

1124/8



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

3

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN NIÑOS CON
LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO
ESTUDIO DE 13 AÑOS EN UN HOSPITAL
PEDIÁTRICO**

T E S I S

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

P R E S E N T A:

DR. YURANDIR ELID RIVERA NERI

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. ROBERTO CARREÑO MANJARREZ
DRA ROCIO MALDONADO VELAZQUEZ
DR. JOSE DOMINGO GAMBOA MARRUFO**



MÉXICO D. F.

AGOSTO DEL 2003

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

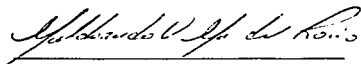
DR. JOSE DOMINGO GAMBOA MARRUFO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
PEDIATRICA



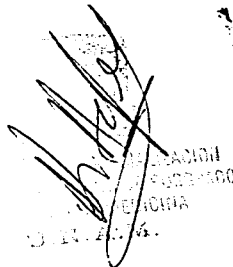
SUBDIRECCION DE
FARMACIA

DRA ROCIO MALDONADO VELAZQUEZ
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PEDIATRICA
HIM

2003



DR. ROBERTO CARREÑO MANJARREZ
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA PEDIATRICA HIM



RECEPCION
FARMACIA
HIM

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A mi madre por todo su apoyo, y a la cual nunca tendré la forma de pagarle todo lo que hace por mí, con todo mi amor, gracias.

A mi padre, que gracias a él nació este gusto por las ciencias de la vida, la cual yo creo que fue así mismo: innata.

A mis hermanos con mucho cariño: Javier, Argentina y David; especialmente al primero, por su apoyo.

A mis maestros con mucho cariño: Dra Rocío Maldonado, Dr. José Gambóia Marrufó, y Dr. Roberto Carreño Manjares.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

- I. Antecedentes**
- II. Justificación**
- III. Objetivos**
- IV. Material y métodos**
 - a) Diseño, periodo y lugar del estudio**
 - b) Población**
 - c) Muestra**
 - d) Criterios de inclusión**
 - e) Criterios de exclusión**
 - f) Definición de variables**
 - g) Estudios de laboratorio**
 - h) Descripción general del estudio**
 - i) Análisis estadístico**
 - j) Factibilidad y aspectos éticos**
- V. Resultados**
- VI. Conclusiones**
- VII. Bibliografía**
- VIII. Anexos**
- IX. Apéndice**

I. ANTECEDENTES

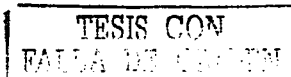
El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, y multisistémica. Se caracteriza por una inflamación generalizada del tejido conectivo y de los vasos sanguíneos, además de la presencia de anticuerpos antinucleares (ANAs), y específicamente anticuerpos contra DNA nativo o doble cadena (Anti-dsDNA). Tiene manifestaciones clínicas extremadamente variables dependiendo del órgano u órganos afectados, y una historia natural de la enfermedad impredecible. Sin tratamiento es progresivo y altamente mortal (1).

El término *lupus* deriva del latín lobo, con el que se describían las lesiones del eritema y ulceraciones en región malar.

En 1997 el Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés), modificó los criterios originales para la clasificación del LES, revisados en 1982 (2 y 3) (cuadro 1).

Cuadro 1. CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISITÉMICO (ACR 1982).

1. Eritema malar (en alas de mariposa)
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras mucocutáneas orales o nasales
5. Artritis no erosiva
6. Nefritis
 - Proteinuria > 0.5gr/d
 - Cilindros celulares
7. Encefalopatía
 - Convulsiones o psicosis
8. Pleuritis o pericarditis
9. Citopenias
 - Anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia.
10. Anticuerpos antinucleares positivos (ANAs)
11. Inmunoserología positiva
 - Anticuerpos Anti-DNA nativo
 - Anticuerpos anti Sm
 - Prueba serológica para sífilis falsa positiva por al menos 6 meses y confirmada por inmunofluorescencia



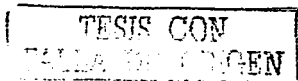
La incidencia del LES en adultos en Estados Unidos, se ha estimado de 2.0 a 7.6 por 100,000 habitantes por año (un 15% inicia antes de los 16 años). Es rara en niños menores de 5 años, aunque se han reportado casos en niños de 1-2 años. El pico de presentación es en la pubertad. En niños se ha reportado una incidencia anual de la enfermedad que va de 0.36 a 0.9 por 100,000 habitantes, dependiendo del país en donde se haya hecho el estudio. En Estados Unidos se reporta una incidencia de 0.53 por 100,000, por año. El LES es más frecuente en mujeres, con un rango de 5:1 a 10:1, aunque se sabe que esta diferencia es más marcada en adultos, que en los niños (1 y 4). La etiología del LES es desconocida, pero se ha asociado a factores genéticos, relacionándose al cromosoma 1 (1q31 a 1q42) como un área potencial de susceptibilidad al LES (1).

Se han asociado a genes del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH II), como DR2, DR3 en blancos y DR2, DR7 en afroamericanos; así también al CMH clase III por deficiencia genética de C2, C3, C4A, C1q, C1r, C1s etc (1, 5 y 6).

Además, en este huésped genéticamente susceptible, muchos factores pueden actuar como disparadores de la enfermedad, como: alteraciones en la regulación inmune, alteraciones hormonales y factores ambientales como infecciones. (7)

Alteraciones de la regulación inmune incluyen: defectos en la función de linfocitos T CDS y células "natural killer" (NK) para suprimir la actividad de linfocitos B, facilitando con esto la producción de autoanticuerpos, defectos del sistema reticuloendotelial para remover complejos inmunes del suero y de los tejidos, activación del complemento durante la enfermedad activa, linfopenia de células T CD4, alteraciones en la apoptosis, etc (1).

Como se mencionó previamente, las manifestaciones clínicas son muy extensas, desde síntomas constitucionales, hasta signos y síntomas orgánicos (cuadro 2) (8).



Cuadro 2. MANIFESTACIONES EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (8).

Constitucionales	Fiebre, malestar, pérdida de peso
Cutáneos	Eritema malar, lupus discoide, eritema periungueal, fotosensibilidad, alopecia, úlceras orales, keratoconjuntivitis seca, urticaria.
Musculoesqueléticos	Artralgias, artritis, tenosinovitis, miopatía.
Vasculares	Fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, trombosis, eritromelalgia, lupus profusus, vasculitis, lesiones purpúricas.
Cardíacos	Pericarditis, derrame, miocarditis, endocarditis de Libman-Sacks
Pulmonares	Pleuritis, neumonitis basilar, atelectasia, hemorragia.
Gastrointestinales	Peritonitis, disfunción esofágica, colitis, hepato y esplenomegalia.
Neurológicos	Síndrome orgánico cerebral, convulsiones, psicosis, corea, accidente vascular cerebral, polineuritis, neuropatía, pseudotumor cerebri.
Oculares	Exudados, papiledema, retinopatía.
Renales	Glomerulonefritis, síndrome nefrótico, uremia, hipertensión.
Hematológicos	Anemia, leucopenia, trombocitopenia.
Inmunológicos	ANA, Anti-dsDNA, Anti-RNP, Anti-Sm, Anti-Ro, Anti-La, hipocomplementemia

MORBILIDAD

Dentro de todo este grupo de problemas multisistémicos, el determinar cuando la enfermedad se ha reactivado no es fácil, por lo que se han desarrollado un grupo de escalas de medición de actividad de la enfermedad, por ejemplo: el Lupus Activity Index (LAI), el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), el Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), y el British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). Todos estos ya utilizados en niños con buenos resultados. (9)

Así también, el Systemic Lupus Internacional Collaborating Clinics (SLICC) Damage Index para LES, es una medida utilizada para predecir el daño orgánico acumulado y no reversible por la enfermedad y/ o por otras condiciones, como la aterosclerosis, la hipercoagulabilidad, la hipertensión, y/ o el tratamiento utilizado (10, 11). Dicha escala, también ha sido validada en niños. (12)

En niños con LES, se han descrito varios factores de riesgo para morbi-mortalidad, por ejemplo: menor edad al diagnóstico, el sexo masculino, la raza no blanca (negros, asiáticos, e hispanos), y la trombocitopenia aguda; sin embargo para algunos autores estos factores aun son controversiales. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos en el

TESIS CON
FOLIO DE COPIA

LES ha sido relacionada a trombosis recurrente, apoplejía, trombocitopenia, y enfermedad cardíaca, y con esto a un peor pronóstico. La hipertensión arterial secundaria a esteroides, y a nefritis lúpica (y de estas la glomerulonefritis clase IV de la OMS), también son asociadas a peor pronóstico. (12)

La sobrevida de pacientes lúpicos dentro del amplio contexto del LES, contempla todas las complicaciones por la enfermedad misma, así como las complicaciones a largo plazo de los agentes terapéuticos usados para tratar la enfermedad. (13)

Las complicaciones más importantes en niños, se resumen en el cuadro 3.

El SLICC/ACR es un instrumento que sirve para documentar el daño orgánico relacionado a la morbi-mortalidad. En él se miden los cambios no reversibles y no relacionados a inflamación que ocurren durante la evolución del lupus, dividiendo el daño por órgano afectado (ocular, neuropsiquiátrico, renal, pulmonar, cardiovascular, vascular periférico, gastrointestinal, musculoesquelético, dermatológico, gonadal y la aparición de diabetes y/o neoplasias.

Al aplicar el SLICC/ACR en adultos, se encontró que las áreas más afectadas son la musculoesquelética (22%), neuropsiquiátrica (20%), renal (15%), ocular (13%), cardiovascular (9%), y pulmonar. (13)

El daño pulmonar y renal se ha asociado a peor pronóstico de sobrevida (13).

En estudios realizados en niños, los órganos o áreas más afectadas son la musculoesquelética, ocular, neuropsiquiátrica y renal, considerándose en dichos estudios, que la enfermedad acumulada por tiempo fue el mayor predictor de daño orgánico ($R^2 = 0.30$), considerando también como posibles factores de riesgo: al tratamiento con esteroides, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, y la trombocitopenia aguda; proponiéndose como posibles protectores de daño al uso de agentes inmunosupresores, por su efecto ahorrador de esteroide (12).

A pesar de que el uso de esteroides ha mejorado el pronóstico de los pacientes con LES, tanto la dosis acumulada, como el uso prolongado y a dosis altas fueron los factores más asociados a daño orgánico (12).

**Cuadro 3. MORBILIDAD EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO (1)**

RENAL	Hipertensión, diálisis, transplante.
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Síndrome orgánico cerebral, convulsiones, psicosis, disfunción cognitiva.
CORAZÓN	Aterosclerosis, infarto, cardiomiopatía, enf. valvular.
INMUNE	Infecciones recurrentes, asplenia funcional, malignidades.
MÚSCULOESQUELÉTICO	Osteopenia, fracturas, osteonecrosis.
OCULAR	Cataratas, glaucoma.
ENDÓCRINO	diabetes, obesidad, falla en el crecimiento, infertilidad daño fetal.

Las infecciones recurrentes, son causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES, ocurriendo en hasta en 11-23% de todas las hospitalizaciones en E.U.A., y se considera que por lo menos más de la mitad de todos los pacientes con LES, desarrollan una infección mayor que requiere hospitalización durante el curso de la enfermedad. (14)

Muchos factores contribuyen a infecciones en los pacientes con LES, como el uso de esteroides a dosis mayores de 20 mg de prednisona por día (o su equivalente), sin embargo, defectos de la función inmune inherentes a la enfermedad, como: defectos en la quimiotaxis, anomalías en la actividad fagocitaria de neutrófilos y monocitos, disminución en el "aclaramiento" de complejos inmunes, asplenia funcional, anomalías en la expresión de receptores del complemento, y deficiencias de factores de complemento, también pueden contribuir como riesgo para infecciones. (14)

MORTALIDAD.

El LES es una enfermedad reumática con tendencia potencialmente fatal. En las pasadas décadas, y con el advenimiento de nuevas terapéuticas, los reportes de la sobrevida de pacientes con LES ha mejorado significativamente. (13)

En un estudio en Minesota, Uramoto y cols, compararon la sobrevida de pacientes con LES en 2 cohortes en diferentes periodos de años, una de 1950-1979 y otra de 1980-

TESIS CON
FALLA POR ORIGEN

1992, la media de edad al diagnóstico fue de 49.2 años (rango 10.7- 85.6) para la primera cohorte y de 46.4 años para la segunda (rango 17.8-74.2), ellos encontraron un incremento significativo en la incidencia de la enfermedad, de 1.51 por 100,000 habitantes en la primera cohorte, a 5.56 por 100,000 habitantes en la segunda, pero con un mejor porcentaje de supervivencia a 10 años, 50% contra 80% ($P= 0.024$), concluyendo que la supervivencia del LES ha mejorado en las últimas décadas, pero la incidencia de la enfermedad ha incrementado a casi el triple, postulando dichos resultados a un mejor reconocimiento de la enfermedad en etapas tempranas y una mejoría en la terapéutica de ésta (15).

Las causas que influyen en la morbilidad, son también factores de riesgo para mortalidad. Se ha encontrado un peor pronóstico de supervivencia en pacientes con daño a órgano pulmonar y renal al aplicar el SLICC/ACR (13).

Las causas de muerte varían con el curso de la enfermedad, ya sea al inicio o al final. En una cohorte de 408 pacientes con LES, 144 fallecieron a 11 años de seguimiento, con edades al estudio de entre 11 a 80 años, las causas de muerte más frecuentemente encontradas fueron: el LES en 49 pacientes (34%), infecciones en 32 pacientes (22%), enfermedad cardiovascular $n=23$ (16%), neurovascular $n= 8$ (6%) y cáncer $n=8$ (6%). Las muertes por infecciones ocurrieron más en pacientes jóvenes, y las muertes por cáncer en viejos. El mayor riesgo de muerte ocurrió en los primeros 3 años del diagnóstico. (16)

Además Ward M.M, ha reportado en varias ocasiones, como la experiencia de un hospital especializado en el tratamiento de enfermedades poco comunes como el LES, puede influir en la mortalidad de estos pacientes; encontrando que los pacientes que ingresan de urgencia a un hospital especializado, tienen un menor riesgo de mortalidad intrahospitalaria que los que ingresan a un hospital con poca experiencia (mortalidad 3.8% vs 5.3%; ajustado por OR (odds ratio) 0.72, intervalo de confianza 95%, de 0.50-1.04) (17), y sugiere que estas diferencias son debidas específicamente a la experiencia en el manejo, los tratamientos utilizados, y a la calidad de los cuidados otorgados. (18)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Un incremento en la prevalencia en indios norteamericanos comparada con no indios fue encontrado en un estudio por Peschken C.A y Esdaille J.M en Canadá (casi el doble), donde ellos además encuentran un mayor puntaje de SLEDAI al momento del diagnóstico, mayor frecuencia de vasculitis y de afección renal, que requiere mayor agresividad en el tratamiento, mayor daño acumulado y con todo ello un importante incremento en la mortalidad. En este estudio se incluyeron niños y adultos, y la frecuencia de LES en niños indios fue mayor que en los no indios. (19)

Variaciones geográficas parecen también incrementar la mortalidad en pacientes con LES. En un estudio, Walsh S.J. y DeChello L.M, (20) encontraron que en un periodo de 10 años de 3,111 ciudades de los Estados Unidos, 4 ciudades (Alabama, Arkansas, Louisiana y Nuevo México) tuvieron un incremento en la mortalidad de 41-65% a la esperada, en comparación con ciudades como Minnesota, Vermont, Virginia y Washington, que tuvieron una mortalidad de 32-44% menos a lo esperado, postulando que esto es debido a patrones geográficos, estado socioeconómico preponderante en la comunidad y una mayor distribución de hispanos en las áreas de mayor mortalidad.

En niños también son muchos los factores asociados a la mortalidad, sin embargo, algunos de estos factores aún son controversiales, debido a que no se cuenta con estudios multicéntricos (12).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II. JUSTIFICACIÓN

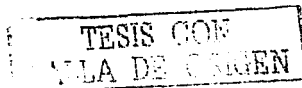
El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune poco común, pero que es frecuentemente fatal (17)

Son muchos los factores que se han asociado con la mortalidad de pacientes adultos con LES, incluyendo tercera edad, raza no-blanca, sexo masculino, estado socioeconómico bajo, afección renal o cardiopulmonar, vasculitis, anemia, incremento de la creatinina, hallazgos encontrados en la biopsia (alta actividad y alta cronicidad), citopenias, y algunos otros parámetros inmunológicos (por ejemplo, niveles bajos de complemento). (21)

En niños con LES también se han descrito factores de riesgo para morbi-mortalidad como aparición temprana, el sexo masculino, la raza no blanca (negra, asiáticos, e hispanos), la trombocitopenia aguda, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (relacionada a trombosis y apoplejía), la enfermedad cardiaca, la hipertensión arterial secundaria a esteroides, y la nefritis lúpica (y de estas específicamente la glomerulonefritis clase IV de la OMS) (1, 12), sin embargo algunos de estos aún son controversiales (22).

Lehman T.J.A y cols (22), en un estudio en Los Ángeles Cal de EE.UU., los niños con LES que habían iniciado antes de los 10 años, comparados con otro grupo que inició entre los 10-20 años, no encontró diferencias significativas en la distribución por sexos, raza, historia familiar, modo de inicio, morbilidad, ni mortalidad de entre los dos grupos. Con el advenimiento de la terapia con esteroides en los años cincuentas, el pronóstico de sobrevida de los pacientes con LES ha mejorado dramáticamente en la última década.

En 1955 se reportaba una sobrevida a 5 años menor al 50% de los adultos con LES. En contraste, estudios mas recientes de 665 adultos con LES. Urowitz MB y Gladman DD, han reportado un incremento en la sobrevida de estos pacientes tan alta como 93, 85, 79 y 68% a los 5, 10, 15 y 20 años respectivamente, con una disminución del porcentaje de mortalidad estudiada en los periodos de 1970-77, 1978-85 y 1986-1994 de 10.1, 4.8 y 3.3% respectivamente. (23)



En el Cuadro 3 (24), se muestra la importante mejoría en la sobrevida en los pacientes adultos con LES. con un reporte de 51% a 5 años en los años cincuentas, hasta un 93% en 1999. En este mismo cuadro se aprecia como también en los años cincuentas el 90% de las defunciones ocurrían por actividad de la enfermedad, con un total cambio actual e inversión de las causas de mortalidad a 67% por infecciones y solo el 33% por actividad. (24)

ESTUDIO	LUGAR	PERIODO	PACIENTES/ MUERTES	SOBREVIDA %			CAUSAS MUERTE %		
				5a	10a	15a	LES	INFECC	ECV
Merrell y Shulman (1955)	USA	ND-1953	99/31	51					
Kellum y Haserick (1964)	USA	1949-1960	299/86	69	54		90		
Estes y Christian (1971)	USA	ND-1969	150/53	77	59		73	14	
Rosner y cols (1982)	USA	1965-1978	1103/222	77	71		33	33	6
Wallas y cols (1981)	USA	1950-1979	609/128	88	79	74	34	21	20
Reville y cols (1990)	USA	1975-1985	389/89	89	83	79	16	47	11
Drenkard y cols (1994)	Mex	ND-1989	658/49	96	92				
Mok y cols (2000)	China	1992-1999	182/9	93			33	67	

Mc.Curdy D.K. y Lehman T.J.A., reportaron en 1992 como los niños con glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV de la OMS), tenían un mayor riesgo de progresión a falla renal terminal y a peor pronóstico. En este estudio, con 71 niños con LES, 16 pacientes llegaron a insuficiencia renal terminal, de los cuales 9 fallecieron, 4 por lupus fulminante y 5 por sepsis. (25)

TESIS CON
FALLA RENAL CRONICA

Estudios de sobrevida más recientes, se ha reportado una mejoría en el pronóstico de niños con LES (Cuadro 4). Esta mejoría ha sido implicada al uso de nuevos medicamentos, y a una mayor agresividad en el tratamiento de pacientes con factores de mal pronóstico.

ESTUDIO	PORCENTAJE DE SOBREVIDA		
	5 años	10 años	15 años
Meislin and Rothfield (1968)	42%	20%	---
Walravens y Chase (1976)	---	75%	---
Glidden et al (1983)	---	85%	---
McCurdy DK, Lehman y cols (1992)	78%	28%	---
Yang y cols (1994)	91%	---	---
Hagelberg S, Lee Y. y cols (2001) (27)	94%	91%	88%

En la actualidad, las causas de muerte más frecuentemente encontradas en niños son las infecciones y de ellas la sepsis, seguidas por falla renal terminal, enfermedad cardíaca, sangrado de tubo digestivo (perforación), hemorragia intracranial y hemorragia pulmonar (26 y 27).

Esta predisposición a las infecciones graves se ha relacionado a muchos factores, como a algunas deficiencias de complemento (C1, C4, C2), y de algunas proteínas opsonizadoras como la lecitina ligada a la manosa (28), a asplenia funcional (29), a polimorfismos de receptores para inmunoglobulinas (30), y al tratamiento con esteroides e inmunosupresores (31).

Desgraciadamente en niños, los reportes de morbi-mortalidad son muy escasos y limitados, y muchos de ellos son poco recientes.

Hay algunos estudios que tratan de determinar los factores relacionados a mortalidad en este tipo de pacientes, pero algunas conclusiones aún tienen que ser evaluadas.

Estudios de sobrevida y mortalidad en pacientes con LES en México, siguen siendo escasos, y si se trata de pacientes pediátricos, el número se reduce a casi nulo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

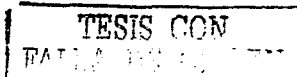
La mayoría de los estudios realizados en los países desarrollados, son poco aplicables a países como el nuestro, dadas las diferencias socioeconómicas y culturales.

El creciente número de pacientes con este tipo de enfermedades, nos obliga a detectar a tiempo cualquier factor de riesgo, para tratar de evitar desenlaces fatales.

Aunque sabemos que la información específica de cada centro hospitalario, únicamente nos ayuda a conocer las características propias de los pacientes de dicha institución, la importancia de un trabajo multicéntrico nos daría una visión general de estos padecimientos en nuestro país.

Estas diferencias estadísticas nos ayudan a conocer lo que está pasando con nuestra población en especial, y con ello, poder tomar las medidas adecuadas para nuestros pacientes.

Con este estudio en específico, intentamos describir lo que está pasando con referente a la morbi-mortalidad, y los factores asociados en niños con lupus eritematoso sistémico, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, considerado un hospital de concentración para este tipo de pacientes en la zona conurbada de la ciudad de México.



III. OBJETIVOS

1. Analizar los factores asociados a mortalidad, en niños con lupus eritematoso sistémico que fallecieron en la clínica de enfermedades por daño inmunológico del Hospital Infantil de México Federico Gómez, un hospital de tercer nivel de la ciudad de México.
2. Describir las causas de muerte más frecuentes en niños con esta enfermedad.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño, periodo y lugar del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, de los pacientes con diagnóstico de LES que fallecieron entre enero de 1990 y julio de 2003 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIM, FG), en la Cd. de México D.F.

b) Población

La población estudiada fue: todos los niños fallecidos con diagnóstico de LES, registrados en el HIM, FG, en el periodo comprendido entre 1990 y 2003.

c) Muestra

La muestra estudiada fueron todos los pacientes fallecidos y registrados con diagnóstico de LES entre 1990 y 2003.

d) Criterios de inclusión

Se incluyeron a todos los niños con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) [2 y 3], con edad menor a 18 años y que fueron valorados en el Hospital Infantil de México, en el periodo comprendido entre 1990 y 2003. Específicamente solo se tomaron a los que fallecieron en el mismo periodo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

e) Criterios de exclusión

Se excluyeron a aquellos pacientes con edad mayor o igual a 18 años; los que no cumplían con al menos 4 de los 11 criterios del ACR para LES; y a aquellos pacientes que presentaban aparte del LES, otra enfermedad inmunológica o no (por ejemplo enfermedad mixta del tejido conectivo o sobreposición, diabetes mellitus, cardiopatía congénita, nefropatía o neumopatía previa) y que pudiera condicionar o coadyuvar para la muerte del paciente.

También se excluyeron a aquellos pacientes fallecidos en dicho periodo de estudio, pero que por alguna razón no definida sus expedientes no contenían los datos suficientes para la realización del estudio.

f) Definición de variables

Variables demográficas:

Edad expresada en años cumplidos al momento del diagnóstico y género expresado en masculino y femenino.

Lugar de origen: estado de la república de donde procedía el paciente.

Nivel socioeconómico, el cual fue considerado de acuerdo al capital de ingreso y egreso familiar, y tomado de acuerdo al nivel de pago calculado por trabajo social.

Antecedentes familiares: considerando como importante la presencia de algún familiar con alguna enfermedad reumatológica.

Tiempo de evolución previo: tiempo transcurrido desde el primer síntoma, hasta el cumplimiento de cuatro criterios para el diagnóstico de LES, y expresado en meses.

Seguimiento: tiempo que fue visto en el hospital expresado en meses.

Manifestaciones de la enfermedad:

Las utilizadas como criterios por el ACR en 1982 (2) y modificados en 1997 (3).

Además se consideró afección pulmonar cuando presentaban: Pleuritis (dolor y frote pleural), más derrame demostrado por radiografía de tórax u otro estudio de imagen), hemorragia pulmonar (hemoptisis, disnea, lavado bronquial compatible y/ o estudio histopatológico compatible), neumonitis (tos, disnea y lavado bronquialveolar o estudio

histopatológico compatible), hipertensión arterial pulmonar (datos clínicos más presión pulmonar elevada para la edad del paciente).

Afección cardiaca se consideró si presentaba: pericarditis (dolor, frote, y derrame pericárdico demostrado con radiografía de tórax y/o estudio ecocardiográfico), miocarditis (taquicardia persistente, arritmias, y ecocardiograma compatible).

Afección renal se consideró a los pacientes que tenían manifestaciones clínicas, más un reporte de biopsia renal de acuerdo a la clasificación de la OMS. Manifestaciones clínicas de daño renal se consideró: elevación de la creatinina por arriba de la cifra percentilada para su edad y/ o disminución en su aclaramiento; albuminuria, cilindruria y/ o microhematuria (más de 10 eritrocitos por campo en el examen de orina), y/ o proteinuria persistente en rangos significativos (de 4-40 mg/m²/hr) o nefróticos (mayor de 40mg/m²/hr).

Afección neurológica se consideró a los pacientes que presentaban: crisis convulsivas, o alteraciones neuropsiquiátricas como corea, psicosis o deterioro de las funciones mentales superiores, y a los cuales se les descartó otras causas secundarias que pudieran provocarlas como: uremia, hipertensión arterial, alteraciones hidroelectrolíticas o infecciones.

Los síntomas y signos se dividieron en: al inicio (aquel síntoma que se presentó solo inicialmente y desapareció para siempre), persistente (el que nunca desapareció), e intermitente (aquel que aparecía y desaparecía en varias ocasiones).

Actividad de la enfermedad, se consideró si presentaba un puntaje de SLEDAI mayor de 2, y se midió al inicio de la enfermedad, a los 6 meses de tratamiento, en la recaída, y en el último mes antes de la defunción, cuando la evolución de la enfermedad así lo permitió.

Presencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario, se consideró si presentaba un dato clínico más uno de laboratorio de acuerdo a los criterios. (trombosis fue confirmada por estudio de ultrasonido doppler o histopatología)

Trombocitopenia severa se consideró a un conteo plaquetario menor de 50,000/ mm³.

Hipertensión arterial se definió por la elevación de la tensión arterial mayor o igual a la percentil 95% para la edad del paciente.

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN

Síndrome hemorrágico se consideró a la presencia de petequias, epistaxis, gingivorragia o sangrado por algún otra mucosa.

Con respecto al tratamiento se investigó el uso esteroides como prednisona, o cualquier otra sal utilizada como equivalente dividiéndose en los que tenían dosis menores y los que tenían mayores de 20mg al día, los que utilizaban pulsos de metilprednisolona, así como pacientes que recibieron otro tipo de drogas como azatioprina, cloroquina, hidroxiquina, metotrexate, ciclofosfamida (en pulsos u oral), antiagregantes plaquetarios (aspirina o dipiridamol), anticoagulantes (heparina, warfarina o acenocumarina). Antiinflamatorios no esteroideos, y otro tipo de terapias como diálisis peritoneal, hemodiálisis, plasmaféresis, gammaglobulina intravenosa, y/o trasplante renal.

Infección severa se consideró a toda aquel proceso infeccioso localizado o sistémico, que requiriera hospitalización para su manejo.

Recaída se definió, como la presencia de signos de actividad de la enfermedad, después de que este ya había sido controlado.

Sobrevida fue definida como el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de LES, y la muerte del paciente.

Duración de la enfermedad se consideró desde el momento que cumplió los 4 criterios, hasta el momento de la defunción.

g) Estudios de laboratorio

Los anticuerpos antinucleares fueron determinados por técnica de inmunofluorescencia indirecta. Los anticuerpos Anti-dsDNA se determinaron por micro-ELISA de alta sensibilidad. Los niveles de complemento C3 y C4 se determinaron por técnica de nefelometría. Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) de isotipos IgG e IgM fueron medidos por ELISA y la precipitación de anticuerpos extraíbles del núcleo (ENAS) que incluye Ro(SS-A), La(SS-B), U1-snRNP, y Sm, fueron detectados por micro-ELISA de alta sensibilidad.

TESIS CON
FALLA EN EL EXAMEN

h) Descripción general del estudio

Se realizó un estudio, retrospectivo y transversal de los reportes de casos de pacientes menores de 18 años, que fallecieron entre enero de 1990 y enero de 2003.

Para el estudio, la recolección de datos se llevó a cabo con una hoja de registro y la cual fue llenada por un solo médico recolector, donde se recolectaron datos como, nombre, número de registro del hospital, edad al diagnóstico, sexo, nivel socioeconómico, antecedentes de enfermedad reumática, meses desde el primer síntoma al diagnóstico, tiempo de seguimiento, fecha del diagnóstico, fecha de egreso, manifestaciones encontradas del LES, las cuales se dividieron por tiempo de presentación, al inicio, a los 6 meses, a la recaída y al momento de la defunción, cuando así lo permitía la evolución del paciente.

Se revisó además los medicamentos utilizados para el tratamiento durante toda la evolución de enfermedad, así como la presencia y el número total de infecciones presentadas, graves y no graves, dividiéndose por órgano afectado, germen aislado, etc.

Se buscó, la presencia de complicaciones por la enfermedad o secundarias a tratamiento como lo son: hipertensión arterial, osteoporosis, citopenias inducidas por drogas, cataratas, diabetes o intolerancia a la glucosa, insuficiencia renal crónica terminal, pancreatitis, enfermedad ácido péptica, síndrome de depresión, etc.

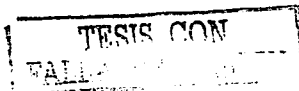
Se buscó también el número de recaídas del LES, el tiempo transcurrido a la recaída, el apego al tratamiento, las causas de defunción y la actividad de la enfermedad.

i) Análisis estadístico

Se realizaron frecuencias simples y proporciones de las variables analizadas, utilizando el paquete estadístico SPSS versión 11.0.

j) Factibilidad y aspectos éticos

Este estudio por su tipo, no implica aspectos éticos, ya que solo se revisaron los registros de expedientes de los pacientes fallecidos por LES. Es factible, ya que no requiere de recursos materiales sofisticados para su realización.



V. RESULTADOS

Se buscaron todos los pacientes que tenían diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en el archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se encontraron un total de 330 pacientes con dicho diagnóstico, de los cuales se tenían registrados 30 pacientes como defunciones dentro del periodo de enero de 1990 a julio de 2003, se excluyeron 3 pacientes debido a que sus expedientes estaban extraviados. De los expedientes encontrados se encontraron las siguientes variables:

Variables demográficas

La edad media de presentación de la enfermedad fue de 11.11 años (rango de 4 a 17 años). (Cuadro 1 y Gráfica 1)

En la distribución por sexo se encontraron 23 mujeres (85.2%) y 14 hombres (14.8%). (Rango 5.7 a 1). (Cuadro 2)

Con respecto al lugar de origen de los pacientes, se encontró que 10 pertenecían a la Cd. de México D.F (37%), 9 al Estado de México (33.3%), 11 al de Hidalgo (11.1%), 2 provenían de Michoacán (7.4%), 1 paciente de Veracruz (3.7%), 1 de Guanajuato (3.7%) y 1 de Guerrero (3.7%). (Cuadro 3)

De acuerdo al nivel socioeconómico encontramos que 2 pacientes (7.4%) pertenecían al nivel medio, 8 pacientes (29.6%) al nivel medio-bajo y 17 pacientes (63.0%) al nivel bajo. En este estudio no encontramos ningún paciente en el nivel socioeconómico medio-alto, ni alto. (Cuadro 4)

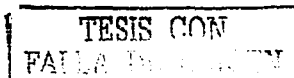
Tiempo de evolución

El tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico de LES, transcurrió con una media de 5.38 meses (rango de 0.5 a 27 meses).

El tiempo de seguimiento de los pacientes tuvo una media de 16.24 meses (rango de 1 a 109 meses).

Manifestaciones mucocutáneas (Cuadro 5)

Eritema malar se presentó en 19 pacientes (70.4%), 13 solo al inicio de la enfermedad desapareciendo posteriormente (48.1%), 3 lo presentaron en forma persistente (11.1%),



2 en forma intermitente: al inicio y al fallecimiento (7.4%), y 1 intermitente al inicio, a la recaída y al fallecimiento (3.7%).

Eritema discoide solo se presentó en 1 paciente (3.7%), el cual fue intermitente reactivándose al inicio, a la recaída y al fallecimiento.

Fotosensibilidad se presentó en 6 pacientes (22.2%), de los cuales: 4 pacientes lo presentaron solo al inicio de la enfermedad (14.8%), 1 en forma persistente (3.7%) y 1 intermitente al inicio, recaída y fallecimiento (3.7%).

Úlceras orales se presentó en 8 pacientes (29.6%), de estos, 7 pacientes ya lo tenían desde el inicio de la enfermedad (25.9%), el otro paciente las presentó intermitente al inicio y a la recaída (3.7%).

Manifestaciones en serosas

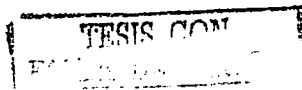
Artritis se presentó en un total de 15 pacientes (55.6%), en 12 de estos solo se presentó al inicio (44.4%), desapareciendo posteriormente, en 1 paciente solo a los 3 y 6 meses (3.7%), 1 paciente lo presentó persistentemente (3.7%), y 1 último paciente intermitente al inicio y a la recaída (3.7%).

Pleuritis se presentó en 17 pacientes (63%), en 9 de estos se manifestó solo al inicio y desapareció (33.3%), en 5 se presentó solo al fallecimiento (18.5%), en 1 fue intermitente al inicio y la recaída (3.7%), en otro al inicio y al fallecimiento (3.7%) y en un último, a la recaída y al fallecimiento (3.7%).

Pericarditis se presentó en 5 pacientes (18.5%), en 2 de estos fue solo al inicio de la enfermedad (7.4%), en 1 se presentó solo al fallecimiento (3.7%), en 1 fue intermitente al inicio y al fallecimiento (3.7%), y en otro a la recaída y al fallecimiento (3.7%).

Manifestaciones renales

Las manifestaciones renales ocurrieron en 23 pacientes (85.2%), de los cuales un total de 20 debutaron con ellas (74%), 13 de ellos las manifestaron solo al inicio, desapareciendo con la evolución (48.1%), en 2 pacientes permanecieron persistentemente (7.4%), en 2 se presentaron solo al inicio a los 3 y 6 meses (7.4%), en 2 se presentaron intermitentemente tanto al inicio, recaída y al fallecimiento (7.4%), y en 1 intermitente al inicio y al fallecimiento (3.7%). (Cuadro 6, Gráfica 2)



Los tipos de lesión renal, clasificadas por los criterios de la OMS fueron: en 7 pacientes de clase IV (25.9%), en 4 de clase IIb (14.8%), en 3 de clase III (11.1%), y 9 no se lograron clasificar (33.3%). Solo 4 pacientes (14.8%) no manifestaron alteraciones renales en ningún momento del seguimiento.

Manifestaciones Neurológicas

Crisis convulsivas se presentaron en 6 pacientes (22.2%), en 3 de estos solo se manifestaron al inicio (11.1%), en 1 solo a la recaída (3.7%), en 1 a la recaída y al fallecimiento, y en 1 (3.7%) al inicio, recaída y fallecimiento. Las alteraciones neuropsiquiátricas (como alucinaciones visuales, auditivas, ideas de muerte etc.), se presentaron en 5 pacientes (18.5%).

Manifestaciones hematológicas

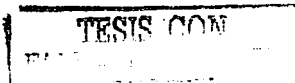
La anemia hemolítica se presentó en un total de 24 pacientes (88.9%), 22 pacientes debutaron con ella (81.4%), de los cuales en 15 pacientes (55.6%) solo se presentó al inicio y desapareció, en 2 pacientes (7.4%) fue persistente, en 1 paciente solo se presentó al fallecimiento (3.7%), en 3 pacientes se presentó intermitente al inicio y al fallecimiento (11.1%), en un paciente al inicio, recaída y fallecimiento (3.7%), en 1 paciente a la recaída y fallecimiento (3.7%), y en 1 último paciente al inicio y a los 6 meses (3.7%).

Leuco-linfopenia se presentó en 21 pacientes (77.7%), 15 pacientes solo la manifestaron de manera inicial y mejoraron (55.6%), en 2 pacientes se mantuvo siempre persistente (7.4%), en 1 paciente solo estuvo presente al fallecimiento (3.7%), en 2 pacientes fue intermitente al inicio y fallecimiento (7.4%), y en 1 paciente al inicio y 6 meses (3.7%).

Trombocitopenia grave (menor de 50 000 plaquetas), se encontró en 8 pacientes (29.6%), en 5 de estos solo se manifestó al inicio (18.5%), en 1 paciente solo al momento del fallecimiento (3.7%), en 1 fue intermitente al inicio y a la recaída (3.7%), y en un paciente al inicio y fallecimiento (3.7%).

Manifestaciones inmunológicas

El anticuerpo anti-DNA se encontró positivo en 19 pacientes (70.3%), en 13 pacientes solo se presentó al inicio (48.1%), en 2 pacientes estuvo positivo persistentemente



(7.4%), 2 pacientes lo positivizaron intermitentemente al inicio y a la recaída (7.4%), y otros 2 pacientes al inicio y al fallecimiento (7.4%).

Anticardiolipinas y/o prueba VDRL se encontraron positivas en 21 pacientes (77.8%), en 6 pacientes se presentó solo al inicio (22.2%), 1 paciente solo lo presentó al fallecimiento (3.7%), y 1 paciente fue intermitente tanto al inicio como al fallecimiento (3.7%).

Complemento C3 y C4 se encontraron consumidos en 24 pacientes (88.9%). 12 pacientes solo al inicio de la enfermedad (44.4%) recuperándose posteriormente, 2 pacientes lo consumieron persistentemente (7.4%), en 1 paciente solo estuvo bajo en el momento de la recaída (3.7%), en 1 paciente se consumió solo al fallecimiento (3.7%), en 1 paciente el complemento bajó intermitentemente al inicio y la recaída (3.7%), y en 2 pacientes al inicio y fallecimiento (7.4%). Otro último paciente lo consumió intermitentemente al inicio, a la recaída y al fallecimiento (3.7%).

Anticuerpos antinucleares (ANA) se encontraron positivos en todos los pacientes en algún momento de la enfermedad (100%)

Síntomas generales inespecíficos

Pérdida de peso se presentó en 5 pacientes (18.5%), fiebre en 16 (59.2%), astenia, adinamia e hiporexia en 15 pacientes (55.5%).

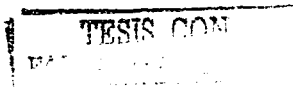
Púrpura vascular se presentó en 10 pacientes (37%), livedo reticularis en 4 (14.8%), fenómeno de Raynaud en 2 pacientes (7.4%), y tromboembolismo en 2 pacientes (7.4%).

Adenomegalias se encontraron en 5 pacientes (18.5%), hepatomegalia en 6 (22.2%), alopecia en 10 pacientes (37%), y exantema maculo-papular en 2 (7.4%). Síndrome hemorragiparo lo presentaron 9 pacientes (33.4%).

Tratamiento (Cuadro 7)

Con respecto al tratamiento al momento del fallecimiento, 26 pacientes tuvieron prednisona oral (96.3%), de esos pacientes, solo 2 tenían menos de 20mg al día (7.4%), y 24 pacientes más de 20mg (88.9%). Un paciente no recibió prednisona.

Pulsos de metilprednisolona se indicaron en 11 pacientes (40.7%) y de ciclofosfamida en 13 pacientes (48.1%)



Cloroquina o hidroxicloroquina se indicó en 3 pacientes (11.1%). Otros medicamentos como ácido acetil salicílico se usaron en 3 pacientes (11.1%), anticoagulantes también en 3 (11.1%), y antiinflamatorios no esteroideos en 2 (7.4%).

Se utilizó diálisis peritoneal en 8 pacientes 29.6%, y hemodiálisis en 1 solo paciente (3.7%). Trasplante renal no se utilizó en ninguno de ellos.

Plasmaféresis se usó en 1 paciente, y gammaglobulina en otro (3.7% cada uno).

Problemas médicos asociados (Cuadro 8)

Infecciones graves se encontraron con una frecuencia de 1.15 infecciones por paciente (rango de 0 a 7).

El 33% tuvieron al menos 1 infección grave (9 pacientes), 3.7% dos (1 paciente), 3.7% tres (1 paciente), 7.4% cinco (2 pacientes), y 3.7% siete infecciones que requirieron hospitalización (1 paciente) (Gráfica 3)

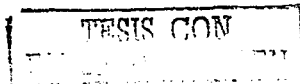
De las infecciones de importancia encontramos que 37% de los pacientes presentaron neumonías (10 pacientes), de las que en 3.7% se aisló *Staphylococcus aureus*, en 3.7% *Klebsiella pneumoniae*, y en otro 3.7% *Cándida*. En el 25.9% no se aisló ningún germen. Infecciones de vías urinarias se presentaron en 44.4% de los pacientes (12 pacientes), aislándose a *Candida albicans* como germen causal en 22.2%, *Klebsiella pneumoniae* en 3.7%, y *Escherichia coli* en 3.7%. En el 14.4% no se aisló el germen.

Sepsis se presentó en 7.4% (dos pacientes), aislándose a *Staphylococcus aureus* en 3.7%, y a *Escherichia coli* en el otro 3.7% restante.

Peritonitis se presentó en 4 pacientes (14.8%), aislándose a *Streptococcus pneumoniae* en 2 pacientes (7.4%) y a *Enterococcus sp* en 1 paciente (3.7%).

Como consecuencia de la enfermedad y/o por el tratamiento se encontró hipertensión arterial en 18 pacientes (77.7%), relacionándose al uso de esteroides en 10 pacientes (37%) y no relacionándose estos en 8 pacientes (29.6%).

Insuficiencia renal crónica terminal se encontró en 6 pacientes (22.2%), diabetes o intolerancia a la glucosa en 2 pacientes (7.4%), catarata en 1 paciente (3.7%), síndrome depresivo en 3 pacientes (11.1%), y pancreatitis en 4 pacientes (14.8%).



Se presentó al menos una recaída en 7 pacientes (25.9%), donde 1 paciente llegó a tener 7 recaídas, 2 pacientes hasta 5, un solo paciente 4 recaídas, otro 3, y los 2 últimos 1 recaída.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la recaída tuvo una media de 13.14 meses (rango de 4 a 23 meses, desviación estándar de 7.946)

Mortalidad

Las causas de muerte se dividieron en dos: las provocadas por infecciones, con un total de 16 pacientes (59.3%), y las causadas por actividad del LES, con un total de 11 pacientes (40.7%). (Cuadro 9, Gráfica 4)

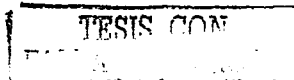
Dentro de las muertes causadas por infección, el proceso infeccioso se localizó en pulmón en 2 pacientes (7.4%), a nivel cardíaco en 3 pacientes (11.1%), y a nivel sistémico en 11 pacientes (40.7%).

Los gérmenes aislados como causa de muerte fueron: *Staphylococcus aureus* en 2 pacientes (7.4%), cocos gram positivos en 2 pacientes (7.4%), y *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, Nocardia, *Candida albicans*, Mucormicosis y *Mycobacterium tuberculosis* en 1 paciente para cada uno (3.7% en cada caso). (Cuadro 10, Gráfica 5)

Dentro de las causas directas de la muerte en los pacientes fallecidos por LES, se encontró hemorragia pulmonar en 5 pacientes (18.5%), insuficiencia renal en 1 paciente (3.7%), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en 3 pacientes (11.1%), y afección neurológica severa en 2 pacientes (7.4%).

Se determinó como causa de muerte en la autopsia al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos catastrófico (SAAF) en 1 paciente (3.7%).

El índice de actividad de la enfermedad para lupus eritematoso sistémico (SLEDAI) tuvo una media de 24.52 puntos al inicio de la enfermedad (rango de 11 a 39 desviación estándar de 6.513), de 6.7 puntos a los 6 meses del diagnóstico (rango de 0 a 19 puntos, desviación estándar de 5.87), de 14.7 puntos al momento de la recaída (rango de 6 a 26 puntos, desviación estándar de 7.847), y de 21.04 puntos al fallecimiento (rango de 4 a 39 puntos, desviación estándar de 8.864).



Al comparar el índice de actividad o SLEDAI, con las causas de la muerte, se encontró que de los 11 pacientes que fallecieron por causa del LES todos tenían un SLEDAI mayor de 2 al momento del fallecimiento (rango menor de 19 puntos, y mayor de 28). Sin embargo, 13 de los pacientes que fallecieron por infecciones tenían también datos de actividad (SLEDAI mayor de 2, rango de 4 a 39 puntos), aunque la causa directa de la muerte no fue el LES.

Al comparar las causas de muerte que ocurrieron en el periodo comprendido entre 1990 a 1995, con las que ocurrieron de 1996 al 2003, se encontró, que en el periodo inicial de 1990-95 hubo un total de 9 defunciones, de las cuales 5 fueron causadas por infecciones (55.5%), y 4 secundarias al LES (44.4%). En el segundo periodo de 1996-2003, hubo un total de 18 defunciones, de las cuales 11 ocurrieron por infecciones (61%), y solo 7 ocurrieron por el LES (38.8%).

Al comparar el total de los pacientes con diagnóstico de LES registrados en el hospital, se encontró una mortalidad de 9.1% para la enfermedad, lo que indica un índice de sobrevida del 90.9% a 13 años de seguimiento.

TESIS CON

VI. CONCLUSIONES

En este estudio se describen la frecuencia, y las características clínicas de los pacientes fallecidos por LES en un período de seguimiento de 13 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, así como otros problemas médicos asociados a la mortalidad, rangos y causas de muerte de la enfermedad.

En diversas publicaciones se definen la edad de presentación de la enfermedad, y la relación por género femenino: masculino (1 y 4). En nuestro estudio, no hay una diferencia importante con lo ya reportado, teniendo resultados similares con una media de edad de presentación de la enfermedad de 11.11 años, y una relación mujer: hombre de 5.7 a 1.

En nuestro estudio solo se incluyeron pacientes hispanos, todos de características mestiza, pero se incluyó a un grupo con variables demográficas importantes, donde 19 provenían de la Cd. de México y la zona urbana periférica a esta (70.3%), pero el resto provenían de otros lugares con características de tipo más rural (29.6%).

Aún así, el nivel socioeconómico no varió, encontrando en nuestro estudio un predominio por un nivel socioeconómico bajo y medio-bajo (92.6%), el cual en diversos estudios ya se ha determinado como probable factor de mal pronóstico para morbi-mortalidad (20 y 21).

No encontramos alguna asociación entre el antecedente de enfermedad reumática, solo una paciente con un hermano con la misma enfermedad.

El tiempo de evolución desde el primer síntoma al diagnóstico definitivo de LES, tuvo mucha variabilidad, con un rango de 0.5 a 27 meses, pero esto no se correlacionó con la evolución a la muerte por LES.

Así mismo el tiempo de seguimiento de la enfermedad también tuvo mucha variabilidad, pero tampoco se pudo correlacionar con la muerte por LES.

La forma de presentación de la enfermedad varió en forma muy importante con la evolución del padecimiento, encontrando pacientes que solo presentaban alguno de los signos o síntomas de LES en algún momento dado, otros en el que dicho síntoma era intermitente, y otros en el que el mismo síntoma era persistente. Pero en general, llama

La atención la frecuencia de presentación de nefropatía, que resultó ser tan alta como el 85.2%, y la cual se considera como un factor de mal pronóstico para LES, sobre todo la de clase IV. En nuestro estudio el predominio de la nefropatía clase IV fue solo de 25.9%, difiriendo bastante con lo reportado en estudios más grandes, además encontrando en este estudio una importante frecuencia de nefropatía clase IIb (14.8%) y de la III (11.1%), pero no hubo tampoco una correlación directa con la causa de la muerte por LES. Sin embargo, aquí puede existir un sesgo en las frecuencias, debido a que 33.3% de los pacientes que fallecieron tenían datos de nefropatía pero no se logró clasificar por diversas razones no especificadas.

Llama también la atención la elevada frecuencia de complemento consumido (88.9%), lo que se correlaciona con la elevada frecuencia de nefropatía en nuestro grupo de pacientes, coincidiendo con lo ya escrito por otros autores.

Ninguna de las variables, ni el complemento consumido, ni el tratamiento utilizado para la enfermedad, ni los problemas asociados al LES y/o su tratamiento, ni el número de recaídas, se correlacionaron con la muerte por LES.

La gran mayoría de los pacientes tenían esteroides a dosis mayores de 20mg al día, excepto un paciente en el que no se administró ningún medicamento por que el niño estaba en la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP), en donde decidieron no usar ningún tipo de inmunosupresor por el estado séptico del paciente, pero al final de cuentas falleció.

Solo un paciente recibió tratamiento con metotrexate, pero este paciente inicialmente se había diagnosticado como artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, pero al completar criterios para LES y ver que no mejoraba se le cambió por azatioprina.

Las causas de muerte se dividieron en dos grupos, infecciosas y por LES, ya que en nuestro estudio no tuvimos defunciones por otras causas como las reportadas por otros autores (malignidades, obstétricas, suicidas etc).

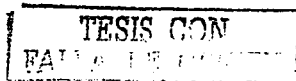
Los gérmenes implicados en el fallecimiento de nuestros pacientes, fueron tanto gérmenes de la comunidad como estafilococo y neumococo, como a un gran número de gérmenes oportunistas de pacientes inmunodeprimidos como enterobacterias (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), Enterococos, Nocardia, y hongos (Candida,

Mucormicosis) y en un paciente se asoció M. tuberculosis. Otros estudios reportan un grupo parecido de gérmenes asociados a infecciones fatales en adultos con LES (31)

Las muertes por infecciones ocurrieron en 16 pacientes (59.3%), las causadas por actividad del LES en 11 (40.7%). Llamando la atención como con el transcurso de los años, las muertes por infecciones son más frecuentes, disminuyendo las causadas por actividad de la enfermedad, esto debido al advenimiento de nuevas terapias inmunosupresoras para en LES, en un paciente que de por sí ya es inmunocomprometido (14). Esta mejoría en la sobrevida por LES coincide con lo reportado (24).

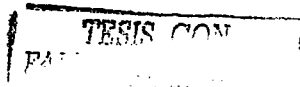
En nuestro estudio el porcentaje de fallecimientos por LES y el porcentaje de fallecimientos por infecciones como se menciona, es muy similar a lo reportado en otros hospitales por otros autores, siguiendo la misma tendencia también de mortalidad y de sobrevida, mientras que Hagelberg S. y cols reportaron una sobrevida de niños con LES en Toronto Canadá de 94, 91 y 88% a 5, 10 y 15 años respectivamente (27), en el presente estudio, nosotros estamos reportando una sobrevida de 90.9% a 13 años, lo que nos habla del buen control de la enfermedad en nuestros niños, a pesar de todos los factores adversos que reinan en los países en desarrollo como el nuestro.

Nos llama la atención también la importante elevación del índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI), tanto de los pacientes fallecidos por LES, como de los pacientes fallecidos por causas infecciosas, lo que debe hacernos pensar que un paciente lúpico con una infección grave, no solo requiere de una buena elección del tratamiento antibiótico, si no también de una adecuada terapia inmunosupresora.

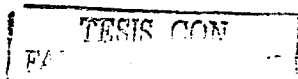


VII. BIBLIOGRAFÍA.

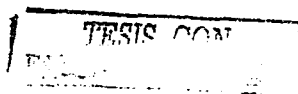
1. Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders Company; 2001: 396-449.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mc Shane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-77.
3. Hochberg MD. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725-34.
4. Gloor JM. Lupus nephritis in children (review). *Lupus* 1998; 7: 639-643.
5. Slingsby JH, Norsworthy P, Pearce G, Vaishnav A.K, Issler H, Morley B.J, Walport M.J. Homozygous hereditary C1q deficiency and systemic lupus erythematosus. A new family and the molecular basis of C1q deficiency in three families. *Arthritis Rheum* 1996, 39: 663-670.
6. Traustadottir K.H, Sigfusson A, Steinsson K, Erlendsson K. C4A deficiency and elevated level of immune complexes: the mechanism behind increased susceptibility to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2359-66.
7. Cooper G.S, Dooley M.A, Treadwell E.L, St. Clair E.W, Parks C. G, Gilkeson G.S. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus (review). *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1714.1724.
8. Shahid I, Mandel RS, Robert AG, Gail DC. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr* 1999; 135: 500-5.
9. Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, Silverman ED. Sensitivity of the Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles Lupus Assessment Group Index and Systemic Lupus Activity measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1354-1360.
10. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Bombardier S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-369.
11. Gladman D, Urowitz M, Goldsmith C et al. The reliability of the Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 809-813.
12. Brunner H.I, Silverman E.D, To T, Bombardier C, Feldman B.M. Risk factors for damage in Childhood-onset systemic Lupus Erythematosus. Cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 436-444.



13. Bongu A, Chang E, Ramsey-Goldman R, Can morbidity and mortality of SLE be improved?. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2002; 16: 313-332.
14. Fessler B.J. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2002; 16: 281-291.
15. Uramoto K.M, Mitchel C.J.Jr, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon W.M, Gabriel S.E. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 46-50.
16. Ward M.M, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term followup of an inception cohort. *Arthritis Reum* 1996; 38: 1492-99.
17. Ward M.M. Hospital experience and mortality in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 891-898.
18. Ward M.M. Hospital experience and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: which patients benefit most from treatment at highly experienced hospitals?. *J Rheumatol* 2002; 29: 1198-206.
19. Peschken C.A, Esdaile J.M. Systemic lupus erythematosus in North American Indians: A population based Study. *J Rheumatol* 2000; 27: 1884-91.
20. Walsh S.J, DeChello L.M. Geographical variatio in mortality from systemic lupus erythematosus in the United States. *Lupus* 2001; 10: 637-646.
21. Alarcón G.S, McGwin G.Jr, Bastian H.M, Roseman J, Lisse J, Fessler B.J, Friedman A.W, Reveille J.D, LUMINA study group. Systemic lupus erythematosus in the three ethnic groups. VIII. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. *Arthritis Care Res* 2001; 45: 191-202.
22. Lehman T.J.A, McCurdy D.K, Bernstein B.H, King K.K, Hanson V. Systemic Lupus Erytematosus in the first decade of life. *Pediatrics* 1989; 83: 235-239.
23. Urowitz MB y Gladman DD. Envolving spectrum of mortality and morbidity in SLE. *Lupus* 1998; 8: 253-255.
24. Trager J, Ward M.M. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 345-351.
25. McCurdy D.K, Lehman T.J.A, Bernstein B, Hanson V, King K.K, Nadorra R, Landing B.H. Lupus nephritis: Prognostic factors in children. *Pediatrics* 1992; 89: 240-246.
26. Yang L.Y, Chen W.P, Lin C.Y. Lupus nephritis in children- A review of 167 patients. *Pediatrics* 1994; 94: 335-340.
27. Hageberg S.H, Lee Y, Bargman J, Mah G, Schneider R, Laskin C, Eddy A, Gladman D, Urowitz M, Hebert D, Silverman E. Longterm followup of childhood lupus nephritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2635-42.
28. Holers V.M, Complement deficiency states, disease susceptibility, and infection risk in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2023-2025.
29. Scerpella E.G. Functional asplenia and pneumococcal sepsis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1994-5.
30. Yee A.M.F. FeYRIA polymorphism as a risk factor for invasive pneumococcal infections in systemic lupus erytematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1180-82.



31. Hellman D.B, Petri M, Whiting-O'kneefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: The role of opportunistic organisms. *Medicine* 1987; 66: 341-348.



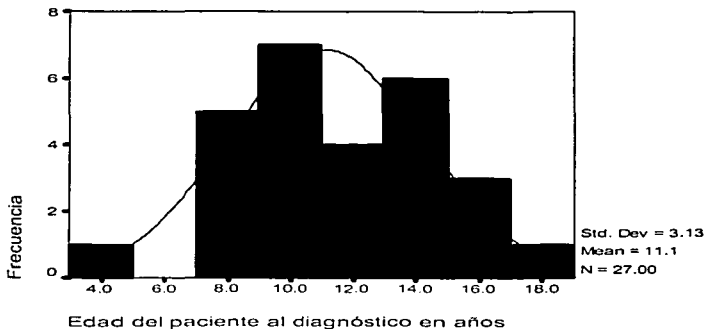
VIII. ANEXOS

Cuadro 1. Edad de pacientes fallecidos por LES

			estadística	Error estándar
Edad del paciente al diagnóstico (años)	Media		11.11	.602
	95% Intervalo de confianza para la Media	Limite inferior	9.87	
		Limite superior	12.35	
	5% Media Trimmed		11.15	
	Mediana		11.00	
	Varianza		9.795	
	Desviación estándar		3.130	
	Mínima		4	
	Máxima		17	
	Rango		13	
	Rango intercuartila		5.00	
	Asimetría		-.111	.448
	Curtosis		-.381	.872

Gráfica 1.

Histograma



Cuadro 2. Sexo del paciente

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Validez	femenino	23	85.2	85.2	85.2
	masculino	4	14.8	14.8	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

Cuadro 3. Lugar de origen

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Validez	D.F.	10	37.0	37.0	37.0	
	Edo de México	9	33.3	33.3	70.4	
	Hidalgo	3	11.1	11.1	81.5	
	Michoacán	2	7.4	7.4	88.9	
	Veracruz	1	3.7	3.7	92.6	
	Guanajuato	1	3.7	3.7	96.3	
	Guerrero	1	3.7	3.7	100.0	
		Total	27	100.0	100.0	

Cuadro 4. Nivel socioeconómico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Validez	medio	2	7.4	7.4	7.4
	Medio bajo	8	29.6	29.6	37.0
	Bajo	17	63.0	63.0	100.0
		Total	27	100.0	100.0

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

Cuadro 5. Manifestaciones clínicas del LES

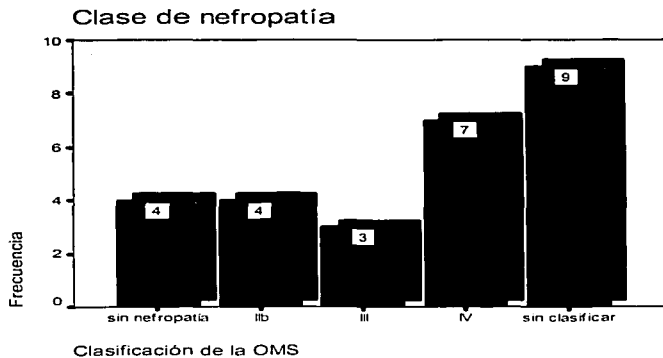
		Número	Porcentaje%
Eritema malar		19	70.3
eritema discoide		1	3.7
Fotosensibilidad		6	22.2
Úlceras orales		8	29.6
Artritis		15	55.6
Afección pulm	Pleuritis	17	63
	Neumonitis	0	0
	Hemorragia pulmonar	1	3.7
	HT pulmonar	0	0
Afecc. Cardíaca	Pericarditis	5	18.5
	Miocarditis	0	0
Afecc. Renal	Sin clasificar	9	33.3
	II	4	14.8
	III	3	11.1
	IV	7	25.9
	V	0	0
	VI	0	0
Alt. neurológicas	Convulsiones	6	22.2
	Neuropatías	5	18.5
Alt. Hematológica	Anemia	24	88.9
	Leuco-Infopenia	21	77.8
	Trombocitopenia 50-100mil	8	29.6
	Trombocitopenia <50mil	8	29.6
Inmunológicos	Anti-DNA (+)	19	70.3
	aCL / VDRL	8	29.6
	C3 y C4 bajos	20	74
ANA	Positivo (+)	27	100
Otros	Pérdida de peso	5	18.5
	Fiebre	16	59.2
	Hiporexia, astenia, adinamia	15	55.6
	Vasculitis	10	37
	Adenomegalias	5	18.5
	Hepatomegalia	6	22.5
OTROS	Alopecia	10	37
	Síndrome hemorrágico	9	33.3

TESIS CON
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Cuadro 6. Clase de nefropatía

Validez		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	sin nefropatía	4	14.8	14.8	14.8
	IIb	4	14.8	14.8	29.6
	III	3	11.1	11.1	40.7
	IV	7	25.9	25.9	66.7
	sin clasificar	9	33.3	33.3	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

Gráfica 2.



TESIS COM
FALLA

Cuadro 7. Tratamiento de pacientes con LES.

TRATAMIENTO	NÚMERO	PORCENTAJE %
Prednisona (mas 20mg/d)	24	88.9
(menos 20mg/d)	2	7.4
MPS en pulsos	11	40.7
CFM en pulsos	11	40.7
Cloroquina o Hidroxi	3	11.1
Azatioprina	7	25.9
Metotrexate	1	3.7
Acido acetil salicilico	3	11.1
Anticoagulantes	3	11.1
Antiinflamatorios no esteroideos	2	7.4
Diálisis	8	29.6
Hemodiálisis	1	3.7
Plasmaféresis	1	3.7
Gammaglobulina	1	3.7

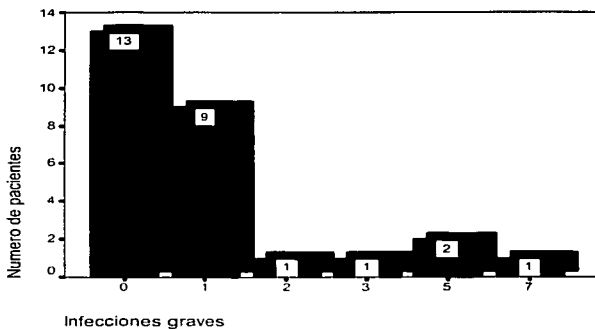
Cuadro 8. Problemas asociados en pacientes con LES.

PROBLEMA	NÚMERO	PORCENTAJE %
Infecciones graves		
Neumonías	10	37
Infección urinaria	12	44.4
Sepsis	2	7.4
Peritonitis	4	14.8
Hipertensión arterial	18	77.8
Insuficiencia Renal Crónica	6	22
Diabetes o intolerancia	2	7.4
Catarata	1	3.7
Depresión	3	11.1
Pancreatitis	4	14.8

TESIS COM
FALLA DE ... EN

Gráfica 3.

NÚMERO DE INFECCIONES GRAVES



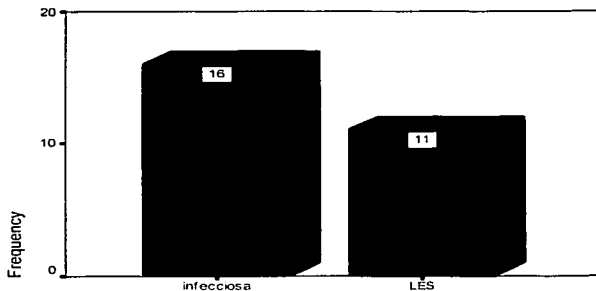
Cuadro 9. Fallecimiento por LES

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Validez	INFECCIOSA	16	59.3	59.3	59.3
	LES	11	40.7	40.7	100.0
	Total	27	100.0	100.0	

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

Gráfica 4.

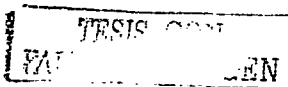
Fallecimiento por LES



Fallecimiento por LES

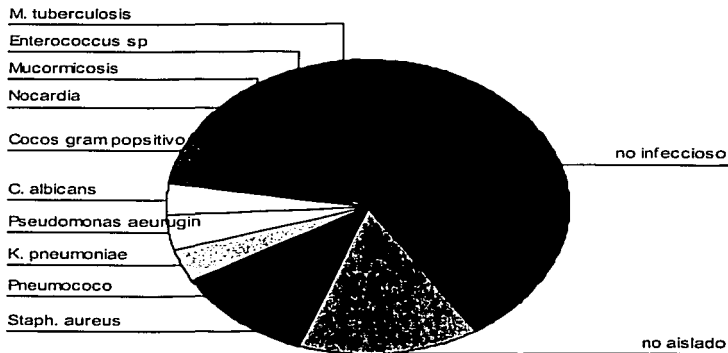
Cuadro 10. Gérmenes asociados a mortalidad en LES

Germen	Frecuencia	%	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No infeccioso	11	40.7	40.7	40.7
No aislado	4	14.8	14.8	55.6
Staph. aureus	2	7.4	7.4	63.0
Pneumococo	1	3.7	3.7	66.7
K. pneumoniae	1	3.7	3.7	70.4
Pseudomonas aeruginosa	1	3.7	3.7	74.1
C. albicans	1	3.7	3.7	77.8
Cocos gram positivos	2	7.4	7.4	85.2
Nocardia	1	3.7	3.7	88.9
Mucormicosis	1	3.7	3.7	92.6
Enterococcus sp	1	3.7	3.7	96.3
M. tuberculosis	1	3.7	3.7	100.0
Total	27	100.0	100.0	



Gráfica 5.

Gérmes causal del fallecimiento



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN