



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FACTORES DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES  
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ATENDIDOS EN  
EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ  
2008-2013

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. JAVIER EMILIO TOMALÁ HAZ



DIRECTORA DE TESIS: DRA. ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ



ASESOR DE TESIS: DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES

FEBRERO 2015



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).

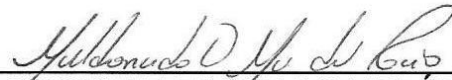
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AGRADECIMIENTO

---

**DRA. REBECA GOMEZ CHICO VELASCO**

**Directora De Enseñanza y Desarrollo Academico**



---

**DRA. ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ**

**Jefe de Servicio de Reumatología Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez  
Profesor titular del Curso Universitario de Reumatología Pediátrica**



---

**DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES**

**Médico Adscrito al Servicio de Reumatología Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez**

## **AGRADECIMIENTOS**

Doy gracias a Dios por su amor, protección, enseñanza y guía.

Doy gracias a mis Titos por su amor incondicional y apoyo ya que gracias a ellos soy el ser humano que soy y he podido llegar hasta esta instancia de mi vida los amo.

Doy gracias a mi hermana la negra Vanessa, a mis hermanos Hugo, Fabián y Fabricio por su amor y apoyo. También doy gracias a mis angelitos Mery joselyn, Kristel, Melany, Fabricio Andrés y Víctor Hugo por que son y serán mi motor en la vida. Al resto de mi familia Ronald, Karina, Julia y a mis tías Panchita, Chava, Norma por su incondicional cariño.

Doy gracias a la Junta de Beneficencia de Guayaquil, a mí querido hospital Dr. Roberto Gilbert y a todos mis amigos y colegas por que creyeron en mí.

Doy gracias a la Jefa Dra. Rocío Maldonado por todo su apoyo y enseñanza.

Doy gracias a mi gran amigo y compañero de formula Ángel por que finalmente llegamos al final de este camino.

## INDICE

	Página
Introducción	5
Marco Teórico	7
Antecedentes	20
Planteamiento del Problema	22
Pregunta de Investigación	23
Justificación	24
Objetivos	25
Hipótesis	26
Metodología	27
Plan de Análisis Estadístico	28
Descripción de Variables	29
Resultados	30
Discusión	31
Conclusiones	32
Cronograma de Actividades	33

Bibliografía	34
Limitación del Estudio	36
Anexos	37

## INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, crónica, multisistémica, que se define por sus múltiples rasgos clínicos y por la casi invariable presencia de auto anticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo celular. El LES cuya etiología es desconocida, aunque se cree que es multifactorial, resultado de la inter acción compleja de factores genéticos, hormonales y ambientales.

La evolución de esta entidad incluye una gran diversidad de formas y cuadros clínicos, así como, diferentes respuestas al tratamiento, lo que no sólo la hace heterogénea, sino que dificulta el poder predecir el curso de la misma, de manera que el LES puede constituir un trastorno relativamente benigno, o bien seguir una evolución caracterizada por cambios deletéreos que conducen a un desenlace insatisfactorio en pocas semanas o meses (1).

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es la forma de Lupus Eritematoso más frecuente en la infancia. Entre un 10 y un 25 % de todos los casos de LES. Se inicia antes de los 16 años, con un pico entre los 10 y los 14 años. El inicio antes de los cinco años de edad es excepcional. Se observa una preferencia por el sexo femenino a partir de los 5 años de edad, con una relación F/M de 4.2-18.5 /1.

En el niño y en el adolescente son más frecuentes las formas graves de presentación con manifestaciones: nefrológicas, neurológicas, respiratorias, cardiovasculares, hematológicas; lo que conlleva la necesidad de tratamientos inmunosupresores habitualmente enérgicos y prolongados para mejorar el pronóstico. El control clínico y de laboratorio en forma periódica y una buena adherencia al tratamiento son fundamentales para lograr una evolución satisfactoria en una enfermedad con frecuentes complicaciones.

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) padecen una serie de afecciones asociadas con mayor incidencia que en la población general. Esta comorbilidad incluye: infecciones, arteriosclerosis, artropatía coronaria, osteoporosis y necrosis avascular ósea, entre las más frecuentes que se dan en la población adulta. En la población pediátrica las comorbilidades mas frecuentes son las infecciones y el grado de actividad de la enfermedad a nivel de los diferentes aparatos (renal, neurológico, hematológico). En general, estas complicaciones se relacionan, sobre todo, con el grado de actividad del

LES y con las dosis de corticoides diarias y acumuladas. Se trata de resaltar la importancia que tiene esta comorbilidad para el pronóstico de nuestros pacientes y que debe estar presente a la hora de establecer el tratamiento en cada una de sus visitas.

Las causas principales de muerte están relacionadas, principalmente, con la actividad de la enfermedad a nivel de diferentes aparatos y sistemas. La afección renal se da en el 50% de los pacientes al momento del diagnóstico y un 75% de los pacientes lo desarrollan en el transcurso de la enfermedad. Junto con las manifestaciones neurológicas el grado de afectación renal marcará el pronóstico a largo plazo de los niños con LES. El compromiso renal (glomerulonefritis lúpica) puede manifestarse con un amplio espectro clínico: síndrome nefrótico, proteinuria no nefrótica, hematuria, alteraciones en el sedimento urinario, fallo en la función renal.

La afectación neurológica se observa entre un 20 y 35% de los pacientes la cefalea es la manifestación más frecuente, habitualmente refractaria al tratamiento analgésico la que puede ser consecuencia de vasculitis o de una trombosis venosa subyacente, asociada o no a la presencia de anticuerpos antifosfolípido (10 a 30%). La afección hematológica está presente en un 75% de los pacientes manifestada por anemia hemolítica, trombocitopenia, y los trastornos de la coagulación son comunes con alto riesgo de trombosis.



## MARCO TEORICO

### ANTECEDENTES HISTORICOS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El LES es una enfermedad de etiología desconocida, inflamatoria, crónica, autoinmune, caracterizada por la presencia de auto anticuerpos dirigidos contra un amplio espectro de antígenos nuclear, e igualmente, por la presencia de complejas aberraciones del sistema inmune que involucran a varios tipos celulares, dando lugar a múltiples manifestaciones clínicas y compromiso orgánico (3, 4, 5, 6).

La historia del lupus ha sido dividida en varios periodos; el periodo clásico de la descripciones cutáneas, el periodo neoclásico en el que se reconoce la naturaleza sistémica de la enfermedad, y el periodo moderno por el hallazgo de la célula LE (7). Probablemente, ahora estemos en el periodo postmoderno, utilizando técnicas de la biología molecular y celular para desentrañar todos los eventos inmunológicos subyacentes.

Nunca se han aclarado por completo las razones para denominar a este padecimiento bajo el término de *lupus*, que deriva del latín y significa lobo. Sin embargo, en la excelente revisión sobre la historia del LES, realizada por Smith y Cyr en 1988, se sugiere que Heberno de Torres, en el año 916, fue quien empleó por primera vez el término para referirse a algún tipo de lesión dérmica, que, por otro lado, se decía semejaban a las heridas producidas por mordedura de lobo.

### EPIDEMIOLOGIA

El Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico (LESP) afecta a niños menores de 16 años con mayor frecuencia. El 15-20% de los pacientes con LESP desarrolla la enfermedad antes de los 16 años de edad, y la incidencia media anual del LESP se sitúa en el 0,3-0,9 por 100.000 habitantes, con una relación varón: mujer de 1:5. Existe un pico de presentación entre los 10 y 14 años de edad y en la mayoría de los casos la edad al diagnóstico supera los 4 años. Es más frecuente en mujeres y en la población negra, asiática y latina. La edad de inicio temprana del LESP modifica la expresión de la enfermedad, el patrón de

órganos comprometidos y los hallazgos serológicos. Son más frecuentes las presentaciones clínicas atípicas en la niñez.

## **ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad auto inmunitaria de etiología desconocida, en la que los órganos, tejidos y células se dañan por adherencia de diversos auto anticuerpos y complejos inmunitarios. La radiación ultravioleta es el factor ambiental más ligado a lupus; y provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas.

El factor genético es importante pero no suficiente para causar la enfermedad, la tasa de coincidencia en gemelos mono cigotos es de 25% aproximadamente y 2% en gemelos di cigotos, se han identificado diversos genes en familias que tienen múltiples miembros con lupus, principalmente en el locus 8. Lupus es más frecuentes (hasta 10 veces) en los familiares de los pacientes con LES que en la población general, genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) particularmente HLA-A1, B8 y DR3 se han ligado a lupus.

Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena son los anticuerpos más extensamente estudiados en lupus, los anticuerpos anti-DNA constituyen un subgrupo e anticuerpos antinucleares que pueden unirse al DNA de una cadena, al DNA de doble cadena o a ambos y suelen ser anticuerpos IgM o IgG. Las células apoptóticas fueron inicialmente vinculadas con el LES, cuando se demostró que los auto antígenos del LES se concentraban dentro y en la superficie de los gránulos de las células apoptóticas, implicando a la célula apoptótica como una fuente de antígenos. Dentro de los auto anticuerpos que se unen a las células apoptóticas se encuentran: anti cromatina y antifosfolípidos. Por otra parte, los antígenos en los cuerpos apoptóticos sufren modificaciones post traduccionales, que podrían resultar en la producción de antígenos de importancia.

El sistema inmunológico utiliza la apoptosis para eliminar los clones auto reactivos de células B y T, por lo que los defectos de este sistema contribuirían a la persistencia de

estos clones y podrían provocar enfermedades autoinmunes. El gen Scl-3 que tiene un rol en el control de la apoptosis, acelera el LES, y además activa las células dendríticas, con aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias. Existe bastante evidencia para afirmar que las células apoptóticas no son inmunológicamente neutras, sino que, dependiendo del microambiente en el que el proceso se lleve a cabo, del tipo de célula presentadora y además de la presencia o ausencia de señales de peligro, éstas son tolerogénicas, o bien, inmunogénicas.

El gen Scl-3 que tiene un rol en el control de la apoptosis, acelera el LES, y además activa las células dendríticas, con aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias. Se ha demostrado que el balance del TNF-alfa y su inhibidor soluble es alterado a favor de este último en lupus activo, esto apoya la idea de que la actividad disminuida del TNF-alfa es asociada con un incremento en la actividad lúpica. Los niveles séricos de IL-10 se encuentran elevados en pacientes con lupus y se correlacionan con actividad; Los niveles séricos de interferón alfa también se encuentran elevados en pacientes lúpicos.

En pacientes con LES se observa una cantidad aumentada de células apoptóticas. En los pacientes con LES, in vitro se observa que la capacidad de los macrófagos para fagocitar y aclarar celular apoptóticas esta disminuida. Existe una alteración en el sistema fagocítico mononuclear. Existe evidencia que la caspasa 3 tendría un rol en la generación de alteraciones de las membranas de las células apoptóticas al clivar la fosfolipasa A2, aumentando su actividad durante la apoptosis. En condiciones normales cuando una célula presentadora de antígeno encuentra a un cuerpo apoptótico cubierto por el complemento se produce una inhibición de los marcadores de maduración. Pero en presencia de células pro inflamatorias, de tejido necrótico, de gran cantidad de citocinas o incluso ausencia de citocinas auto inflamatorias, la ingestión de células apoptóticas puede desencadenar una respuesta autoinmune dando como resultado formación de auto anticuerpos que serán los responsables del estado inflamatorio sistémico en el LES.

## **MANIFESTACIONES CLINICAS**

El diagnóstico precoz y el rápido inicio del tratamiento adecuado mejoran notoriamente la evolución. Los niños y adolescentes con LES presentan frecuentemente desde el comienzo de su enfermedad síntomas sistémicos constitucionales como fiebre, caída de

cabello, fatiga, pérdida de peso y evidencia de una enfermedad inflamatoria difusa acompañada de linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. La piel, el sistema osteomuscular, el sistema nervioso central y renal son los más frecuentemente afectados.

Los signos cutáneos suelen observarse desde el comienzo, entre ellos el eritema malar es el más frecuente (50-60%), seguido por las ulceraciones cutáneo - mucosas. Otros hallazgos característicos son la foto sensibilidad, lesiones por vasculitis (púrpuras, nódulos y ulceraciones), eritema palmo - plantar, el fenómeno de Raynaud y la alopecia difusa no cicatrizal. La forma de lupus cutáneo crónico, el lupus discoide y la alopecia cicatrizal son menos frecuentes en la infancia. Las manifestaciones musculoesqueléticas están presentes en un 80% al momento del diagnóstico observándose con mayor frecuencia artralgiás, artritis no erosiva y tenosinovitis. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son rodillas (50%), falanges (35%), muñecas (30%) y tobillo (30%).

Las manifestaciones hematológicas están presentes en un 75% de los pacientes. La anemia es en normocítica y normocrómica. La prueba de coombs es positiva entre el 30 y 40% por lo que la anemia hemolítica es frecuente. La trombocitopenia se encuentra en un 15% de los pacientes al momento del diagnóstico. La leucopenia generalmente está en relación con la disminución de los linfocitos totales. El anticoagulante lúpico es positivo en el 20-30% de los pacientes con LESI, y el 54% de ellos se relaciona con procesos tromboembólicos. Los anticuerpos antifosfolípidos son positivos en el 75% de los casos.

Cerca de un 50 % de los pacientes tienen compromiso renal al momento del diagnóstico y un 75% lo desarrollan en el transcurso de la enfermedad. Esta es una de las diferencias más significativas en comparación con la población adulta. Junto con las manifestaciones neurológicas el grado de afectación renal marcará el pronóstico a largo plazo de los niños con LES. El compromiso renal (glomerulonefritis lúpica) puede manifestarse con un amplio espectro clínico: síndrome nefrótico, proteinuria no nefrótica, hematuria, alteraciones en el sedimento urinario, fallo en la función renal. Ante un niño con alteraciones en el sedimento urinario o en la función renal, es recomendable realizar una biopsia renal. La afectación renal tiene una alta morbimortalidad en el LESI. De acuerdo a los cambios histológicos tenemos 6 clases de Nefropatía lúpica:

1. Clase I: Glomérulo nefritis de cambios mesangiales mínimos

2. Clase II: Glomérulo nefritis mesangial proliferativa
3. Clase III: Glomérulo nefritis proliferativa focal
4. Clase IV: Glomérulo nefritis proliferativa difusa
5. Clase V: Glomérulo nefritis membranosa
6. Clase VI: Esclerosis avanzada

Las manifestaciones neuro-psiquiátricas se observan entre un 20 y 35% de los pacientes y se asocia a una alta morbimortalidad. La cefalea es la manifestación más frecuente, habitualmente refractaria al tratamiento analgésico. La enfermedad cerebrovascular ocurre en el 12-30% de los casos, y normalmente afecta la micro circulación. Los síntomas más frecuentes son la cefalea y las convulsiones, normalmente los marcadores inflamatorios están elevados, y hay una asociación fuerte con la presencia de anticoagulante lúpico. Las convulsiones se presentan en el 10-40% de los casos, habitualmente son generalizadas, y se encuentran alteraciones en el parénquima cerebral hasta en el 80% de los casos. La corea es el trastorno del movimiento más frecuente en el LESI-NP (5-10%), que en la mayoría de los casos se asocia a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Encontramos psicosis en el 30-50% de los pacientes pediátricos con lupus neuropsiquiátrico. La presencia de neuropatía craneal y periférica y disfunción autonómica es poco frecuente en pediatría. A continuación se resumen los síndromes clínicos referidos por el Colegio Americano de Reumatología como nomenclatura para la definición de síndrome neuropsiquiátrico en el Lupus Eritematoso Sistémico:

1. Sistema Nervioso Central
  - a. Meningitis Aséptica
  - b. Enfermedad Cerebro Vascular
  - c. Síndrome Desmielinizante
  - d. Cefalea (incluida la migraña)
  - e. Corea
  - f. Mielopatía
  - g. Trastorno Convulsivo
  - h. Estado Confusional Agudo (delirio)
  - i. Desordenes de Ansiedad
  - j. Disfunción Cognitiva
  - k. Psicosis
  - l. Trastorno del Animo

## 2. Sistema Nervioso Periférico

- a. Poliradiculopatía Desmielinizante
- b. Poliradiculopatía Desmielinizante Aguda (Guillain Barre)
- c. Desordenes Autonómicos
- d. Mono Neuropatía
- e. Miastenia Gravis
- f. Neuropatía Craneal
- g. Plexopatía

La afectación pulmonar es muy variable en niños (5-77%) (2). La gravedad varía desde formas subclínicas con afectación de las pruebas de función pulmonar, hasta formas graves, como la hemorragia pulmonar, que pueden llevar a la muerte. La manifestación más frecuente es la pleuritis asociada o no a pericarditis. Hasta el 40% de los pacientes con LESI, y sin evidencia clínica o radiológica de afectación pulmonar, presentan pruebas de función pulmonar alteradas. La afectación pulmonar puede ser primaria o secundaria a infecciones oportunistas a consecuencia de la terapia inmunosupresora.

Las manifestaciones gastrointestinales las podemos encontrar en el 20-40% de los pacientes. La enteritis del lupus se puede presentar como una enteritis isquémica aguda o como una enteropatía con pérdida proteínas. Los pacientes con vasculitis gastrointestinal presentan riesgo de perforación. La pancreatitis es una manifestación rara (menos del 5%). La esplenomegalia aparece en el 20-30% de los pacientes, y es frecuente la asplenia funcional con el consiguiente aumento del riesgo de infección. Encontramos hepatomegalia en el 40-50% de los casos, con alteración de las pruebas de función hepática en más del 25%.

Entre las manifestaciones endocrinológicas la afectación tiroidea suele manifestarse como hipotiroidismo. Los anticuerpos anti tiroideos están presentes en un 35% de los casos pero solo un 10% desarrolla enfermedad. En las niñas son frecuentes el retraso puberal y las alteraciones del ciclo menstrual.

Puede estar afectada cualquiera de las estructuras oculares. En una serie reciente se describen en el 34,6% de los pacientes. Los hallazgos más frecuentes fueron alteración del test de Shirmer y lesiones vasculares retinianas.

La enfermedad cardíaca se reconoce hoy día como una causa importante de morbilidad y mortalidad en el niño con LES. Cualquiera de las estructuras cardíacas puede estar afectada. La lesión más frecuente es la pericarditis asociada o no con derrame, que es sintomática en el 15-25% de los casos, y hasta en el 68% de los pacientes pueden presentarse hallazgos ecocardiográficos anormales. Podemos encontrar endocarditis y miocarditis, y en estudios ecocardiográficos es relativamente frecuente la endocarditis aséptica y la disfunción valvular.

## **DIAGNOSTICO**

La variabilidad de las manifestaciones clínicas en el LES puede suponer un reto diagnóstico para el pediatra. En 1982, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) creó unas guías (revisadas en 1997) para adultos que posteriormente se han validado en niños, en las que se combinan 11 criterios clínicos y de laboratorio (4). El diagnóstico de LES requiere la presencia de 4 criterios o más.

1. Eritema malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
2. Eritema discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Foto sensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis:
  - a. Pleuritis: Claro antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural, o bien
  - b. Pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.
7. Trastorno renal:
  - a. Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3+ sino se ha cuantificado, o bien

- b. Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
- 8. Trastorno neurológico:
  - a. Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico, o bien
  - b. Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.
- 9. Trastorno hematológico:
  - a. Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o bien
  - b. Leucopenia: menos de 4.000/mm<sup>3</sup> en dos o en más ocasiones
  - c. Linfopenia: menos de 1.500/mm<sup>3</sup> en dos o más ocasiones, o bien
  - d. Trombocitopenia: menos de 100.000/mm<sup>3</sup> en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
- 10. Trastorno inmunitario:
  - a. Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o bien
  - b. Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm.
  - c. Hallazgo positivo de Anticuerpos antifosfolípidos (AFL) basado en:
    - 1. Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolopina IgG o IgM.
    - 2. Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar.
    - 3. Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de *Treponema pallidum* o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).



11. Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

Cada paciente debe ser sometido luego del haberse establecido el diagnóstico a una valoración clínica y de laboratorio lo cual va a establecer el grado de actividad del LES. La evolución de la actividad del LES es crucial para decidir el tratamiento más efectivo. Existen varios índices de actividad validados, uno de ellos el SLEDAI (de sus siglas en inglés índice de actividad del lupus eritematoso sistémico) y su variante el MEX-SLEDAI adaptado para nuestra sociedad el cual comprende variantes clínicas y de laboratorio a las cuales se les otorga un valor cuya suma total se interpreta como no actividad (0-1), probable actividad (2-5) y actividad (>5).

Puntaje	Descripción
8	Trastornos Neurológicos: psicosis, alucinaciones Convulsiones.
6	Renal: cilindros hemáticos, granulosos, Hematuria, proteinuria
4	Vasculitis
3	Hemolisis o Trombocitopenia
3	Miositis
2	Artritis
2	Afección Mucocutánea
2	Serositis
1	Fiebre o Fatiga
1	Leucolinfopenia

Tabla. MEX-SLEDAI

Total puntos 32

Actividad >5

Probable Actividad 2-5

Inactivo 0-1

## **TRATAMIENTO**

El manejo terapéutico de niños con LES es aún controvertido, ya que hay muy pocos estudios controlados en estos pacientes. En muchas ocasiones son similares a los utilizados en adultos. El objetivo es mejorar el control de la enfermedad y disminuir la morbilidad en relación con los efectos tóxicos del tratamiento. Se individualizará en función de las manifestaciones clínicas y el grado de afectación de los órganos. Las manifestaciones que ponen en peligro la vida requieren tratamientos tempranos y más agresivos.

### **Medidas generales**

- Información a los padres y al paciente.
- Cremas fotoprotectoras.
- Inmunizaciones reglamentarias. No se debe administrar vacunas de virus vivos si el paciente recibe tratamiento con corticoides a dosis altas o inmunodepresores.
- Inmunización frente al virus de la gripe.
- Tratamiento temprano y adecuado de infecciones.
- Control de factores de riesgo cardiovascular.
- Tratamiento de las complicaciones, incluida la osteoporosis.

### **Tratamiento Farmacológico:**

Se fundamenta en la siguiente medicación:

1. Antiinflamatorios no esteroideos: en manifestaciones musculo esqueléticas o serositis leves.
2. Hidroxicloroquina: se han utilizado en manifestaciones leves/moderadas, como fatiga, artritis y afectación cutánea. Sin embargo, estudios recientes demuestran que podrían

tener efecto en la actividad global de la enfermedad. También mejoran la densidad mineral ósea y disminuyen los valores de lípidos en sangre, con lo cual contribuirían a disminuir el riesgo de arteriosclerosis temprana. La toxicidad retiniana, menor con la hidroxicloroquina, es uno de los efectos secundarios típicos y más graves, aunque poco frecuente si no se excede de la dosis adecuada. Los más comunes son la erupción cutánea y los síntomas gastrointestinales.

3. Corticoesteroides: a pesar de representar una de las causas más importantes de morbimortalidad en el LES, continúan siendo uno de los pilares fundamentales del tratamiento debido a su impacto drástico y rápido en la actividad de la enfermedad. Como efectos secundarios destacan la necrosis avascular, la osteoporosis, el retraso del crecimiento y la aparición temprana de arteriosclerosis. Otros efectos colaterales, como el aumento de peso, hirsutismo, facies cushingoide, aparición de estrías y acné, aunque menos graves, son peor tolerados por estos pacientes, la mayoría mujeres en la etapa de la adolescencia.

4. Inmunosupresores: en general, hay acuerdo para iniciar tratamiento con inmunodepresores de forma temprana en situaciones donde el riesgo de daño grave es claro y bien definido (glomerulonefritis proliferativa difusa comprobada mediante biopsia, afectación del sistema nervioso central (SNC), hemorragia pulmonar). No se ha consensuado la actuación en los casos en los que hay enfermedad activa, pero con afectación leve de órganos. Se acepta que se deben añadir cuando hay riesgo de toxicidad por corticoides (si no se pueden disminuir o bien no se consigue el control de los síntomas con dosis altas). Si se decide iniciarlos, tampoco está establecido qué fármaco elegir, ya que hay muy pocos estudios de calidad realizados en niños que los comparen entre sí. En los casos de afectación leve de órganos, se suele elegir un inmunodepresor diferente de la ciclofosfamida, con menos efectos secundarios y de administración oral.

a) Metotrexato: se ha sugerido que mejora la afectación cutánea y articular en adultos, aunque algunos estudios en niños muestran que esta mejoría es mínima.

b) Azatioprina: a pesar de haberse usado ampliamente en los últimos 30 años, su eficacia en niños y adolescentes es controvertida. En la práctica diaria se usa para intentar un control serológico y de la actividad rápido, para facilitar la disminución de

corticoides y para el mantenimiento después del tratamiento de inducción con ciclofosfamida.

c) Ciclofosfamida: la pauta clásica de utilización consiste en bolos mensuales durante 6 meses y, si hay buena respuesta, se continúa con dosis trimestrales durante 2 años. En los últimos estudios parece que serían suficientes ciclos más cortos para inducir la remisión. Se usa fundamentalmente en la enfermedad renal proliferativa (clases III y IV). También se utiliza en la afectación grave del SNC, aunque no hay evidencias de que sea más eficaz que el tratamiento con metilprednisolona. Su toxicidad es importante, aunque los niños y adolescentes suelen tolerarla mejor. Entre sus efectos secundarios destaca la mielodepresión, la alopecia reversible, las náuseas, los vómitos y la cistitis hemorrágica. Los pacientes que reciben ciclofosfamida y corticoides a dosis altas deben recibir trimetropím-sulfametoxazol como profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Hay riesgo de fallo ovárico prematuro, que es menor en mujeres que lo reciben antes de los 20 años (13%). En cualquier caso, se debe usar la dosis más baja efectiva y la duración más corta posible del tratamiento para disminuir la toxicidad gonadal sin comprometer su eficacia.

d) Ciclosporina: se ha utilizado excepcionalmente. Su uso está limitado por los efectos secundarios (nefrotoxicidad, hirsutismo, hipertrofia gingival, etc.).

e) Micofenolato de Mofetil: es un inmunodepresor potente con menos efectos secundarios que la ciclofosfamida. Aunque hay pocos estudios realizados en niños, se han obtenido buenos resultados, fundamentalmente en pacientes con nefritis membranosa (clase V). Es una alternativa prometedora tanto para la inducción en pacientes que no responden a altas dosis de ciclofosfamida o azatioprina, como para el tratamiento de mantenimiento.

5. Tratamientos biológicos: el propósito de estos nuevos tratamientos es desarrollar una inmunodepresión específica, más efectiva y con menos efectos secundarios que los inmunodepresores clásicos. Sus mecanismos de acción están basados en la patogenia de la enfermedad. Ninguno de ellos se ha aprobado aún para su uso en el LES (6). El más estudiado es el Rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico ratón/humano dirigido contra el Linfocito B CD20. Hay estudios prometedores en pacientes con LES refractario. Los anti TNF (factor de necrosis tumoral) no se han probado para LES en estudios

controlados. Anakinra, un antagonista recombinante del receptor de la IL-1, se ha probado en casos aislados de LES, y se ha producido una mejora en la artritis. Otros agentes biológicos que ofrecen una alternativa de tratamiento como depletores de células B (Ocrelizumab, Ofatumumab, Veltuzumab), moduladores de la activación de células B (Epratunusumab, PI3K), depleción de células plasmáticas, factores de supervivencia de células B (Belimumab, Atacicept), Abetimus sódico, terapias dirigidas contra células T, bloqueadores de la coestimulación ( Abatacept, Ruplizumab, Toralizumab), inhibidores de citosinas y complemento son alternativas novedosas en el tratamiento de pacientes con LES que se están investigando en pacientes adultos aun no en la población pediátrica.

6. Trasplante autólogo de células madres: puede proponerse en pacientes con LES grave que no responde a ningún tratamiento, aunque actualmente la mortalidad es del 12% y la curación menor del 50%.

Los niños y los adolescentes con anticuerpos antifosfolípidos podrían recibir tratamiento profiláctico con ácido acetil salicílico a dosis antiagregante (3-5mg/kg/día), aunque no hay estudios de calidad que demuestren su eficacia ni tampoco guías de tratamiento para su empleo. Por lo tanto su uso o no queda a criterio clínico.

## **EVOLUCION Y PRONÓSTICO**

El curso de la enfermedad se caracteriza por exacerbaciones y remisiones. En muchas ocasiones, es difícil diferenciar la inflamación activa de los síntomas por daño acumulado o de los efectos secundarios del tratamiento. En cada visita debe realizarse una detallada historia clínica y un examen físico exhaustivo. La determinación de la actividad de la enfermedad es crucial para la toma de decisiones terapéuticas. La velocidad de sedimentación globular se suele encontrar elevada, mientras que la proteína C reactiva es normal o se eleva de forma moderado, limitando su uso como marcador de actividad, si bien puede ser útil para diferenciar infecciones intercurrentes de exacerbación del LES (excepto en presencia de serositis y vasculitis necrotizante grave)<sup>43</sup>. Los títulos de anticuerpos anti ADN de doble cadena se correlacionan directamente con el riesgo de afectación renal y con la actividad de la enfermedad. Disminuir sus valores puede ser un objetivo terapéutico. La actividad se correlaciona inversamente con los valores de C3.

## ANTECEDENTES

El LES es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por el depósito de inmuno complejos y de citocinas pro inflamatorias a nivel del tejido conectivo y del endotelio, de etiología desconocida cuya fisiopatología se relaciona con una desregulación de la apoptosis celular lo cual desencadena una respuesta autoinmune con la formación finalmente de auto anticuerpos.

El Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico (LESP) afecta a niños menores de 16 años con mayor frecuencia. El 15-20% de los pacientes con LESP desarrolla la enfermedad antes de los 16 años de edad, y la incidencia media anual se sitúa en el 0,3-0,9 por 100.000 habitantes, con una relación varón/mujer de 1:5. Es más frecuente en individuos de la raza Negra, Asiática y Latina. La edad de inicio temprana del LESP modifica la expresión de la enfermedad, el patrón de órganos comprometidos y los hallazgos serológicos. Las presentaciones clínicas atípicas son más frecuentes durante la infancia.

El espectro de comorbilidad en LES es muy amplio. Destacan por su incidencia y morbimortalidad las infecciones seguidas de la afectación de órganos blancos por la actividad de la enfermedad per se. La susceptibilidad a las infecciones está en relación con el grado de actividad de la enfermedad y con la dosis del tratamiento corticoesteroideo. Los índices de actividad (e.g. MEX-SLEDAI) guardan una buena correlación con la incidencia de infecciones. Otras alteraciones como el déficit de complemento congénito o adquirido aumentan la susceptibilidad a las infecciones. Las localizaciones más frecuentes son el aparato respiratorio, el urinario y la piel.

Durante las últimas décadas el pronóstico de los pacientes con LESP ha mejorado significativamente, debido al diagnóstico temprano y al uso apropiado de inmunosupresores. Algunas series reportan una supervivencia a 5 años de 100%, sin embargo otras todavía presentan mal pronóstico. La presencia de actividad lúpica que afecta a ciertos órganos, como el riñón y el sistema nervioso central, impactan negativamente la supervivencia. El estatus socioeconómico, la edad al inicio de la enfermedad (el LES que se inicia en la infancia y la adolescencia tiene peor pronóstico) y la raza (negros, asiáticos e hispanos) han sido implicados negativamente también con el pronóstico. En la mayoría de los estudios las tres principales causas de muerte son la

actividad lúpica asociada a la insuficiencia de algún órgano, infecciones y enfermedad cardiovascular. El propósito de esta revisión es resumir los factores pronósticos asociados a una menor supervivencia en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico.

Es un hecho que la supervivencia a 5 años de los paciente con LES se ha incrementado en los últimos años, sin embargo existen factores de riesgo asociados con mal pronostico como son la afección renal y neurológica, las infecciones, el origen étnico y la falta de accesibilidad a servicios médicos adecuados. El tratamiento debe estar encaminado no solo a prevenir la muerte sino a reducir el daño permanente en diversos órganos vitales. La principal causa de muerte en pacientes con LES que habitan en países en vías de desarrollo son las infecciones (por lo que uso de esteroides e inmunosupresores debe de ser cauteloso) que pueden asociarse a un agravamiento de la actividad de la enfermedad y la mayoría de las muertes ocurren dentro de los 12 primeros meses después de hecho el diagnostico.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El LES es el modelo de enfermedad autoinmune crónica de etología desconocida mediada por auto anticuerpos que producen inflamación sistémica a nivel del tejido conectivo y del endotelio de los vasos sanguíneos. Puede afectar tanto a adultos como a niños con preferencia por el sexo femenino.

El Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico (LESP) se desarrolla antes de los 16 años entre el 15 al 20% de los casos, al igual que en los adultos la relación hombre/mujer es de 1:5. El LES de debut en la edad pediátrica modifica la expresión de la enfermedad y patrones serológicos, tiene peor pronóstico y una supervivencia a 5 años (que se ha incrementado en las últimas décadas) cuando se administra el tratamiento adecuado.

De acuerdo a la literatura internacional existen factores externos (e.g. infecciones, condición socio-económica) y propios de la enfermedad (e.g. grado de actividad/afección a órgano blanco) que aumentan la tasa de morbi-mortalidad en los pacientes con LES.

La finalidad de este estudio es conocer si las mismas comorbilidades descritas en la literatura internacional que afectan a los pacientes con LES se presentan también en los pacientes con LES atendidos en el Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez. La identificación de dichas comorbilidades ayudara a su prevención/resolución para obtener como resultado disminución en la tasa de morbi-mortalidad y mayor sobrevida de los pacientes que sufren esta patología.



## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuales son las causas de morbi-mortalidad mas frecuentes en los pacientes con LES atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo 2008-2013?

## JUSTIFICACION

El LES es una enfermedad crónica de etiología desconocida y de patogenia autoinmune que afecta con mayor frecuencia a pacientes en edad adulta con predominio del sexo femenino. En el 10 al 20% de los casos debuta en la edad pediátrica con pobre pronóstico ya que en ese grupo etareo son mas frecuentes las formas graves de presentación.

El tratamiento precoz y adecuado de esta patología mejora el pronóstico de estos pacientes el mismo que puede llegar a ser sombrío cuando se asocian a la enfermedad comorbilidades. De acuerdo a la literatura internacional las infecciones (30-60%), la afección renal (60-80%) y neurológica (20-70%) aumentan las morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES. Por lo arriba mencionado seria importante conocer cuales son las causas mas frecuentes de morbimortalidad entre los pacientes en edad pediátrica con LES atendidos en nuestro instituto y ver si coinciden o no con lo descrito en la literatura medica internacional.

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir las causas de morbilidad y mortalidad más frecuentes en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo 2008-2013.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Identificar los principales factores de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES atendidos en CEDI del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. Describir el factor de morbilidad y mortalidad de mayor frecuencia de presentación.
3. Correlacionar los resultados obtenidos en este estudio con los expuestos en la literatura médica internacional.
4. Establecer porcentaje de pacientes con LES con respecto a género y grupo de edad.
5. Reconocer el factor desencadenante más frecuente para exacerbación de la enfermedad.

## **HIPOTESIS**

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica que en el transcurso de su evolución puede presentar exacerbaciones o se pueden agregar factores externos (e.g. infecciones) lo cual puede conducir a daño acumulado de órgano blanco lo que aumentaría la morbimortalidad de estos pacientes.

## **METODOLOGIA**

En el estudio realizado se capturaron los pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en la consulta externa de trastornos inmunológicos (CEDI) del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 2008-2013. El tipo de estudio que se realizó fue retrospectivo observacional comparativo longitudinal.

La información recolectada provino de los expedientes clínicos de donde se obtuvo las siguientes variables: sexo, edad, criterios diagnósticos, índice de actividad de LES, si el paciente presentó afección renal o neurológica, clase de nefropatía y si presentaron alguna complicación infecciosa.

Para este estudio se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### **Criterios de Inclusión**

1. Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de LES en seguimiento en CEDI durante el periodo 2008 al 2013.
2. Paciente con diagnóstico de LES completo.
3. Pacientes en quienes se realizaron evaluaciones periódicas (cada 4 meses) y cuando surgía alguna exacerbación de la enfermedad.
4. Paciente de ambos géneros

### **Criterios de Exclusión**

1. Pacientes de 17 años.
2. Pacientes con diagnóstico de LES incompleto.
3. Pacientes con imposibilidad para asistir a control médico periódico.
4. Pacientes con mal apego al tratamiento.
5. Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo o Síndrome de Sobreposición.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Para el análisis estadístico de este estudio se utilizo el programa SPSS 17.0 para Windows, las variables cualitativas se informaron como porcentajes y para las cuantitativas se decidió entre media con desviación estándar o mediana y rango dependiendo de la distribución normal o no normal por la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

## DESCRIPCION DE VARIABLES

Para este estudio se consideraron las siguientes variables que fueron agrupadas en cuantitativas y cualitativas.

VARIABLES:

1. Sexo: variable tipo cualitativa que hace mención al fenotipo de un ser humano (hombre/mujer).
2. Edad: variable tipo cuantitativa que hace mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo
3. Fecha de Diagnostico: variable tipo cuantitativa que se refiere a la iindicación del tiempo señalando día, mes y año cuando se hizo el diagnostico de la patología en estudio.
4. Afección Neurológica: variable tipo cualitativa que hace mención a los signos y síntomas neurológicos (convulsiones/alucinaciones/déficit cognitivo) que presentaron los pacientes de este estudio.
5. Clase de Nefropatía: variable tipo cualitativa que se refiere a la clase de nefropatía lúpica encontrada en los pacientes de este estudio en base a los cambios histológicos encontrados en las biopsias renales.
6. Complicación Infecciosa: variable tipo cualitativa que menciona acerca de infecciones (virales/bacterianas) que desarrollaron un grupo de los pacientes estudiados.

## RESULTADOS

Durante el periodo de Enero 2008 a Diciembre 2013 fueron atendidos en la Consulta Externa de Desordenes Inmunológicos (CEDI) del Hospital Infantil de México Federico Gómez 2358 pacientes con diagnostico de LES completo en base a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR). Del total de los pacientes la distribución por género fue la siguiente: 1) Genero Femenino 1705 pacientes (72%) y 2) Genero Masculino 653 pacientes (28%, Figura 1). El rango de edad de los pacientes fue de 5-17 años, con mediana de 12.

El Índice de Actividad de la enfermedad (MEX-SLEDAI) fue de 6, con rango entre 5-7. Del grupo de pacientes del estudio, 1650 (70%) presentaron afección renal de los cuales, 1023 (62%) correspondía a clase IV de la clasificación para nefropatía lúpica y 627 (38%) a nefropatía clase III (Figuras 2 y 3).

Con respecto a la afectación neurológica del total de pacientes estudiados se encontró que 1300 (55%) la había presentado. 755 (32%) pacientes presentaron durante su seguimiento alguna complicación infecciosa lo cual produjo exacerbaciones de la enfermedad (Figura 4). 45 de los 755 (6%) pacientes requirieron manejo intrahospitalario.



## DISCUSION

El LES de debut en la edad pediátrica (10 al 20% de los casos) tiene pobre pronóstico ya que es este grupo de edad son más frecuentes las formas graves de presentación y las exacerbaciones. En la literatura médica internacional se menciona que entre las comorbilidades que se pueden presentar en los pacientes lúpicos están en orden de frecuencia la afección renal entre el 60-80%, la afección neurológica entre el 20-70% y los procesos infecciosos entre el 30-60% las cuales aumentan la tasa de mortalidad y morbilidad. También mientras mayor sea el puntaje del índice de actividad de la enfermedad hay mayor morbimortalidad en estos pacientes.

La presentación de estas comorbilidades se asocia a mayor morbimortalidad. En la actualidad la supervivencia de 5 a 10 años es de 77 a 92% sino existe compromiso renal y de 71 a 90% si el riñón se encuentra afectado en alguna forma. Con respecto a los grupos étnicos aumenta la tasa de morbimortalidad en los pacientes de raza negra, asiática e hispana. Además la mortalidad en hombres parece ser superior a la de las mujeres. Las diferencias socioeconómicas no han demostrado ninguna influencia pero sí mejores posibilidades terapéuticas en las clases sociales de altos ingresos.

En los pacientes con LES las infecciones ya sean bacterianas (cocos Gram positivos/negativos), fúngicas (cándida, aspergilosis) o virales (Citomegalovirus, Epstein Barr, Herpes) se pueden presentar en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad. Hay mayor propensión a estas complicaciones por dos motivos: uso de tratamiento inmunosupresor enérgico y la actividad de la enfermedad per se.

La afección a órgano blanco (riñón/cerebro) continua siendo una comorbilidad de gran importancia en el LES. En el transcurso de la enfermedad todos los pacientes con LES presentaran afección a nivel renal (en diferentes presentaciones y grados) cuya aparición se acelera si el tratamiento administrado no es el óptimo. En segundo lugar tenemos la afección a nivel del sistema nervioso (manifestaciones neuropsiquiátricas diversas) que aumentaran la morbimortalidad en este tipo de pacientes. No se ha encontrado relación entre el LES y la tasa de morbimortalidad en cuanto al compromiso hematológico, cardiopulmonar, articular, cutáneo y/o mucosas.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con LES que debutan en la edad pediátrica tienen pobre pronóstico ya que en ese grupo etario las manifestaciones clínicas se expresan de manera más severa y diversa. Se ve más afectado el género femenino que el masculino.

En la literatura médica internacional se menciona que entre las comorbilidades que se pueden presentar en los pacientes lúpicos están en orden de frecuencia la afección renal entre el 60-80%, la afección neurológica entre el 20-70% y los procesos infecciosos entre el 30-60%.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio no difirieron de los resultados publicados en la literatura médica internacional. Tanto la afección renal como la neurológica aumentan la tasa de morbimortalidad en los pacientes con LES.

Las infecciones de cualquier etiología (bacterianas, fúngicas, virales) desencadenan exacerbaciones de la enfermedad y se pueden presentar ya sea secundario a la inmunosupresión producida por el tratamiento o por la actividad de la enfermedad.

No se ha encontrado relación entre el LES y morbimortalidad en cuanto al compromiso hematológico, articular, cardiopulmonar y mucocutáneo.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

El siguiente cronograma de actividades se llevo a cabo para la elaboración de este trabajo monográfico.

1. Captura de datos: Mayo a Diciembre 2013
2. Análisis y Discusión: Septiembre a Octubre 2013
3. Elaboración de Informe Final: Noviembre a Diciembre 2013
4. Revisión Final Enero a Febrero 2014
5. Entrega de Informe Final: Marzo a Abril 2014
6. Revisión Bibliográfica: Marzo a Abril 2014

## BIBLIOGRAFIA

1. Hedrich CM. Early onset systemic lupus erythematosus: differential diagnosis, clinical presentation and treatment options. *Clinical Rheumatol.* 2011; 30(2):275-83.
2. Muscal E. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin* 2010;28(1):61-73.
3. Úcar, E, Rivera, N-: Comorbilidad en Lupus Eritematoso Sistemico. *Reumatol Clin.* 2008;4:17-21. - Vol. 4 Núm.Extra.1 DOI: 10.1016/S1699-258X(08)76134-5
4. M Soledad Camacho, M José Lirola *An Pediatr Contin.* 2007;5:123-30. - Vol. 5 Núm.3 DOI: 10.1016/S1696-2818(07)74123-9.
5. *An Pediatr Contin.* 2007;5:123-30. - Vol. 5 Núm.3 DOI: 10.1016/S1696-2818(07)74123-9
6. Danchenco N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus.* 2006;15:308-18
7. Allen E, Farewell V, Isenberg D and Gordon C. A statistical analysis of the interrelationships between disease activity in different systems in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2006; 45: 308-313.
8. Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:568-73.
9. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:443-67.
10. Anolik JH, Aringer M. New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:859-78.
11. John G, Hanly MD. Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:799-799.

12. Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:568-73.
13. Abello, M. Pronóstico en lupus eritematoso sistémico. *Revista Colombiana de Reumatología*. [www.encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma82-10-pronostico.htm](http://www.encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma82-10-pronostico.htm) (accesada el 06/01/ 2005).
14. Stichweb D, Pascual V. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:321-9.
15. Pons-Estel et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1.214 patients with systemic lupus erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among hispanics. *Medicine* 2004; 83: 1-17.
16. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(5):299-308.
17. 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;27(8):1892-5.
18. Lim CS, Chin HJ, Jung YC, et al. Prognostic factors of diffuse proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1999;52(3):139-47.
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725
20. Massardo L, Martinez ME, Jacobelli S, et al. Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24(1):1-11.

## **LIMITACION DEL ESTUDIO**

Hubo limitación en conseguir la información necesaria debido a la falta de disponibilidad del total de los expedientes en el archivo clínico.

Otra limitación fue la información que se buscaba no estaba completa en los expedientes clínicos capturados.

## ANEXOS

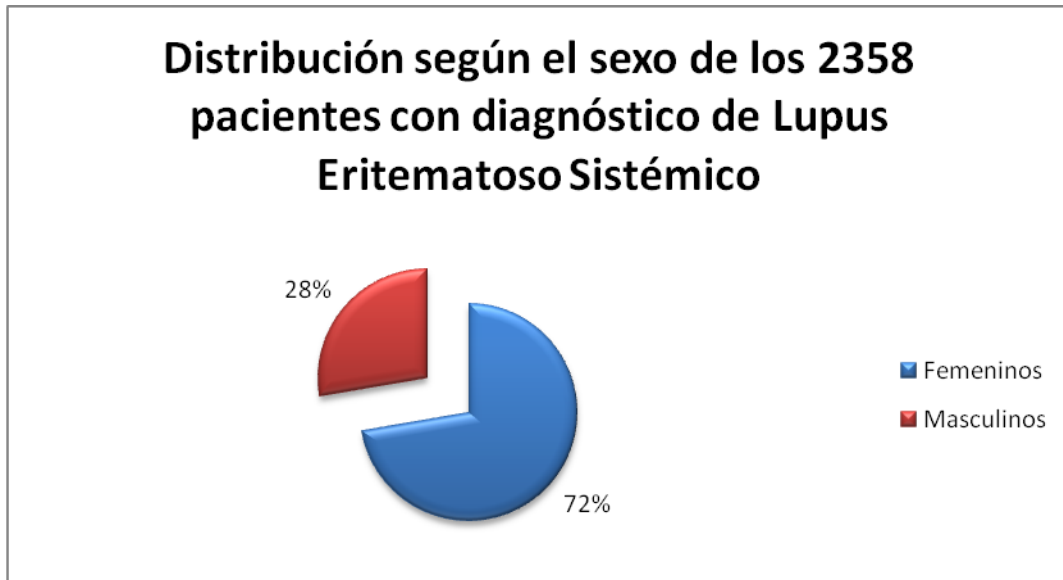


Figura 1.

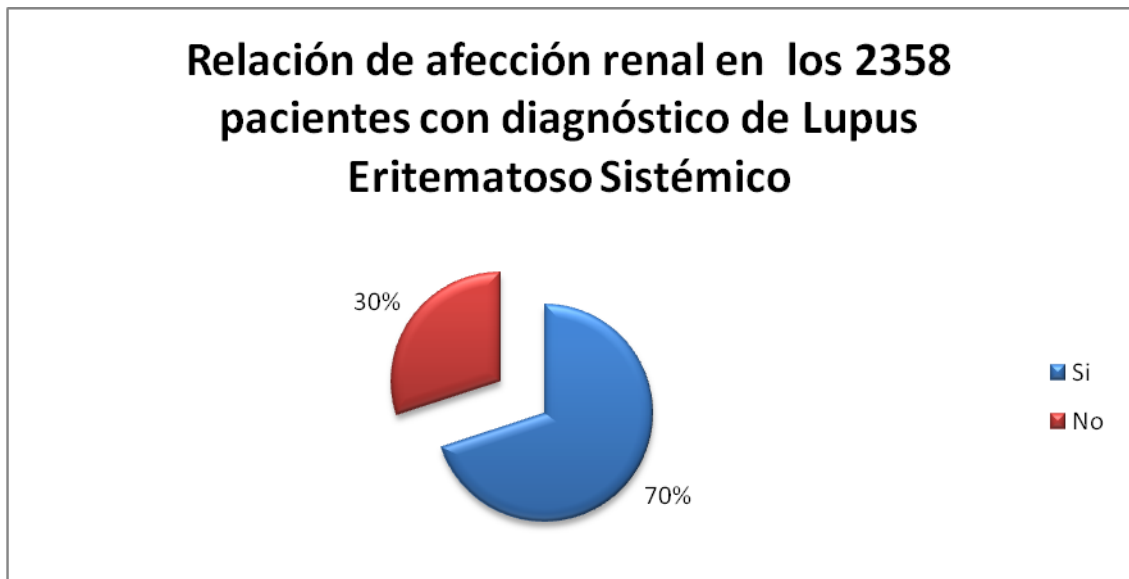


Figura 2.

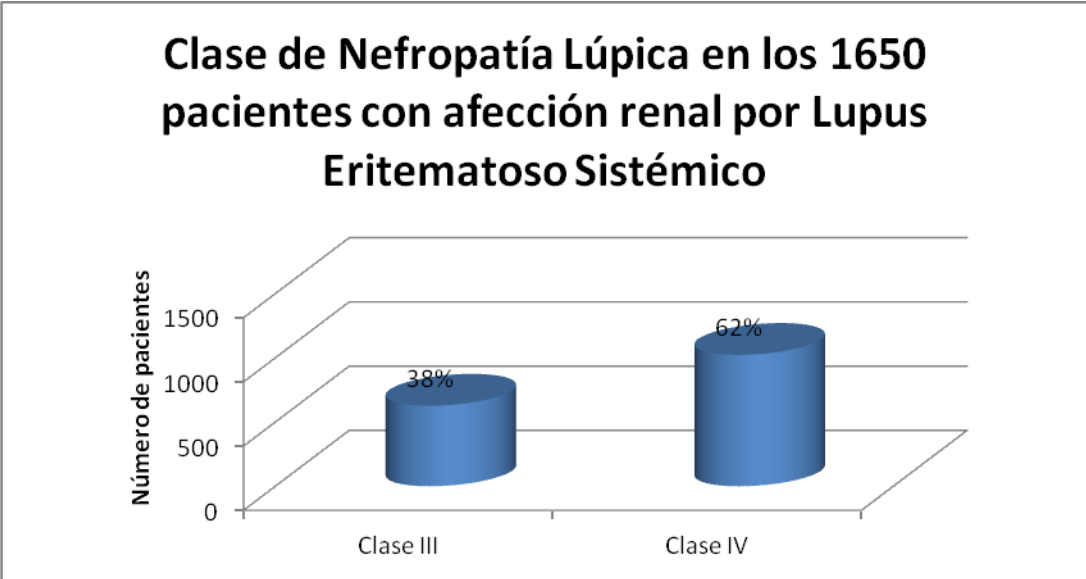


Figura 3.

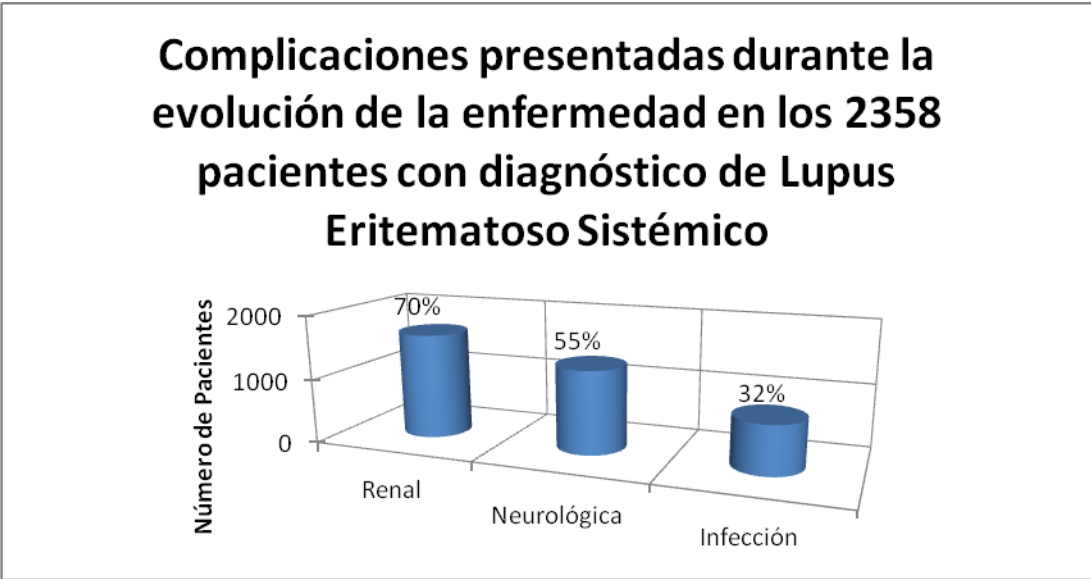


Figura 4.