, esto se refleja de igual forma en nuestra población, siendo el principal foco infeccioso el pulmonar, seguido de un foco gástrico.

No existen hasta el momento herramientas para determinar la gravedad y el riesgo de mortalidad de los pacientes LESJ sin embargo una de las hipótesis en esta tesis es que, entre un mayor número de órganos y sistemas afectados a su diagnóstico, requiere un tratamiento

inmunosupresor más agresivo y esto predispone a un mayor riesgo de mortalidad. La mayoría de nuestros pacientes presentó un promedio de 4 órganos afectados al diagnóstico con una desviación estándar de 1.4 órganos, se encontró únicamente un paciente que falleció en menos de una semana el cual solo presentaba dos sistemas afectados a su diagnóstico a comparación del paciente con los 7 sistemas afectados lo cual pudiera sugerir que ante la presentación de mayor daño sistémico se instauraron tratamientos más agresivos en el último paciente que promovió un control parcial de la enfermedad, prolongando su tiempo de supervivencia, a comparación del otro paciente quien probablemente al no mostrar una afección tan llamativa, recibió un esquema de tratamiento, menos agresivo. Esta información puede orientarnos hacia el punto de atención cuando sospechamos de un paciente con LESJ, y quedará pendiente comparar si realmente el número de órganos afectados al diagnóstico se correlaciona como factor de riesgo para la defunción.

El curso esperado para el tratamiento de un paciente con LESJ se establece inicialmente con medicamentos modificadores de la enfermedad, en combinación con esteroides sistémicos que planean mantener la enfermedad en estado de inactividad, y reservar los anticuerpos monoclonales e inmunosupresores sistémicos, para casos de reactivación grave o deterioro clínico súbito. Se observó de manera particular que el 100% de los pacientes recibieron tratamiento con gammaglobulina, la cual no está comúnmente descrita en el tratamiento del LESJ, sin embargo, se conocen sus propiedades inmunomoduladoras. El segundo medicamento administrado en el 100% de los pacientes fue la metilprednisolona, el cual es un medicamento esteroideo intravenoso que puede ser utilizado en dosis altas para inducir un estado de inmunodepresión de forma rápida. Se encontró un porcentaje bajo de administración de medicamentos modificadores de la enfermedad de efecto inmunosupresor tardío como la azatioprina y el mofetil micofenolato esto probablemente asociado a la gravedad de la enfermedad y el tiempo en el que dichos fármacos produjeran control de la misma.

Se ha descrito una mayor afección hematológica, renal y neurológica en los pacientes pediátricos con LES por lo que la descripción de cada uno de estos sistemas representó un punto de comparación en este estudio. La información obtenida coincide con el hecho de que la manifestación clínica más común tanto al momento del diagnóstico como al momento de la defunción fueron las relacionadas con el sistema hematológico. Una de las manifestaciones clínicas más asociadas al LESJ es la presencia de citopenias en cualquiera de las líneas celulares, en nuestros pacientes al momento del diagnóstico, la anemia Coombs positivo demostró ser la alteración más frecuente, seguida de la linfopenia a comparación de las citopenias reportadas al momento de la defunción en las cuales encontramos un predominio de linfopenia y trombocitopenia, con la mayoría de los pacientes en grados severos de trombocitopenia, así como su asociación con la presencia de neutropenia, será importante valorar esta asociación con estado de gravedad y actividad de la enfermedad, ya que muchos pacientes durante estados de salud críticos pueden presentar citopenias únicamente asociado a falla orgánica, y no necesariamente secundario a la actividad de la enfermedad. Sin embargo,

podemos considerar que la trombocitopenia en estos casos pudiese estar estrechamente relacionado de la enfermedad ya que la principal causa de mortalidad fue actividad del LESJ por ello concluimos con este estudio que la trombocitopenia puede ser un factor altamente relacionado con la mortalidad por actividad

El segundo órgano más comúnmente afectado al momento del diagnóstico fue el sistema cutáneo, las manifestaciones clínicas asociadas se encuentran bien descritas y pueden orientarnos al estado de control de la enfermedad, como principal hallazgo clínico cutáneo encontramos en nuestra población la presencia de úlceras orales, si bien el eritema malar se toma como más representativo, sólo se presentó en el 58.3% de los pacientes, esta descrita la asociación del eritema malar con la fotosensibilidad, sin embargo esta solo se reportó en el 16% que más que por ausencia de presentación se asocia a ausencia de reporte en el expediente clínico electrónico. Se encontró un descenso importante del porcentaje de manifestaciones clínicas cutáneas al momento de la defunción, y con cambio en la manifestación clínica más común, siendo en este caso la presencia de petequias, sin embargo, como se mencionó previamente, al momento de la defunción un 90% de los pacientes presentará trombocitopenia, en la mayoría de los casos severa, lo que podría explicar este hallazgo clínico.

Continuando con el análisis de los órganos y sistemas afectados, la afectación renal se describe como una de las más comunes en niños y adultos, en nuestra población encontramos una cantidad menor a la esperada de pacientes con dicha alteración, nos impresiona que muchos pacientes pueden no ser canalizados al servicio de inmunología para su seguimiento ya que al ser la primera manifestación que presentan al diagnóstico, el seguimiento estricto del paciente se proporciona por otros servicios como el de nefrología. De acuerdo a lo reportado en la literatura el grado más común observado de glomérulo nefritis lúpica fue el grado IV, con un menor porcentaje de pacientes registrados con lesión renal aguda y enfermedad renal crónica. Podemos recalcar que la lesión renal aguda se presenta con mucha mayor frecuencia al momento de la defunción. Derivado de esto, en el servicio de inmunología se le pone especial atención la presencia de nefritis lúpica estos pacientes al momento de la defunción no contaban con un aumento de la afección renal por actividad lúpica sino asociada a la gravedad de la enfermedad

En el análisis de las manifestaciones clínicas neurológicas se reportan en mayor frecuencia en los pacientes pediátricos, en el caso de nuestra población se encontraron únicamente manifestaciones neurológicas en las mujeres, con predominio de la cefalea y sin encontrarse casos de eventos vasculares al diagnóstico. Sin embargo, llama la atención el aumento de la frecuencia de presentación de las crisis convulsivas al momento de la defunción, así como la aparición de los eventos vasculares cerebrales en 3 pacientes, con una distribución del 50% entre ambos isquémico y hemorrágico.

Encontramos que en nuestros resultados, un punto importante a resaltar fue la presencia de dolor abdominal crónico como la manifestación clínica más común tanto al momento del diagnóstico como al de la defunción. La pancreatitis aguda presentó un aumento importante de la frecuencia del 25% de los casos al diagnóstico, hasta el 54.5% a la defunción al igual que la

hepatitis autoinmune con un aumento del 20% hasta el 45.4% lo que puede reflejar una progresión de la actividad de la enfermedad, asociada al estado de gravedad el paciente y debemos considerar la posibilidad de que la afección gastrointestinal al diagnóstico pudiese ser un factor de riesgo para mortalidad de LES.

Con respecto a los estudios de laboratorio que más comúnmente se utilizan para el diagnóstico y determinación de actividad de la enfermedad, la evolución tórpida de algunos pacientes no permitió la toma de muestras de control y por ende la comparación de los valores al diagnóstico y la defunción no pueden ser extrapolados a la población. De acuerdo a la descripción literaria al diagnóstico de los pacientes la mayoría presentó anticuerpos anti nucleares positivos y como marcadores más específicos de la enfermedad, los anticuerpos anti Smith también se encontraron positivos al diagnóstico de la mayoría de los pacientes. No contamos con el suficiente número de laboratorios de control para su análisis, pero eventualmente va a ser indispensable comparar la frecuencia de anticuerpos anti SM en población con LESJ controlado vs este grupo de pacientes fallecidos por actividad, ya que la presencia de anticuerpos anti Sm positivo pudiera ser un factor de riesgo asociado con mortalidad. Destacaron entre los hallazgos de laboratorio, que la hipocomplementemia no mostró un aumento importante a pesar del deterioro clínico, y que aquellos pacientes que sí contaban con determinación de inmunoglobulina G a su diagnóstico hasta el 70% se presentaron con niveles bajos para su edad lo que quizá en futuros estudios podría utilizarse como un marcador de enfermedad en caso de encontrarse presente ya que la hipogammaglobulinemia sea por pérdidas o disminución en la producción favorece los procesos infecciosos y esto a su vez estimula la actividad de la enfermedad ya que interfieren con el tratamiento inmunosupresor.

Estudiamos la frecuencia de presentación del síndrome anti fosfolípidos y de activación de macrófago en tres de los pacientes fallecidos, lo que se entiende como una presentación en casi el 20% de los casos, sin embargo su frecuencia descrita en la literatura es menor al 10%, esta frecuencia casi duplicada podría explicarse por el número de casos no diagnosticados como LESJ al momento de su diagnóstico. En el caso del síndrome anti fosfolípidos nuestro porcentaje de presentación se asemeja al descrito en la literatura, siendo del 13.3%, sin embargo no se reportó como principal causa de muerte en ninguno de los casos.

Como último apartado de nuestro análisis encontramos que la principal causa de hospitalización de nuestros pacientes se asoció con actividad de la enfermedad, seguida de la hospitalización por infecciones, cabe resaltar que el 60% de nuestros pacientes únicamente presentaron una hospitalización desde su diagnóstico hasta la defunción, lo que coincide con el porcentaje de pacientes que fallecieron en menos de un año.

En países de medianos ingresos como el nuestro, existe poca información acerca de cómo se comporta la enfermedad después de su diagnóstico y si existen asociaciones en las que deba dirigirse la atención de los pacientes para prolongar el tiempo de sobrevivida con menor cantidad de comorbilidades tanto al diagnóstico como a la defunción

## **Conclusiones:**

Nos encontramos frente a una enfermedad frecuente en la población pediátrica, sub diagnosticada y que en la mayoría de los casos presenta un curso rápido de evolución, con poca respuesta a los tratamientos sistémicos y exponiendo a los pacientes a un mayor número de complicaciones asociados a los efectos adversos de dichos tratamientos.

Los resultados comentados en este estudio nos orientan a entender el comportamiento de la enfermedad en nuestra población, sentando las bases necesarias para la realización de estudios de tipo casos y controles donde podremos comparar y determinar si existe algún factor de riesgo identificable desde el momento del diagnóstico y que determine un mayor o menor tiempo de sobrevida de los pacientes.

Con base a lo encontrado en esta tesis consideramos que las líneas de investigación a futuro deben dirigirse hacia:

1. La afección hematológica (trombocitopenia y neutropenia) como factor de riesgo para mortalidad de riesgo en LESJ,
2. La afección gastrointestinal (pancreatitis, dolor abdominal crónico y hepatitis) al momento del diagnóstico,
3. La afección a 4 o más órganos al momento del diagnóstico
4. La presencia de anticuerpos anti Sm positivos al momento del diagnóstico
5. Edad promedio de 14 años (por mal apego a tratamiento)

Así mismo este estudio nos permite considerar la necesidad de realizar plasmaféresis como recurso para abatir la mortalidad por actividad en pacientes con LESJ atendidos en el servicio de inmunología

## **Cronograma:**

**Cronograma de Actividades  
Servicio de Inmunología  
INP**

Actividades	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
Búsqueda bibliográfica	x	x	x						
MARCO TEORICO Antecedentes			x	x					
Justificación, Objetivos /General y Específicos)				x	x				
Material y métodos					x	x			
Plan de análisis					x				
Recolección de la información						x	x		
Procesamiento de la información							x	x	
Análisis de la información								x	
Redacción de la Tesis								x	x
Presentación de tesis									x

## Bibliografía:

1. Klein-gitelman, M., & Lane, J. C. (2020). Chapter 23 - Systemic Lupus Erythematosus. In *Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Ed)*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24145-8.00023-5>
2. Klein-gitelman, M., & Lane, J. C. (2020). Chapter 23 - Systemic Lupus Erythematosus. In *Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Ed)*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24145-8.00023-5>
3. Tucker, L. B., Uribe, A. G., Fernández, M., Vilá, L. M., McGwin, G., Apte, M., Fessler, B. J., Bastian, H. M., Reveille, J. D., & Alarcón, G. S. (2008). Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*, *17*(4), 314–322. <https://doi.org/10.1177/0961203307087875>
4. Chiewchengchol, D., Murphy, R., Edwards, S. W., & Beresford, M. W. (2015). Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatric rheumatology online journal*, *13*, 1. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-13-1>
5. González, B., Hernández, P., Olguín, H., Miranda, M., Lira, L., Toso, M., Quezada, A., Norambuena, X., Talesnik, E., Méndez, C., & Navarrete, C. (2005). Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus*, *14*(11), 918–923. <https://doi.org/10.1191/0961203303lu2183xx>
6. Tavangar-Rad, F., Ziaee, V., Moradinejad, M. H., & Tahghighi, F. (2014). Morbidity and Mortality in Iranian Children with Juvenile Systemic Lupus erythematosus. *Iranian journal of pediatrics*, *24*(4), 365–370.
7. Rivas-Larrauri, F., & Yamazaki-Nakashimada, M. A. (2016). Lupus eritematoso sistémico: ¿es una sola enfermedad? *Reumatología Clínica*, *12*(5), 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.01.005>
8. Levy, D. M., & Kamphuis, S. (2012). Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatric clinics of North America*, *59*(2), 345–364. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.03.007>
9. Felten, R., Lipsker, D., Sibilia, J., Chasset, F., & Arnaud, L. (2020). The history of lupus throughout the ages. *Journal of the American Academy of Dermatology*, S0190-9622(20)30772-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.150>
10. Felten, R., Lipsker, D., Sibilia, J., Chasset, F., & Arnaud, L. (2020). The history of lupus throughout the ages. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.150>
11. Aggarwal, A., & Srivastava, P. (2015). Childhood onset systemic lupus erythematosus: How is it different from adult SLE? *International Journal of Rheumatic Diseases*, *18*(2), 182–191. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12419>
12. Benedek, T. G. (2018). History of lupus. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*, 1–14. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47927-1.00001-3>
13. Stockburger, S. J. (2016). Headache in children and adolescents. *Journal of Pain Management*, *9*(2), 111–116. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(90\)91064-p](https://doi.org/10.1016/0304-3959(90)91064-p)



14. Syndrome, M. A. (2020). *Inflammatory Disorders : Diagnosis and Management*. 22(1), 29–44. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00367-1>. Macrophage
15. Tucker, L. B. (2007). Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus*, 16(8), 546–549. <https://doi.org/10.1177/0961203307078068>
16. Massias, J. S., Smith, E. M. D., Al-Abadi, E., Armon, K., Bailey, K., Ciurtin, C., Davidson, J., Gardner-Medwin, J., Haslam, K., Hawley, D. P., Leahy, A., Leone, V., McErlane, F., Mewar, D., Modgil, G., Moots, R., Pilkington, C., Ramanan, A. V., Rangaraj, S., ... Hedrich, C. M. (2020). Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus*, 29(5), 474–481. <https://doi.org/10.1177/0961203320909156>
17. Lehman, T. J., McCurdy, D. K., Bernstein, B. H., King, K. K., & Hanson, V. (1989). Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics*, 83(2), 235–239.
18. Peterknecht, E., Keasey, M. P., & Beresford, M. W. (2018). The effectiveness and safety of biological therapeutics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE): a systematic review. *Lupus*, 27(13), 2135–2145. <https://doi.org/10.1177/0961203318804879>
19. Tao, J. J., Hiraki, L. T., Levy, D. M., & Silverman, E. D. (2019). Comparison of sensitivities of American college of rheumatology and systemic lupus international collaborating clinics classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 46(7), 731–738. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180337>
20. Liphhaus, B. L., Jesus, A. A., Silva, C. A., Coutinho, A., & Carneiro-Sampaio, M. (2012). Increased IgE serum levels are unrelated to allergic and parasitic diseases in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Clinics*, 67(11), 1275–1280. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(11\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(11)09)
21. Groot, N., De Graeff, N., Avcin, T., Bader-Meunier, B., Brogan, P., Dolezalova, P., Feldman, B., Kone-Paut, I., Lahdenne, P., Marks, S. D., McCann, L., Ozen, S., Pilkington, C., Ravelli, A., Royen-Kerkhof, A. Van, Uziel, Y., Vastert, B., Wulffraat, N., Kamphuis, S., & Beresford, M. W. (2017). European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: The SHARE initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(11), 1788–1796. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210960>
22. Fonseca, A. R., Rodrigues, M. C. F., Sztajn bok, F. R., Land, M. G. P., & De Oliveira, S. K. F. (2019). Comparison among ACR1997, SLICC and the new EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Advances in Rheumatology*, 59(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0062-z>
23. Deng, J., Chalhoub, N. E., Sherwin, C. M., Li, C., & Brunner, H. I. (2019). Glucocorticoids pharmacology and their application in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 49(2), 251–259. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.03.010>
24. Hedrich, C. M., Smith, E. M. D., & Beresford, M. W. (2017). Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE) – Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 31(4), 488–504. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.02.001>
25. Mina, R., & Brunner, H. I. (2010). Pediatric Lupus-Are There Differences in Presentation, Genetics, Response to Therapy, and Damage Accrual Compared with



- Adult Lupus? *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 36(1), 53–80.  
<https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.12.012>
26. Mina, R., & Brunner, H. I. (2010). Pediatric Lupus-Are There Differences in Presentation, Genetics, Response to Therapy, and Damage Accrual Compared with Adult Lupus? *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 36(1), 53–80.  
<https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.12.012>
27. Smith, E. M. D., Lythgoe, H., Midgley, A., Beresford, M. W., & Hedrich, C. M. (2019). Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clinical Immunology*, 209(September), 108274.  
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108274>
28. Ardoin, S. P., Robinson, A. B., Torok, K. S., Meter, H. Van, Reed, A. M., Eritematoso, L., Pediátrico, S., & Clave, P. (2019). Lupus eritematoso sistémico pediátrico , dermatomiositis juvenil , esclerodermia y vasculitis. In Kelley y Firestein. *Tratado de reumatología* (Tenth Edit). Elsevier Espa8#241;a, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-307-0/00108-9>
29. Lythgoe, H., Morgan, T., Heaf, E., Lloyd, O., Al-Abadi, E., Armon, K., Bailey, K., Davidson, J., Friswell, M., Gardner-Medwin, J., Haslam, K., Ioannou, Y., Leahy, A., Leone, V., Pilkington, C., Rangaraj, S., Riley, P., Tizard, E. J., Wilkinson, N., & Beresford, M. W. (2017). Evaluation of the ACR and SLICC classification criteria in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis. *Lupus*, 26(12), 1285–1290. <https://doi.org/10.1177/0961203317700484>
30. Klein-Gitelman, M. (2018). Systemic lupus erythematosus (SLE) in children: Treatment, complications, and prognosis. UpToDate, 1–29.  
[https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sle-in-children-treatment-complications-and-prognosis?search=SLE treatment in children&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H75093730](https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sle-in-children-treatment-complications-and-prognosis?search=SLE%20treatment%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H75093730)
31. Klein-Gitelman, M. (2018). Systemic lupus erythematosus (SLE) in children: Treatment, complications, and prognosis. UpToDate, 1–29.  
[https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sle-in-children-treatment-complications-and-prognosis?search=SLE treatment in children&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H75093730](https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sle-in-children-treatment-complications-and-prognosis?search=SLE%20treatment%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H75093730)
32. Harry, O., Yasin, S., & Brunner, H. (2018). Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *Journal of Pediatrics*, 196, 22-30.e2.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.045>
33. Chen, S. K., & Costenbader, K. H. (2018). Prognosis and mortality of SLE. In Dubois' *Lupus Erythematosus and Related Syndromes* (Ninth Edit). Elsevier Inc.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47927-1.00062-1>
34. Ardoin, S. P., & Schanberg, L. E. (2005). The management of pediatric systemic lupus erythematosus. *Nature Clinical Practice. Rheumatology*, 1(2), 82–92.  
<https://doi.org/10.1038/ncprheum0046>
35. Lehman, T. J. A., Singh, C., Ramanathan, A., Alperin, R., Adams, A., Barinstein, L., & Moorthy, N. (2014). Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systematic administration of rituximab and cyclophosphamide. *Pediatric Rheumatology*, 12(1), 12–15. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-3>

36. Sinha, R., & Raut, S. (2014). Pediatric lupus nephritis: Management update. *World Journal of Nephrology*, 3(2), 16. <https://doi.org/10.5527/wjn.v3.i2.16>
37. Parodi, A., Davì, S., Pringe, A. B., Pistorio, A., Ruperto, N., Magni-Manzoni, S., Miettunen, P., Bader-Meunier, B., Espada, G., Sterba, G., Ozen, S., Wright, D., Magalhães, C. S., Khubchandani, R., Michels, H., Woo, P., Iglesias, A., Guseinova, D., Bracaglia, C., ... Ravelli, A. (2009). Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: A multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis and Rheumatism*, 60(11), 3388–3399. <https://doi.org/10.1002/art.24883>
38. Son, M. B. F., Johnson, V. M., Hersh, A. O., Lo, M. S., & Costenbader, K. H. (2014). Outcomes in hospitalized pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*, 133(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1640>
39. Son, M. B. F., Johnson, V. M., Hersh, A. O., Lo, M. S., & Costenbader, K. H. (2014). Outcomes in hospitalized pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*, 133(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1640>
40. Tavangar-Rad, F., Ziaee, V., Moradinejad, M. H., & Tahghighi, F. (2014). Morbidity and mortality in Iranian children with juvenile systemic lupus erythematosus. *Iranian Journal of Pediatrics*, 24(4), 365–370.
41. Tektonidou, M. G., Lewandowski, L. B., Hu, J., Dasgupta, A., & Ward, M. M. (2017). Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(12), 2009–2016. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211663>
42. Rúa-Figueroa, I., & Erausquin, C. (2008). Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. *Seminarios de La Fundacion Espanola de Reumatologia*, 9(4), 219–234. [https://doi.org/10.1016/S1577-3566\(08\)75215-1](https://doi.org/10.1016/S1577-3566(08)75215-1)
43. Rianthavorn, P., & Prurapark, P. (2019). Risk factors of infection-associated mortality in children with lupus nephritis in under-resourced areas. *Lupus*, 28(14), 1727–1734. <https://doi.org/10.1177/0961203319882498>
44. Faco, M. M. M., Leone, C., Campos, L. M. A., Febrônio, M. V., Marques, H. H. S., & Silva, C. A. (2007). Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(7), 993–1002. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000110>
45. Argyraki, A., Markvart, M., Stavnsbjerg, C., Kragh, K. N., Ou, Y., Bjørndal, L., Bjarnsholt, T., Petersen, P. M., Muramoto, Y., Kimura, M., Nouda, S., Solution, I. N., Takayoshi, T., Takuya, M., Jun, S., Norimichi, N., Kenji, T., Hideki, H., Germicidal, U., ... Kang, D. (2018). ( 生物用 ) HHS Public Access. 2015 IEEE Summer Topicals Meeting Series, SUM 2015, 10(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39414-9>
46. González, B., Hernández, P., Olguín, H., Miranda, M., Lira, L., Toso, M., Quezada, A., Norambuena, X., Talesnik, E., Méndez, C., & Navarrete, C. (2005). Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 Years experience in Chile. *Lupus*, 14(11), 918–923. <https://doi.org/10.1191/0961203303lu2183xx>
47. Kamphuis, S., & Silverman, E. D. (2010). Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(9), 538–546. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.121>

48. Ramírez Gómez, L. A., Uribe, O. U., Uribe, O. O., Romero, H. G., Cardiel, M. H., Wojdyla, D., & Pons-Estel, B. A. (2008). Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*, 17(6), 596–604. <https://doi.org/10.1177/0961203307088006>
49. Ramírez Gómez, L. A., Uribe, O. U., Uribe, O. O., Romero, H. G., Cardiel, M. H., Wojdyla, D., & Pons-Estel, B. A. (2008). Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*, 17(6), 596–604. <https://doi.org/10.1177/0961203307088006>
50. Bennett, T. D., Fluchel, M., Hersh, A. O., Hayward, K. N., Hersh, A. L., Brogan, T. V., Srivastava, R., Stone, B. L., Korgenski, E. K., Mundorff, M. B., Casper, T. C., & Bratton, S. L. (2012). Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 64(12), 4135–4142. <https://doi.org/10.1002/art.34661>
51. Pringe, A., Trail, L., Ruperto, N., Buoncompagni, A., Loy, A., Breda, L., Martini, A., & Ravelli, A. (2007). Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: An under-recognized complication? *Lupus*, 16(8), 587–592. <https://doi.org/10.1177/0961203307079078>
52. Pringe, A., Trail, L., Ruperto, N., Buoncompagni, A., Loy, A., Breda, L., Martini, A., & Ravelli, A. (2007). Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: an under-recognized complication?. *Lupus*, 16(8), 587–592. <https://doi.org/10.1177/0961203307079078>
53. Pringe, A., Trail, L., Ruperto, N., Buoncompagni, A., Loy, A., Breda, L., Martini, A., & Ravelli, A. (2007). Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: an under-recognized complication?. *Lupus*, 16(8), 587–592. <https://doi.org/10.1177/0961203307079078>
54. Liu, A. C., Yang, Y., Li, M. T., Jia, Y., Chen, S., Ye, S., Zeng, X. Z., Wang, Z., Zhao, J. X., Liu, X. Y., Zhu, J., Zhao, Y., Zeng, X. F., & Li, Z. G. (2018). Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicenter, case-control study in China. *Clinical Rheumatology*, 37(1), 93–100. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3625-6>
55. Ravelli, A., Magni-Manzoni, S., Pistorio, A., Besana, C., Foti, T., Ruperto, N., Viola, S., & Martini, A. (2005). Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Pediatrics*, 146(5), 598–604. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.016>
56. McClain, A. K. L., & Eckstein, O. (2019). Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *UpToDate*, 1(Omim 267700), 1–52.
57. Lockwood, C. J. (2015). Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Uptodate*, 2019, 1–18.
58. Danza, A., & Ruiz-Irastorza, G. (2013). Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*, 22(12), 1286–1294. <https://doi.org/10.1177/0961203313493032>
59. Hiraki, L. T., Feldman, C. H., Marty, F. M., Winkelmayr, W. C., Guan, H., & Costenbader, K. H. (2017). Serious Infection Rates Among Children With Systemic Lupus Erythematosus Enrolled in Medicaid. *Arthritis Care and Research*, 69(11), 1620–1626. <https://doi.org/10.1002/acr.23219>

60. Lo, M. S. (2016). Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. In *Systemic Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801917-7.00053-X>
61. Lo, M. S. (2016). Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. In *Systemic Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801917-7.00053-X>
62. Akca, U. K., & Ayaz, N. A. (2020). Comorbidities of antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in children. *Current rheumatology reports*, 22(6), 21. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00899-3>
63. Torrente-Segarra, V., Salman-Monte, T. C., Rúa-Figueroa, Í., del Campo, V., López-Longo, F. J., Galindo-Izquierdo, M., Calvo-Alén, J., Olivé-Marqués, A., Mouriño-Rodríguez, C., Horcada, L., Bohórquez, C., Montilla, C., Salgado, E., Díez-Álvarez, E., Blanco, R., Andreu, J. L., Fernández-Berrizbeitia, O., Expósito, L., Gantes, M., ... Pego-Reigosa, J. M. (2020). Associated factors to serious infections in a large cohort of juvenile-onset systemic lupus erythematosus from Lupus Registry (RELESSER). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(4), 657–662. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.05.016>
64. Costa-Reis, P., Nativ, S., Isgro, J., Rodrigues, T., Yildirim-Toruner, C., Starr, A., Saiman, L., Imundo, L., & Eichenfield, A. (2013). Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology*, 149(3 PB), 442–449. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.08.009>
65. Meroni, P. L., Argolini, L. M., & Pontikaki, I. (2016). What is known about pediatric antiphospholipid syndrome? Expert Review of Hematology, 9(10), 977–985. <https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1235969>
66. Avčin, T., Cimaz, R., Silverman, E. D., Cervera, R., Gattorno, M., Garay, S., Berkun, Y., Sztajn bok, F. R., Silva, C. A., Campos, L. M., Saad-Magalhaes, C., Rigante, D., Ravelli, A., Martini, A., Rozman, B., & Meroni, P. L. (2008). Pediatric antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*, 122(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1209>
67. Avčin, T., Cimaz, R., Silverman, E. D., Cervera, R., Gattorno, M., Garay, S., Berkun, Y., Sztajn bok, F. R., Silva, C. A., Campos, L. M., Saad-Magalhaes, C., Rigante, D., Ravelli, A., Martini, A., Rozman, B., & Meroni, P. L. (2008). Pediatric antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*, 122(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1209>
68. Rumsey, D. G., Myones, B., & Massicotte, P. (2017). Diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome in childhood: A review. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 67, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.02.009>
69. De Arruda Campos, L. M., Kiss, M. H., D'Amico, É. A., & Almeida Silva, C. A. (2003). Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 12(11), 820–826. <https://doi.org/10.1191/0961203303lu471oa>
70. Berman, H., Rodríguez-Pintó, I., Cervera, R., Gregory, S., de Meis, E., Rodrigues, C. E. M., Aikawa, N. E., de Carvalho, J. F., Springer, J., Niedzwiecki, M., & Espinosa, G. (2014). Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: Descriptive analysis of 45 patients from the “CAPS registry.” *Autoimmunity Reviews*, 13(2), 157–162. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.004>

71. Couture, J., & Silverman, E. D. (2016). Update on the pathogenesis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(5), 488–496. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000317>