
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”.

TÍTULO

**Daño acumulado en Lupus Eritematoso Sistémico en una cohorte
mexicana de un centro de tercer nivel de atención.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO
DE LA ESPECIALIDAD DE:

REUMATOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. MARINA FERNANDA LÓPEZ MARQUET.

ASESORES DE TESIS

DRA. MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ.
DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL.
DRA. LEONOR BARILE FABRIS.

C.M.N Siglo XXI. Hospital de Especialidades “Dr. Bernarndo Sepúlveda”. Ciudad de México

Agosto del 2016.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

**Daño acumulado en Lupus Eritematoso Sistémico en una cohorte
mexicana de un centro de tercer nivel de atención.**

ALUMNA:

Dra. Marina Fernanda López Marquet.
Residente del 2o. año de Reumatología.
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
Instituto Mexicano del Seguro Social.
Teléfono 56 27 69 00 / extensión 21554.
Correo electrónico: fernanda_loma@hotmail.com.

TUTOR PRINCIPAL:

Dra. Margarita Portela Hernández.
Reumatóloga adscrita al servicio de Reumatología.
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
Instituto Mexicano del Seguro Social.
Teléfono 56 27 69 00 / extensión 21536
Correo electrónico: marportel@yahoo.com

ASESORES:

Dr. Mario Pérez Cristobal.
Reumatólogo adscrito al servicio de Reumatología.
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
Instituto Mexicano del Seguro Social.
Teléfono 56 27 69 00 / extensión 21554 .
Correo electrónico: drmariopc@hotmail.com.

ASESORES:

Dra. Leonor A. Barile Fabris.
Reumatóloga. Jefe de servicio de Reumatología.
Profesora titular del curso de Reumatología.
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
Instituto Mexicano del Seguro Social.
Teléfono 56 27 69 00 / extensión 21532.
Correo electrónico: barilita@yahoo.com.

“El Lupus Eritematoso es un padecimiento que cautiva a los médicos, los vuelve adeptos, les crea devoción y dedicación de por vida. Es difícil saber a qué se deba esto, tal vez, a que afecta principalmente a mujeres jóvenes, o porque su compleja patogenia constituye un tremendo reto, quizás porque no hay dos pacientes cuya enfermedad sea igual, o bien porque ésta pone a prueba nuestra capacidad como internistas o nuestra creatividad como investigadores. Es también una enfermedad llena de símbolos en la que revolotean las mariposas, acechan los lobos, encontramos capas de cebolla, asas de alambre, bandas, patrones moteados, muerte programada”.

Para un latinoamericano, podría parecer un ejercicio en el realismo fantástico de García

Márquez.

Dr. Donato Alarcón Segovia

Ciudad de México, Diciembre 1995.

AGRADECIMIENTOS.

Por todo lo que ha significado este trabajo de esfuerzo, tiempo y dedicación, mis agradecimientos a:

Mi esposo Carlos Rubio por su asesoramiento, confianza y sobre todo haber puesto su amor a disposición.

A mis padres, y en especial a mi abuelo por su apoyo desmedido como nieta y profesional.

A los Dres. Margarita Portela Hernández y Mario Pérez Cristóbal por ser mis asesores de tesis y por sus enseñanzas que hicieron que me situara en el camino del estudio de lupus y que despertaran en mi la gran devoción y admiración que le tengo a la Reumatología.

A los Dres. Ramiro Hernández Vásquez, Astrid Ramírez Pérez, Rocío Catana Hernández, Francisco Jiménez Balderas y Miguel Ángel Vázquez Zaragoza por su dedicación como doctores y profesores en estos dos años de especialidad.

A la Dra. Leonor A. Barile Fabris por su ejemplo como jefe de servicio, médico, investigadora y por impulsar en mi la dedicación que le tengo a la Reumatología.

DEDICATORIA.

A mis padres, hermanas, abuelos y mi esposo.

A todos los profesores adscritos al servicio de Reumatología por sus enseñanzas y formación como Reumatóloga durante estos dos años.

Al Dr. Mario Pérez Cristóbal, por sus oportunos consejos y conocimientos aportados pero sobre todo por su calidad como ser humano.

ÍNDICE GENERAL.

Tabla de contenido

1. RESUMEN.	1
2. MARCO TEÓRICO.....	2
2.1 ANTECEDENTES.....	2
3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	9
4. JUSTIFICACIÓN.	9
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
6. OBJETIVO GENERAL.....	10
6.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	11
7. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.....	11
7.1. Diseño del estudio.....	11
7.2. Población y muestra.....	11
8. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	11
9. VARIABLES DE INTERÉS.	12
9.1 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	13
9.2 . DEFINICIÓN OPERATIVA.	15
10. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	19
11. ASPECTOS ÉTICOS.....	20
11.1. ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL DECLARACIÓN DE HELSINKI.	20
12. RECURSOS.....	21
13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	22
13. 1 DISCUSIÓN.....	39
13.2 CONCLUSIONES.....	41
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	43
15. BIBLIOGRAFÍA.....	44
16. ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.	50
16.2 ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	57

1. RESUMEN.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, crónica, multisistémica, que se define por sus múltiples rasgos clínicos y invariable presencia de autoanticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo celular.

El LES es causado por interacciones entre ciertos genes de predisposición y factores ambientales, originando respuestas inmunitarias anormales.

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.

Especialmente al inicio de la enfermedad, la morbilidad se debe a lesiones inducidas por el propio LES; pero a medida que el lupus se controla, bien por remisión espontánea o por la terapéutica, empiezan a adquirir jerarquía otros elementos como el estado final del órgano u órganos afectados y la terapéutica, condicionando efectos deletéreos acumulados. La importancia de ambos factores fue variando con el tiempo, y en los estudios realizados entre 1950 y 1980, las causas principales de muerte estaban relacionadas, principalmente, con la actividad de la enfermedad, particularmente; vasculitis del sistema nervioso central, complicaciones digestivas tales como hemorragia o perforación, compromiso renal, cardíaco o pulmonar. Sin embargo en la actualidad el daño acumulado está asociado a duración de la enfermedad, uso de esteroides, anticuerpos antifosfolípidos, hipertensión, diabetes y la asociación negativa con el uso de hidroxycloroquina, además del nivel educacional.

En Latinoamérica y principalmente en México existen pocos estudios que acerca del daño acumulado en LES y los ya escritos contienen un número limitado de pacientes por lo que este

trabajo pretende incluir mayor población y de un centro de referencia de tercer nivel que pudiera reflejar de manera general el daño acumulado en nuestro país.

En nuestro estudio, los resultados obtenidos de daño acumulado (medido por la única herramienta hasta el momento propuesta por EULAR/ACR, es decir SDI), procedentes de la consulta externa de nuestro centro de tercer nivel, recolectados de manera prospectiva tomando en cuanto un período de seis meses (diciembre 2015 a mayo 2016). Se recabaron datos de expedientes de 220 pacientes de los cuales solo 196 cumplieron con los criterios de inclusión, y se les cuantificó el daño acumulado total obtenido a partir de los seis meses de diagnóstico hasta el período de seguimiento que concluyó en mayo del 2016. En total se incluyeron a 169 mujeres y 27 hombres de edad promedio de 39 ± 13.5 años y 11.47 ± 8.5 años de diagnóstico de LES,

dicho daño se encuentra asociado a tiempo de evolución de LES, edad (>50 años), uso de esteroides (dosis acumulada promedio de 4 gramos) y comorbilidades como hipertensión arterial lo que confiere morb

2. MARCO TEÓRICO.

2.1 ANTECEDENTES.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune y de etiología desconocida, caracterizada por afectación de múltiples órganos y sistemas y por la presencia de autoanticuerpos que conllevan a una gran variedad de manifestaciones clínicas y de laboratorio. El término "lupus" significa lobo en latín y es nombrado por las lesiones faciales de la enfermedad que recuerdan a la mordedura de un lobo.

Mientras la etiología es desconocida, existen varios factores asociados al desarrollo de lupus. Los pacientes con lupus no eliminan las células apoptóticas adecuadamente por lo que éstas células pueden llevar a procesos inmunes deficientes. Existe además, una interacción compleja entre el ambiente, las hormonas y el huésped genéticamente susceptible, que

condiciona una disregulación inmunológica que compromete a la inmunidad adaptativa e innata, con la formación de autoanticuerpos por hiperreactividad de células B.

Los pacientes con LES experimentan exacerbaciones agudas y remisiones, resultado de diversos factores desencadenados por la actividad sistémica de la enfermedad que puede conferir a una alta mortalidad en la enfermedad activa, o bien llevando a daño acumulado con gran morbimortalidad.

La mortalidad en los pacientes con lupus eritematoso sistémico se encuentra incrementada por todas las causas respecto a la población general⁽¹⁾. El riesgo de mortalidad en pacientes con LES es de 2 a 5 veces más comparado con la población general. Los hombres tienden a presentar un curso más grave de la enfermedad, con tasas más altas de mortalidad comparado con las mujeres que tienen LES⁽²⁾. La supervivencia en los últimos diez años ha mejorado respecto a lo reportado décadas atrás. La tasa de mortalidad varía acorde a la raza, etnia, género y país⁽³⁾.

A mitad del siglo veinte el lupus era considerado una enfermedad rápidamente progresiva y fatal, ya que las opciones terapéuticas eran muy limitadas o simplemente inexistentes⁽⁴⁾.

Durante los años 1950s, la expectativa de vida a los 5 años era casi del 50%, las pruebas diagnósticas y terapéuticas no eran del todo sofisticadas por lo que el diagnóstico de LES era muy retardado⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

Posterior a los años 50, los pacientes con lupus en Estados Unidos mejoraron su supervivencia, de 1975 a 1990 la supervivencia a 10 años incrementó del 64 al 78% y más aún de 1990 al 2004 donde se incrementó la supervivencia al 78% a 20 años⁽⁷⁾⁽⁸⁾. Todo es debido a la mejoría en los criterios de clasificación, conocimiento de la enfermedad, técnicas de diagnóstico con reconocimiento en etapas tempranas y con el mejoramiento del tratamiento en hipertensión arterial, infecciones, falla renal, como ejemplos de algunas de las comorbilidades que afectan a este tipo de pacientes⁽⁹⁾.

La mortalidad en pacientes mexicanos con LES está asociada principalmente a actividad grave debido a compromiso multi-orgánico grave, uso de esteroides e infecciones, acorde a un estudio realizado en un centro de tercer nivel en 2001⁽³⁾, coincidiendo con lo reportado en nuestro centro en el año 1998, donde la mortalidad fue atribuida a actividad de la enfermedad, infecciones y daño acumulado en pacientes con brotes graves de la enfermedad⁽¹⁰⁾.

En el estudio LUMINA (Lupus in Minorities: Nature vs Nurture) publicado en el 2002, donde compararon a tres grupos étnicos: caucásicos, hispanos y afroamericanos. Encontraron que la mortalidad principalmente fue asociada a actividad de la enfermedad e infecciones; y de los grupos étnicos estudiados, los hispanos (mexicanos y de América Central) fallecieron principalmente por actividad de la enfermedad mientras que los afroamericanos por infecciones⁽¹¹⁾.

En las últimas cuatro décadas ha habido una importante reducción en la mortalidad en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)⁽¹⁾. Sin embargo se ha observado que la actividad de la enfermedad, particularmente cuando se consideran órganos de manera individual, puede resultar en daño permanente (por ejemplo, insuficiencia renal crónica) e incrementar la mortalidad⁽¹²⁾. En pacientes quienes llevan más de 10 años desde el diagnóstico de LES, la causa de la muerte no está relacionada a actividad⁽¹³⁾. Por lo tanto el manejo de los pacientes con lupus no es solo prevenir la muerte, si no reducir la morbilidad como resultado del tratamiento empleado. Es por eso que en 1985 durante la Conferencia sobre estudios Pronósticos en LES, en Toronto (Canadá) se realizó un instrumento para validar el daño crónico en lupus el cual fue validado en Boston en 1991 por centros de Canadá, Estados Unidos, Inglaterra y Suecia, miembros del grupo NATO (New Arthritis Treatment Organisation), que crearon el Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology /SLICC/ACR Damage Index que consiste en la evaluación de 12 diferentes órganos y/o ítems: ocular, neuropsiquiátrico, renal, pulmonar, cardiovascular, vascular periférico, gastrointestinal, musculoesquelético, piel, gónadas,

diabetes

y

malignidad.

Estos no deben estar en relación a enfermedad activa y deben haber ocurrido desde el inicio de la enfermedad y haber sido evaluados por un médico y estar presente por al menos seis meses para evitar la confusión entre actividad y daño ya que se asume que la inflamación persistente por más de 6 meses ocasiona lesión tisular resultando en daño⁽¹⁴⁾.

No incluye ítems a nivel hematológico como citopenias, debido que es difícil lograr diferenciar entre efectos transitorios de las drogas empleadas en LES vs actividad⁽¹⁴⁾. Los episodios repetidos tienen que ocurrir al menos con 6 meses de diferencia y obtienen un score de 2, el resto tiene score de 1 y la misma lesión no puede ser calificada dos veces⁽¹⁴⁾.

SLICC/ACR-DI ha sido validado en múltiples estudios y ha demostrado que médicos reumatólogos puedan aplicar dicha escala de una manera reproducible tal cual lo describen Gladman y cols en un estudio donde aprobaron la fiabilidad de dicha escala y la escala de actividad (SLEDAI) en diez pacientes con LES evaluados por reumatólogos de diez diferentes países en donde no hubieron diferencias entre los pacientes evaluados mediante SLICC/ACR-DI, ni diferencias interobservador. Resultados similares se obtuvieron con la escala SLEDAI y por lo tanto ambas tuvieron adecuada reproducibilidad en diferentes centros⁽¹⁵⁾.

El alto valor predictivo de SLICC/ACR-DI ha sido demostrado en estudios como el de Ola Nived y cols; publicado en The Journal of Rheumatology en el año 2002, donde analizaron en un período de 7 años a 80 pacientes con LES, en su mayoría mujeres y observaron que 37 pacientes no tuvieron daño mediante SLICC/ACR y de los otros 43 restantes, 25 tuvieron un SDI de 1 y 18 de 2 o más durante cinco años. En total 14 pacientes tuvieron mayor morbilidad en un promedio de 7 años de haber ingresado al estudio y de los ítems asociados a morbilidad fueron cardiovascular o cerebrovascular y a los cinco años, un puntaje SLICC/ACR-DI de 2 o más incrementó el riesgo relativo de morbimortalidad del 3.4 y un valor predictivo del 38% y un

puntaje de 0 tiene un valor predictivo para supervivencia del 97%; por lo tanto SLICC/ACR-DI a los 5 años después del diagnóstico de LES tiene un alto valor predictivo de supervivencia durante el período observacional de 7 años lo que provee una fuerte evidencia con relevancia clínica⁽¹⁶⁾.

Otros estudios donde también reportaron que el alto puntaje en SLICC/ACR DI se asoció a peor pronóstico, fue realizado por Gladman et al, en el año 2000, donde miembros del grupo SLICC dieron seguimiento a 1297 pacientes con LES por 10 años.

99 fallecieron y se observó que tuvieron un puntaje elevado de SLICC/ACR-DI mayor a 1,⁽¹⁷⁾ de igual forma, en una cohorte danesa⁽¹⁸⁾ y en una publicación de Toronto donde una puntuación de 1 o más al año después del diagnóstico de LES se asoció a mayor mortalidad y en contraste con otros estudios, la mortalidad en éste fue 4

atribuida principalmente a daño renal comparada con los otros donde se atribuyó a daño cardiovascular⁽¹⁹⁾.

En la cohorte de inicio del Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), de 1,214 pacientes con LES, que incluyó a 573 mestizos, 507 blancos y 152 afro-latino americanos (ALA), donde se describieron las características de estos pacientes, observaron que a pesar de la alta frecuencia de enfermedad renal y puntaje elevado en los índices de actividad en pacientes ALA, obtuvieron puntajes menores de daño comparado con los mestizos y blancos. Los múltiples análisis de regresión logística, demostraron una puntuación de SDI igual o superior a 1 se asoció a una OR de mortalidad de 2,8 y asociado a status socioeconómico medio en comparación con alto estatus⁽²⁰⁾.

Lo observado en la mayoría de los estudios concuerda con lo escrito por *Urowitz, et al* quienes identificaron el daño a órgano en LES asociado a aterosclerosis como la causa más importante de mortalidad tardía⁽²¹⁾.

El daño en lupus es solo una dimensión medida en los ensayos clínicos, las otras 2, es decir actividad de la enfermedad y calidad de vida son otras dos variables independientes muy importantes, al igual que la duración de la enfermedad, niveles altos de actividad y nivel bajo de educación están asociados a mayor daño a órgano^(22, 23, 24). Se ha demostrado que la percepción del estado de salud se correlaciona con daño a órgano en el futuro y que la actividad de la enfermedad puede influir de manera separada en la supervivencia⁽²⁴⁾.

Muchos factores de riesgo se han asociado a la par con la presencia de daño, la mayoría de estos estudios provienen de centros de tercer nivel. Se ha descrito en una cohorte portuguesa de 544 pacientes que la asociación al daño irreversible está en relación con la duración de la enfermedad, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, hipertensión, glucocorticoides y la asociación negativa con el uso de hidroxicloroquina, además del nivel educacional⁽²⁵⁾, de igual forma en otro estudio prospectivo de 221 portugueses de seguimiento por 2 años se demostró que la edad del paciente, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, glucocorticoides, el uso de azatioprina e hipertensión fueron predictores para acumulación de daño.

La progresión del daño acorde a los dominios de SLICC/ACR-DI se observó en todos, pero los más afectados fueron a nivel ocular, cardiovascular y musculoesquelético⁽²⁶⁾. Este estudio se correlaciona con los descrito por *Gladman y cols*⁽²⁷⁾, en cambio en otros estudios con diferente grupo étnico, renal y neuropsiquiátrico son los más afectados en grupos latinoamericanos, incluyendo a mexicanos⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽¹⁰⁾.

Acorde al estudio "The Hopkins Lupus Cohort" de 2054 pacientes con LES, publicado en el 2012, en su mayoría mujeres, la mitad caucásicos y el resto afroamericanos observaron que

los predictores demográficos asociados a progresión en daño fueron la edad al momento del diagnóstico, la raza/etnia y estatus socioeconómico bajo principalmente en afroamericanos; también hubo asociación con el uso de glucocorticoides y la actividad de la enfermedad en donde se observó que el uso de corticoesteroides principalmente fue asociado a formas específicas de daño como fracturas por osteoporosis, enfermedad coronaria arterial, cataratas, necrosis avascular e infarto agudo al miocardio. A nivel serológico el anticóagulante lúpico y anti-DNA se asoció a daño. De igual forma, el uso de hidroxiquina se asoció a menor daño acumulado medido por SDI, demostrado en otros estudios donde es probable que la hidroxiquina juegue un papel importante como factor protector a largo plazo en relación a LES y daño a órgano⁽¹³⁾, en otro estudio se encontró que puede ser protectora frente a daño renal en particular⁽³⁰⁾.

Recientemente en el estudio Sapienza Lupus Cohort, publicado a inicios de este año; una cohorte en Italia, en su mayoría mujeres, encontraron que el órgano o sistema más afectado fue el musculoesquelético seguido del neuropsiquiátrico y renal. La edad y la duración de la enfermedad mayor a un año, el uso de glucocorticoides (dosis acumulada de 40 gramos), SLICC/ACR-DI >1, dislipidemia y anticuerpos anti B2-glicoproteína 1 se asociaron a daño, sin embargo no encontraron relación con el uso de inmunosupresores⁽³¹⁾.

Existen pocos estudios en México que evalúen el daño acumulado en pacientes con LES, y de manera tradicional en la práctica clínica cotidiana solo se realizan escalas de actividad y no de daño por lo que decidimos evaluar el daño crónico mediante el índice SLICC/ACR en una cohorte de pacientes de nuestro centro y determinar los factores asociados a daño crónico en LES ya que contamos con pacientes procedentes de múltiples estados de la república por ser un centro de referencia de tercer nivel y de los más grandes en nuestro país.

3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

- 1.- ¿ Cuánto es el daño acumulado que presenta nuestra cohorte de pacientes mexicanos con LES en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI ?
2. ¿ Cuáles son los factores que se asocian a daño acumulado por LES en nuestra cohorte de pacientes?

4. JUSTIFICACIÓN.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica autoinmune con patogénesis multifactorial caracterizada por la producción de una amplia variedad de autoanticuerpos y con una gamma de manifestaciones clínicas. Durante el tiempo, la supervivencia a los cinco años ha mejorado del 50% acorde a lo reportado en 1950 hasta el 90%. actualmente sin embargo el aumento de la supervivencia implica acumulación de daño crónico derivado del efecto adverso del tratamiento, actividad de la enfermedad y comorbilidades como factores de riesgo principalmente.

El daño en LES se define como deterioro irreversible y persistente en al menos un órgano ó sistema, por al menos un lapso de seis meses continuos, y que no se relacione con inflamación activa; por primera vez fue propuesto en 1985 en Ontario (Canadá) y posteriormente en 1992 se desarrolló un índice por los miembros del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) y en 1996 junto con el American College of Rheumatology (ACR) desarrollaron el SLICC /ACR Damage Index (SDI) como instrumento aprobado en múltiple estudios y que es útil para predicción de mortalidad y la evaluación a largo plazo de los efectos de las múltiples terapias empleadas en LES incluyendo a los glucocorticoides.

Sin embargo la mayoría de los pacientes acumulan daño desde etapas tempranas de la enfermedad asociado principalmente a la actividad en los primeros cinco años, pero en etapas posteriores se asocia a daño acumulado por actividad y por el tratamiento. En México, realmente existen pocos estudios donde se valora el daño acumulado en LES y de igual forma el número de pacientes es escaso y de centros con nivel socioeconómico variable y recientemente se ha visto que es un importante factor asociado a daño crónico y en este hospital de referencia de tercer nivel el estatus socioeconómico es de medio a bajo correspondiente con el de la población general en todo el país.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de la UMAE C.M.N siglo XXI, Dr. Bernardo Sepúlveda tiene a su cargo a más de 500 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, cuyas características clínicas desde el diagnóstico de la enfermedad son muy variadas, al igual que los brotes de la enfermedad (actividad) y las comorbilidades. Las series reportadas en México tienen un número limitado de pacientes y en las últimas décadas se han incrementado las opciones de tratamiento y esto podría tener un impacto sobre el daño acumulado por lo que incluir un mayor número y dar actualización, permitirá tener información de mayor utilidad relacionada al daño acumulado en LES en nuestros pacientes contemporáneos.

6. OBJETIVO GENERAL.

Cuantificar el daño acumulado y analizar los factores asociados a daño crónico en Lupus Eritematoso Sistémico mediante la escala SLICC/ACR-DI en una cohorte mexicana en población de un centro de tercer nivel (C.M.N. Siglo XXI).

6.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Determinar la asociación entre las características sociodemográficas de los pacientes, datos clínicos y parámetros de laboratorio, tiempo de evolución de la enfermedad y tratamientos utilizados, con la coexistencia de daño en pacientes con LES, acorde a la escala SLICC/ACR-DI.

7. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.

7.1. Diseño del estudio.

Observacional, retrospectivo y analítico.

7.2. Población y muestra.

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de LES que se encuentren en seguimiento de la consulta externa de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Instituto Mexicano del Seguro Social que tengan más de doce meses de diagnóstico de LES y que cumpla los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para diagnóstico de LES dentro del período de diciembre 2015 a mayo 2016.

Se les midió la actividad de la enfermedad mediante SLEDAI 2-K en dos ocasiones en un período separado de tres meses y se evaluó el daño crónico mediante SLICC/ACR-DI seis meses después del diagnóstico de LES.

8. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión:

-Pacientes LES con más de 6 meses de diagnóstico en los que cuente con el seguimiento documentado en el expediente clínico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con LES que tengan menos de 6 meses de diagnóstico
- Pacientes que cumplan con criterios para otra enfermedad autoinmune reumatológica diferente a LES.

Eliminación:

- Pacientes con falta de información en los expedientes clínicos.

9. VARIABLES DE INTERÉS.

- Género.
- Edad.
- Tiempo de diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.
- Actividad de la enfermedad medida por SLEDAI 2K.
- Índice SLICC/ACR.
- Anticuerpos antinucleares y titulación .
- Perfil de Anticuerpos : especificidades.
- Anticuerpos antifosfolípidos.
- Niveles de complemento : C3 y C4
- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
- Dosis acumulada de esteroide.
- Comorbilidades.
- Tratamiento inmunosupresor.
- Tiempo y uso de cloroquina.

- Nivel sociodemográfico.
- Órganos y/o sistemas afectados.

9.1 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

Género

Unidad de medición: años.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica.

Índice SLICC/ACR

Unidad de medición: hombre/mujer.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Edad.

Unidad de medición: Discontinua.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Anticuerpos AntiDNA

Unidad de medición: años.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: continua

Tiempo de diagnóstico de Lupus

Unidad de medición: UI.

Eritematoso Sistémico.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Anticuerpos antifosfolípidos

Escala de medición: continua.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Unidad de medición: GPL y MPL

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: mg.

Dosis acumulada de esteroide.

Tiempo de uso de cloroquina.

Uso de inmunosupresores

Tipo de variable: Cuantitativa.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: continua.

Escala de medición: Discontinua.

Unidad de medición: mg/dl.

Unidad de medición: Números enteros.

9.2 . DEFINICIÓN OPERATIVA.

Tiempo de diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico. Duración desde el momento que el paciente cumplió criterios de clasificación del ACR de 1997.

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index . Diseñado para evaluar la actividad de la enfermedad en los 10 días previos a consulta.

Índice SLICC/ACR: Índice de daño SLICC/ACR para evaluar el daño crónico en LES desde el momento del diagnóstico y que persista por al menos 6 meses.

Anticuerpos antifosfolípidos positivos: Basado en el nivel sérico o plasmático anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM) IgG >40 U GPL/ml o IgM >40 MPL/ml o > percentil 99 por ELISA en dos o más ocasiones separado de al menos 12 semanas. Presencia de títulos moderadamente o altos de anticuerpos anti beta 2-glicopretina I (IgM o IgG) en suero o plasma por arriba del percentil 99 por ELISA en dos o más ocasiones separado de al menos 12 semanas. Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando el método de 3 pasos estandarizados propuesto por la Sociedad Internacional de Trombosis y hemostasia del 2014.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: Acorde a los criterios propuestos por Sapporo en 1999 y modificados en Sydney en el 2006.

Daño: Cambio no reversible, no relacionado con inflamación activa que ocurre desde el momento del diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico valorado mediante juicio clínico y que se encuentre presente al menos por 6 meses al menos que se indique lo contrario. Episodios repetidos deben ocurrir por lo menos con 6 meses de separación para puntuar en 2. La misma lesión no se califica dos veces.

Catarata: Opacidad corneal en cualquiera de los ojos ya sea primaria o secundaria al tratamiento con esteroides, documentada por oftalmoscopia.

Cambio retiniano: Documento por examen oftalmoscópico, que puede resultar en defecto del campo visual o ceguera total.

Atrofia óptica: Documentada por examen oftalmoscópico.

Deterioro cognitivo: Déficit de memoria, dificultad para el cálculo, falta de concentración, dificultad para hablar o escribir; alteración en el nivel rendimiento; documentado por examen clínico o por tests formales neurocognitivos.

Psicosis mayor: Habilidad alterada para un normal equilibrio debido a razones psiquiátricas. Grave alteración en la percepción de la realidad caracterizada por los siguientes hechos: ilusiones, alucinaciones (auditivas o visuales), incoherencias, marcada pérdida en la asociación, contenido pobre en el pensamiento; pensamiento ilógico, raro, desorganizado o comportamiento catatónico.

Convulsiones: Descarga eléctrica paroxística ocurrida en el cerebro y que produce alteraciones físicas características que incluyen movimientos tónicos y clónicos o ciertas alteraciones en el comportamiento. Sólo las convulsiones que requieran tratamiento durante 6 meses serán tomadas como daño.

EVC (Evento Vascular Cerebral): Evento vascular cerebral que produce clínica focal como parestesias, debilidad, etc; o resección quirúrgica por otras causas diferentes a malignidad.

Neuropatía: Daño o afectación de un nervio craneal o periférico, excluyendo el nervio óptico, que produzca afectación motor o sensitiva.

Mielitis transversa: Debilidad o pérdida de la sensibilidad de las extremidades inferiores con pérdida del control del esfínter urinario o anal.

Renal: Tasa de filtrado glomerular estimada o calculada menor al 50%, proteinuria $\geq 3.5\text{g/dl}$ o enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante renal).

Pulmonar: Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o refuerzo del segundo tono), fibrosis pulmonar (examen físico y radiográfico), pulmón encogido (radiográfico: elevación del diafragma asociado a atelectasias bi-basilares en ausencia de cambios parenquimatosos), fibrosis pleural (radiográfico), infarto pulmonar (radiográfico: afectación pulmonar de predominio basal, presencia de patrón reticular evidente, existencia de panalización con o sin bronquiectasias de tracción y patrón en vidrio deslustrado mínimo o inexistente en ausencia de otras alteraciones pulmonares), infarto pulmonar (radiográfico), resección pulmonar por otra causa diferente a malignidad.

Cardiovascular: Angina o bypass coronario, infarto de miocardio (documentado por electrocardiograma y estudio enzimático), cardiomiopatía (disfunción ventricular documentada clínicamente), enfermedad valvular (soplo diastólico, o sistólico $> 3/6$), pericarditis más de 6 meses o pericardiectomía.

Vascular periférico: Claudicación durante al menos 6 meses. Pérdida tisular pequeña (pulpejo de los dedos), pérdida tisular importante (dedo o extremidad), o resección, trombosis venosa con tumefacción, ulceración o evidencia clínica de estasis venosa.

Gastrointestinal: Infarto o resección intestinal debajo del duodeno, resección de bazo, hígado o vesícula de cualquier etiología, insuficiencia mesentérica con dolor abdominal difuso en el examen clínico, peritonitis crónica con persistencia de dolor abdominal e irritación peritoneal en el examen clínico. Estenosis esofágica demostrada por endoscopia, cirugía gastrointestinal alta, insuficiencia pancreática que precise sustitución enzimática con o sin pseudoquistes.

Musculoesquelético: Atrofia muscular o debilidad demostrada por examen clínico, artritis deformante o erosiva (incluye deformidades reversibles, excluye necrosis avascular), osteoporosis con fractura o colapso vertebral (excluyendo necrosis avascular) demostrado radiológicamente, necrosis avascular diagnosticado por técnica de imagen, oteomielitis documentada clínicamente y evidenciada por cultivos, rotura tendinosa.

Cutáneo: alopecia crónica cicatrizal, cicatrices extensas o secuelas de paniculitis (excluyendo piel cabelluda o pulpejos). Ulceración cutánea por más de 6 meses (excluyendo trombosis).

Fallo gonadal prematuro: Amenorrea secundaria antes de los 40 años.

Diabetes: independientemente del tratamiento.

Malignidad: Documentado por examen patológico, excluyendo displasias.

Dosis acumulada de esteroide: Dosis promedio mensual y anual medida en miligramos.

Nivel socioeconómico: Clasificación 6 niveles socioeconómicos acorde a la Asociación Mexicana de Agencias de Investigación y Opinión Pública A.C (AMANI) de 1998. Clase A/B o Clase Alta; Clase C +: Clase Media Alta; Clase C: Clase Media; Clase D+: Clase Media Baja; Clase D: Clase Baja; Clase E: Clase más baja.

Comorbilidades: Hipertensión arterial sistémica, positividad para anticuerpos antifosfolípidos, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y tabaquismo.

Tratamiento inmunosupresor: Tratamiento empleado desde el momento de diagnóstico de LES hasta el período en que concluye el estudio. Incluye: micofenolato de mofetil, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina y tacrolimus.

Tiempo de uso de cloroquina o hidroxicloroquina: Tiempo en años desde el momento del diagnóstico hasta el período en que concluye el estudio.

10. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se revisó la base de datos de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del C.M.N Siglo XXI en el momento del diagnóstico y manifestaciones iniciales además de dos valoraciones en los últimos seis meses (diciembre 2015 a junio 2016) separado de tres meses entre cada visita. De cada paciente se recabarán las siguientes variables: edad, género, tiempo de diagnóstico de LES, manifestaciones iniciales, título de anticuerpos antinucleares, patrón de inmunofluorescencia, anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas IgM e IgG; anti-B2 glicoproteína I), valores de anti-DNA, cálculo de actividad mediante SLEDAI, uso de inmunosupresores (azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, tacrolimus y ciclofosfamida), cloroquina o hidroxicloroquina; dosis acumulada de esteroide y cálculo de daño crónico mediante SLICC/ACR-DI desglosado en 12 ítems.

11. ASPECTOS ÉTICOS.

Dado que se pretende explorar algunos aspectos de la vida personal del paciente, se someterá protocolo a juicio del comité de investigación del departamento de enseñanza para su aprobación ó realización de las correcciones que se consideren pertinentes. Al tratarse de una investigación sin riesgo (estudio documental retrospectivo por medio de revisión de expedientes clínicos, sin modificación de ninguna de las variables empleadas), y de acuerdo al artículo 17 y 23 de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, no será necesario la obtención de consentimiento informado por escrito.

11.1. ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL DECLARACIÓN DE HELSINKI. Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos

Adoptada por la 18ª. Asamblea Medica mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y modificada por la 29ª Asamblea Medica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975 35ª. Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983 41ª. Asamblea Médica Mundial, Hong-Kong. Septiembre 1989 48ª. Asamblea Médica Mundial, Samerset West, Republica de Sudáfrica, Octubre 1996 y por la 52ª. Asamblea Mundial, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

INTRODUCCION:

1.- La Asociación Médica Mundial ha desarrollado la Declaración de Helsinki como una recopilación de principios éticos para guiar a los médicos y a otros participantes en estudios de investigación médica en seres humanos. La investigación médica que involucra la participación de seres humanos incluye la investigación sobre material o datos identificados provenientes de seres humanos.

2.- Es obligación del médico promover y salvaguardar la salud de las personas. Su conocimiento y su conciencia deben estar dedicados al cumplimiento cabal de esta misión.

3.- La declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial enlaza al médico con las palabras "la salud de mi paciente será mi primera consideración" , y el Código Internacional de Ética Médica declara que, "Un médico debe actuar sólo en el mejor interés del paciente cuando le brinde cuidados médicos que pudieran tener un efecto de debilitamiento del estado físico y mental del paciente.

4.- El progreso médico se basa en la investigación, la cual debe sustentarse en parte en estudios experimentales que involucren la participación de seres humanos.

5.- En el marco de la investigación médica en seres humanos, deberán prevalecer las condiciones relacionadas con el bienestar del sujeto sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6.- El propósito primario de la investigación médica que involucra seres humanos debe de ser la búsqueda de mejores procedimientos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos, así como la comprensión de la etiología y la patogénesis de las enfermedades. Aun los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos ya probados, deberán de continuar evaluándose a través de la investigación de su efectividad, eficiencia, accesibilidad y calidad.

12. RECURSOS.

El trabajo se realizará en el archivo clínico del Hospital de Especialidades. El investigador

aportará el material de oficina, el hardware y el software necesarios para construir la base de datos.

13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables categóricas se representaron como frecuencias y porcentajes; las variables continuas como desviaciones estándar (SD). El análisis estadístico se realizó con la prueba exacta de Fisher o análisis univariado y multivariado según fuera apropiado. Los resultados son presentados como razones (OR) con intervalo de confianza (IC) del 95%.

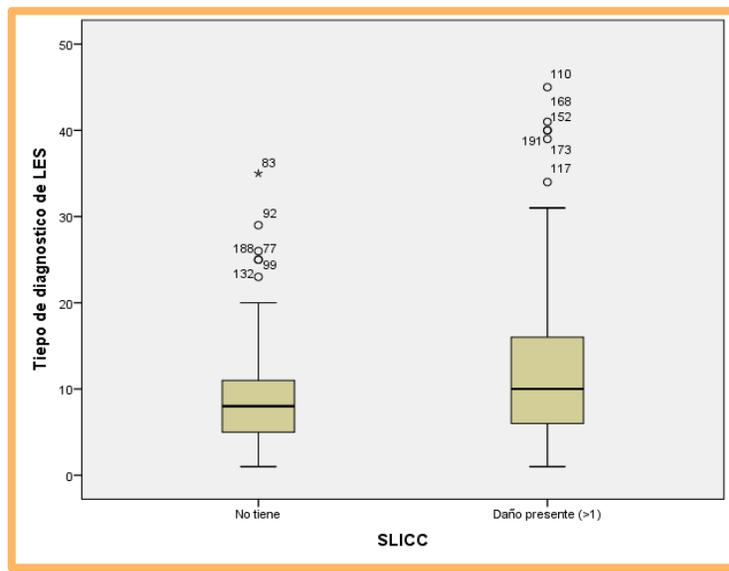
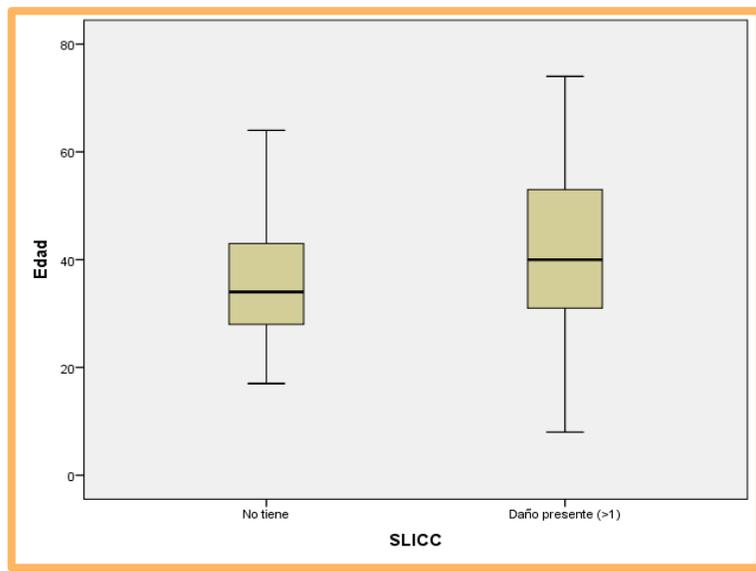
Los valores de P menor a 0.05 fueron considerados estadísticamente significativos.

El cálculo estadístico fue realizado mediante el programa “paquete estadístico para las ciencias sociales” (SPSS versión 13).

13. RESULTADOS.

Género y relación con daño acumulado mediante SDI.			
Género	SDI		Total
	Sin daño	Daño presente (>1)	
Hombre	7	20	27
Mujer	62	107	169
Total	69	127	196

Tabla 1. Relación entre el género y daño acumulado en LES medido por SDI.



Gráfica 1. Relación de la edad y daño acumulado medido por SDI.

Gráfica 2. Relación del tiempo del diagnóstico de LES y daño medido por SDI.

Grupos estadísticos en relación a daño acumulado por SDI					
	SDI	N=	Media	Desviación estándar	Error estándar de la media
Edad	Sin daño	69	35,97	11,113	1,338
	Daño presente (>1)	127	41,69	14,065	1,248
Tiempo de diagnóstico de LES	Sin daño	69	9,55	7,175	,864
	Daño presente (>1)	127	12,52	9,129	,810
Índice de actividad	Sin daño	69	3,16	4,283	,516
	Daño presente (>1)	127	2,71	4,297	,381
Puntaje SDI	Sin daño	69	,00	,000	,000
	Daño presente (>1)	127	1,73	1,109	,098

Tabla 2. Relación de edad, tiempo de diagnóstico de LES e índice de actividad con el puntaje SDI.

Ac. antifosfolípidos y relación a daño acumulado por SDI				
		Ac. antifosfolípidos		Total
		No	Si	
SDI	Sin daño	56	13	69
	Daño presente (>1)	97	30	127
Total		153	43	196

Tabla 3. Asociación entre anticuerpos antifosfolípidos y daño acumulado.

	Daño presente	Sin daño	Valor de p
Dosis esteroide (g) ($\bar{x} \pm DE$)	4.61 \pm 2.6	3.98 \pm 2.1	P=0.84 (t de student)
Anti fosfolípidos N (%)	43 (22%)	153 (78%)	P=0.44 (χ^2)

Tabla 4. Asociación de la dosis acumulada de esteroides en gramos y la presencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos con la presencia de daño acumulada SDI.

Dosis acumulada de esteroide y relación con daño acumulado por SDI					
	SDI	N	Media	Desviación estándar	Error estándar de la media
Dosis esteroides (gramos)	Daño presente (>1)	127	4,61	2,569	,228
	Sin daño	69	3,98	2,089	,251

Tabla 5. Dosis de esteroide y relación con daño acumulado por SDI.

Asociación de inmunosupresores y daño acumulado por SDI.

Asociación de inmunosupresores y daño acumulado.				
Ciclofosfamida.				
Inmunosupresor		SDI		Total
		Sin daño	Daño presente (>1)	
Ciclofosfamida	No	47	75	122
	Si	22	52	74
Total		69	127	196

Tabla 6. Asociación de inmunosupresores y daño acumulado por SDI.

Asociación de inmunosupresores y daño acumulado.				
Micofenolato de mofetilo.				
Inmunosupresor		SDI		Total
		Sin daño	Daño presente (>1)	
Micofenolato de mofetilo	No	9	10	19
	Si	60	117	177
Total		69	127	196

Tabla 7. Asociación de micofenolato de mofetilo y daño acumulado.

Asociación de inmunosupresores y daño acumulado por SDI.

Asociación de inmunosupresores y daño acumulado.				
Azatioprina.				
Inmunosupresor		SDI		Total
		Sin daño	Daño presente (>1)	
Azatioprina	No	31	55	86
	Si	38	72	110
Total		69	127	196

Tabla 8. Asociación de azatioprina y daño acumulado.

Asociación de inmunosupresores y daño acumulado.				
Otros inmunosupresores.				
Inmunosupresores		SDI		Total
		Sin daño	Daño presente (>1)	
Otros inmunosupresores	No	54	96	150
	Si	15	31	46
Total		69	127	196

Tabla 9. Asociación de otros inmunosupresores (inmunoglobulina, rituximab, tacrolimus y ciclosporina) y daño acumulado.

Daño acumulado por ítem (órgano, aparato o sistema).

Daño acumulado dividido por órgano.					
Ocular					
Género			SDI		Total
			Sin daño	Daño presente (>1)	
Hombre	Daño ocular	No	7	18	25
		Si	0	2	2
	Total			7	20
Mujer	Daño ocular	No	62	95	157
		Si	0	12	12
	Total			62	107
Total	Daño ocular	No	69	113	182
		Si	0	14	14
	Total			69	127

Tabla 10. Daño ocular.

Daño acumulado por ítem (órgano, aparato o sistema).

Daño acumulado por órgano.					
Daño renal					
Género			SLICC		Total
			Sin daño	Daño presente (>1)	
Hombre	Daño renal	No	7	16	23
		Si	0	4	4
	Total			7	20
Mujer	Daño renal	No	62	94	156
		Si	0	13	13
	Total			62	107
Total	Daño renal	No	69	110	179
		Si	0	17	17
	Total			69	127

Tabla 11. Daño acumulado renal por SDI.

Daño acumulado por ítem (órgano, aparato o sistema).

Daño acumulado dividido por órgano.					
Neuropsiquiátrico					
Género			SDI		Total
			Sin daño	Daño presente (>1)	
Hombre	Daño Neuropsiquiátrico	No	7	12	19
		Si	0	8	8
	Total			7	20
Mujer	Daño Neuropsiquiátrico	No	61	70	131
		Si	1	37	38
	Total			62	107
Total	Daño Neuropsiquiátrico	No	68	82	150
		Si	1	45	46
	Total			69	127

Tabla 12. Daño acumulado neuropsiquiátrico por SDI.

Daño acumulado por ítem (órgano, aparato o sistema).

Daño acumulado dividido por órgano.					
Daño pulmonar					
Género			SDI		Total
			Sin daño	Daño presente (>1)	
Hombre	Daño Pulmonar	No	7	19	26
		Si	0	1	1
	Total			7	20
Mujer	Daño Pulmonar	No	61	96	157
		Si	1	11	12
	Total			62	107
Total	Daño Pulmonar	No	68	115	183
		Si	1	12	13
	Total			69	127

Tabla 13. Daño acumulado pulmonar por SDI.

Daño acumulado por ítem (órgano, aparato o sistema).

Daño acumulado por órgano.					
Daño cardiovascular					
Género			SDI		Total
			Sin daño	Daño presente (>1)	
Hombre	Daño Cardiovascular	No	7	18	25
		Si	0	1	1
		11	0	1	1
	Total			7	20
Mujer	Daño Cardiovascular	No	62	91	153
		Si	0	16	16
	Total			62	107
Total	Daño Cardiovascular	No	69	109	178
		Si	0	17	17
		11	0	1	1
	Total			69	127

Tabla 14. Daño acumulado cardiovascular por SDI.

Daño acumulado por ítem (órgano, aparato o sistema).

Daño acumulado					
Daño vascular periférico					
Género			SDI		Total
			Sin daño	Daño presente (>1)	
Hombre	Daño vascular periférico	No	7	12	19
		Si	0	8	8
	Total			7	20
Mujer	Daño vascular periférico	No	61	86	147
		Si	1	21	22
	Total			62	107
Total	Daño vascular	No	68	98	166
		Si	1	29	30
	Total			69	127

Tabla 15. Daño acumulado vascular periférico por SDI.

Daño acumulado por ítem (órgano, aparato o sistema).

Daño acumulado					
Daño cutáneo					
Género			SLICC-SDI		Total
			Sin daño	Daño presente (>1)	
Hombre	Daño Cutáneo	No	7	19	26
		Si	0	1	1
	Total			7	20
Mujer	Daño Cutáneo	No	62	106	168
		Si	0	1	1
	Total			62	107
Total	Daño Cutáneo	No	69	125	194
		Si	0	2	2
	Total			69	127

Tabla 16. Daño acumulado cutáneo por SDI.

Daño acumulado por ítem (órgano, aparato o sistema).

Daño acumulado					
Falla gonadal prematura					
Género			SLICC-SDI		Total
			Sin daño	Daño presente (>1)	
Hombre	Falla gonadal prematura	No	7	20	27
	Total		7	20	27
Mujer	Falla gonadal prematura	No	62	106	168
		Si	0	1	1
	Total		62	107	169
Total	Falla gonadal prematura	No	69	126	195
		Si	0	1	1
	Total		69	127	196

Tabla 17. Falla gonadal prematura en relación a daño acumulado por SDI.

Daño acumulado por ítem (órgano, aparato o sistema).

Daño acumulado					
Diabetes					
Género			SDI		Total
			Sin daño	Daño presente (>1)	
Hombre	Diabetes	No	7	17	24
		Si	0	3	3
	Total			7	20
Mujer	Diabetes	No	62	90	152
		Si	0	16	16
		11	0	1	1
	Total			62	107
Total	Diabetes	No	69	107	176
		Si	0	19	19
		11	0	1	1
	Total			69	127

Tabla 18. Diabetes mellitus y su relación con daño acumulado por SDI.

Daño acumulado por ítem (órgano, aparato o sistema).

Daño acumulado					
Malignidad					
Género			SLICC-SDI		Total
			Sin daño	Daño presente (>1)	
Hombre	Malignidad	No	7	19	26
		Si	0	1	1
	Total			7	20
Mujer	Malignidad	No	61	105	166
		Si	1	2	3
	Total			62	107
Total	Malignidad	No	68	124	192
		Si	1	3	4
	Total			69	127

Tabla 19. Malignidad en relación a daño acumulado por SDI.

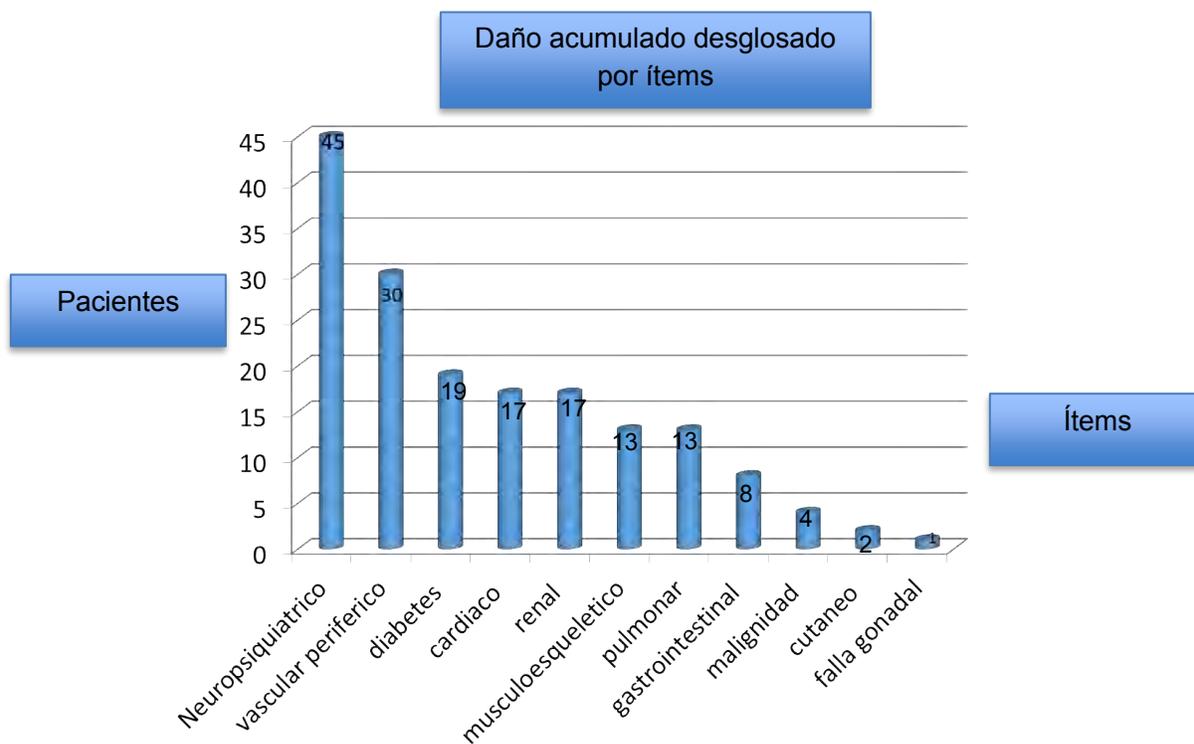
Daño acumulado por ítem (órgano, aparato o sistema).

Otras comorbilidades				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulativo
Número	85	43,4	43,4	43,4
Hipertensión	103	52,6	52,6	95,9
Hipotiroidismo	3	1,5	1,5	97,4
Osteoporosis	3	1,5	1,5	99,0
Otras	2	1,0	1,0	100,0
Total	196	100,0	100,0	

Tabla 20. Comorbilidades en pacientes con LES.

variable	Sin daño N-69	Con daño N-127	p
Edad	35.97	41.69	0.004
Años de diagnóstico	7.17	9.13	0.020
SLEDAI	4.28	4.29	n/s
Género/hombre	7	20 (74%)	
Género/mujer	62	107 (63%)	
Ac antifosfolipidos +	13 (18%)	30 (23%)	n/s
HAS	29 (42%)	74 (58%)	0.05

Tabla 21. Relación de la edad, años de diagnóstico de LES, género, positividad para ac. antifosfolípidos en relación a daño acumulado (SLICC/ACR-DI).



Gráfica 3. Ítems de daño por SLICC/ACR-DI.

13. 1 DISCUSIÓN.

Daño acumulado mediante SLICC ACR-SDI.

Se incluyeron un total de 196 pacientes con lupus eritematoso sistémico con más de seis meses de diagnóstico y que acudieron al menos a dos valoraciones médicas en un período de seis meses (1° de diciembre 2015 a 31 de mayo 2016). En total se incluyeron a 169 mujeres y 27 hombres de edad promedio de 39 ± 13.5 años y 11.47 ± 8.5 años de diagnóstico de LES (Gráfica 1).

No se encontraron diferencias significativas respecto a la actividad medida por SLEDAI-2K (2.87 ± 4.2) en al menos dos visitas en los últimos seis meses. Respecto a daño acumulado medido por SLICC/ACR-DI, 127/196 pacientes (64.7%) tuvieron score de 1.73 ± 1.1 y con diagnóstico de LES en promedio 12.5 ± 9.1 años (figura 2) y los que no tuvieron daño, fueron 69/196 pacientes (35%) y con 9.5 ± 7.1 años en promedio de diagnóstico de LES ($p < 0.05$).

En relación al género, 107/169 mujeres (63%) y 20/27 hombres (74%) tuvieron daño acumulado y la edad promedio de los pacientes con daño fue de 41.6 ± 14 y sin daño 35.97 ± 11.1 ($p = 0.004$).

La tabla 1 muestra el total de pacientes incluidos por género y la asociación a daño acumulado medido por SLICC-SDI. La tabla 4 muestra la relación con la edad, el tiempo de diagnóstico de LES, el índice de actividad mediante SLEDAI en relación a daño acumulado medido mediante SLICC/ACR-DI.

En relación a la presencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 43/196 (22%) pacientes tuvieron positividad para anticuerpos antifosfolípidos de los cuales 30 (69.7%) presentaron daño acumulado (SLICC >1) ($p=0.05$) (Tabla 3).

La dosis de glucocorticoides que se relacionó a daño fue de 4.61 ± 2.6 gramos ($p=0.005$) (tabla 5).

De acuerdo a la exposición a inmunosupresores, 74/196 (37.7%) pacientes tuvo antecedente exposición a ciclofosfamida oral y/o intravenosa, de los cuales 52 (70.2%) presentaron daño acumulado (tabla 6). 177/196 (90.3%) pacientes tienen o tuvieron uso previo de micofenolato, de los cuales, 117 (66.10%) presentaron daño acumulado (SLICC >1) (tabla 7). En relación a azatioprina, 110/196 (56.1%) estuvieron expuestos y 72/110 (65.4%) se asoció a daño acumulado ($p=0.05$) (tabla 8).

46/196 (23.3%) pacientes estuvieron expuestos a otros inmunosupresores (inmunoglobulina, rituxmab, ciclosporina, tacrolimus) y 31/46 (67.3%) presentaron daño ($p=0.05$) (tabla 9).

Daño acumulado desglosado por ítems (órgano afectado).

El ítem más afectado fue el neuropsiquiátrico con 45/196 (22.9%) pacientes con daño, de los cuales fueron 37/169 (21.8%) mujeres y 8/27(29.6%) hombres (tabla 12); seguido del vascular periférico con 29/196 (14.7%) pacientes con daño, 21/169 (12.4%) mujeres y 8/27 (29.6%) hombres (tabla 15).

En tercer lugar el ítem de diabetes con 19(9.6%) pacientes con daño, 16 (9.4%) mujeres y 3 (11.1%) hombres, en cuarto lugar, el renal con 17 (8.6%) pacientes con daño acumulado, de los cuales 13/169(7.6%) fueron mujeres y 4/27 (14.8%) hombres y el quinto, el ocular con 14/196 (7.1%) con daño, 12 (7.1%) fueron mujeres y 2 (7.4%) hombres. El resto, en orden

descendente, el pulmonar con 12/196 (6.1%) pacientes que presentaron daño, de los cuales 11/169 (6.5%) mujeres y 1/27 (3.7%) hombres. Daño cardiovascular 17/196 (5.6%) pacientes presentaron daño y por género 16 (9.4%) mujeres y 1 (3.7) hombre. Daño gastrointestinal, 8/196 (4%) pacientes presentaron daño, 8/169 (4.7%) mujeres y ningún hombre. Daño cutáneo. 2/196(1%) pacientes presentaron daño, 1/169 (0.5%) mujeres y 1/27 (3.7%) hombres. Falla gonadal prematura. 1(0.5%) paciente y fue correspondiente a una mujer. Malignidad. 3 (1.5%) pacientes presentaron malignidad, diferente a displasias y en este caso fue cáncer de mama en las mujeres, 2(1.2%) mujeres y linfoma tipo MALT en un paciente (3.7%) ($p<0.05$).

En relación a comorbilidades, 103 (52.5%) pacientes tienen hipertensión arterial ($p<0.05$) y respecto a antecedente de tabaquismo, no se logró obtener suficiente información, sin embargo alrededor del 30% de los pacientes tuvo historia del mismo, sin embargo no se tiene la cifra exacta de índice tabáquico.

En la gráfica 3 se muestra por separado los ítems incluidos y la relación con daño acumulado por SLICC/ACR-DI.

13.2 CONCLUSIONES.

El 64.7% de los pacientes tiene daño acumulado mediante SLICC-ACR-DI mayor 1 y los factores relacionados fue la edad, es decir entre mayor edad, mayor daño, el tiempo de diagnóstico de LES, la dosis acumulada de glucocorticoides y comorbilidades como hipertensión arterial. No se encontró relación con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, como lo reportado en estudios previos a nivel nacional y mundial, tampoco hubo relación en

cuando a la exposición previa y/o actual de inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo y azatioprina).

El ítem con mayor puntaje fue el neuropsiquiátrico que coincide con lo ya reportado en la literatura y principalmente en Latinoamérica, en segundo lugar el vascular periférico seguido de diabetes y ocular lo que lleva relación con la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad e hipertensión arterial coincidiendo con lo descrito por Urowitz y cols, en relación a daño acumulado por LES debido a aterosclerosis tardía.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Se recabaron datos de los expedientes de pacientes con LES en los períodos comprendidos de diciembre 2015 y mayo 2016 de los tres consultorios del servicio de Reumatología.

2015	2016					
	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo
Consultorio 1	11	11	10	15	10	12
Consultorio 2	11	10	20	14	12	17
Consultorio 3	10	15	17	10	16	16

15. BIBLIOGRAFÍA.

1. César E, Nieves Fors, Izmiriy P. Moratlity in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18(21):1-7.
2. Gladman D. Prognosis and treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Op Rheumatol* 1996; 8(5): 430-37.
3. Hernández-Cruz, Tapia N, Villa-Romero A.R, Reyes E, Cardiel M.H. Risk factors associated with mortality in systemic lupus erythematosus. A case-control study in a tertiary care center in Mexico City. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 395-401.
4. Merrel M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955, 1:12-32.
5. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AI, Klinberg JR. Lupus erythematosus in the 1980's: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:55-64.
6. Gripenber M, Helve T. Outcome of systemic Lupus erythematosus: a study of 66 patients over 7 years with special reference to the predictive value of anti-dsDNA antibody determination. *Scand J Rheumatol* 1991; 20:104-109.
7. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85(3): 147-56.

8. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S. Long-term prognosis and causes of death of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006; 119(8):700-6.

9. Faunauchi M, Schimadzu H, Tamaki C, Yamagata T, Nozaki Y. Survival study by organ disorders in 306 Japanese patients with systemic lupus erythematosus: results from a single center. *Rheumatol Int.* 2007; 27(3): 243-9.

10. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yáñez P, de Lourdes Sánchez M, Jiménez-Balderas FJ. Measurement of damage in 210 Mexican patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease duration. *Lupus* 1998; 7(2): 119-223.

11. Alarcón G, McGwin G, Bastian H, Roseman J, Lisse J. Systemic Lupus Erythematosus in Three Ethnic Groups. VIII. Predictors of Early Mortality in the LUMINA cohort. *Arthritis Care Res* 2001; 45: 191-2002.

12. Rabbani MA, Habib HB, Islam M, Ahmad B, Shah SMA. Early renal damage assessed by the SLICC/ACR damage index is predictor of severe outcome in lupus patients in Pakistan. *Lupus* 2010; 19:1573-1579.

13. Petri M, Purvey S, Fang H, Magder L. Predictors of Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus. The Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum* 2012; 64(12): 4021-4028.
14. Gladman D, Glinzar E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M. The Development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinic / American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39(3): 363-369.
15. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Gordon C. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(5): 809-13.
16. Nived O, Jönsen A, Bengtsson A, Bengtsson C, Sturfelt G. High Predictive Value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index for Survival in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29(7); 1398-1400.
17. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB. The SLICC/ACR damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol* 2002; 27:373-6.

18. Voss A, Green A, Junker P. Systemic lupus erythematosus in Denmark: Clinical and epidemiological characterization of a county-based cohort. *Scand J Rheumatol* 1998; 27:98-105.
19. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallet D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10:93-6.
20. Pons-Estel, B, Catoggio L, Cardiel M, Soriano E, Gentiletti S, Villa, A, Alarcón-Segovia D. 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.
21. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60: 221-5.
22. Karlson EW, Daltroy LH, Lew RA, Wright EA, Partridge AJ, Fossel AH. The relationship of socioeconomic status, race, and modifiable risk factors to outcomes in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 1997; 40: 47-56.
23. Cooper GS, Treadwell EL, St. Clair EW, Gilkeson GS, Dooley MA. Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 57:993-9.

24. Mendoza-Pinto C, Méndez-Martínez S, Soto-Santillán P, Galindo-Herrera J, Pérez-Contreras I. Socioeconomic status and organ damage in Mexican systemic lupus erythematosus women. *Lupus* 2015; 0; 1-6.
25. Santos MJ, Capela S, Figueira R. Characterization of a Portuguese population with systemic lupus erythematosus. *Acta. Rheumatol. Port.* 2007; 32:153-161.
26. Santos MJ, Vinagre F, Nero P, Barcelos F, Barcelos A, Rodrigues A. Predictors of Damage Progression in Portuguese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009; 1173: 822-828.
27. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, Ibanez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35:2152-2158.
28. Cassano, G, Roverano S, Paira S. Accrual of organ damage over time in Argentine patients with systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26: 2017-2022-
29. Alarcon G, McGwin G, Bartolucci A. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2797-2806.

30. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin, Roseman J, Bastian HM. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1473-80.

31. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, Leccese I, Massaro L, Pacucci VA. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. *Lupus* 2016; 0: 1-8.

16. ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Hoja de información para los pacientes.

El siguiente estudio es de carácter informativo, no pretende revelar datos personales de los pacientes, solo pretende valorar cuales son los factores asociados a daño crónico en Lupus Eritematoso Sistémico, es decir se pretende analizar si factores relaciones como el tipo de manifestaciones iniciales (la forma clínica y de laboratorio con las que se realizó el diagnóstico de lupus), los brotes de la enfermedad, los tratamientos empleados a lo largo del período del estudio, uso de glucocorticoide, cloroquina; comorbilidades como hipertensión arterial, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, tabaquismo y diabetes se asocian a daño acumulado en su enfermedad que provoque secuelas como falla permanente en un órgano (por ejemplo corazón, cerebro o riñón) con el fin de realizar medidas que ayuden a prevenir ese daño. Considerando que usted pudiera estar interesado y en capacidad de participar en el estudio, nos permitimos ofrecerle la siguiente información:

Objetivo del Estudio: Describir las características clínicas, de imagen y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de enfermedad como la de usted.

¿En qué consiste el estudio? Como parte del estudio inicial se requiere solamente su número de afiliación para análisis completo de su expediente médico. No requiere de ningún tipo de estudio de sangre, imagen adicional o bien procedimientos invasivos como inyecciones, catéteres, cirugía etc; así como algún tipo ingestión de medicinas, drogas o sustancias, tampoco se requiere de sus recursos económicos.

Riesgos y posibles efectos secundarios:

Este estudio no implica ningún riesgo extra para usted, ya que solo se analizara la información obtenida de su expediente médico.

Beneficios: Los resultados de la investigación le brindarán el beneficio de conocer las características de su enfermedad y complicaciones. La información obtenida servirá para un mejor conocimiento del padecimiento que lo afecta.

Participación voluntaria: Su participación es voluntaria y podrá negarse a dar su consentimiento para la utilización de la información de su expediente en este estudio si así lo desea. En caso de que no acepte participar en la investigación, no será perjudicado en su atención posterior en el Instituto, ya que ésta continuará brindándosele sin cambio alguno. Si decide participar deberá firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa, de la cual se le proporcionará una copia.

Confidencialidad y revisión de datos: Toda la información relacionada con Usted será estrictamente confidencial. Los datos se manejarán de manera que no pueda identificarse a las personas, y no se divulgará ninguna información relativa a su participación en el estudio sin su consentimiento, exceptuando lo que disponga la legislación vigente. En caso de participar usted recibirá la información obtenida al analizar su enfermedad, de forma directa por el investigador.

16.1. ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA”.
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE
INVESTIGACIÓN.**

Lo (a) estamos invitando a participar en el estudio de investigación titulado: **Daño acumulado en Lupus Eritematoso Sistémico en una cohorte mexicana de un centro de tercer nivel de atención, que se llevara a cabo en el área de consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional Siglo XXI,**

El propósito del estudio es **conocer las variables asociadas a daño acumulado en lupus para poder ver en que podemos inferir en la morbimortalidad de su enfermedad** usted está siendo invitado porque se encuentra en tiene esta enfermedad. Al igual que Usted, _____ personas más, derechohabientes del IMSS, serán invitadas. Su participación es completamente voluntaria. Por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que juzgue pertinentes antes de decidir si desea o no participar.

Si usted acepta participar : **No necesitará ningún tipo de participación especial, solamente revisaremos su expediente médico. No necesitará muestras de sangre, toma de medicamentos, toma de biopsia o algún otro procedimiento.**

La evaluación clínica que realizaremos; **No necesita ningún tipo de intervención.**

El beneficio de su participación en este estudio es : **conocer a fondo que medicamentos, tipo de actividad de su enfermedad se relaciona más a daño acumulado.**

Es importante que sepa que no recibirá un pago por su participación y que el estudio no implica gasto alguno para Usted, **de la misma manera, es importante que sepa que conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.**

Usted no recibirá ningún beneficio directo por su participación, sin embargo los resultados perimitarán **en qué podemos influir en el futuro para retrasar o evitar menos daño acumulado en su enfermedad y así tener una mejor calidad de vida.**

La información que nos proporcione para identificarlo(a) (**nombre, teléfono y dirección**),

_____ al igual

que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas y de laboratorio, serán guardados de manera confidencial, para garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Si tiene dudas sobre su participación **puede comunicarse con la Dra. Marina López Marquet al siguiente número: 56-27-69-00. Extensión 21554, de lunes a viernes de 07:00 am hasta las 14:00h.**

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx.

Declaración de Consentimiento.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante.

Firma del Participante.

Fecha.

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado.

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado.

Fecha.

Firma de los testigos.

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo 1.

Parentesco con participante.

Firma del Testigo.

Fecha _____

Nombre del Testigo 2.

Parentesco con participante _____

Firma del Testigo

Fecha _____

16.2 ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de afiliación	Edad	Género	Tiempo de diagnóstico de LES	Actividad Cálculo de SLEDAI	Comorbilidades	Cálculo de SLICC/SDI
----------------------	------	--------	------------------------------	--------------------------------	----------------	----------------------

	Puntos	Fecha
OCULAR		
• Catarata(s) en algún momento en cualquier ojo (documentada con oftalmoscopia)	1	
• Cambios en la retina o atrofia óptica (documentados con oftalmoscopia)	1	
NEUROPSIQUIÁTRICO		
• Deterioro cognitivo (p. ej.: déficit de memoria, dificultad para el cálculo, pobre concentración, dificultad en el lenguaje hablado o escrito...) o psicosis mayor	1	
• Convulsiones que precisen tratamiento durante 6 meses	1	
• Accidente cerebrovascular o resección quirúrgica (por causa no maligna) (puntuar 2 si > 1)	1 2	
• Neuropatía craneal o periférica (excluyendo óptica)	1	
• Mielitis transversa	1	
RENAL		
• Aclaramiento de creatinina (estimado / medido) < 50%	1	
• Proteinuria ≥ 3.5g/24 horas	1	
• Fallo renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante renal)	3	
PULMONAR		
• Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o refuerzo del segundo tono)	1	
• Fibrosis pulmonar (examen físico y radiografía)	1	
• "Pulmón encogido" (radiografía)	1	
• Fibrosis pleural (radiografía)	1	
• Infarto pulmonar (radiografía) o resección quirúrgica (por causa no maligna)	1	
CARDIOVASCULAR		
• Angina o bypass coronario	1	
• Infarto de miocardio (puntuar 2 si > 1)	1 2	
• Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1	
• Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico > 3/6)	1	
• Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
VASCULAR PERIFÉRICO		
• Claudicación durante 6 meses	1	
• Pérdida tisular pequeña (pulpejo de los dedos)	1	
• Pérdida tisular importante (dedo o extremidad) (puntuar 2 si > 1)	1 2	
• Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o evidencia clínica de estasis venosa	1	
GASTROINTESTINAL		
• Infarto o resección intestinal por debajo de duodeno, resección de bazo, hígado o vesícula de cualquier causa (puntuar 2 si > 1) Insuficiencia mesentérica	1 2	
• Peritonitis crónica	1	
• Estenosis o cirugía gastrointestinal alta	1	
• Insuficiencia pancreática que precise sustitución enzimática	1	
MÚSCULOESQUELÉTICO		
• Atrofia muscular o debilidad	1	
• Artritis deformante o erosiva (incluye deformidades reversibles, excluye necrosis avascular)	1	
• Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (excluye necrosis avascular)	1	
• Necrosis avascular (diagnosticada con técnica de imagen) (puntuar 2 si > 1)	1 2	
• Osteomielitis (con evidencia microbiológica)	1	
• Rotura tendinosa	1	
CUTÁNEO		
• Alopecia crónica cicatricial	1	
• Cicatrices extensas o secuelas de paniculitis (excluyendo cuero cabelludo o pulpejos)	1	
• Ulceración cutánea durante > 6 meses (excluyendo trombosis)	1	
FALLO GONADAL PREMATURO (amenorrea secundaria antes de los 40 años)	1	
DIABETES MELLITUS (independientemente del tratamiento)	1	
MAIGNIDAD (excluyendo displasia) (puntuar 2 si > 1 sitio)	1 2	

Daño (cambio irreversible, no relacionado con inflamación activa) que ocurre desde el diagnóstico del lupus, confirmado por evaluación clínica y presente durante ≥ 6 meses a menos que se indique lo contrario. Episodios repetidos deben ocurrir separados ≥ 6 meses para puntuar 2. La misma lesión no puede puntuar 2.

