



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA
Dra. Nuria Cecilia Zamora Zúñiga

ASESORES DE TESIS
Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas
Dra. Dafne Guadalupe Miranda Hernández



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la división de educación médica

UMAE HE “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Asesor de tesis

Dra. Nuria Cecilia Zamora Zúñiga

Médico Residente de Reumatología

Número de registro

R-2021-3501-134

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por darme la vida, por ser siempre una guía en mi camino, por su amor y apoyo incondicional, los amo.

A mi hermana por ser mi alma complementaria, por su amor, por ser mi ejemplo a seguir y apoyarme en todo momento, te amo.

A Bulmaro, el amor de mi vida, por ser mi compañero en esta gran aventura llamada vida, por ser paciente y apoyarme en todo momento desde que te conozco, te amo mucho.

A mis queridos profesores por ser guías en esta larga trayectoria, por su conocimiento y enseñanza, gracias; en especial al Dr. Miguel Saavedra, Dra. Bustamante y Dra. Miranda.

A mis amigos y compañeros, gracias por todo.

A mi querida UNAM, que me ha adoptó como su familia desde la educación media superior y permitirme lograr mi sueño.

Índice

Resumen	4
Abstract	5
Antecedentes	6
Material y métodos	11
Resultados	13
Discusión	29
Conclusiones	33
Bibliografía	34
Anexos	37

Resumen

Título: Factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con lupus eritematoso sistémico. **Antecedentes:** El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por un amplio rango de manifestaciones por daño a órgano o afectación sistémica, con un patrón de brote-remisión y con un incremento de la mortalidad 2 a 3 veces mayor cuando se comparan cohortes de LES contra la población general. Las principales causas de mortalidad se han agrupado en actividad de la enfermedad, infecciones, secundarias al tratamiento y comorbilidades. **Objetivo:** Identificar los factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con lupus eritematoso sistémico. **Material y métodos:** Se realizó un estudio de casos (n = 99) y controles (n = 798) anidado en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico hospitalizados en el servicio de reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza", de enero de 2009 a diciembre de 2020. **Resultados:** La edad \geq a 33 años, la actividad mucocutánea-articular, pulmonar, hematológica, comorbilidades como cáncer y enfermedad renal crónica y alteraciones serológicas como anticuerpos antinucleares positivos, antígenos nucleares extraíbles e hipococomplementemia, se encontraron como factores asociados a mortalidad intrahospitalaria. **Conclusiones:** El tener actividad al ingreso y padecer infección durante la hospitalización se asociaron a mortalidad como en estudios previos. No se encontró ningún factor protector. **Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, factores de riesgo, mortalidad intrahospitalaria.

Abstract

Title: Factors associated with in-hospital mortality in patients with systemic lupus erythematosus. **Introduction:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by a wide range of manifestations due to organ damage or systemic involvement, with a flare-remission pattern and with a 2 to 3-fold increase in mortality when comparing cohorts of SLE against the general population. The main causes of mortality have been grouped into disease activity, infections, secondary to treatment, and comorbidities. **Objective:** To identify the factors associated with in-hospital mortality in patients with systemic lupus erythematosus. **Material and methods:** We conducted a study of cases (n = 99) and controls (n = 798) nested in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus hospitalized in the rheumatology service at the Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza from January 2009 to December 2020. **Results:** Age > 33 years, mucocutaneous-articular, pulmonary, hematological activity, comorbidities such as cancer and chronic kidney disease, and serological alterations such as positive antinuclear antibodies, extractable nuclear antigens, and hypocomplementemia were associated factors with in-hospital mortality. **Conclusion:** Activity on admission and infection during hospitalization were associated with higher mortality as in previous studies. No protective factor was found.

Keywords: Lupus erythematosus systemic, risk factors, hospital mortality.

Antecedentes

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por un amplio rango de manifestaciones por daño a órgano o afectación sistémica, con un patrón de brote-remisión y con un incremento de la mortalidad 2 a 3 veces mayor cuando se comparan cohortes de LES contra la población general (1, 2).

Tiene una incidencia anual estimada de 23.2 casos por 100 000 habitantes en América del Norte, que es la más alta en el mundo, con una prevalencia estimada de 30-50 por 100 000 habitantes, así como 500 000 en Europa. Es más común en poblaciones americanas, africanas, hispánicas y asiáticas que en caucásicos (2).

Se conoce que existe una disparidad en la prevalencia por sexo, ya que 90% de los pacientes son mujeres generalmente en edad fértil, y esto está relacionado con diferencias genéticas y exposiciones a factores ambientales locales (3).

Un análisis publicado en 2017, evidencia que la ancestría, raza y etnicidad tienen mayor impacto en la severidad de las manifestaciones de lupus eritematoso sistémico (3), asimismo se ha observado que la mortalidad depende de factores epidemiológicos, sociodemográficos, genéticos y factores clínicos (1, 2).

Las manifestaciones clínicas pueden ser muy heterogéneas por los diferentes órganos que pueden llegar a afectarse, dentro de las más comunes se incluyen síntomas constitucionales, mucocutáneos y articulares. Por otro lado, existen manifestaciones severas que ponen en peligro la vida, como lo son la nefritis lúpica, las citopenias autoinmunes, o la enfermedad del sistema nervioso (4).

Algunos estudios han demostrado que el sexo masculino desarrolla más manifestaciones de daño orgánico y presenta mayor tasa de mortalidad, como lo visto en la cohorte de Norte América (LUMINA) y en la cohorte Latinoamericana (GLADEL), donde el sexo masculino tenía una mayor frecuencia de fiebre y pérdida de peso, hipertensión arterial, alteraciones en laboratorio como hipocomplementemia de C3 y positividad para anticardiolipinas, mayor daño

severo a órgano, incremento en actividad renal y anemia hemolítica, y una tasa mayor de mortalidad (4.1% vs 2.7% en mujeres) (1, 5).

La incidencia y severidad de las manifestaciones de LES, son variables y relacionadas con la edad. Un estudio caso-control anidado pareado dentro de la cohorte LUMINA, comparó dos grupos de pacientes, por un lado, los diagnosticados antes de los 18 años y por otro lado, aquellos entre 19 y 50 años. Los pacientes con LES juvenil desarrollaron mayor afectación renal y neurológica, observándose que el daño renal se asocia a dos veces más riesgo de mortalidad en este grupo (1, 2).

En un estudio de revisión, se comparó la mortalidad de LES por regiones; los pacientes coreanos con LES de inicio juvenil comparados contra los de inicio en el adulto mostraron una alta razón de mortalidad estandarizada (RME) de 18.8 comparado contra 2.9, respectivamente (6).

En Reino Unido, se compararon dos cohortes de casos de LES; la cohorte juvenil presentó un incremento significativo de nefritis lúpica, úlceras orales, alopecia, trombocitopenia, anemia hemolítica, elevación de anti DNA, anti Sm y anti RNP; mientras que los pacientes diagnosticados después de los 50 años, presentaron más artritis y linfopenia y menos LES neuropsiquiátrico, además de obtenerse un RME de 18.3 en LES juvenil comparado contra 3.1 de inicio en el adulto (7).

En un estudio realizado en Jordania, que tuvo seguimiento durante 15 años, de un total de 283 pacientes con LES, se reportaron 40 defunciones (14%). De ellos el 77.5% eran mujeres, la edad promedio del fallecimiento fue a los 35.1 ± 12 años, con una duración promedio de duración de la enfermedad de 7.5 ± 6.9 años, la mitad de ellos debutaron con la enfermedad con edad menor a 25 años. De estos, 10 pacientes (27%) tuvieron eventos trombóticos, 7 de ellos con positividad para anticuerpos antifosfolípidos; 19 pacientes con nefritis lúpica y de ellos 13 con NL clase IV (81%), con reporte de hipocomplementemia en un 90% y elevación de anti DNA en un 80%. En conclusión, este estudio demuestra que las infecciones y

la actividad lúpica, en especial involucro pulmonar, contribuyen a la mortalidad intrahospitalaria de pacientes con LES (8).

En un estudio realizado en México de un total de 41 pacientes hospitalizados, 16 pacientes fallecieron (39%), siendo las principales causas la actividad renal, infarto agudo al miocardio, manifestaciones pulmonares, gastrointestinales, neurológicas y septicemia (9).

La mortalidad se puede atribuir a innumerables factores dada la naturaleza proteica y sistémica de la enfermedad. Las causas de mortalidad se han agrupado en actividad de la enfermedad, infecciones y complicaciones cardiovasculares. Las manifestaciones clínicas principales asociadas a la mortalidad son, la nefritis lúpica y la afección neuropsiquiátrica. Al respecto, los pacientes con NL de tipo proliferativa en la cohorte internacional de SLICC, tuvieron un mayor riesgo de mortalidad (HR = 2.98, 95% CI 1.48–5.99; $p = 0.002$), siendo que esta clase de nefritis incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica en estadio terminal (HR = 44.7, 95% CI 6.1–329; $p = 0.001$) y mortalidad (HR = 3.2, 95% CI 1.6–6.5 $p = 0.002$) (10).

Dentro de las infecciones, las de origen bacteriano también se consideran una importante causa de muerte. Mientras que la mortalidad cardiovascular se duplica en comparación con pacientes sanos. Relacionado con lo anterior, la aterosclerosis prematura, la actividad de la enfermedad y su duración, enfermedad renal crónica terminal, exposición a glucocorticoides, presencia de anticuerpos antifosfolípidos, niveles de homocisteína y PCR elevados también contribuyen como factores de riesgo cardiovascular.

La anemia hemolítica también se ha asociado a un incremento en la mortalidad. En un grupo de pacientes con manifestaciones hematológicas, 16.5% de las muertes fueron observadas en este grupo comparadas con 4.8% de las muertes en pacientes sin compromiso hematológico (11).

Dentro de los predictores de mortalidad, se han considerado un diagnóstico tardío de más de un año desde el inicio de la enfermedad, compromiso orgánico severo como es el involucro renal y un puntaje elevado en el score SLEDAI 2K.

La duración de la enfermedad también se ha relacionado con la mortalidad, de acuerdo con los hallazgos de un estudio poblacional basado en una cohorte de Reino Unido, en general las tasas de mortalidad fueron más bajas entre los pacientes con 7 o más años de enfermedad en comparación con pacientes de 6 años o menos.

De igual manera, el hecho de que un paciente con LES tenga comorbilidades aumenta el riesgo de mortalidad comparado con la población en general. Ya que el tratamiento per se del LES aunado al tratamiento de las comorbilidades, puede incrementar el riesgo de infecciones secundario a inmunosupresión (no obstante, la disfunción del sistema inmune innato en pacientes con LES podría confundirse con efectos de los fármacos inmunosupresores), favorecen el estado inflamatorio, comprometen al sistema circulatorio, alteran el metabolismo, propician la osteoporosis y complicaciones malignas como linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón y hepatobiliar (1,4).

La supervivencia del LES ha mejorado considerablemente en los últimos sesenta años. El rango de supervivencia a 5 años era estimado de 50% en el año 1955, con una elevación de 64-87% en 1980 y más de 95% en el año 2000 (5). En países de ingresos altos, la supervivencia a 5 años supera el 0,95 tanto en adultos como en niños. En países de ingresos medios/bajos, la supervivencia a 5 y 10 años es menor entre niños que adultos (6,12).

Las metas del tratamiento de LES deben ser balanceadas teniendo en cuenta la afección específica de la enfermedad y aspectos del paciente, especialmente cuando se involucran manifestaciones orgánicas. Por lo tanto, el desarrollo de una estrategia individual, resulta más que compleja ya que se enfrenta al reto de disminuir la actividad de la enfermedad y prevenir el daño causado por ésta y su tratamiento. El significativo descenso de la mortalidad probablemente se deba a

una mejora en el diagnóstico temprano, la clasificación de la gravedad de la enfermedad, así como la optimización de las opciones terapéuticas (2, 4).

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, retrospectivo, comparativo de casos y controles anidados en una cohorte. Se evaluaron un total de 1123 expedientes de pacientes hospitalizados en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional la Raza, entre enero de 2009 a diciembre de 2020. Se encontraron un total de 1108 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y se excluyeron un total de 211 pacientes. Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico por criterios de ACR (American College of Rheumatology) 1997, edad igual o mayor a 16 años, pacientes hospitalizados de ambos sexos, de enero del año 2009 a diciembre del año 2020. Los criterios de exclusión fueron pacientes que no tuvieran dicho diagnóstico, o aquellos que durante el seguimiento se les realizó diagnóstico diferente a LES y los de no inclusión pacientes con hospitalización programada para la realización de un estudio o procedimiento electivo.

Los datos analizados fueron edad al ingreso, sexo, antecedente de lupus de inicio juvenil, presencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, días de estancia intrahospitalaria, motivo de ingreso hospitalario, clasificación de SLEDAI 2K, tipo de manifestaciones de actividad clínica, así como causa de mortalidad intrahospitalaria clasificándose ésta, ya sea por actividad de la enfermedad, infección adquirida en la comunidad o intrahospitalaria, farmacotoxicidad u otras causas, además de analizar las comorbilidades asociadas. Los datos de laboratorio incluidos fueron presencia de anticuerpos antinucleares, complemento (C3 y C4), anticuerpos nucleares extraíbles.

En el análisis estadístico descriptivo las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes y se compararon con la prueba de Wilcoxon. Las variables cuantitativas se expresaron en medias (\pm D.E.) o medianas (rango intercuartil) dependiendo de su distribución y fueron comparadas con la prueba de Ji cuadrada (X^2) o T se student de acuerdo al comportamiento de la misma.

Se utilizó un modelo de regresión logística para estimar el riesgo de las variables potencialmente predictoras de muerte (con intervalos de confianza del 95%) y las curvas de supervivencia fueron estimadas con el análisis de Kaplan y Meier. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

El cálculo estadístico se realizó con el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS 21).

Los resultados se representan en gráficas y tablas.

Resultados

Características clínicas de la cohorte

En el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2020, de acuerdo con los criterios de inclusión, exclusión y no inclusión de este estudio; se analizaron un total de 897 expedientes pertenecientes a pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES); se registró la muerte de estos pacientes (casos) en el 11.03% (n = 99), mientras que el 88.9% (n = 798) sobrevivieron (controles), durante su estancia hospitalaria.

Dentro de las características basales de los pacientes, la mediana de edad al ingreso fue de 29 (23-39) años para la cohorte en general; siendo la mediana de edad entre los casos de 33 (23-43) años y en los controles, de 29 (23-38) años, ($p = 0.017$). Respecto al sexo, la mayoría de los pacientes fueron mujeres 87.3% (n = 784), observando esta tendencia en ambos grupos.

La mediana de tiempo de evolución de la enfermedad fue de 4 años (1-9), sin diferencia en el tiempo de evolución entre aquellos que fallecieron y quienes sobrevivieron ($p = 0.071$), asimismo, el tiempo de estancia hospitalaria no mostró diferencias significativas ($p = 0.958$).

Cerca de una cuarta parte de los pacientes tenía antecedente de LES juvenil 23.4% (n = 210), encontrándose que en los pacientes que fallecieron, existió una menor proporción de antecedente de LES juvenil, comparado con aquellos que sobrevivieron (15.1% vs 24.4%, $p = 0.04$).

Motivo de ingreso

El motivo de ingreso fue clasificado en cuatro rubros, ya sea por actividad, infección, farmacotoxicidad y otras causas; siendo el motivo de actividad, el único significativo ($p = <0.001$).

Actividad durante la hospitalización

La presencia de actividad mostró diferencias significativas entre los casos 81.8% (n = 81) y los controles 56.5% (n = 450) (p = 0.000*), no obstante, los grados de actividad leve, moderado, grave y muy grave valorados con la escala de actividad SLEDAI 2K no fueron significativos; en contraste el grado (sin actividad), fue significativamente mayor 42.1% (n = 303) en los controles, que en los casos 17.2% (n = 17), (p = 0.000*).

Con relación al tipo de actividad que presentaron los pacientes, las de tipo mucocutáneo - articular, pulmonar, renal (clase IV de nefritis) y hematológica fueron significativamente mayores en los pacientes que fallecieron en comparación con aquellos que sobrevivieron (p = <0.001).

Infección durante la hospitalización

El presentar una infección durante la estancia hospitalaria mostró una mayor proporción en personas que fallecieron comparada con los que sobrevivieron 51.5% (n = 51) vs 18.4% (n = 147), siendo la forma adquirida en la comunidad la más común en la cohorte, con una diferencia significativa (p = 0.000) entre ambos grupos; y aunque la forma nosocomial fue más frecuente en los casos, no mostró diferencia significativa respecto al grupo control. Dentro del tipo de infecciones estudiadas sólo la de tipo neumonía presentó significancia estadística (p = 0.001).

Comorbilidades asociadas

El hecho de padecer una comorbilidad fue estadísticamente significativo (p=0.001). Dentro de los antecedentes patológicos de los pacientes, la comorbilidad más frecuente fue el síndrome antifosfolípido 14.3% (n = 128), seguido de la hipertensión arterial sistémica 9.3% (n = 84) y la enfermedad renal crónica 8.5% (n = 77).

Los antecedentes de enfermedad renal crónica (p=0.001), cáncer (p=0.018), y hepatopatía (p=0.046) demostraron ser significativamente mayores en los pacientes finados comparados con los sobrevivientes (Tabla 1).

Tratamiento

Los tipos de tratamiento empleados que se registraron fueron el uso de pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, inmunoglobulina, plasmaféresis, en ambos grupos no hubo una diferencia significativa (Tabla 1).

Mortalidad

Del total de pacientes incluidos en la cohorte (n = 897), se observaron 99 defunciones. La tasa de letalidad calculada fue de 11.03%.

Las principales causas de defunción fueron la infección 37.3% (n = 37), seguido de la actividad 32.3% (n = 32) de las cuales la de tipo pulmonar (hemorragia alveolar difusa), hematológica (trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia), y renal fueron las más frecuentes; y otras causas 30.3% (n = 30) como evento cerebrovascular isquémico y hemorrágico, infarto agudo al miocardio, hidrocefalia, síndrome urémico, hemorragia de tubo digestivo alto, edema agudo pulmonar, insuficiencia respiratoria aguda secundario a infección por COVID-19. No se registraron defunciones por farmacotoxicidad (Tabla 3).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes hospitalizados.

Variable	Casos (n=99)	Controles (=798)	Valor de P
Mujeres, n (%)	82 (82.8)	702 (87.9)	0.146 *
Edad al ingreso, años	33 (23-43)**	29 (23-38)**	0.017 ‡
Tiempo de evolución del LES (años)	2 (0-8) ^o	4 (1-10) ^o	0.071 ^u
DEIH	8 (2-14)**	7 (4-11)**	0.953 ‡
Lupus juvenil, n (%)	15 (15.1)	195 (24.4)	0.04 *
Motivo de ingreso			
Actividad, n (%)	42 (42.4)	449 (56.2)	<0.001 *
Infección, n (%)	26 (26.2)	90 (11.2)	
Fármacos, n (%)	1 (1.01)	23 (3)	
Otras, n (%)	30 (30.3)	236 (29.5)	

SLEDAI 2K al ingreso	0 (0-2)**	1 (0-8)**	0.007 ‡
SLEDAI 2K			
Sin actividad	17 (17.2)	303 (42.1)	0.000*
Leve, n (%)	50 (51)	154 (20)	
Moderado, n (%)	13 (13)	121 (15)	
Grave, n (%)	13 (13)	117 (15)	
Muy grave, n (%)	6 (6)	25 (3)	
Actividad, n (%)	81 (81.8)	450 (56.5)	0.000*
Tipo de actividad			
Constitucional, n (%)	9 (9)	53 (7)	0.9
MCA, n (%)	42 (42)	145 (18)	<0.001
NPS, n (%)	13 (13)	89 (11)	0.49
Gastrointestinal, n (%)	2 (2)	29 (4)	0.68
Cardiaca, n (%)	7 (7)	28 (4)	0.084
Pulmonar, n (%)	24 (24)	55 (7)	<0.001
Renal, n (%)	48 (48)	200 (25)	<0.001
Clase III	7 (14.5)	9 (4.6)	
Clase IV	34 (70.8)	177 (91.2)	<0.001
Clase V	3 (6.2)	8 (4.1)	
Hematológica, n (%)	46 (46)	198 (25)	<0.001
Infección, n (%)	51 (51.5)	147 (18.4)	0.000*
Tipo de infección			
IAC, n (%)	22 (43.1)	123 (83.6)	0.000
Infección nosocomial, n (%)	29 (56.8)	24 (16.3)	
Descripción de la infección			
Neumonía, n (%)	29 (56.8)	41 (27.8)	0.001*
Vías respiratorias altas, n (%)	0 (0)	10 (6.8)	0.055
Gastrointestinal n (%)	2 (3.9)	19 (12.9)	0.071
Tejidos blandos n (%)	6 (11.7)	25 (17)	0.374
IVU, n (%)	10 (19.6)	43 (29.2)	0.180
Cervicovaginitis n (%)	0 (0)	2 (1.3)	0.402
Peritonitis, n (%)	1 (1.9)	2 (1.3)	0.762
Endocarditis, n (%)	2 (3.9)	3 (2)	0.460
Neuroinfección, n (%)	0 (0)	1 (0.6)	0.554
Tuberculosis, n (%)	0 (0)	1 (0.6)	0.554
Infección del catéter, n (%)	1 (1.9)	0 (0)	0.088
Comorbilidad	56 (56.5)	305 (38.2)	0.001*

Tipo de comorbilidad			
SAF asociado, n (%)	13 (13.1)	115 (14.4)	0.559 *
Hipertensión, n (%)	12 (21.4)	72 (23.6)	0.722
Diabetes, n (%)	3 (5.3)	26 (8.5)	0.422
ERC, n (%)	28 (50)	49 (16)	<0.001
Neoplasia, n (%)	3 (5.3)	3 (0.9)	0.018
Cardiopatía, n (%)	5 (8.9)	17 (5.5)	0.334
Obesidad, n (%)	1 (1.7)	3 (0.9)	0.598
Hipotiroidismo, n (%)	8 (14.2)	35 (11.4)	0.550
Hepatopatía, n (%)	6 (10.7)	13 (4.2)	0.046
Tratamiento			
Pulsos de metilprednisolona, n (%)	24 (24.2)	239 (30)	0.239
Ciclofosfamida, n (%)	13 (13.1)	147 (18.4)	0.194
IGIV, n (%)	4 (4)	30 (4)	0.890
Plasmaféresis, n (%)	3 (3)	9 (1.1)	0.120

Características bioquímicas

El principal autoanticuerpo presente en los pacientes fueron los anticuerpos antinucleares en un 41% (n = 368), siendo significativamente estadístico ($p = 0.001$); de igual manera que los antígenos extraíbles del núcleo ($p = 0.001$). La hipocomplementemia se encontró más frecuentemente en los casos que en los controles (73.7% vs 19.1%, $p = <0.001$).

Tabla 2. Características bioquímicas y serológicas de los pacientes hospitalizados.

Variable	Casos (n=99)	Controles (n=798)	Valor de p
ANAS positivos	84 (87.8)	283 (35.4)	<0.001
ANA Título	160 (80-320)	320 (160-1280)	<0.001
C3 (79-152)	52 (31-75)	54 (40-77)	0.001
C3 BAJO, n (%)	73 (73.7)	153 (19.1)	<0.001
C4 (16-38)	12 (7-17)	8 (6-14)	0.001
C4 BAJO, n (%)	65 (65.7)	161 (20.1)	<0.001
Anti DNA	16 (12-495)	451 (172-1090)	<0.001
Anti DNA positivo, n (%)	38 (38.4)	87 (77.7)	<0.001
Anti Ro positivo, n (%)	13	9	<0.001
Anti La positivo, n (%)	4	3	0.003
Anti Sm positivo, n (%)	10	2	<0.001
Anti RNP positivo, n (%)	11	3	<0.001

Tabla 3. Motivo de defunción

Motivo de defunción	Número de defunciones
Infección, n (%)	37 (37.3)
Actividad, n (%)	32 (32.3)
Otras, n (%)	30 (30.3)
Farmacotoxicidad, n (%)	0 (0)

Con base a estos resultados se procedió a realizar tablas de contingencia con el propósito de estimar la magnitud de la asociación en el análisis bivariado en las variables que se demostró significancia estadística. Para ello se procedió a calcular el odds ratio con un intervalo de confianza del 95%. En el caso de la edad se procedió a realizar la reclasificación de la variable en dos grupos: edad menor de 33 años y edad mayor o igual a 33 años, encontrándose significancia estadística con relación a la mortalidad al emplear este valor ($p=0.031$). A continuación en la tabla siguiente se muestran las demás variables sometidas a análisis bivariado.

Variable sometida a análisis bivariado	OR (IC 95%)
Edad\geq33 años	1.59 (1.04-2.43)
LES juvenil	0.55 (0.31-0.98)
Actividad mucocutánea articular	3.32 (2.14-5.14)
Actividad pulmonar	4.32 (2.53-7.38)
Actividad renal	2.81 (1.84-4.31)
Actividad hematológica	2.63 (1.72-4.03)

Infección	4.71 (3.05-7.25)
ERC	6.03 (3.57-10.18)
Cáncer	8.28 (1.65-41.61)
Hepatopatía	3.9 (1.45-10.49)
ANAs positivos	13.19 (7.09-24.54)
ENAs positivos	30.83 (17.15-55.45)
Anti-Ro	13.25 (5.5-31.9)
Anti-La	11.16 (2.46-50.61)
Anti-Smith	44.72 (9.65-207.33)
Anti-RNP	33.13 (9.07-121)
Hipocomplementemia C3	11.84 (7.32-19.15)
Hipocomplementemia C4	7.56 (4.83-11.86)
Anticuerpos anti-DNA elevados	4.61 (2.92-7.29)

Tabla 4. Análisis bivariado de los posibles factores de riesgo para mortalidad en pacientes hospitalizados con LES.
 Abreviaturas: ANAs Anticuerpos antinucleares; DNA Ácido desoxirribonucleico; ENAs Anticuerpos anti-antígenos nucleares extraíbles; ERC Enfermedad renal crónica; IC 95% Intervalo de confianza del 95%; LES Lupus eritematoso sistémico; OR Odds ratio; RNP Ribonucleoproteína.

Ante estos hallazgos se procedió a realizar un modelo de regresión logística binario con el propósito de identificar el OR ajustado de las variables previamente enlistadas.

Se realizó el primer modelo que incluyó todas las potenciales variables consideradas como significativas en el análisis bivariado. Dado que la actividad de

la enfermedad mostraba homocedasticidad con el resto de las formas de actividad de la enfermedad se descartó del análisis y se decidieron analizar las causas individuales. Del total de variables, 10 de las variables mostraron no tener significancia estadística tras el análisis multivariado, a continuación se muestran las características relacionadas con el ajuste de los OR así como sus intervalos de confianza del 95%.

Variable sometida a análisis multivariado	OR ajustado (IC 95%)	Valor de p
Edad\geq33 años	2.18 (1.05-4.54)	0.037
LES juvenil	0.364 (0.119-1.119)	0.078
Actividad mucocutáneo-articular	3.08 (1.526-6.239)	0.002
Actividad pulmonar	3.866 (1.608-9.294)	0.003
Actividad renal	1.324 (0.665-2.635)	0.424
Actividad hematológica	2.655 (1.327-5.311)	0.006
Infección	9.508 (4.611-19.608)	<0.001
ERC	10.08 (3.74-27.15)	<0.001
Hepatopatía	4.27 (0.829-22.06)	0.083
Cáncer	67.52 (7.17-635.51)	<0.001
ANAs positivos	3.54 (1.583-7.927)	0.002
ENAs positivos	9.66 (3.381-27.63)	<0.001

Anti-Ro	0.75 (0.178-3.156)	0.695
Anti-La	0.679 (0.063-7.337)	0.750
Anti-Smith	4.146 (0.217-79.164)	0.345
Anti-RNP	1.346 (0.14-12.93)	0.797
Hipocomplementemia C3	6.72 (2.324-19.427)	<0.001
Hipocomplementemia C4	0.756 (0.261-2.188)	0.756
Anti-DNA de doble cadena elevados	1.778 (0.763-4.144)	0.182

Tabla 5. Análisis multivariado de los potenciales factores de riesgo asociados a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con LES. Abreviaturas: ANAs Anticuerpos antinucleares; DNA Ácido desoxirribonucleico; ENAs Anticuerpos anti-antígenos nucleares extraíbles; ERC Enfermedad renal crónica; IC 95% Intervalo de confianza del 95%; LES Lupus eritematoso sistémico; OR Odds ratio; RNP Ribonucleoproteína. **En negritas se resaltan las variables que mostraron significancia estadística.**

Finalmente, se procedió a realizar un modelado con las 10 variables que mostraron significancia estadística en el análisis multivariado. Los resultados finales del ajuste se resumen a continuación.

Variable sometida a análisis multivariado	OR ajustado (IC 95%)	Valor de p
Edad \geq 33 años	2.661 (1.361-5.202)	0.004
Actividad mucocutáneo-articular	3.124 (1.586-6.154)	0.001
Actividad pulmonar	3.625 (1.568-8.382)	0.003
Actividad hematológica	2.584 (1.331-5.015)	0.005
Infeción	8.275 (4.176-16.395)	<0.001
ERC	8.477 (3.293-21.82)	<0.001

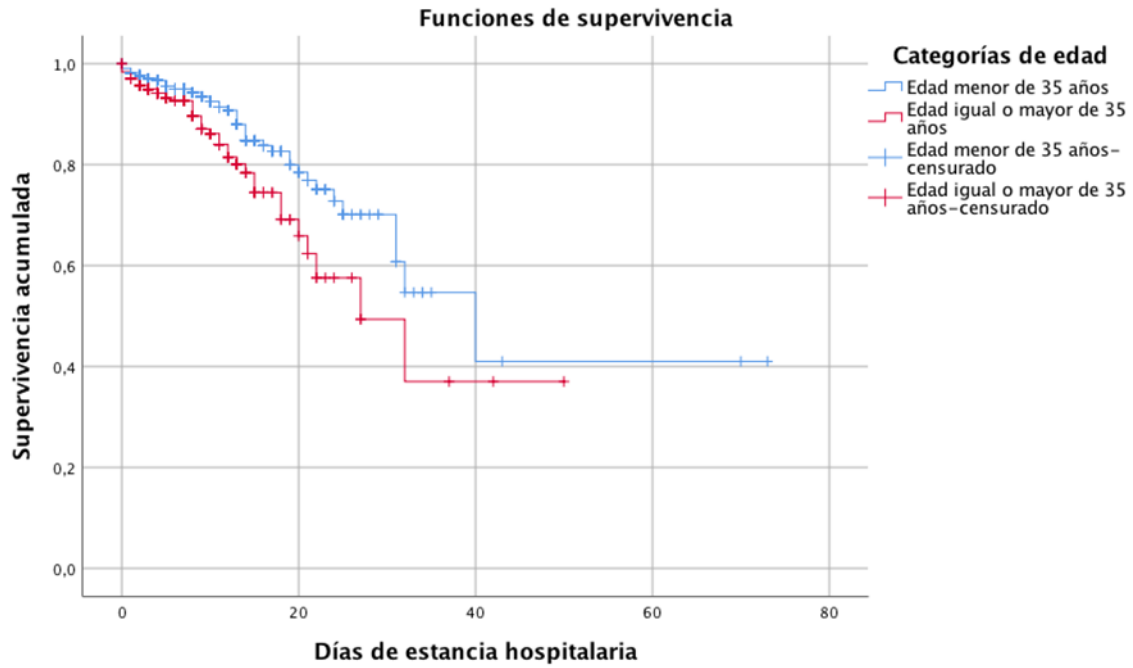
Cáncer	86.66 (9.75-769.69)	<0.001
ANAs positivos	4.172 (1.898-9.171)	<0.001
ENAs positivos	11.131 (4.85-25.49)	<0.001
Hipocomplementemia C3	7.081 (3.544-14.148)	<0.001

Tabla 6. Estimación de la magnitud de riesgo que proporcionan los diferentes factores de riesgo como predictores de mortalidad intrahospitalaria tras ser sometidos a regresión logística binaria en los pacientes con LES.

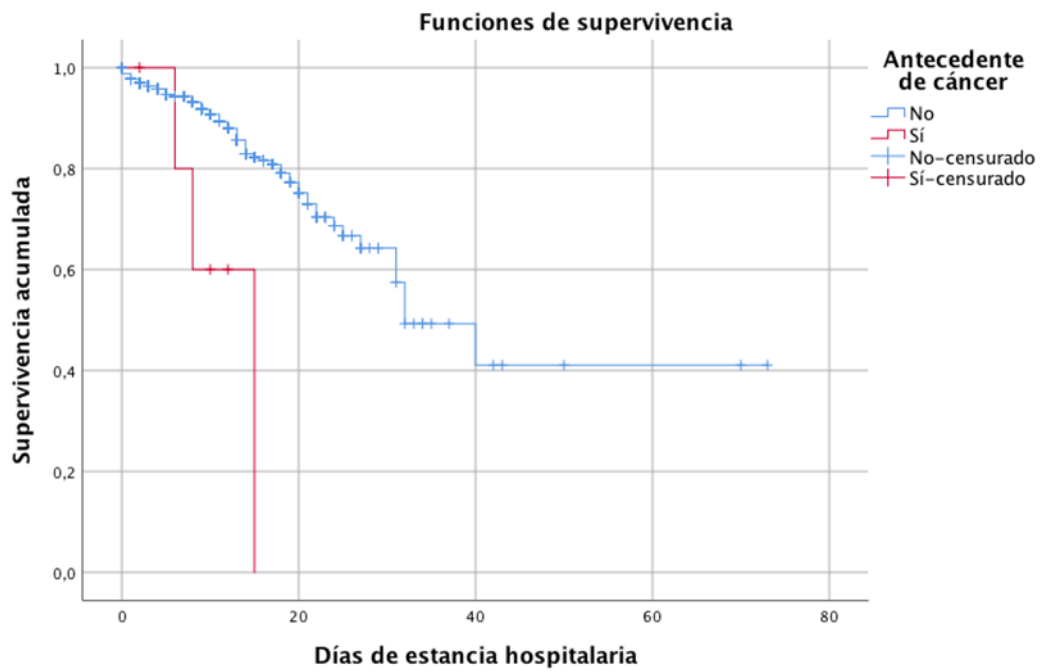
Abreviaturas: ANAs Anticuerpos antinucleares; ENAs Anticuerpos anti-antígenos nucleares extraíbles; ERC Enfermedad renal crónica; IC 95% Intervalo de confianza del 95%; OR Odds ratio. **En negritas se resaltan las variables que mostraron significancia estadística.**

El modelo de 10 variables predice el comportamiento de la variable dependiente entre el 32.3% (coeficiente R cuadrado de Cox y Snell) y el 64.7% (coeficiente R cuadrado de Nagelkerke).

A continuación, se muestran las curvas de supervivencia de cada una de las variables incluidas en el modelo.



Curva de supervivencia por categorías de edad



Curva de supervivencia por antecedente de cáncer

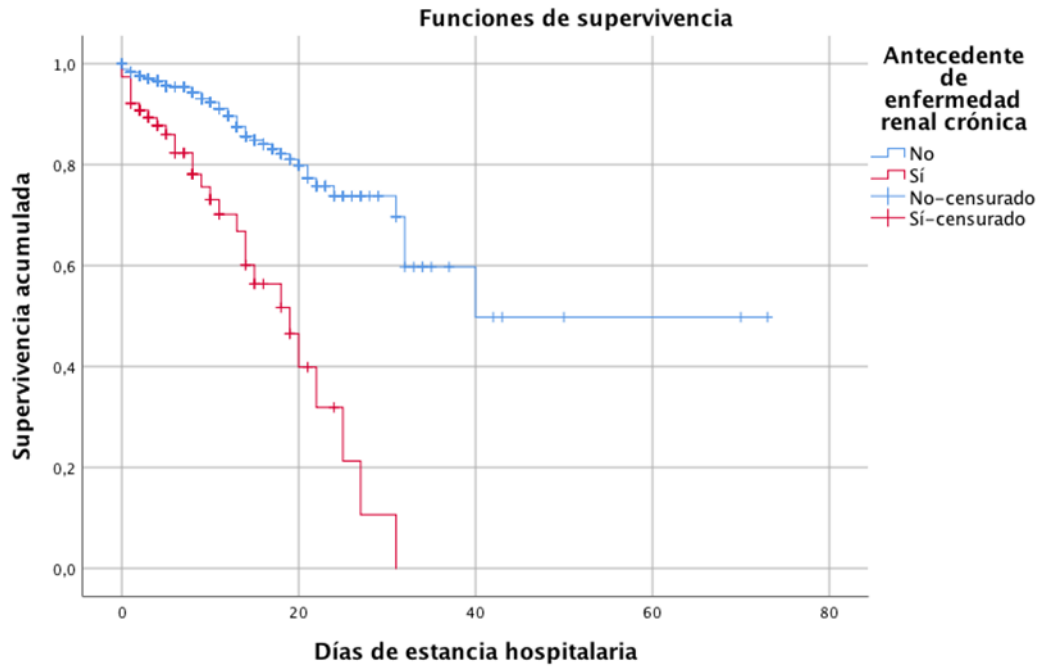


Gráfico de supervivencia por antecedente de enfermedad renal crónica

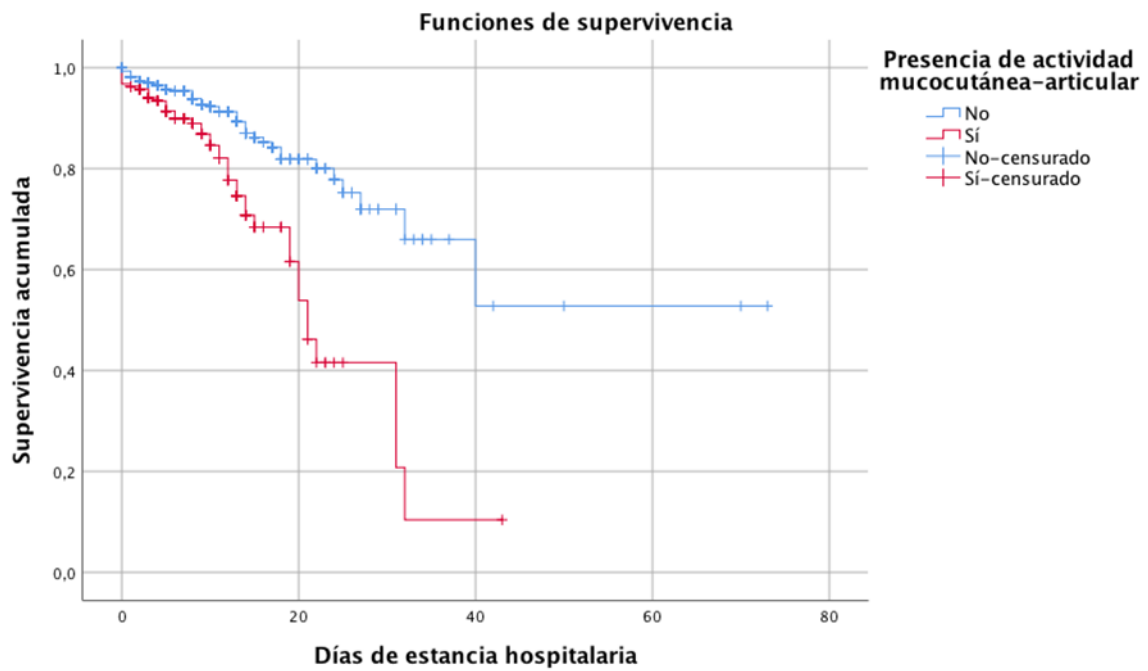


Gráfico de supervivencia por actividad mucocutáneo-articular

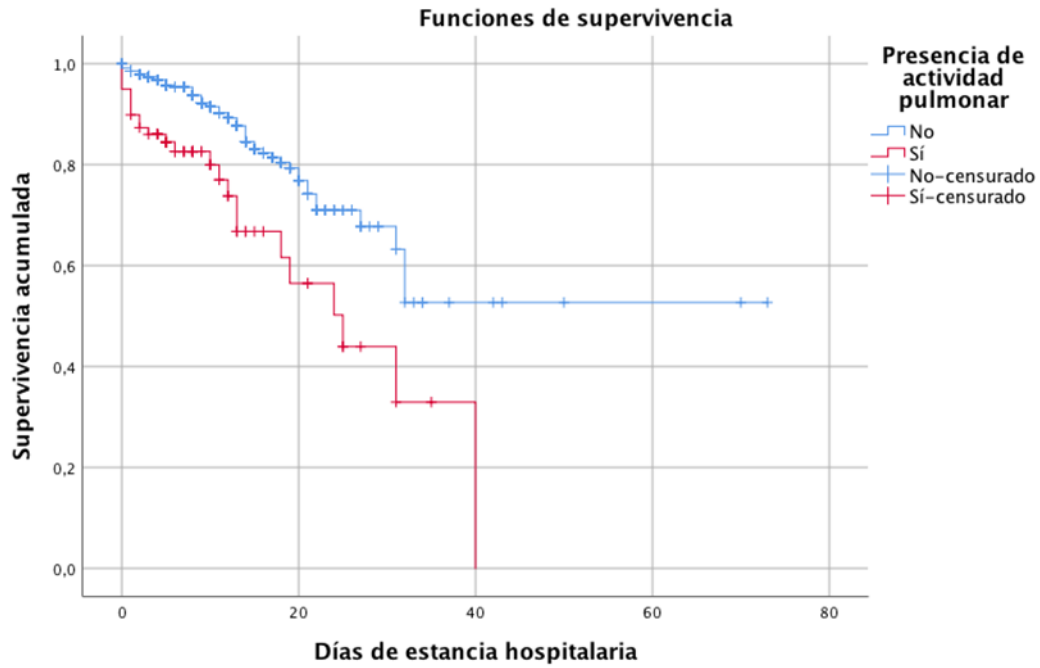


Gráfico de supervivencia en pacientes con actividad pulmonar

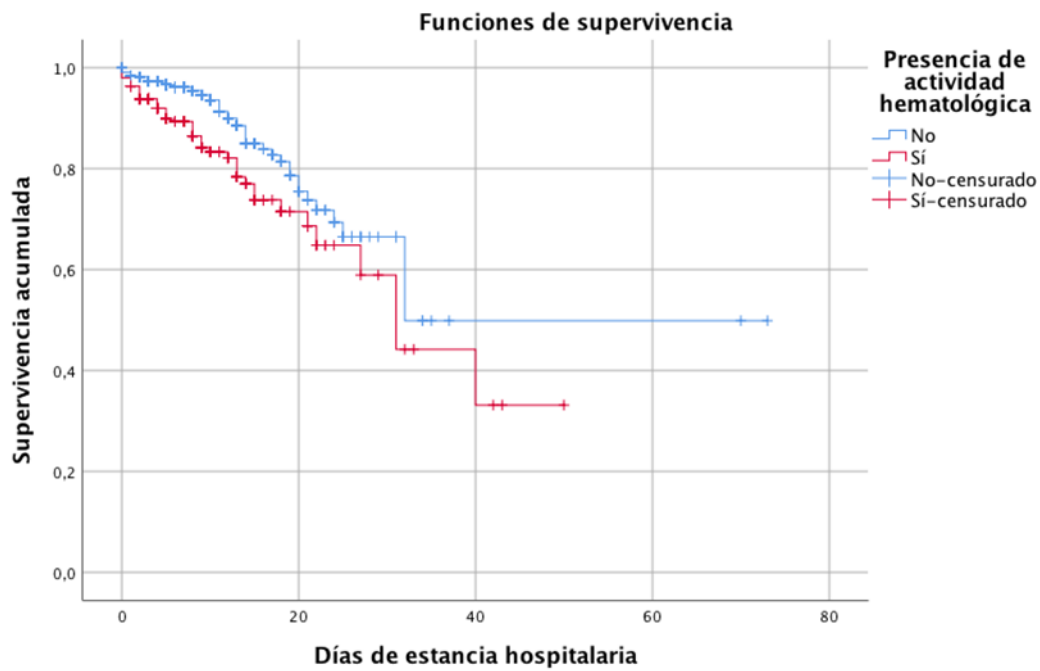
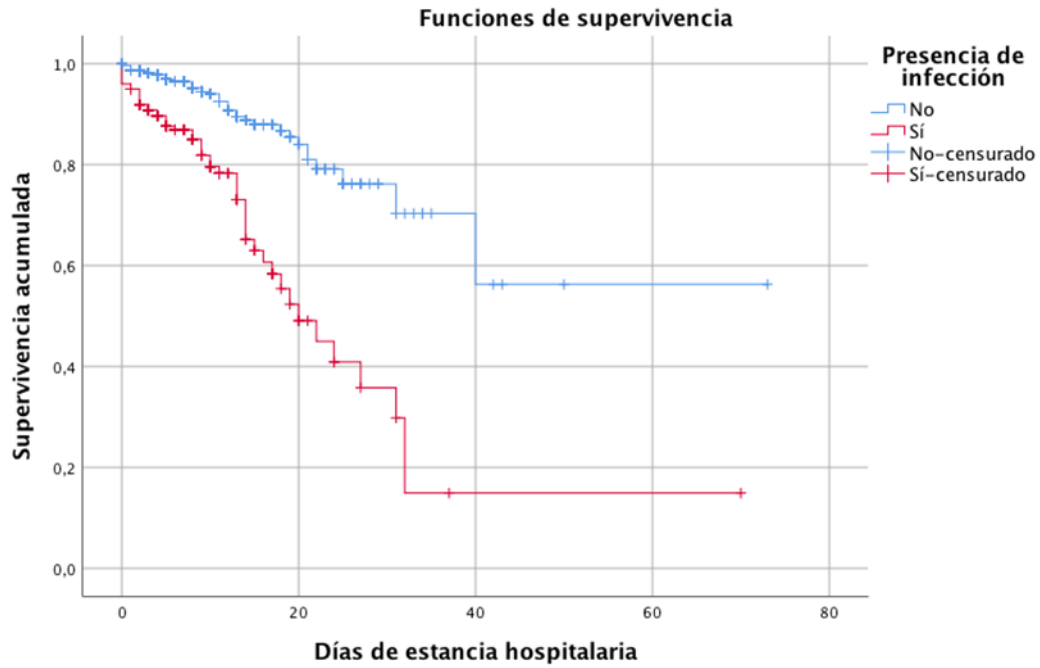


Gráfico de supervivencia en pacientes con actividad hematológica



Curva de supervivencia en pacientes con presencia de infección

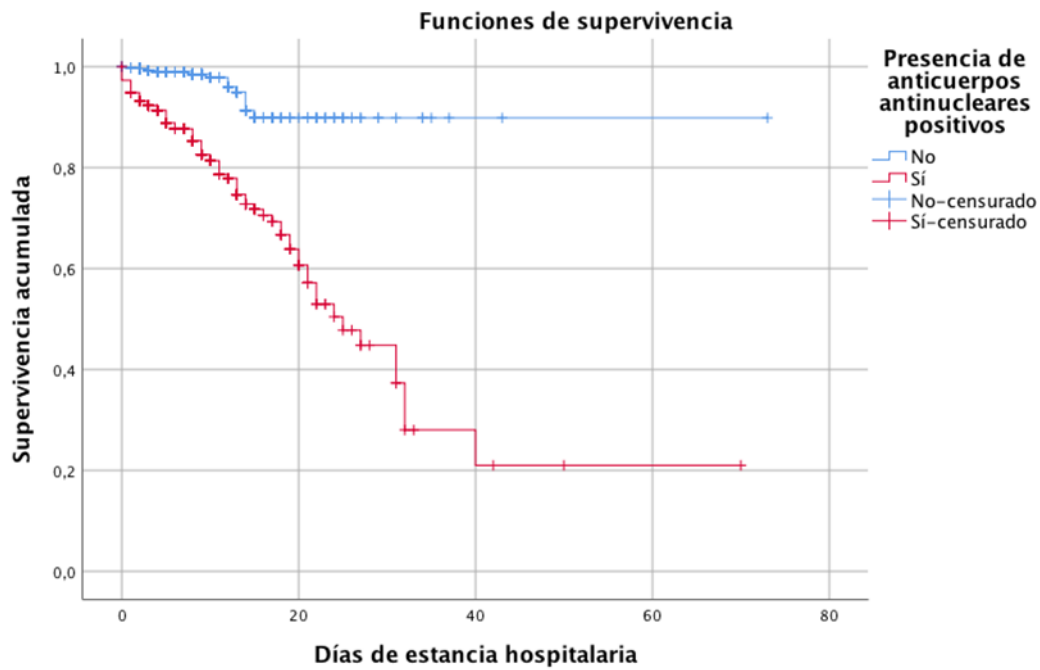


Gráfico de supervivencia con ANAs positivos

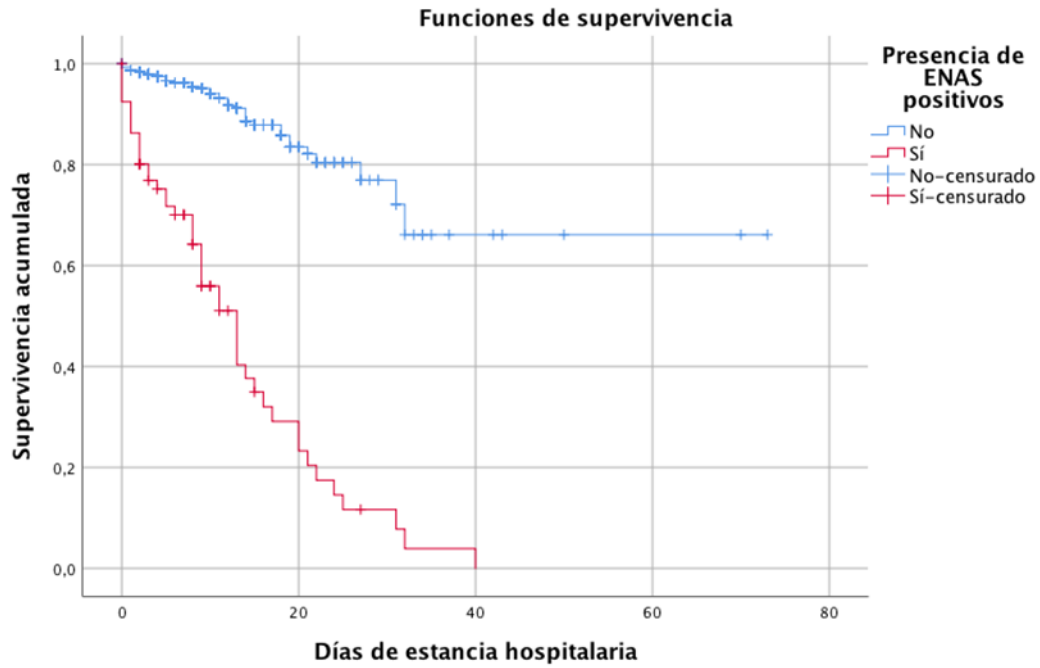
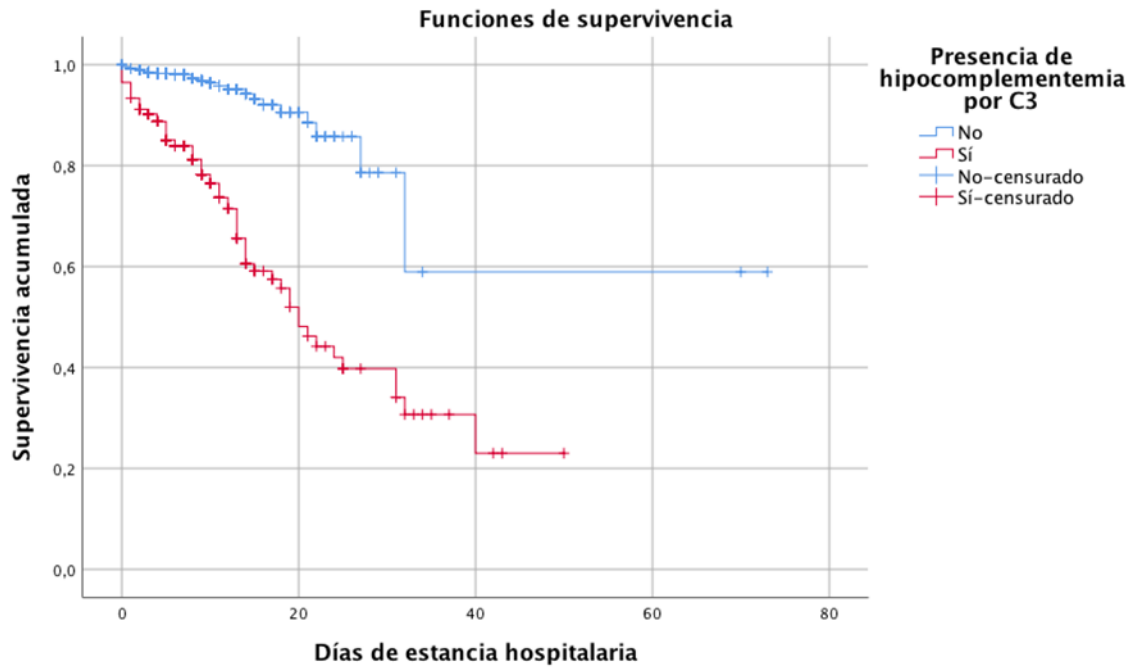


Gráfico de supervivencia con ENAs positivos



Curva de supervivencia con hipocomplementemia C3

Se procedió a estimar la magnitud en que estas variables influían en la velocidad con la que ocurría el evento, para ello se realizó un modelaje con riesgos proporcionales de Cox tomando como referencia el tiempo de estancia hospitalaria en los pacientes que fallecieron y se estimaron los hazard ratio (HR) con IC del 95%. Se encontró que de las 6 variables, la actividad de la enfermedad no influía en la velocidad con la que ocurrió la mortalidad intrahospitalaria ($p=0.639$). El resto de las variables además de ser predictores de mortalidad, también se asociaron a un incremento en la velocidad con la que ocurrió la muerte. En la tabla 6 se muestran las variables así como sus HR e IC 95%.

Variable sometida a análisis multivariado de supervivencia	HR (IC 95%)	Valor de p
Edad > 33 años	2.12 (1.4-3.2)	<0.001
ERC	3.5 (2.06-5.9)	0.001
Actividad de la enfermedad	1.14 (0.65-2.00)	0.639
ANAs positivos	2.98 (1.6-5.56)	0.001
ENAs positivos	2.74 (1.73-4.35)	<0.001
Hipocomplementemia C3	3.5 (2.06-5.94)	<0.001

Tabla 6. Influencia de los factores pronóstico en la velocidad de ocurrencia de muerte en pacientes hospitalizados con LES. Abreviaturas: ANAs Anticuerpos antinucleares; ENAs Anticuerpos anti-antígenos nucleares extraíbles; ERC Enfermedad renal crónica; IC 95% Intervalo de confianza del 95%; OR Odds ratio. En negritas se resaltan las variables que mostraron significancia estadística.

Discusión

El objetivo de la presente investigación fue identificar los factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en una cohorte de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, ya que, si bien se tienen estudios previos de este tema, la información en México es limitada y no se cuentan con estudios ajustados con comorbilidades.

Como primera parte en el análisis univariado, se encontró significancia estadística en cuanto a la edad al ingreso, el padecer lupus juvenil, actividad clínica como motivo de ingreso y defunción por actividad e infección de tipo adquirida en la comunidad; también fueron significativas algunas comorbilidades asociadas: enfermedad renal crónica, cáncer y hepatopatía; y por último, algunos parámetros de laboratorio como el tener anticuerpos antinucleares positivos, antígenos extraíbles del núcleo positivos e hipocomplementemia.

En el análisis de regresión logística se encontraron diez variables significativas asociadas a mortalidad, entre ellas se encuentran, el tener una edad mayor de 33 años, el padecer actividad mucocutánea-articular, pulmonar y hematológica, el padecer infección durante la hospitalización, tener comorbilidades asociadas como enfermedad renal crónica y neoplasias; además de positividad para anticuerpos antinucleares, antígenos extraíbles del núcleo e hipocomplementemia (C3 bajo).

A continuación, se compara lo revisado en la literatura contra los resultados obtenidos.

En cuanto al sexo afectado, algunos estudios han demostrado que el masculino presenta mayor tasa de mortalidad, como lo visto en la cohorte de Norte América (LUMINA) y en la cohorte Latinoamericana (GLADEL), donde el sexo masculino tenía una tasa mayor de letalidad (4.1% vs 2.7% en mujeres) (1,18), sin embargo en nuestro estudio la mayoría de los pacientes que fallecieron fueron mujeres, probablemente ya que siempre existe un sesgo en estudios de LES de mortalidad específica en cuanto al sexo, ya que el número de hombres siempre es menor que las mujeres.

Respecto a la edad, dentro de la hipótesis de nuestro estudio se propuso el tener menos de 18 años al diagnóstico de LES como factor asociado a mortalidad, basado de igual manera en la cohorte LUMINA (1), así como en otras cohortes previas (2, 7), donde se ha estudiado el lupus de inicio juvenil vs de inicio en el adulto, donde el primero ha tenido mayor mortalidad en algunas de ellas; mientras que en otro estudio (14) donde se buscó comparar la supervivencia entre pacientes con lupus juvenil vs inició en el adulto de acuerdo a las manifestaciones iniciales, no se encontró diferencia tras el seguimiento a 23 años ($p=0.08$), como en el caso de nuestro estudio donde el tener LES de inicio juvenil no fue significativo, sin embargo, esto se podría explicar por un sesgo en nuestra cohorte, ya que el servicio de reumatología estudiado es de pacientes adultos, por lo que faltaría comparar con población juvenil.

La edad promedio del fallecimiento tuvo una mediana de 33, lo cual no dista mucho de una cohorte previa (8) donde la edad promedio de muerte fue de 35 años e incluso de acuerdo a lo que menciona Gianfrancesco et al (17), la mortalidad aumenta con la edad.

De acuerdo a lo revisado en la literatura la actividad de la enfermedad, en especial la grave, de acuerdo a Zonana et al (9) ($p = 0.004$), se ha asociado a mortalidad.

La actividad grave, definida como aquella donde se encuentra afectado un órgano o sistema que comprometa la vida, o ya sea medida por una de las escalas de actividad de LES como el SLEDAI 2K (a partir de 11 puntos), la cual es considerada también como un factor pronóstico de mortalidad (1, 9,13); fue propuesta como factor asociado al desenlace. En nuestro estudio, inicialmente fue significativo en el análisis univariado la escala mencionada, sin embargo, no el grado de actividad. Por otro lado, fue significativo el tener actividad al ingreso en especial la de tipo MCA, pulmonar y hematológica.

El hecho que la actividad mucocutánea-articular haya sido significativa (OR 3.124 (1.586-6.154), $p = 0.001$), se pudo haber asociado a la frecuencia con la que se

presentó este tipo de afección, ya que propiamente no es considerada una actividad que ponga en riesgo la vida como tal.

De acuerdo a estudios anteriores la actividad pulmonar (8), hematológica (11) y renal (1,9) han sido las más asociadas a mortalidad.

En nuestro estudio, la actividad hematológica (OR 2.584, 95% IC 1.331-5.015), $p = 0.005$) y pulmonar (OR 3.625, 95% IC 1.568-8.382), $p = 0.003$) fueron las que tuvieron asociación.

En relación a la actividad hematológica, Zonana et al (9), en su estudio realizado en un tercer nivel de atención médica de la Ciudad de México en 2007, encontró la trombocitopenia asociada a mortalidad (OR 4.0, 95% IC 1.0–15.9). Miranda et al (11), en su artículo del 2017, señala que el motivo de ingreso por actividad hematológica en especial por trombocitopenia, tuvo un riesgo incrementado de mortalidad hospitalaria (OR 3.8, 95% IC 1.1–8.8, $p = 0.001$), comparado con otro tipo de actividad o complicaciones.

La actividad renal ha sido de las más importantes asociada a morbimortalidad, de acuerdo a Zonana et al, (OR 4.6, IC 95% 1.0–20.6), sin embargo en nuestra cohorte no se asoció al desenlace, lo cual coincide con otros estudios además que cabe mencionar este tipo de actividad y la de tipo neuropsiquiátrica se presenta más agresiva en la edad pediátrica (1).

En el caso de las infecciones también fueron postuladas como factor de riesgo, siendo en nuestro estudio la primera causa de defunción en un 37.3%, lo que coincide con estudios previos (1, 9, 16) donde incluso se ha reportado hasta en un 80% y de acuerdo a Zonana et al, con (OR 3.2, 95% IC 2.0–5.3). En nuestro estudio la neumonía fue el único tipo de infección que tuvo significancia.

En el caso de los anticuerpos, el tener hipocomplementemia fue coincidente con estudios previos, sin embargo el estudio del resto de anticuerpos deberá tomarse con reserva ya que hubieron datos faltantes.

Dentro de las comorbilidades analizadas, las que se encontraron asociadas fueron la enfermedad renal crónica y el cáncer, el nombre del autor reportó la hipertensión arterial sistémica y el evento cerebrovascular como más frecuentes en el grupo de mortalidad, mientras que, Adwan et al, no reportaron en su estudio la enfermedad cardiovascular ni el cáncer como factores (8).

Dentro de la hipótesis se propuso que la mortalidad se vería hasta en un 18.8% sin embargo en nuestra cohorte fue menor en un 11%. De acuerdo al único estudio mexicano donde con el que se podría realizar comparación 39% de los pacientes fallecieron, sin embargo, fueron un número menor de pacientes los registrados 16 de 41, y la mayoría de ellos tenían un órgano mayor afectado al ingreso sin historia de ingresos previos.

Como se mencionó anteriormente, las causas más frecuentes de hospitalización se han atribuido a la actividad propia de la enfermedad y a infecciones incluso en estudios internacionales (15), así mismo la mayoría de las muertes ocurren dentro del hospital y los pacientes tienen registran al menos un ingreso hospitalario en los seis meses previos al fallecimiento, sin embargo los estudios acerca de mortalidad intrahospitalaria han sido limitados y los que se han encontrado sugieren que esta ha ido disminuyendo en comparación con años previos gracias a medidas que han impactado a favor, como el tratamiento oportuno de infecciones y a las terapias empleadas para el LES.

Las limitaciones de este trabajo son: 1) fué un estudio retrospectivo, unicéntrico. 2) El marco muestral fue puramente documental, por lo que la fuente de información fue secundaria y de ello dependió totalmente la calidad de la información recabada en los expedientes. 3) sólo se contó con datos de pacientes hospitalizados a cargo del servicio de reumatología y no de otros servicios como medicina interna o terapia intensiva donde también pudieron haber estado pacientes con LES 5) al ser un estudio con una cohorte dinámica existe el sesgo de la pérdida de seguimiento de algunos pacientes de los cuales no se sabe el desenlace que tuvieron.

Conclusiones

Al analizar conjuntamente los datos previamente mostrados, y teniendo en cuenta las claras limitaciones de la muestra, se llegaron a las siguientes conclusiones:

1. El tener LES juvenil no fue asociado a mortalidad en este estudio.
2. El tener una edad igual o mayor a 33 años fue asociado a mortalidad probable por las comorbilidades asociadas.
3. El tener actividad al ingreso y padecer infección durante la hospitalización se asociaron a mortalidad como en estudios previos.
4. No se encontró un factor protector en este estudio.
5. Se obtuvo una tasa menor de letalidad de 11% a comparación de otros estudios, aunque al igual que la tendencia de otros donde se ha documentando menor mortalidad, probablemente por las terapias instauradas objetivamente.
6. Posterior a la conclusión de la presente investigación será necesario realizar más estudios para optimizar el modelo de variables predictores de mortalidad y que pueda ser útil.

Bibliografía

1. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Dec;14(12):1043–53. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1538789
2. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020 Jun;172(11):ITC81–ITC96. DOI: 10.7326/AITC202006020
3. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Apr;56(suppl 1):i67-i77. DOI: 10.1093/rheumatology/kew399
4. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2019 Jun;393(10188):2344–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X
5. Tselios K, Gladman DD, Sheane BJ, et al. All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971-2013). *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun;78(6):802-6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214802
6. Fors Nieves CE, Emily PM. Mortality in systemic lupus erythematosus: An updated review. *Curr Rheumatol Rep.* 2016 Apr;18(4):21. DOI: 10.1007/s11926-016-0571-2
7. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus.* 2016 Dec;25(14):1542–50. DOI: 10.1177/0961203316644333
8. Adwan MH, Qasem U, Mustafa KN. In-hospital mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a study from Jordan 2002-2017. *Rheumatol Int.* 2020 May;40(5):711–7. DOI: 10.1007/s00296-020-04538-z
9. Zonana-Nacach A, Yañez P, Jiménez-Balderas FJ, et al. Disease activity, damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus

- erythematosus. *Lupus*. 2007;16(12):997–1000. DOI:10.1177/0961203307083175
10. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):2009-16. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211663
 11. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Monsebaiz-Mora C, et al. Active haematological manifestations of systemic lupus erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality. *Lupus*. 2017 May;26(6):640–5. DOI: 10.1177/0961203316672926
 12. Joo YB, Park S-Y, Won S, Bae S-C. Differences in clinical features and mortality between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus: A prospective single-center study. *J Rheumatol*. 2016 Aug;43(8):1490–7. DOI: 10.3899/jrheum.151129
 13. Cook RJ, Gladman DD, Pericak D, Urowitz MB. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J Rheumatol* 2000 Aug;27(8):1892-5. PMID: 10955329
 14. Fatemi A, Matinfar M, Smiley A. Childhood versus adult-onset systemic lupus erythematosus: long-term outcome and predictors of mortality. *Clin Rheumatol*. 2017 Feb;36(2):343-350. DOI: 10.1007/s10067-016-3509-1
 15. Anastasiou C, Trupin L, Glidden DV, et al. Mortality among hospitalized individuals with systemic lupus erythematosus in the US between 2006 and 2016. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Oct;73(10):1444-1450. DOI: 10.1002/acr.24356
 16. Mu L, Hao Y, Fan Y, et al. Mortality and prognostic factors in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018 Sep;27(10):1742-1752. DOI: 10.1177/0961203318789788.
 17. Gianfrancesco MA, Dall'Era M, Murphy LB, et al. Mortality Among Minority Populations with Systemic Lupus Erythematosus, Including Asian and Hispanic/Latino Persons - California, 2007-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Feb 19;70(7):236-239. DOI: 10.15585/mmwr.mm7007a2.

18. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. GLADEL. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus*. 2015 May;24(6):536-45. DOI: 10.1177/0961203314567753.

Anexos

Tabla 2. Criterios revisados del *American College of Rheumatology* (ARC, 1997) para la clasificación de lupus eritematoso sistémico

1. Eritema facial
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras orales
5. Artritis no erosiva
6. Serositis, pleuritis o pericarditis
7. Enfermedad renal: proteinuria mayor de 0,5 g/24 horas o presencia de cilindros celulares o hemáticos en el sedimento
8. Alteraciones neurológicas, convulsiones o psicosis
9. Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica o leucopenia (menor de 4.000 en 2 o más ocasiones) o linfopenia (menor de 1.500 en 2 o más ocasiones) o trombocitopenia (menor de 100.000)
10. Alteraciones inmunológicas: anticuerpos anti-ADN a título elevado, anticuerpos anti-Sm, anticuerpos antifosfolípidicos definidos por anticuerpos anticardiolipina positivos o presencia de anticoagulante lúpico o serología luética falsamente positiva
11. Anticuerpos antinucleares positivos

Se requiere la presencia simultánea o a lo largo del tiempo de 4 o más criterios para el diagnóstico de lupus eritematoso diseminado.

Tabla 3. Criterios de Clasificación SLICC, 2012

Criterios Clínicos	Criterios Inmunológicos
1. Lupus Cutáneo Agudo o Subagudo	1. ANA
2. Lupus Cutáneo Crónico	2. Anti- DNA
3. Úlceras orales (paladar, bucal, lengua) o nasales	3. Anti- Sm
4. Alopecia no cicatrizal	4. Antifosfolípidos
5. Sinovitis ≥ 2 o más articulaciones	5. Hipocomplementemia (C3, C4 y CH50)
6. Serositis: pleuritis o pericarditis (≥ 1 día)	6. Coombs directo (+) en ausencia de anemia hemolítica
7. Renal: ratio Proteína/creatinina o proteinuria de 24 hs ≥ 500 mg o presencia de cilindros hemáticos	
8. Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome orgánico cerebral.	
9. Anemia hemolítica autoinmune	
10. Leucopenia < 4.000 ó linfopenia < 1.000 ; ≥ 1 vez	
11. Trombocitopenia < 100.000 ≥ 1 vez	

Se clasifica a un paciente como portador de LES si:

- Nefritis lúpica comprobada por biopsia + ANA o Anti-DNA (+)
- Reúne ≥ 4 criterios: incluyendo por lo menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico