



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“TÍTULO DE TESIS”

**“RELACIÓN DE CAUSAS DE MORTALIDAD CON ÍNDICE
DE DAÑO EN PACIENTES MEXICANOS CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO JUVENIL”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA.

PRESENTA:

DRA. EDNA VENEGAS MONTOYA

TUTOR: DRA. ANA LUISA RODRÍGUEZ LOZANO



CIUDAD DE MEXICO.

2017



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.

TITULO DE LA TESIS

**“RELACIÓN DE CAUSAS DE MORTALIDAD CON ÍNDICE DE
DAÑO EN PACIENTES MEXICANOS CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTEMICO JUVENIL”**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA
PEDIÁTRICA.



DRA. ANA LUISA RODRIGUEZ LOZANO
TUTOR DE TESIS

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLÍNICA
PEDIÁTRICA

Título:

**“RELACIÓN DE CAUSAS DE MORTALIDAD CON ÍNDICE DE DAÑO EN PACIENTES
MEXICANOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO JUVENIL”**

Investigador Responsable: Dra. Ana Luisa Rodríguez Lozano

Adscripción: Departamento Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

Dirección: Insurgentes Sur 3700 C , Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, Ciudad de México.

Teléfono: 1084 0900 ext 1579

e-mail: anarlozano@yahoo.com.mx

Tesista: Dra. Edna Venegas Montoya

Adscripción: Departamento Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

Dirección: Insurgentes Sur 3700 C , Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, Ciudad de México.

Teléfono: 10840900 ext 1258

Matricula: NB0978

e-mail: e.venegasm@hotmail.com

Ciudad de México. Julio 2016

INDICE:

RESUMEN ESTRUCTURADO	1
MARCO TEORICO.....	2
JUSTIFICACIÓN	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	13
OBJETIVOS	14
OBJETIVO PRINCIPAL	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
HIPOTESIS	15
HIPOTESIS	15
HIPOTESIS NULA	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
CRITERIOS DE LA SELECCIÓN DE MUESTRA	16
<i>CRITERIOS DE INCLUSION:</i>	16
<i>CRITERIOS DE EXCLUSION:</i>	16
VARIABLES DE ESTUDIO	17
TAMAÑO DE LA MUESTRA	26
FUENTE DE INFORMACIÓN	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
ASPECTOS ÉTICOS.....	27
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	28
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXOS:	39

RESUMEN ESTRUCTURADO

“RELACIÓN DE CAUSAS DE MORTALIDAD CON ÍNDICE DE DAÑO EN PACIENTES MEXICANOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO JUVENIL”

Rodríguez-Lozano Ana Luisa¹, Venegas-Montoya Edna²

¹Médico Adscrito clínica de Lupus Eritematoso sistémico, Departamento de Alergia e Inmunología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

²Residente de segundo año de Alergia e Inmunología clínica Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

INTRODUCCION: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en pediatría representa una enfermedad autoinmune agresiva ya que tiene una presentación mas grave que en el adulto.

OBJETIVO: Establecer la correlación entre causa de muerte y el índice de daño en pacientes mexicanos con LESJ que recibieron tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, analítico, con pacientes que fueron diagnosticados con LES en edad pediátrica y que recibieron tratamiento en el INP. Se estudió los datos demográficos al momento del diagnóstico, el índice de daño (SLICC) y las causas de muerte. Se utilizó estadística descriptiva y correlación de Spearman

RESULTADOS: Seis pacientes, 5(83.3%) femenino y 1(16.7%) masculino, edad al diagnóstico 10.4 años (8.8-14.2), tiempo entre inicio de síntomas y diagnóstico: 5 meses. SLEDAIMEX al diagnóstico mínimo 16 puntos, máximo 26. Todos los pacientes tuvieron ANA positivo, DNAdc positivo en 5 pacientes. La mitad de los pacientes presentó SAF secundario. El complemento se reportó bajo C3 29.1 (1-228), C4 3.15 (1-43). Todos los pacientes presentaron linfopenia, con mediana de 572 cel/mm³ (150-1400). En el SLEDAIMEX la afección renal fue la más importante (100%) igual que fatiga (100%), linfopenia (100%) y fiebre (83.3%), en menor porcentaje se reportó vasculitis (66.7%), artritis (66.7%), cutáneo (66.7%) miositis (16.7%). La mitad de los pacientes con afección neurológica en base a SLEDAIMEX, 66.7% tiene electroencefalograma con lentificación de ondas, lo cual se ha estudiado como manifestación temprana de LESJ a nivel neurológico. Media de bolos de metilprednisolona administrados 11.25 (5-20 dosis), dosis mantenimiento en base a prednisona hasta de 1.25mg/kg/día (1-2). Desenlace fatal en los 6 casos, edad a la muerte 10.7 años (9-14.4), 66% secundario a actividad de la enfermedad y 33% a actividad aunado a proceso infeccioso. Debido al corto tiempo entre el diagnóstico y la muerte (2.5 meses) no se pudo realizar medición de índice de daño.

DISCUSION: El LESJ es una enfermedad autoinmune y multisistémica, con expresión clínica mas agresiva en los niños. El nivel de actividad lúpica debe correlacionarse con el grado de daño acumulado en los diferentes órganos y sistemas para poder estimar mejor el pronóstico y evaluar el efecto del tratamiento.

CONCLUSIONES: El LESJ en la población pediátrica mexicana se comporta como una enfermedad severa, con alto riesgo de muerte incluso al momento del diagnóstico. La afección renal es la más importante para determinar el pronóstico de los pacientes con LESJ y factor de riesgo para muerte temprana. El nivel de SLEDAIMEX se relaciona directamente con la severidad de la enfermedad y es inversamente proporcional al tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la muerte. Es necesario actuar de manera inmediata con tratamiento farmacológico agresivo en los pacientes con LESJ para disminuir la mortalidad en la primera hospitalización. Los procesos infecciosos y actividad de la enfermedad son la causas más importantes de muerte en los pacientes con LESJ.

MARCO TEÓRICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y multisistémica, afecta principalmente a mujeres jóvenes, sin embargo, suele tener una expresión clínica mas agresiva en los niños que en los adultos, por lo que usualmente requiere de un manejo mas intensivo y oportuno, sobre todo por el gran impacto que la enfermedad implica en personas en desarrollo tanto físico como social.¹⁻²

Se estima que un 10-20% los casos de LES debutan en edad pediátrica. En Estados Unidos existen alrededor de 5,000 a 10,000 niños que viven con la enfermedad. El LES afecta mas al género femenino, es poco frecuente antes de los 5 años de edad, pero después de la primera década de la vida su frecuencia es mayor. Existen diferencias en la severidad y en la incidencia de LES en los niños, siendo mayor en asiáticos, afroamericanos e hispanos en comparación con otros grupos étnicos. En Estados Unidos de América se estima una incidencia de 13 casos por 100,000 en hispanos. En México se calcula una incidencia de 6 casos por cada 100,000 pacientes en edad pediátrica.^{1,3,4}

El LES que inicia en la infancia y adolescencia suele tener un peor pronóstico en comparación de cuando éste inicia en edades adultas. Suelen cursar con mayor daño renal el cual progresa rápidamente. El pronóstico mejora cuando se usan racionalmente tratamientos más agresivos.⁵

Se conoce que en el LES el defecto fundamental es el fracaso de los mecanismos de regulación que mantienen la autotolerancia. Se han identificado anticuerpos frente a distintos componentes nucleares y citoplasmáticos de la célula que no se específicos ni de órgano ni de especie. Además un tercer tipo de anticuerpos esta dirigido contra los antígenos existentes en la superficie de las células sanguíneas. Los anticuerpos antinucleares (ANA) están dirigidos contra varios antígenos nucleares y pueden agruparse

en cuatro categorías: 1) Anticuerpos anti DNA, 2) anticuerpos anti histonas, 3) Anticuerpos contra las proteínas no histonas unidas al RNA, y 4) Anticuerpos contra los antígenos antinucleolares. Los anticuerpos frente DNA bicatenario y frente al llamado antígeno Smith (Sm) son prácticamente diagnósticos de LES. Existen muchos otros tipos de anticuerpos para lupus, los anticuerpos antifosfolípidos están presentes en un 40-60% de los pacientes con lupus están dirigidos contra los fosfolípidos aniónicos tales como los complejos de la protrombina, anexina V, β 2-glicoproteína I, Proteína S y proteína C. Los anticuerpos contra el complejo fosfolípido- β 2-glicoproteína se une también al antígeno cardiolipina por lo que hay falsos positivos en los resultados de la sífilis. Suele haber retraso en la coagulación *in vitro* pero un estado procoagulante en el paciente.⁶⁻⁷

El lupus es un rasgo genético complejo al que contribuye el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) y múltiples genes no pertenecientes a él. Cerca de un 10 por ciento de los enfermos de LES tienen un familiar en primer grado con lupus; también existen desencadenantes ambientales tales como infecciones, medicamentos, cambios hormonales y la luz ultra violeta. Se ha propuesto que una desregulación del interferón- α es una contribuyente esencial en la pérdida de tolerancia resultando en autoinmunidad.⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica es tan variable en los niños como se presenta en los adultos, sin embargo los síntomas iniciales mas comunes son la aparición de fiebre, malestar general que puede presentarse a lo largo de semanas. En especial en los niños puede haber artritis y daño renal que en general cursa con una evolución silente hasta que se hace evidente el diagnóstico. En una cohorte de 256 pacientes realizada en Toronto reportó que al momento del diagnóstico se presentó artritis, eritema malar en un 60 por ciento de los pacientes,

fatiga 50 por ciento, fiebre 39 por ciento con nefritis en una 37 por ciento, pérdida de peso en un 29 por ciento. Siendo la edad de presentación alrededor de los 13 años de edad, con una presentación de 4.7:1 femenino: masculino, esta relación no se modificó con el estado puberal de los pacientes.⁷

Las manifestaciones hematológicas más frecuentes son la trombocitopenia, anemia la cual suele ser normocítica hipocrómica y leucopenia persistente. También suelen cursar con anemia hemolítica causada por anticuerpos que fijan complemento a eritrocitos, los cuales se detectan en pruebas de Coombs directo. Los pacientes con LES pueden tener anticuerpos antifosfolípido o pruebas de anticoagulante lúpico. La actividad de la enfermedad suele asociarse con la presencia de tiempos de coagulación prolongados, presencia de trombosis inexplicable y accidentes cerebrovasculares.⁷⁻⁸

El involucro mucocutáneo se presenta hasta en un 90% de los pacientes que tienen LES pediátrico. Suele incluirse la fotosensibilidad, los tres tipos de eritema que se describen en la enfermedad de los cuales el eritema malar en “alas de mariposa” es el más común, se puede presentar una afección cutánea similar en otras patologías como en la dermatomiositis. El lupus discoide, llamado así por su forma de moneda afecta cara, oídos, cuero cabelludo extremidades superiores, tórax y espalda. Se presenta con un área hipopigmentada central mientras que el borde es hiperpigmentado, las lesiones sanan dejando cicatriz, atrofia y alopecia en zonas con cabello, el lupus discoide puede estar presente en el LES o bien en la presentación localizada sin embargo el 5% de ellos pueden desarrollar lupus eritematoso sistémico en cualquier momento de la vida. También existen eritemas vasculíticos que incluyen el eritema palmar y nódulos inflamatorios en piel, ulceraciones en los dedos de los pies; las úlceras palatinas son indoloras y son fáciles de ver. El Fenómeno de Raynaud clásicamente se presenta con cambio trifásico de color azul,

blanco y rojo en manos y pies; el área es dolorosa por el vasoespasmo los factores desencadenantes mas frecuentes son frío, tabaco, cafeína y emociones extremas. La alopecia es una de las manifestaciones mas frecuentes de presentación dela enfermedad. Ocurre generalmente en la zona frontal pero puede ser difusa y generalmente vuelve a haber crecimiento de pelo. ⁶

Las manifestaciones neuropsiquiátricas pueden presentarse en un 20 a 60 por ciento en los pacientes pediátricos, su presentación suele ser la presencia de cefalea, se ha observado disminución del rendimiento académico y cambios en el comportamiento como aislamiento, usualmente se les desestima atribuyendo estos a ajustes de la personalidad del adolescente. La presencia de convulsiones, corea, eventos vasculares demencia y coma suelen llamar la atención del clínico, sin embargo el diagnóstico de neurolupus es de exclusión clínica requieren en muchas ocasiones la realización de punción lumbar con análisis del liquido cefalorraquídeo, electroencefalograma, tomografía cerebral o resonancia magnética como complemento de estudio dependiendo de las manifestaciones clínicas del paciente. ⁷⁻⁹

Las manifestaciones renales suelen evidenciarse desde la presencia de hematuria y proteinuria en los exámenes de orina de rutina hasta una insuficiencia renal. Se presenta en un 60 por ciento de los pacientes. En los pacientes que se realiza biopsia la presentación mas frecuente es la glomerulonefritis proliferativa difusa clase IV de la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud sin embargo su incidencia esta subestimada por la realización de biopsia renal solo en casos muy evidentes de enfermedad renal ^{3,7}

La patología pulmonar suele presentarse hasta en el 77 por ciento de los pacientes. La presencia de derrame pleural, pleuritis y neumonitis son algunas de las mas frecuentes. También puede haber alteración de las pruebas de función pulmonar secundaria a fibrosis

intersticial. La presencia de hemorragia pulmonar secundario al acúmulo de complejos inmunes siendo esta ultima causa frecuente de muerte. Los problemas cardiacos pueden presentarse como pericarditis que se manifiesta como dolor torácico, también existe mayor riesgo para endocarditis y presencia de patología coronaria además de riesgo incrementado a aterosclerosis temprana. Puede haber afección a nivel de otros órganos y sistemas, tal es el caso de la afectación gastrointestinal con presencia de dolor abdominal por ascitis. Anormalidades óseas como la presencia de alteraciones musculoesqueléticas relacionadas con trastornos del metabolismo de la vitamina D, disminución de la densidad ósea y osteopenia sobre todo en vértebras lumbares, se ha documentado que la suplementación con vitamina D mejora en múltiples aspectos a los pacientes con LESJ incluyendo en número de recaídas y escalas de actividad de la enfermedad.^{3,6,7}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza utilizando los mismos criterios para adultos del Colegio Americano de Reumatología (ACR) que consta de 11 criterios (ver anexo 1) erupción malar, erupción discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, serositis, enfermedad renal, enfermedad neurológica, enfermedad hematológica, trastorno autoinmunitario, y anticuerpos antinucleares positivos. Se considera diagnostico de lupus eritematoso sistémico cuando un paciente cumple 4 o más de los 11 criterios, sucesiva o simultáneamente durante un intervalo de observación. Se ha observado en pacientes pediátricos que los anticuerpos anti-DNA fueron los anticuerpos mas específicos presentes hasta en un 84 por ciento de los pacientes observados siguiéndoles los anticuerpos antifosfolípidos presentes en un 45 por ciento de los pacientes. Los que tuvieron positivos anticuerpos antifosfolípidos el 75 por ciento también presentaron positividad para anticuerpos anticardiolipina.^{7,11}

TRATAMIENTO

El tratamiento del LES en pacientes pediátricos dista en el de los adultos en que los niños tienen problemas específicos relacionados con el crecimiento y desarrollo que afectan tanto la necesidad y el impacto de una terapia intensiva. El impacto emocional de esta enfermedad y su tratamiento también hace que el cuidado de los niños sea diferente, sobre todo en la adolescencia en que hay mayor estrés psicológico asociado al desarrollo de su identidad. Las dosis altas de glucocorticoides tienen un profundo impacto en el crecimiento y la apariencia de los niños y los adolescentes, asociada a talla, facies cushinoide y devastación psicológica. El medico tratante debe disminuir al máximo el impacto negativo de los medicamentos utilizando siempre la dosis menor posible de medicación.^{10,13}

El LES grave es considerado en los niños y adolescentes con enfermedad renal o neurológica importante que requieren de un abordaje terapéutico más agresivo. Los niños con glomerulonefritis proliferativa difusa (Clase IV) tienen peor pronóstico. El tratamiento consiste en pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa de 500mg/m² la cual se va incrementando hasta 1gr/m² según tolerancia durante 6 meses, seguida por ciclofosfamida cada 3 meses por 30 meses más.

COMPLICACIONES - PRONÓSTICO

En la práctica clínica, las complicaciones más comunes asociadas a LESJ son las que afectan los sistemas renal, nervioso central y cardiopulmonar.

Los eventos cardiovasculares son una complicación bien conocida de LES. En 1972 Urowitz et al., describieron un patrón de mortalidad con dos picos de incidencia en los pacientes con LES. El primer pico se presenta durante los tres primeros años posteriores al diagnóstico e la enfermedad. Las principales causas de muerte serían secundarias a la actividad del LES, infecciones, afectación renal y altas dosis de corticoides administradas

en la primera fase del tratamiento. El segundo pico se presentaría de forma tardía después de los 4 años del diagnóstico, relacionada principalmente con eventos cardiovasculares.^{15, 16,17.}

Durante las últimas 3 décadas ha mejorado de manera importante el pronóstico y la sobrevida del paciente pediátrico con LES, sobre todo debido al reconocimiento temprano de la enfermedad y al tratamiento agresivo con agentes más efectivos.

De un estudio realizado en Chile de 1984 al 2000 con 50 pacientes con LESJ, la edad media al diagnóstico fue de 10.6 años, 78% femenino y el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 6.8 meses. 6% de los pacientes murieron, 2 secundario a falla multiorgánica y 1 secundario a sepsis. En cuanto a las complicaciones, 6% cursa con falla renal y la sobrevida de estos pacientes en promedio es de 5 años. Conforme han evolucionado las herramientas diagnóstico terapéuticas, las causas de muerte de los pacientes con LESJ se han modificado, siendo las infecciones las más importantes en la actualidad.^{19, 20}

Este avance también puede predisponer a nuevo número de complicaciones que requieran manejo en terapia intensiva, como se reporta en un estudio realizado en Paraguay, donde de 31 pacientes con LES, el 90.3% fueron de sexo femenino, el tiempo de evolución del LES antes de la admisión a terapia intensiva fue de 36.2 ± 56.4 meses. La media del valor del SLEDAI fue de $17,8 \pm 10,4$ puntos. Las causas de ingreso más frecuentes fueron médicas (87,1%). El 80% de los pacientes presentaban infección, de ellas el 80% fue de origen hospitalario, principalmente pulmonar (72%). Solo 6 ingresaron por actividad lúpica, sin infección evidente (19.4%). Evolucionaron a falla multiorgánica 15 pacientes (48,4%) y fallecieron 14 pacientes. Como factores de riesgo de mortalidad se observaron: sepsis al ingreso ($p=0,01$) y falla multiorgánica ($p=0,00006$). La presencia de un puntaje de

SLEDAI > 8 mostró una tendencia estadísticamente significativa con mortalidad (p=0,07).

21

Los estudios diseñados con el propósito de analizar la mortalidad en el LES topan con múltiples dificultades metodológicas que no siempre se resuelven satisfactoriamente. Dificultad, en primer lugar, a la hora de establecer si el LES ha sido o no la causa de la muerte, aspecto fundamental si se tiene en cuenta que el valor predictivo de una variable puede cambiar si el cálculo se basa en mortalidad directamente atribuible al LES. Dificultad esta que estriba en que, con frecuencia, se mezclan varias causas (actividad, infección, etc.) y en que, no pocas veces (al menos en Estados Unidos) el LES no figura en los certificados de defunción como causa primaria o secundaria de la muerte del paciente.²²

DAÑO

Las relaciones entre daño y mortalidad se han estudiado sobre todo en los últimos 5 años, desde que se generalizó el uso de un instrumento adecuado para medir el daño, entendido como lesión tisular permanente y clínicamente relevante: el SLICC/DI/ACR (SDI). El daño es fruto de los efectos combinados de la actividad acumulada del LES, el envejecimiento y la iatrogenia, de manera que es previsible su asociación a mortalidad. Los pacientes que experimentan daño están más graves que los que no lo tienen, y con frecuencia muestran mayor afectación renal y acumulan mayor número de criterios de LES. Asimismo, la mayoría de los estudios constatan un mayor SDI en fallecidos, aunque este hallazgo no es uniforme⁵⁴. El SDI se asocia a mortalidad independientemente de la actividad (al menos cuando ésta se mide puntualmente) y, al igual que sucedía con la actividad, en un estudio aparece como el mejor factor predictor de muerte.

Cabe señalar que cualquier magnitud del daño parece tener influencia en la mortalidad. En la cohorte de inicio del grupo GLADEL una puntuación de SDI igual o

superior al se asoció a una OR de mortalidad de 2.8. En cuanto a la tasa de aumento, por cada punto de aumento del SDI, el HR resultó de 3.65 en un estudio asiático. Por otra parte, en un estudio europeo, un incremento del SDI de 2 o más entre el primer y el segundo año del diagnóstico suponía un RR de muerte de 7,7, el RR más alto de todos los factores estudiados. También parece importante la precocidad: cualquier daño en el primer año de enfermedad predice mortalidad a 10 años, y si el SDI es positivo en el primer año, la supervivencia a los 10 años baja del 90 al 75% Por dominios, el grupo británico liderado por Isenberg encontró que eran los subapartados de daño pulmonar o renal precoz (al año del diagnóstico) los que más fuertemente se asociaban a mortalidad.^{22,24}

Las infecciones bacterianas son más frecuentes, seguido de las infecciones virales y fúngicas. El deterioro de las funciones inmunes celulares y humorales observados en los pacientes con LES son predisponentes, mientras que la actividad de la enfermedad, las dosis de prednisona más de 7.5-10 mg/día, dosis altas de metilprednisolona o ciclofosfamida son factores de riesgo bien reconocidos para la infección. Los primeros seis meses después del tratamiento con rituximab y el uso de más de tres cursos se han también asociado con un aumento de la susceptibilidad a la infección. No se ha establecido si belimumab, azatioprina y micofenolato mofetil aumentan el riesgo de infecciones graves.

^{25,26}

Índices de medición de daño. Se define como daño: todo cambio irreversible, no relacionado con inflamación activa, el cual es consecuencia de las activaciones de la enfermedad. Se determina mediante la evaluación clínica, teniendo en cuenta los episodios de actividad, con al menos 6 meses de distancia entre sí para ser evaluados nuevamente. El grupo de *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC/ACR)* (ver anexo 4)

consta de 39 aspectos que están divididos entre 12 sistemas. Con validez, sensibilidad y fiabilidad demostrada.^{28,29}

El nivel de actividad lúpica debe correlacionarse con el grado de daño acumulado en los diferentes órganos y sistemas para poder estimar mejor el pronóstico y evaluar el efecto del tratamiento. No existen estudios en nuestro país que evalúen la relación del índice de daño con las causas de muerte en los pacientes con LESJ, lo cual permitirá entender mejor esta enfermedad tan severa y agresiva, para ofrecer un tratamiento oportuno y adecuado que mejore la calidad de vida de los niños que sufren esta enfermedad.³⁰

JUSTIFICACIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil (LESJ) es una enfermedad autoinmune que cursa con complicaciones serias durante su evolución, muchas de ellas con desenlaces fatales. En los niños la presentación de la enfermedad suele ser mas grave que en el adulto requiriendo de un tratamiento oportuno y agresivo.

En México no se cuenta con información sobre las causas de muerte en pacientes con LESJ, ni si existe alguna relación con los puntajes de actividad y daño de la enfermedad, los cuales se monitorean en cada visita médica y que pueden ser útiles para establecer la importancia del daño acumulado y el riesgo de muerte en estos pacientes.

Este estudio permitirá evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución de los niños con LESJ grave, para establecer una relación entre el índice de daño y las complicaciones que causaron su muerte, lo cual se espera que redundará en que además de ofrecerles tratamiento adecuado y oportuno, se identifique de manera temprana los factores que pueden conducir a un desenlace fatal para realizar intervenciones que cambien el pronóstico de estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Magnitud: El Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México, es un centro de referencia, brindando atención médica a pacientes procedentes de todos los estados del país, algunos de los cuales son portadores de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico.

Trascendencia: Es importante establecer una relación entre las causas de mortalidad y el puntaje de índice de daño SLICC en pacientes con LESJ, ya que esto permitirá discernir en que momento el paciente tiene mayor riesgo de presentar daño a órgano blanco que ponga en peligro su vida, de tal manera que se puedan ofrecerse opciones terapéuticas adecuadas para cada caso en particular de manera oportuna.

Vulnerabilidad: Conocer la relación entre el índice de daño con las causas de muerte en el paciente pediátrico con LES permitirá plantear nuevas estrategias de seguimiento después de establecer el diagnóstico y hacer modificaciones al tratamiento de manera oportuna.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son las principales causas de muerte y su correlación con el índice de daño en los pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil?

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar las causas de muerte de los pacientes pediátricos con LES del Instituto Nacional de Pediatría.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el índice de daño en los pacientes con LESJ en el Instituto Nacional de Pediatría.
2. Establecer la correlación entre las causas de muerte y el índice de daño en los pacientes con LESJ en el Instituto Nacional de Pediatría.
3. Conocer las características clínicas y demográficas de los paciente con LES severo en el Instituto Nacional de Pediatría.

HIPOTESIS

HIPOTESIS

El índice de daño (SLICC) correlaciona directamente con las causas de muerte en los pacientes con LESJ.

HIPOTESIS NULA

El índice de daño (SLICC) no correlaciona directamente con las causas de muerte en los pacientes con LESJ.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Observacional, retrospectivo, transversal, analítico.

LUGAR DE ESTUDIO: Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

POBLACION DE ESTUDIO: Se revisarán los expedientes clínicos de pacientes que fueron diagnosticados con LESJ, que recibieron tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría y tuvieron desenlace fatal.

Este estudio es parte del protocolo de investigación: Evaluación del Daño en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil, aprobado por los Comités de Ética e Investigación del INP, con número de registro 031/2012.

CRITERIOS DE LA SELECCIÓN DE MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSION:

1.- Pacientes pediátricos diagnosticados con LES antes de los 16 años de edad, que recibieron tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría y presentaron desenlace fatal.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Pacientes con síndromes de sobreposición ó enfermedad mixta del tejido conectivo, síndromes genéticos de base, o diagnóstico de patología oncológica durante el seguimiento.
2. Pacientes con Lupus-like, inducido por medicamentos.
3. Infecciones graves como TB que requieran tratamiento antifímico.

VARIABLES DE ESTUDIO

Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición
Lupus Eritematoso Sistémico	El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y multisistémica Criterios Diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología	La presencia de con 4 o más de los 11 criterios, de forma sucesiva o simultáneamente durante un intervalo de observación: a) Eritema Malar b) Erupción Discoide c) Fotosensibilidad d) Úlceras orales e) Artritis f) Serositis g) Enfermedad renal h) Enfermedad neurológica i) Enfermedad Hematológica j) Trastorno inmunitario k) Anticuerpo Antinuclear	Nominal
Sexo	Se refiere al género de una persona.	Masculino y femenino. 0: masculino 1: femenino	Dicotómica
Edad al inicio de los síntomas	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el inicio de síntomas de LES	meses.	Numérica Continúa.
Edad de Diagnóstico	Lapso de tiempo desde el nacimiento hasta el momento en que se realiza el diagnóstico de LES	meses	Numérica Continua
Tiempo de diagnóstico	Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de LES	meses	Numérica Continua
Edad al momento de muerte	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LES y la muerte	meses	Numerica continúa
Tiempo de Evolucion del	Lapso de tiempo desde el diagnóstico de LES hasta el	años	Numérica Continua

LES al momento de la muerte.	momento en que murió el paciente.		
Tratamiento inicial	Tratamientos médicos que el paciente estaba utilizando al momento que se decide indicar tratamiento con rituximab	<p>Hidroxicloroquina: dosis en miligramos por kilo por día.</p> <p>Ciclofosfamida: Dosis intravenosa en mg/m² de superficie corporal.</p> <p>Mofetil micofenolato.; expresada en miligramos por m² superficie corporal</p> <p>Azatioprina: dosis expresada en miligramos por kg por día.</p>	<p>Politómica</p> <p>0: HXQ</p> <p>1: CFM</p> <p>2:MMF</p> <p>3:AZT</p>
Índice de Actividad previo al tratamiento	Es el puntaje obtenido al realizar el índice MEX-SLEDAI previo a la administración de tratamiento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trastorno Neurológico. 8 pts Se tomara como positivo cuando exista psicosis, evento vascular cerebral, mononeuritis, mielitis. 2. Trastorno renal. 6 pts. Sera positivo, si hay Proteinuria persistente > 0.5 g/dl o > +++ si no se cuantifica, o Cilindros celulares: eritrocitarios, de hemoglobina, granulares o mixtos. 3. Vasculitis 4 pts. Ulceras, será positivo si hay gangrena, nodulos dolorosos en los pulpejos de los dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas, biopsia con vasculitis. 4. Hemólisis / Trombocitopenia. 3 pts, será positivo si: a Hb menor de 12 g/dl y con reticulocitos corregidos > 3 %. Menos de 100.000 plaquetas, no debida a drogas u otras causa 5. Miositis. 3 pts, será positivo si : Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK. 6. Artritis 2 pts. Será positiva si: 	Numérica continua

		<p>hay más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular</p> <p>7. Afección cutánea. 2 pts Será positiva si: hay eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Áreas difusas de alopecia, o caída fácil del cabello</p> <p>8. Serositis 2 pts. Será positivo si: hay Pleuritis: Historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. Pericarditis: Historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: Dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intraabdominales)</p> <p>9. Fiebre o Fatiga 1 pto. Sera positivo si Más de 38° C después de la exclusión de proceso infeccioso o bien existe Fatiga inexplicable</p> <p>Leucopenia / Linfopenia 1 pt. Será positivo si la cuenta de Leucocitos totales es menor de 4 000 x mm³, no secundario al uso de drogas , o bien su en la cuenta de Linfocitos absolutos esta es menor de 1200 x mm³ no secundario al uso de drogas</p>	
Estudios de Laboratorio	Son los resultados de laboratorio obtenidos en nuestra unidad.	<p>1. Biometria Hemtica, estudio realizado con EDTA para la cuenta de:</p> <ol style="list-style-type: none"> Leucocitos Totales Linfocitos Totales Plaquetas Totales Hemoglobina <p>2. Química Sanguinea</p> <ol style="list-style-type: none"> Creatinina Serica <p>3. Complemento. Mediante medición con Nefelometría cinética se detectarán los</p>	

		niveles séricos de: a. C3 y C4 4. Estudio General de Orina a. Eritocitos por campo o bien la presencia de hematuria en una determinación semicuantitativa. b. Proteinuria cuantificada en mg/dL o bien mayor de +++ en una relación semicuantitativa.	
SLICC/ACR pediátrico.	Índice que mide el daño ocasionado en Lupus Eritematoso Sistémico.	-Leve -Moderado. -Severo.	Numérica continua
Anticuerpos antinucleares.	Inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos (nucleares o citoplasmáticas).	Positivo/Negativo. Patrón difuso/moteado.	Dicotómica a.
Anticuerpos anti-DNA doble cadena.	Anticuerpos dirigidos contra el DNA de doble cadena.	UI/mL 0: negativo 1: positivo	dicotómica
Anticuerpos anti-Sm.	Anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares extrañbles: tipo Sm.	UI/mL 0: negativo 1: positivo	Dicotómica a
Anticoagulante lúpico.	Inmunoglobulina IgM que se une a los fosfolípidos y proteínas asociadas a la membrana celular.	Ratio >1.5 0: negativo 1: positivo	Dicotómica a
Anticardiolipina IgA.	Anticuerpos IgA que reconocen fosfolípidos que forman las membranas celulares, específicamente la cardiolipina, en la membrana interna de las mitocondrias.	UI/mL 0: negativo 1: positivo	Dicotómica a
Anticardiolipina IgG.	Anticuerpos IgG que reconocen fosfolípidos que forman las membranas celulares, específicamente la	UI/mL 0: negativo	Dicotómica a

	cardiolipina, en la membrana interna de las mitocondrias.	1: positivo	
Anticardiolipina IgM.	Anticuerpos IgM que reconocen fosfolípidos que forman las membranas celulares, específicamente la cardiolipina, en la membrana interna de las mitocondrias.	UI/mL 0: negativo 1: positivo	dicotómica
Anti-beta2-glicoproteína IgA.	Anticuerpos IgA que reconocen fosfolípidos aniónicos como beta 2 glucoproteína, protrombina y anexina V, asociados a trombosis.	UI/mL 0: negativo 1: positivo	Diicotómica
Anti-beta2-glicoproteína IgG.	Anticuerpos IgG que reconocen fosfolípidos aniónicos como beta 2 glucoproteína, protrombina y anexina V, asociados a trombosis	UI/mL 0: negativo 1: positivo	Dicotómica
Anti-beta2-glicoproteína IgM.	Anticuerpos IgM que reconocen fosfolípidos aniónicos como beta 2 glucoproteína, protrombina y anexina V, asociados a trombosis	UI/mL 0: negativo 1: positivo	Dicotómica
Trombocitopenia.	Reducción del número de plaquetas en sangre periférica menor a 100,000/mm ³ .	<100,000cel/mm ³	Numérica continua.
hipocomplementemia	Grupo de proteínas séricas del sistema inmune que cumplen una función en el desarrollo de la inflamación. Fracciones C3 y/o C4.	C3 < 72mg/dL. C4 <16mg/dL.	Numérica continua.
Linfopenia.	Reducción del número total de linfocitos en sangre periférica menor a 1500/mm ³ .	<1500cel/mm ³	Numérica continua.
Hipertensión arterial sistémica.	Elevación de la presión arterial (sistólica/diastólica) por arriba del percentil 95 para la edad, peso y talla del paciente.	Si/No.	Dicotómica.
Síndrome orgánico cerebral.	Alteraciones de la memoria, orientación u otras funciones intelectuales de inicio rápido y características clínicas fluctuantes. Incapacidad para concentrarse.	Si/No.	Dicotómica.
Alteraciones visuales.	Cambios retinianos típicos: cuerpos citoides, hemorragias, exudados, neuritis óptica.	Si/No.	Dicotómica.

Miositis.	Dolor o debilidad muscular proximal, con elevación de CPK y/o aldolasa, cambios electromiográficos o biopsia diagnóstico.	Si/No.	Dicotómica.
Artritis.	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación.	Si/No.	Dicotómica.
Cilindros urinarios.	Presencia de restos cuerpos celulares granulosos o eritrocíticos.	Si/No.	Dicotómica.
Hematuria.	Más de 5 eritrocitos por campo.	Si/No.	Dicotómica.
Fiebre.	Temperatura mayor de 38°C.	Temperatura >38°C.	Continua.
Proteinuria.	Más de 0.5g/día de proteínas en 24hr.	>0.5g/día.	Continua.
Piuria.	Más de 5 leucocitos por campo.	Si/No.	Dicotómica.
Alopecia.	Pérdida anormal del cabello.	Si/No.	Dicotómica.
Úlceras orales.	Pérdida de solución de continuidad superficial, pequeña, redondeada, blanquecina y de borde delimitado a nivel de mucosa oral.	Si/No.	Dicotómica.
Pleuritis.	Dolor pleurítico con derrame, frote o engrosamiento pleural.	Si/No.	Dicotómica.
Pericarditis.	Dolor pericárdico con frote pericárdico, derrame, cambios electrocardiográficos o ecocardiografía.	Si/No.	Dicotómica.
Hipocomplementemia.	Disminución de C3 o C4 al menos en la mitad del límite normal.	Si/No.	Dicotómica.
Cataratas.	Opacidad parcial o total del cristalino.	Si/No.	Dicotómica.
Retinopatía.	Enfermedad no inflamatoria de la retina.	Si/No.	Dicotómica.
Filtración glomerular.	Medida de función renal estimada en mg/dL	Si/No.	Dicotómica.
Insuficiencia renal terminal.	Incapacidad de los riñones para filtrar toxinas y otras sustancias de desecho sanguíneo.	Si/No.	Dicotómica.

Hipertensión pulmonar.	Aumento de la presión en arterias pulmonares.	Si/No.	Dicotómica.
Fibrosis pulmonar.	Enfermedad intersticial con sustitución de tejido pulmonar por tejido conectivo.	Si/No.	Dicotómica.
Reducción pulmonar.	Disminución de las áreas de intercambio gaseoso y propiedades elásticas del pulmón.	Si/No.	Dicotómica.
Infarto pulmonar.	Destrucción o muerte de células pulmonares debido a una falta del aporte sanguíneo.	Si/No.	Dicotómica.
Angor pectoris.	Dolor de carácter opresivo, retroesternal, ocasionado por aporte insuficiente de sangre al músculo cardíaco.	Si/No.	Dicotómica.
Infarto miocárdico.	Necrosis isquémica del corazón (por falta de sangre y luego oxígeno) por obstrucción de las arterias que lo irrigan.	Si/No.	Dicotómica.
Cardiomiopatía.	Enfermedad del músculo cardíaco, con deterioro de la función del miocardio.	Si/No.	Dicotómica.
Enfermedad valvular.	Condición que afecta las válvulas cardíacas.	Si/No.	Dicotómica.
Claudicación.	Detención de alguna función de las extremidades inferiores que producen detención de la marcha por dolor.	Si/No.	Dicotómica.
Pérdida de tejido menor.	Pérdida de tejido en región acral (pulpejo).	Si/No.	Dicotómica.
Pérdida de tejido significativo.	Pérdida de tejido	Si/No.	Dicotómica.
Trombosis venosa.	Formación de coágulo dentro de un vaso sanguíneo venoso.	Si/No.	Dicotómica.
Infarto intestinal.	Muerte de tejido intestinal por interrupción del suministro sanguíneo.	Si/No.	Dicotómica.
Insuficiencia mesentérica.	Incapacidad para mantener irrigación de vasos sanguíneos mesentéricos.	Si/No.	Dicotómica.
Peritonitis crónica.	Inflamación peritoneal que se manifiesta por dolor abdominal, estreñimiento,	Si/No.	Dicotómica.

	vómito y fiebre.		
Estenosis gastrointestinal	Estrechez luminal gastrointestinal.	Si/No.	Dicotómica.
Atrofia muscular.	Disminución del tamaño y fuerza muscular.	Si/No.	Dicotómica.
Atrofia deformante.	Disminución del tamaño muscular con deformación notoria del sitio comprometido.	Si/No.	Dicotómica.
Osteoporosis.	Disminución de la densidad del tejido ósea, con fragilidad ósea.	Si/No.	Dicotómica.
Necrosis avascular.	Pérdida temporal o permanente de la entrada de sangre en los huesos.	Si/No.	Dicotómica.
Osteomielitis.	Inflamación de la médula ósea y del hueso.	Si/No.	Dicotómica.
Alopecia cicatrizal crónica.	Pérdida anormal del cabello, malformación, daño y destrucción del folículo piloso.	Si/No.	Dicotómica.
Cicatrización extensa del panículo adiposo.	Proceso de reparación de tejidos anormal en el tejido adiposo.	Si/No.	Dicotómica.
Ulceración de la piel.	Pérdida de la solución de continuidad	Si/No.	Dicotómica.
Insuficiencia gonadal prematura.	Reducción o falta de función de la gametogénesis o esteroidogénesis testicular u ovárica.	Si/No.	Dicotómica.
Diabetes mellitus.	Conjunto de trastornos metabólicos que comparten la característica de presentar concentraciones elevadas de glucosa en sangre.	Si/No.	Dicotómica.
Malignidad.	Masa anormal de tejido, dañino o maligno.	Si/No.	Dicotómica.
Falla para crecer.	Resultado de una inadecuada nutrición para mantener el desarrollo y crecimiento físico.	Si/No.	Dicotómica.
Pubertad retrasada.	Pubertad que se presenta >13 años en niñas y >14 años en niños.	Si/No.	Dicotómica.

Causa de muerte	Diagnóstico de defunción	0: choque séptico 1: hemorragia pulmonar 2: insuficiencia respiratoria 3: insuficiencia renal 4: hipertensión intracraneal 5: falla orgánica múltiple	politónica
Etiología de la muerte	Causa atribuible a la muerte	0: actividad de la enfermedad 1: actividad + infección 2: infección 3: otras	

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó la fórmula para calcular el tamaño de la muestra en estudios descriptivos, tomando nivel de significancia de 1.96 (95%), una prevalencia de 6 por 100,000 habitantes de la enfermedad en pediatría al cálculo nos da un total de 9.16 pacientes.

TECNICA DE MUESTREO: no probabilística

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico descriptivo se utilizó frecuencias simples y porcentajes, así como medias y mediana con desviación estándar o límites, de igual forma para reportar el índice de daño.

Se realizó un análisis de correlación con correlación de Spearman.

Se considerará significancia estadística $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio cumple con las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki y su modificación de Tokio en 1975, Venecia en 1983 y Hong Kong en 1989; para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, además, se apega a las consideraciones formuladas en la investigación para la salud de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y al instructivo para la operación de la comisión de investigación científica y de los comités locales de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.

Los investigadores no realizaron intervención alguna en lo que respecta al tratamiento de estos pacientes, su labor consistió únicamente en revisar los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con LES en edad pediátrica que recibieron tratamiento en el instituto y presentaron defunción en el periodo establecido. Se codificarán los datos personales para que en la base de datos electrónica, no aparezca su nombre, y no sean fácilmente identificables. La información obtenida solo la conocen los médicos involucrados en el estudio, y de publicarse no habrá información que los pueda vincular.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes que fueron diagnosticados con LES antes de los 16 años de edad en el Instituto Nacional de Pediatría, que recibieron tratamiento y presentaron desenlace fatal.

En una hoja de recolección de datos se recabó la siguiente información: edad al momento del diagnóstico, sexo, datos clínicos o criterios de LES según la Academia Americana de Reumatología que permitieron el diagnóstico, tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la defunción, tratamientos previos o coadyuvantes. Se obtendrá la causa de muerte y la información para calcular el daño al momento de la misma (SLICC).

Mediante estadística descriptiva se analizaron los datos clínicos y demográficos de los pacientes pediátricos con LES. El análisis de la correlación entre el índice de daño y la causa de la muerte se hizo con correlación de Spearman, considerando significancia estadística $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron seis pacientes, los cuales cumplieron los criterios de inclusión para este estudio. Cinco femeninos y 1 masculino, con una edad media al inicio de los síntomas de 10 años (8.3-13.9), una edad al diagnóstico de 10.4 años, con un tiempo transcurrido del inicio de los síntomas al diagnóstico de 5 meses, siendo el de menor tiempo transcurrido 2 meses y el mayor tiempo entre la sintomatología y el diagnóstico 6 meses.

Al valorar las condiciones en las que se realizó el diagnóstico de LESJ, llama la atención el nivel tan elevado en las escalas de actividad de la enfermedad, siendo en la escala SLEDAI el rango mínimo reportado de 23 puntos, mientras que el máximo fue de 38 puntos, lo cual corresponde al nivel de la escala diseñada para nuestro país SLEDAIMEX, donde el paciente con el menor puntaje registró 16 puntos y el máximo 26.

A pesar de que no resultó estadísticamente significativo, el 33% de los pacientes presentaron como primer síntoma edema, el cual es una de las manifestaciones de la afección a nivel renal, que se encontró presente en el 100% de los pacientes, reportando en el desglose de patología renal inicial hematuria y proteinuria en el 100%, así como piuria y cilindros en el 83%.

En el rubro inmunológico, todos los pacientes tuvieron ANA positivo, DNA de doble cadena resultó positivo en 5 pacientes, sin embargo la gravedad de presentación de la enfermedad no se relaciona con los niveles de anticuerpos SM, ya que solo se demostró positividad en el 16% (1) de los pacientes. La mitad de los pacientes presentó SAF secundario con anticardiolipinas, anticoagulante lúpico y anti beta2 glicoproteína positivos. El complemento se reportó bajo con C3 29.1 (1-228), C4 3.15 (1-43). Los valores de IgG total fueron de 1311 (676-2850) con hipergammaglobulinemia en un paciente. Las

manifestaciones clínicas como Raynaud y lúvido reticularis no fueron significativas para este estudio.

En lo hematológico, todos los pacientes mantuvieron rangos normales de leucocitos totales (3000-15,400), sin embargo el 100% presentó linfopenia, con mediana de 572 cel/mm³. La hemoglobina se reportó en 9.2 g/dl con un valor mínimo 6.1 g/dl y máximo 10.4 g/dl, con Coombs positivo en el 66.7% (4). La mediana del nivel de plaquetas fue de 34,500 (11,000-185,000). En cuanto a las enzimas hepáticas sólo AST se reportó con mediana elevada comparado con ALT y GGT, con valores de 67.5 (28-83), 25 (10-52), 20 (12-362) respectivamente.

En el SLEDAIMEX desglosado por sistema afectado, se corroboró que la afección renal fue la más importante con el 100% de los pacientes, al igual que la fatiga (100%), linfopenia (100%) y la fiebre (83.3%), mientras que el resto de las manifestaciones como vasculitis (66.7%), artritis (66.7%), cutáneo (66.7%) miositis (16.7%),

Es importante destacar, que aunque el 50% de los pacientes de esta serie fue positivo en el rango neurológico en base a SLEDAIMEX, el 66.7% tiene un electroencefalograma con lentificación de ondas, lo cual se ha demostrado en los últimos años como manifestación temprana de LESJ a nivel neurológico.

En lo que se refiere al tratamiento, la media de bolos de metilprednisolona administrados fue de 11.25 dosis, además de las dosis elevadas de esteroide que requirieron nuestros pacientes en base a prednisona hasta de 1.25mg/kg/día.

El desenlace en los 6 casos fue fatal, siendo la edad al momento de la muerte de 10.7 años, encontrando que el 66% de los pacientes murió secundario a actividad de la enfermedad y 33% a una combinación de actividad aunado a un proceso infeccioso. Desafortunadamente, al concluir que el tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta el

momento de la muerte fue de 2.5 meses, en ninguno de estos pacientes fue posible establecer índice de daño, ya que por definición debe ser medido después de los primeros 6 meses de establecido el diagnóstico.

DISCUSION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica, con expresión clínica mas agresiva en los niños que en los adultos, por lo que requiere de un manejo mas intensivo y oportuno.¹⁻²

Se estima que 10-20% los casos de LES debutan en la edad pediátrica. Existen diferencias en la severidad y en la incidencia de LES en los niños, siendo mayor en asiáticos, afroamericanos e hispanos en comparación con otros grupos étnicos. En México se calcula una incidencia de 6 casos por cada 100,000 pacientes en edad pediátrica.^{1,3,4}

El LES que inicia en la infancia y adolescencia suele cursar con mayor daño renal el cual progresa rápidamente.⁵

La presentación clínica es variable, los síntomas iniciales mas comunes son fiebre, malestar general, en los niños puede haber artritis y daño renal que en general cursa con una evolución silente hasta que se hace evidente el diagnóstico. En una cohorte de 256 pacientes realizada en Toronto reportó que al momento del diagnóstico se presentó artritis, eritema malar en un 60%, fatiga 50 %, fiebre 39 % con nefritis en una 37 %, pérdida de peso en un 29%. , con edad de presentación alrededor de los 13 años, 4.7:1 femenino: masculino.⁷ Esto correlaciona con los hallazgos de nuestro estudio, donde el 83% de los pacientes son femeninos, con edad media del diagnóstico de 10.4 años, sin embargo a diferencia de las otras series, en nuestros pacientes iniciaron con nefritis, fatiga y fiebre.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas pueden presentarse en un 20 a 60 por ciento en los pacientes pediátricos, su presentación suele ser cefalea, disminución del rendimiento académico y cambios en el comportamiento.⁷⁻⁹, Aunque el 50% de los pacientes de nuestra serie fue positivo en el rango neurológico en base a SLEDAIMEX, el 66.7% tiene un

electroencefalograma con lentificación de ondas, lo cual se ha estudiado en los últimos años como manifestación temprana de LESJ a nivel neurológico.

Las manifestaciones renales (60%) incluyen hematuria y proteinuria en los exámenes de orina de rutina hasta insuficiencia renal.^{3,7} En esta serie todos los pacientes iniciaron con manifestaciones renales, con hematuria y proteinuria en el 100%, así como piuria y cilindros en el 83%.

La presencia de hemorragia pulmonar secundario al acúmulo de complejos inmunes siendo esta última causa frecuente de muerte, como en el caso de uno de nuestros pacientes.^{3,6,7}

En la práctica clínica, las complicaciones más comunes asociadas a LESJ son las que afectan los sistemas renal, nervioso central y cardiopulmonar. El primer pico de mortalidad se presenta durante los tres primeros años posteriores al diagnóstico. Las principales causas de muerte son secundarias a la actividad del LES, infecciones, afectación renal y altas dosis de corticoides administradas en la primera fase del tratamiento, lo cual corresponde con los resultados de nuestro estudio.^{15, 16, 17.}

De un estudio realizado en Chile de 1984 al 2000 con 50 pacientes con LESJ, la edad media al diagnóstico fue de 10.6 años, 78% femenino y el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 6.8 meses. 6% de los pacientes murieron, 2 secundario a falla multiorgánica y 1 secundario a sepsis.^{19, 20} similar a lo reportado en el anexo de resultados de nuestro estudio.

La presencia de un puntaje de SLEDAI > 8 mostró una tendencia estadísticamente significativa con mortalidad (p=0,07).²¹ Comparado con nuestro estudio donde el nivel de SLEDAIMEX se relaciona directamente con la severidad de la enfermedad y es inversamente proporcional al tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la muerte.

Las relaciones entre daño y mortalidad se han estudiado sobre todo en los últimos 5 años, desde que se generalizó el uso de un instrumento adecuado para medir el daño, entendido como lesión tisular permanente y clínicamente relevante: el SLICC/DI/ACR (SDI). El SDI se asocia a mortalidad independientemente de la actividad, si el SDI es positivo en el primer año, la supervivencia a los 10 años baja del 90 al 75%.^{22,24} En nuestro estudio el desenlace en los 6 casos fue fatal, debido a que el tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta el momento de la muerte fue de 2.5 meses, en ninguno de estos pacientes fue posible establecer índice de daño.

El nivel de actividad lúpica debe correlacionarse con el grado de daño acumulado en los diferentes órganos y sistemas para poder estimar mejor el pronóstico y evaluar el efecto del tratamiento. No existen estudios en nuestro país que evalúen la relación del índice de daño con las causas de muerte en los pacientes con LESJ.³⁰ Este estudio permite establecer la relación entre el índice de actividad y el riesgo de mortalidad temprana en los pacientes con LESJ, así como los sistemas más frecuentemente afectados en enfermedad severa.

CONCLUSIONES

1. El LESJ en la población pediátrica mexicana se comporta como una enfermedad severa, con alto riesgo de muerte incluso al momento del diagnóstico.
2. La fatiga es un síntoma importante a considerar en la evolución de un paciente con LESJ ya que puede ser la primera manifestación de la enfermedad.
3. La afección renal es la más importante para determinar el pronóstico de los pacientes con LESJ y factor de riesgo para muerte temprana.
4. El nivel de SLEDAIMEX se relaciona directamente con la severidad de la enfermedad y es inversamente proporcional al tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la muerte.
5. Es necesario actuar de manera inmediata con tratamiento farmacológico agresivo en los pacientes con LESJ para disminuir la mortalidad en la primera hospitalización.
6. Los procesos infecciosos y actividad de la enfermedad son la causas más importantes de muerte en los pacientes con LESJ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blancas L, Guevara M, Espinosa F. Lupus eritematoso sistémico en niños. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2009; 19(1): 6-9.
2. Silverman E, Eddy A. Systemic Lupus Erythematosus. En *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Cassidy JT, Petty RE (Eds.), Elsevier Saunders., 6.a ed., Philadelphia, EUA, 2011, p. 315-43.
3. Willems M, Haddad E, Niaudet P. Rituximab Therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006;148:623-627.
4. Escobar-Picasso E, Espinosa-Huerta E, Moreira-Ríos M, *Tratado de Pediatría El niño enfermo*, Ed Manual Moderno, 2006 México Vol. II: 1313-1319.
5. Lehman TJ, McCurdy DK, Bernstein BH. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics* 1989; 83:235.
6. González B, Hernández P, Olguín H, Miranda M, Lira L, Toso M, et al. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus* 2005; 14(11): 918-23.
7. Weiss JE, Pediatric Systemic Lupus Erythematosus : More Than a Positive Antinuclear Antibody. *Pediatrics in Review* 2012;33 (62) DOI: 10.1542/pir.33-2-62.
8. Hiraki, LT, Benseler, SM, Tyrrell, PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008; 152(4) 152:550.
9. Schmutz M, Revel-Vilk S, Hiraki L, et al. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2003; 143:666.
10. Ortega-Álvarez SM, Rubio-Pérez N, Yáñez-Pérez IV. Lupus neuropsiquiátrico en edad pediátrica. *Medicina Universitaria* 2010; 12(47): 125-130.
11. Ravelli A, Ballardini G, Viola S, et al. Methotrexate therapy in refractory pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25:572.
12. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Measurement of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Prospective Validation of 3 Clinical Indices. *J Rheumatol* 1992;19:1551-8.

13. Iwata S, Saito K, Tokunaga M. Phenotypic Changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rituximab *J Rheumatol* 2011; 38: 633-641.
14. Marks SD, Tullus K. Modern therapeutic strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Acta paediatrica* 2010; 99: 957-974.
15. Aquino A, Acosta MI, Centurión OA, Avila G, Losantos J, Duarte M. Morbimortalidad cardiopulmonar en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2015;13(2):127-38
16. Medina J, Mora C, Jaimes D, Arbeláez A, Valencia Toro P, Salazar R et al. Valoración de la actividad, del daño crónico y alteración de la calidad de vida en una cohorte de pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico por medio de SELENA-SLEDAI, BILAG 2004, SLICC/ACR y SF-36. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2013;20(4):211-217.
17. Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology.* 2005;17(5):568-573.
18. Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastiani G, Gil A, Lavilla P et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period. *Medicine.* 2003;82(5):299-308.
19. Sharma A, Shamanna S, Kumar S, Wanchu A, Bambery P, Singh S et al. Causes of mortality among inpatients with systemic lupus erythematosus in a tertiary care hospital in North India over a 10-year period. *Lupus.* 2012;22(2):216-222.
20. González B, Hernández P, Olgún H, Miranda M, Lira L, Toso M et al. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus.* 2005;14(11):918-923.
21. L. Fontclara et al. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico en una unidad de cuidados intensivos *Rev. Par. Reumatol.* 2015;1(2):99-107
22. Rúa-Figueroa I, Erasquin C. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología.* 2008;9(4):219-234.
23. Patrícia Costa-Reis, Simona Nativ, Josephine Isgro, Teresa Rodrigues, Cagri Yildirim-Toruner, Amy Starr, Lisa Saiman, Lisa Imundo, Andrew Eichenfield, Major Infections in a Cohort of 120 Patients with Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus, *Clinical Immunology* (2013), doi: 10.1016/j.clim.2013.08.009

24. Fariba Tavangar-Rad¹, MD; Vahid Ziaee^{*2,3,4}, MD; Mohammad-Hassan Moradinejad^{3,4}, MD; Fatemeh Tahghighi^{3,4}, MD. Morbidity and Mortality in Iranian Children with Juvenile Systemic Lupus erythematosus. *Iran J Pediatr.* 2014; Vol 24(4):365-370.
25. Heller T, Ahmed M, Siddiqi A, Wallrauch C, Bahlas S. Systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: morbidity and mortality in a multiethnic population. *Lupus.* 2007;16(11):908-914.
26. Danza ARuiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus.* 2013;22(12):1286-1294.
27. Nascif A, Hilário M, Terrer M, Ajzen S, D'Almeida V, Plavnik F et al. Endothelial function analysis and atherosclerotic risk factors in adolescents with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Adolescent Medicine and Health.* 2007;19(4).
28. Gutiérrez-Suárez R, Ruperto N, et al. A proposal for a Pediatric Version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index Base don the Analysis of 1,015 Patients With Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism.* 2006; 54:2989-2996
29. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial Validation of the Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthrtis Rheum.* 1996; 39:363-69.
30. Hiraki LT, Hamilton J, et al. Measuring permanent damage in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007; 16:657-662.

ANEXO 1:
CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA (WEISS)

Criterio	Definición
1. Erupción Malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre las prominencias malares que tiende a respetar los surcos nasolabiales
2. Erupción Discoide	Placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y comedones; las lesiones mas antiguas pueden mostrar cicatrización.
3. Fotosensibilidad	Erupción cutanea secundaria a una reaccion anormal a la luz solar, según la anamnesis o la observación del médico.
4. Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, generalmente indolora, obervada por un médico.
5. Artritis	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor con la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis.	Pleuritis: historia convincente de dolorpleurítico o roce pleural auscultado por un médico o signos de derrame pleural, o Pericarditis: demostrada por electrocardiograma, roce pericárdico o signosde derrame pericárdico.
7. Enfermedad renal	Proteinuria persistente > 0.5 g/dl o > 3+++ si no se cuantifica, o Cilindros celulares: eritrocitarios, de hemoglobina, granulares o mixtos.
8. Enfermedad neurológica.	Convulsiones; en ausencia de agentes provocadores o transtorno metabólico conocido, p. Ej. Uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico o, Psicosis: en ausencia de agentes provocadores o transtorno metabólico conocido similares a los comentados en las convulsiones.
9. Enfermedad Hematológica.	Anemia hemolítica: con reticulocitosis o, Leucopenia < 4000/mm ³ total en dos o mas ocasiones, o Linfopenia: <1500/mm ³ en dos o mas ocasiones o, Trombocitopenia <100,000/mm ³ en ausencia de agentes provocadores.
10. Trastorno inmunitario	Anticuerpo anti DNA frente DNA nativo con títulos anormales, o Ati-Sm: presencia de anticuerpo frente al antígeno Sm, o Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolipido, basado en: 1)Nivel sérico anormal de anticuerpos IgG o IgM antimiocardiopina, 2) analisis positivo para anticoagulante lúpico, usando una prueba normalizada, o 3) prueba serológica positiva falsa para sífilis con positividad conocida durante al menos 6 meses confirmada por una prueba negativa de inmovilización de Treponema o un analisis de absorción de fluorescencia pata Treponema.
11. Anticuerpo Antinuclear	Título anormal de anticuerpo antinuclear por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos con asociación conocida al síndrome de lupus inducido por fármacos.

ANEXO 2: CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO SLICC 2012

Criterios de SLICC para la clasificación de LES.

Criterio.	Definición.
1. Lupus cutáneo agudo.	Se incluye eritema malar (no cuenta si es malar discoide), lupus ampoloso, necrólisis epidérmica tóxica (variante lúpica), eritema maculopapular, eritema fotosensible asociado a LES. Todos los anteriores en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriasiformes no induradas y/o lesiones anulares policíclicas que resuelven sin cicatriz que ocasionalmente presentan despigmentación post inflamatoria o telangiectasias).
2. Lupus cutáneo crónico.	Eritema discoide clásico (por encima del cuello) o generalizado (por encima y debajo del cuello); Lupus hipertrófico (verrucoso); Paniculitis lúpica (lupus profundus); Lupus “mucoso”; Lupus eritematoso “timidus”; Lupus “chilblains”; o Lupus discoide / liquen plano sobrepuesto.
3. Úlceras orales o nasales.	Paladar – orales – lengua o úlceras nasales (en ausencia de otras causas como vasculitis: Behcet, infección por herpes, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva y alimentos ácidos).
4. Alopecia no cicatrizante.	Adelgazamiento difuso o fragilidad con evidencia de cabellos quebrados visibles (en ausencia de otras causas como alopecia areata, medicamentos, deficiencia de hierro y alopecia androgenética).
4. Fotosensibilidad.	Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
5. Sinovitis.	Que compromete dos o más articulaciones y que se caracteriza por edema o derrame o dolor en 2 o mas articulaciones y 30min de rigidez matutina.
6. Serositis.	<p>a. Pleuritis típica por más de un día o derrame pleural o frote pleural</p> <p>b. Dolor pericárdico típico (dolor con el decúbito que mejora al sentarse hacia delante) por más de un día o derrame pericárdico o frote pericárdico o pericarditis por electrocardiograma (en ausencia de otras causas como infección, uremia y síndrome de Dressler).</p>
7. Trastorno renal.	Relación proteinuria / creatinuria (o proteínas en 24hr) que representen 500mg de proteínas en 24hr o cilindros hemáticos.
8. Trastorno neurológico.	<p>a. Convulsiones, Psicosis o mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria).</p> <p>b. Mielitis, neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus).</p> <p>c. Estado confusional agudo (en ausencia de otras causas conocidas, incluyendo causas tóxico-metabólicas, uremia o medicamentos).</p>
9. Anemia	Anemia hemolítica.

hemolítica	
10. Leucopenia.	Leucopenia: menos de 4.000/mm ³ al menos una ocasión, o Linfopenia: menos de 1.000/mm ³ al menos una ocasión. En ausencia de otras causas conocidas (uso de corticoides, medicamentos o infección).
11. Trombocitopenia.	Menor de 100,000/mm ³ al menos una ocasión (en ausencia de causas conocidas como medicamentos, hipertensión portal y púrpura trombocitopénica trombótica).
Criterios inmunológicos.	
12. Anticuerpos Antinucleares.	ANA por encima del rango de referencia.
13. anti-DNA nativo	Anti-DNA de doble cadena por encima del rango de referencia, 2 veces por arriba del rango realizado por ELISA.
14. Anti-Sm.	presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm.
15. Anticuerpos antifosfolípidos:	Cualquiera de los siguientes: -Anticoagulante lúpico; -VDRL falsamente positivo; -Anticardiolipinas a títulos intermedios o altos (IgA, IgG o IgM); -Anti B2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM).
16. Hipocplementemia.	C3, C4 o CH50 bajos.
17. Coombs directo positivo	Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica.

ANEXO 3: INDICE DE ACTIVIDAD MEX-SLEDAI

Calificación	Descripción	Definición
8 puntos Trastorno Neurológico	Psicosis	Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado, catatónico. Se debe excluir uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis
	Evento Vascular Cerebral	Episodio nuevo. Se excluye aterosclerosis
	Síndrome orgánico cerebral.	Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteración de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad sicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas
	Mononeuritis	Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno más nervios craneales o periférico
	Mielitis	Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de esfínteres excluyendo otras causas
6 puntos Trastorno renal	Cilindros granulosos o eritrocitarios, hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas. Proteinuria de inicio reciente mayor de 0,5 g/L en una muestra al azar. Aumento de creatinina mayor de 5 mg/dL	
4 puntos Vasculitis	Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.	
3 puntos Hemólisis / Trombopenia	a Hb < 12 g/dl y con reticulocitos corregidos > 3 %. < 100.000 plaquetas, no debida a drogas u otras causa	
3 puntos Miositis	Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK.	
2 puntos Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular	
2 puntos Afección cutánea	Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Áreas difusas de alopecia, o caída fácil del cabello	
2 puntos Serositis	Pleuritis: Historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. Pericarditis: Historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: Dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intraabdominales)	
1 punto Fiebre. Fatiga	Más de 38° C después de la exclusión de proceso infeccioso Fatiga inexplicable	
1 punto Leucopenia / Linfopenia	Leucocitos < 4 000 x mm ³ , no secundario al uso de drogas Linfocitos < 1200 x mm ³ no secundario al uso de drogas	
Puntaje total del Índice Mex-SLEDAI: LES activo mayor de: 9 puntos : cuando el médico evalúa al paciente 7 puntos: cuando el médico evalúa la historia clínica		

ANEXO 4

INDICE DE DAÑO SLICC/ACR PEDIATRICO. ¹⁰³		
	Variable.	Puntos posibles
1	Ocular (uno de los ojos, por evaluación clínica)	
	Con o sin catarata	0 o 1
	Cambios de retina o atrofia óptica	0 o 1
2	Neuropsiquiátrico.	
	Deterioro cognitivo (por ejemplo, déficit de memoria, dificultad para el cálculo, falta de concentración, dificultad en el habla o el lenguaje escrito, rendimiento deteriorado) o psicosis mayor.	0 o 1
	Convulsiones que requieran tratamiento durante 6 meses.	0 o 1
	Con o sin Accidente cerebrovascular (2 puntos si > 1 evento), no resección de malignidad.	0, 1 o 2
	Neuropatía craneal periférica (excepto óptico).	0 o 1
	Mielitis transversa.	0 o 1
3	Renal.	
	Cálculo o tasa de filtrado glomerular <50%	0 o 1
	Proteinuria $\geq 3.5\text{g}/24\text{hr}$ ó	0 o 1
	Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante)	3
4	Pulmonar.	
	Hipertensión pulmonar (prominencia del ventrículo derecho o P2 prominente)	0 o 1
	Fibrosis pulmonar (mediante exploración física y radiológica).	0 o 1
	Disminución pulmonar (mediante examen radiológico).	0 o 1
	Fibrosis pleural (mediante examen radiológico).	0 o 1
	Infarto pulmonar (mediante examen radiológico) o resección no maligna.	0 o 1
5	Cardiovascular.	
	Angina o revascularización coronaria.	0 o 1
	Con o sin Infarto agudo de miocardio (2 puntos si es > 1)	0, 1 o 2
	Cardiomiopatía (disfunción ventricular).	0 o 1
	Enfermedad valvular (soplo diastólico o soplo sistólico 3/6).	0 o 1

	Pericarditis durante 5 meses o pericardiectomía.	0 o 1
6	Vascular periférico.	
	Claudicación ≥ 6 meses.	0 o 1
	Menor pérdida de tejido (espacio pulpar).	0 o 1
	Con o sin pérdida significativa de tejido alguna vez (por ejemplo, pérdida de dígito o la integridad física o resección (2 puntos si es > de 1)	0, 1 o 2
	Trombosis venosa con ulceración o estasis venosa con edema.	0 o 1
7	Gastrointestinal.	
	Con o sin Infarto o resección intestinal (debajo del duodeno), bazo, hígado o vesícula biliar (2 puntos si es >1).	0, 1 o 2
	Insuficiencia mesentérica.	0 o 1
	Peritonitis crónica.	0 o 1
	Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal.	0 o 1
	Insuficiencia pancreática que requiere de reemplazo enzimático o con pseudoquistes.	0 o 1
8	Musculo-esquelético.	
	Atrofia muscular o debilidad.	0 o 1
	Deformidad o artritis erosiva (incluyendo deformidades reducibles, con exclusión de la necrosis avascular).	0 o 1
	Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (con exclusión de necrosis avascular).	0 o 1
	Necrosis avascular (2 puntos si es >1).	0, 1 o 2
	Osteomielitis.	0 o 1
	Ruptura de tendones.	0 o 1
9	Piel.	
	Alopecia cicatricial crónica.	0 o 1
	Cicatrices extensas o panniculum que no sea en cuero cabelludo y el espacio pulpar.	0 o 1
	Ulceración de la piel (excluyendo trombosis) durante 6 meses.	0 o 1
10	Diabetes (independientemente del tratamiento).	0 o 1
11	Malignidad (excluir displasia) (2 puntos si >1 sitio).	0, 1 o 2
12	Insuficiencia gonadal prematura.	0 o 1
13	Falla para crecer.	0 o 1

14	Pubertad retrasada.	0 o 1
----	---------------------	-------

ANEXO 5
(HOJA DE RECOLECCION DE DATOS)

Protocolo 031/2012

Hoja de Recolección de Datos

Evaluación del Daño en Pac con JSLE

Nombre (Género):

Registro:

F.

Nacimiento:

Procedencia/Antecedentes fam de autoinmunidad

Fecha Dx.LES		Inmunosup		Hb/coombs		SLEDAI
Criterios al Dx:	F.I.			Leu		SLEDAIMEX
	HCLQ			LT		SDI
	Otros Tx:			Plaq		
				Hematu		Peso
			Prot		Talla	
Síntomas y F.I.	ACL IgA IgG IgM			Piuria		EF:
				Cilindros		
				Cr		
	AL			ANA		E.Hep.
F.I. Esteroide	AB2GP			Sm		Tanner
Tipo y dosis	IgA			Anti-DNA		Raynaud
	IgM			C3		Livedo
	IgG					
Pulsos (#,do)	IgG			C4		HTA

Si Dx extraINP describir:

SLEDAI			SLEDAIMEX			
Punt	Descriptor		Punt	Descriptor		Punt
						Descriptor
8	Convulsiones		8	Enfermedad Neurológica		0 o 1
8	Psicosis		6	Trastorno Renal		0 o 1
8	Síndrome Orgánico Cerebral		4	Vasculitis		0 o 1
8	Alteraciones Visuales		3	Hemólisis Trombocitopenia		0 o 1 0, 1 o 2
8	Afección de Pares Craneales		3	Miositis		0 o 1 0 o 1 0 o 1
8	Cefalea Lúpica		2	Artritis		0 o 1
8	AVC		2	Afección Cutánea		0 o 1
8	Vasculitis		2	Serositis		0, 1 o 2 0 o 1
4	Artritis		1	Fiebre/Fatiga		0, 1 o 2
4	Miositis		1	Leucopenia/Linfopenia		0 o 1
4	Cilindros Urinarios					0 o 1
4	Hematuria		TOTAL			0 o 1 0 o 1 0 o 1 0 o 1
4	Proteinuria					0 o 1
4	Piuria					0 o 1
2	Exantema Nuevo					0 o 1
2	Alopecia		SDI			0, 1 o 2 0 o 1 0 o 1
2	Ulceras Mucosas					0 o 1
2	Pleuritis		0 o 1	Ocular: catarata-Retina Nervio Óptico		
2	Pericarditis					0 o 1
2	Complemento Bajo			Neuropsiquiátrico:		0, 1 o 2
2	DNA elevado		0 o 1	Alt. Cognitiva/Psicosis		0 o 1
1	Fiebre		0 o 1	CC tx>6m		0 o 1
1	Trombocitopenia		0, 1 o 2	AVC		0 o 1
						Pubertad Retrasada

1	Leucopenia		0 o 1 0 o 1	Neuropatía Cent/Per Mielitis Transversa			
TOTAL						TOTAL	

Protocolo 031/2012
Evaluación del Daño en Pac con JSLE

Hoja de Recolección de Datos

Nombre (Género):

Registro:

F.

Nacimiento:

Visita: Fecha

Peso/Talla		Hb/Coombs		E. Hep	
Esteroides tipo y dosis:		Leu		Cr	
		LT		Tanner	
Pulsos		Plaq		Síntomas/EF:	
Inmunosup		Hematu			
HCLQ		Prot		SLEDAI	
Otros Tx		Piuria		SLEDAIMEX	
		Cilindros		SDI	
Serología:					

Visita: Fecha

Peso/Talla		Hb/Coombs		E. Hep	
Esteroides tipo y dosis:		Leu		Cr	
		LT		Tanner	
Pulsos		Plaq		Síntomas/EF:	
Inmunosup		Hematu			
HCLQ		Prot		SLEDAI	
Otros Tx		Piuria		SLEDAIME X	
		Cilindros		SDI	
Serología:					

Visita: Fecha

Peso/Talla		Hb/Coombs		E. Hep	
Esteroides tipo y dosis:		Leu		Cr	
		LT		Tanner	
Pulsos		Plaq		Síntomas/EF:	
Inmunosup		Hematu			
HCLQ		Prot		SLEDAI	
Otros Tx		Piuria		SLEDAIME X	
		Cilindros		SDI	
Serología:					