



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

CARACTERIZACION CLINICO-EPIDEMIOLOGICA E INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS
ERITEMATOSO SISTEMICO PEDIATRICO DIAGNOSTICADO ENTRE EL 1° DE ENERO DE 2015 Y 31
DE MAYO DE 2017 EN UN HOSPITAL DE 3ER NIVEL DEL ISSSTE

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. TALIA HANSEL ORTIZ LIZARDI

TUTORES:

DRA. MARIA DEL CARMEN NERI MORENO

DR. RODRIGO HIROSHI GONZALEZ LUNA



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.

INDICE

INDICE	ii
RESUMENiii
1. INTRODUCCION.....	4
1.1 ANTECEDENTES	4
1.2 EPIDEMIOLOGIA	4
1.3 ETIOPATOGENIA.....	5
1.3.1 Factores genéticos.....	5
1.3.2 Factores hormonales.....	5
1.3.3 Factores inmunológicos.....	6
1.3.4 Factores ambientales	7
1.4 PATOGENIA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS/MECANISMOS DE LESIÓN	7
1.4.1 Clasificación	7
1.4.2 Manifestaciones clínicas.....	8
1.4.3 Índice de actividad.....	10
1.5 TRATAMIENTO.....	11
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
3. JUSTIFICACION.....	13
4. HIPOTESIS	14
5. OBJETIVOS	14
5.1 Objetivo general	14
5.2 Objetivos específicos.....	14
6. METODOLOGIA.....	15
6.1 TIPO DE ESTUDIO.....	15
6.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA	15
6.3 CRITERIOS DE INCLUSION	15
6.4 CRITERIOS DE EXCLUSION	15
6.5 CRITERIOS DE ELIMINACION.....	15
6.6 DEFINICION DE VARIABLES.....	15
6.7 ANALISIS ESTADISTICO	21
6.8 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	22
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	23

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de carácter crónico y multisistémico que se presenta con mayor medida en mujeres, y cuyas primeras manifestaciones suelen aparecer durante la etapa reproductiva, con una incidencia más alta en personas de origen africano e hispano. Suele cursar con períodos de remisión y reactivación.

Su forma de presentación a menudo es subagudo, sin embargo puede debutar de forma muy aguda como una emergencia médica o con compromiso progresivo de los diferentes órganos y sistemas o sólo con manifestaciones generales. En la patogénesis de la enfermedad intervienen factores genéticos, hormonales y ambientales. Están involucradas tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa. Hay producción de diversos autoanticuerpos específicos que, junto con los complejos inmunes producen daño de los tejidos blanco.

En raras ocasiones, el lupus aparece en niños, convirtiéndolo en una presentación poco estudiada. En estos pacientes la enfermedad se presenta de una forma mucho más aguda y agresiva que en los adultos y con variaciones en la incidencia, manifestaciones clínicas y pronóstico. La baja frecuencia y el hecho de que sea una enfermedad típicamente asociada con pacientes adultos hacen que el manejo clínico de estos pacientes sea complicado requiriéndose medidas especiales y específicas, diferentes a las de los adultos.

Es importante señalar que 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.

Al respecto, es de suma importancia conocer no solo sus manifestaciones clínicas sino también cuantificar o medir el compromiso o severidad con el que se expresa la enfermedad en un momento dado, ya que puede comprometer la supervivencia de estos enfermos.

En este trabajo se abordan los aspectos clínicos y epidemiológicos principales de una población de pacientes con lupus eritematosos sistémico pediátrico, en un hospital de 3er nivel, así como la severidad clínica al momento del diagnóstico.

Se trata de un estudio observacional descriptivo, en pacientes con LES menores de 17 años derechohabientes del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE que debutaron con la enfermedad entre enero del 2015 y mayo de 2017. La información se obtuvo mediante la revisión de las historias clínicas, con énfasis en los criterios diagnósticos, las manifestaciones clínicas y serológicas. Se aplicó el índice de severidad de Sledai. Los datos fueron tabulados y analizados por el paquete estadístico Graph Prism versión 6.0 para Windows. Los resultados se exponen a través de tablas y gráficas.

Palabras claves: Lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso sistémico pediátrico, índice de severidad (SLEDAI),

1. INTRODUCCION

El LES es el prototipo de las enfermedades autoinmunes en las que la respuesta inmune se dirige contra una gran variedad de antígenos propios, dando como resultado daño en múltiples órganos y sistemas. Se trata de una enfermedad episódica caracterizada por la inflamación vascular generalizada y del tejido conectivo, y por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), especialmente los anticuerpos de doble cadena.

Esta entidad afecta principalmente al sexo femenino y rara vez estos casos se manifiestan durante la infancia.

1.1 ANTECEDENTES

Las primeras descripciones del lupus datan de los siglos XV y XVI, y se referían a unas ulceraciones faciales similares a la mordedura del lobo. A lo largo de los siglos, se fueron realizando descripciones más precisas de la enfermedad, y se estableció su carácter sistémico (Kaposi, 1872; Jadassohn, Osler, 1904; Baehr, Klempeler, 1935). La descripción de la célula LE (Hardgraves, 1948), la detección de los anticuerpos antinucleares (ANA) (Friou, 1957) y anti-ADN, antifosfolípido (AAF) (1980) y anti-ENA (anticuerpos dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo) han facilitado tanto el conocimiento de la enfermedad como la manera de identificar y clasificar a los enfermos.¹

1.2 EPIDEMIOLOGIA

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica, recurrente, autoinmune, multisistémica, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos de diferentes especies, la cual se manifiesta con un gran espectro de patrones clínicos que afecta a todas las edades.²

Se trata de una enfermedad relativamente frecuente y de distribución universal. Su incidencia es variable, dependiendo de las características de la población estudiada: en Europa varía entre 2,2 casos cada 100.000 habitantes al año en Asturias y 5,8 en Islandia. La prevalencia también difiere según la cohorte analizada, y se sitúa en Europa entre 17,7- 27,7 casos por 100.000 habitantes al año³. Sin embargo, estas estadísticas varían a través del mundo, encontrándose que en Norteamérica, Asia y en el norte de Europa afecta a 40 de cada 100 000 habitantes, con una mayor incidencia entre la población hispana y afroamericana, siendo además más grave en estos dos últimos grupos.⁴

La prevalencia en Estados Unidos se ha reportado de 14.6 a 50.8 casos por 100 000 habitantes.⁵La incidencia anual media en los Estados Unidos es aproximadamente de 27.5 por millón de habitantes para las mujeres blancas y 75.4 por millón para las mujeres negras. Las cifras de prevalencia para las mujeres varían ampliamente desde 1 en 1 000 a 1 en 10 000.⁶

Un estudio en México reportó una prevalencia de 0.06%. La incidencia se ha estimado de 1.8 a 7.6 casos por 100 000 habitantes/año.⁴

Se calcula que de todas las formas clínicas del lupus, el 70% de los 5 millones de personas en el mundo que la padecen son diagnosticados en su forma sistémica (LES), existiendo un marcado predominio en mujeres en edad reproductiva entre los 15 y los 45 años de edad, de tal forma que la relación hombre: mujer cambia de 4:3 cuando el inicio es en la primera década de la vida a 4:1 en la segunda década y 9:1 en la etapa adulta, disminuyendo a una relación 5:1 cuando el inicio es después de los 50 años.^{7,8,9}

Los datos pediátricos sugieren que la incidencia de aparición del LES antes de los 19 años es de 6 a 18.9 casos por cada 100,000 individuos en mujeres de ascendencia europea y es más alto en mujeres de ascendencia africana (20-30 por 100000). Las tasas de incidencia son superiores en hispanos, personas de ascendencia africana, nativos americanos y personas del sudeste y sur de Asia.⁷

En lupus eritematoso pediátrico, la edad promedio al diagnóstico es de 12.2 años⁷, sin embargo se han reportado casos de LES en menores de 2 años¹⁰⁻¹¹, el lapso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico varía de un mes a 3.3 años (media 4 meses)⁷. En una revisión local limitada a casos pediátricos realizada

en el Hospital Infantil del Estado de Sonora por Sotelo y cols. en el 2006, la frecuencia de presentación anual fue de un caso por cada 5000 egresos¹².

1.3 ETIOPATOGENIA

La etiología del LES es todavía desconocida, aunque existen numerosas observaciones que sugieren un origen multifactorial, resultado de la interacción de factores genéticos, hormonales, inmunológicos y ambientales. La patogenia del LES se comprende mejor si se la considera una enfermedad producida como consecuencia de una alteración en la capacidad de eliminación de productos de degradación celular. Esta situación conduce a la persistencia de una gran cantidad de autoantígenos con capacidad de estimular la formación de anticuerpos e inmunocomplejos por parte de un sistema inmune que presenta otras numerosas disfunciones y alteraciones en la regulación de una respuesta desencadenada de una forma anómala.¹³

1.3.1 Factores genéticos

Se han descrito múltiples evidencias de la participación de los genes en la patogenia, como la alta concordancia entre gemelos monocigóticos (14-57%) y la elevada incidencia de LES en familiares (5-12%), entre otras. Los estudios de asociación del genoma completo (en inglés, GWA [*Genome-wide association study*]) son análisis en los que se evalúa la asociación de genes a caracteres. Se han identificado entre 30 y 40 *loci* con polimorfismos que predisponen al LES¹⁴. Los déficits del complemento (C1q, C4A, C4B, C2) y la mutación del gen *TREX1* (codifica la principal endonucleasa que degrada el ADN) son los factores genéticos que confieren mayor riesgo de LES, y están directamente relacionados con la alteración de la capacidad de eliminación de los productos de degradación de las células apoptóticas.

Sin embargo, la predisposición genética más frecuente se localiza en el MHC (complejo mayor de histocompatibilidad), en los *loci* HLA-DR2 y HLA-DR3 (HLA-BRB1) y estaría relacionada con alteraciones en la presentación antigénica.

Otros genes que predisponen están asociados con la inmunidad innata (IRF5, STAT4, IRAK1), la mayoría relacionados con la producción de interferón alfa (IFN- α), que se encuentra elevado en gran parte de los enfermos.¹⁵

Asimismo, se han identificado otros genes que afectan a la activación o supresión de los linfocitos B y T y a su supervivencia (PTPN22, OX40L, BANK-1, LYN, BLK). También se han encontrado genes que se asocian a alteraciones en la ubiquitinación (TNFAIP3, TNIP1, UBE2L3) (proceso de modificación de proteínas postranslacional, consistente en la adición de moléculas de ubiquitina a las proteínas, las cuales son derivadas al proteosoma para su degradación).

Además, mutaciones en *loci* asociados a LES han sido implicadas en un incremento de la apoptosis (muerte celular programada)¹⁶ y en alteraciones en el aclaramiento o eliminación de las células apoptóticas (ITGAM, Fc γ R).

En adición a los genes que confieren susceptibilidad a la enfermedad, se han observado alteraciones epigenéticas, es decir, en la producción de las proteínas codificadas por el genoma, principalmente consistentes en hipometilación del ADN¹⁷.

En la población mexicana, además de algunos alelos HLA, se han identificado otros genes involucrados en la susceptibilidad al desarrollo de LES, como *HSP70-2*, *PTPN22*, *PDCD1*, *TNF- α* , *IRAK1* y *NRF2*. También se ha documentado que CNV en el gen *TLR7* se asocian con la enfermedad.¹⁸

1.3.2 Factores hormonales

La clara preponderancia de la afectación femenina siempre ha hecho suponer la existencia de un papel fundamental de las hormonas en el origen de la enfermedad¹⁹. Existen numerosas evidencias indirectas de su influencia, como el riesgo elevado de desarrollar LES en mujeres que toman anticonceptivos orales. Otros factores de riesgo son la menarquia precoz (antes de los 10 años) o la administración de estrógenos en las mujeres postmenopáusicas. Además, el embarazo puede desencadenar la enfermedad o activarla.

Los efectos de las hormonas en el origen del LES probablemente estén relacionados con su influencia en el funcionamiento del sistema inmune. A continuación se resumen los principales efectos hormonales.

Estrógenos

Estimulan las células T y B, los macrófagos y la expresión de HLA y de moléculas de adhesión endotelial (VCAM, ICAM). Además, el estradiol reduce la apoptosis de las células B autorreactivas.

Andrógenos

Tienden a ser inmunosupresores. Los niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA) son inferiores a lo normal en casi todas las enfermas con LES²⁰.

Progesterona

Inhibe la proliferación de las células T y, al igual que los estrógenos, induce respuestas Th2, favoreciendo la producción de autoanticuerpos.

Prolactina

Ejerce un efecto estimulador de la respuesta inmune a distintos niveles, y se han observado niveles elevados en pacientes con LES, así como en otras enfermedades autoinmunes²¹.

1.3.3 Factores inmunológicos

Se han descrito numerosas alteraciones en el funcionamiento del sistema inmune en los enfermos de LES, en todos los componentes y compartimentos del mismo, sin que se pueda precisar con claridad qué alteraciones son primarias y cuáles inducidas. Las principales son las que desarrollamos a continuación.

Defectos en la apoptosis

La apoptosis es un proceso de muerte celular programada. El contenido intracelular de las células apoptóticas es eliminado por los macrófagos sin que haya sido liberado al espacio extracelular. Sin embargo, en el LES se ha observado un defecto en la fagocitosis y el aclaramiento de este material, aumentando la disponibilidad de autoantígenos con capacidad de desencadenar una reacción inflamatoria, promover la pérdida de tolerancia de los linfocitos, la formación de autoanticuerpos e inmunocomplejos²².

Estimulación de la célula B

Las células plasmáticas productoras de autoanticuerpos presentan una activación más persistente gracias al factor activador de células B (BAFF o BLyS, producido por los neutrófilos y monocitos/macrófagos) y a la producción de IL-6 o IL-10 por las células T-helper. Esta estimulación de la célula B favorece la persistencia de las células B memoria, y no es inhibida de forma apropiada por las células T reguladoras ni CD8+ T supresoras.

Activación del sistema inmune innato por inmunocomplejos

Los inmunocomplejos, especialmente aquellos que contienen proteínas de ARN o ADN, activan el sistema inmune innato vía TLR-9 (toll-like receptor) o TLR-7, por lo que las células dendríticas se activan y producen IFN tipo 1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las células T IFN- γ , IL-6 e IL-10, mientras que las células natural killer (NK) y T no pueden producir las cantidades adecuadas de TGF- β . Este patrón de producción de citoquinas favorece la formación de autoanticuerpos.

Los múltiples defectos observados en la regulación del sistema inmune causan una cascada de eventos que comienza con la producción anómala de autoantígenos (alteraciones en la apoptosis, hipometilación ADN, etc.). Estos autoantígenos son procesados (quizás también de forma anómala) por las células presentadoras de antígenos (macrófagos, linfocitos B y células dendríticas). Además, ciertos microorganismos pueden contener péptidos estructuralmente similares a otros del propio individuo (mimetismo molecular). Estos péptidos son presentados en el contexto del MHC-II, estimulando la expansión de células T CD4+ autorreactivas. Estas células, mediante la producción de citoquinas (IL-4, IL-6 e IL-10), favorecen la activación de células B autorreactivas. Al mismo tiempo, la activación del sistema inmune innato, con la producción de IL-1, TNF- α , IFN tipo 1, BAFF (BLyS) y APRIL promueve la inflamación y la supervivencia de células B autorreactivas, favoreciendo así la perpetuación de la respuesta anómala.¹³

1.3.4 Factores ambientales

Los factores ambientales probablemente tengan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad al interactuar con individuos genéticamente predispuestos. De entre los múltiples que se han investigado, destacan:

Virus

Los enfermos con LES presentan títulos elevados para el virus de Epstein-Barr (VEB), y estudios en niños con LES sugieren que la infección por este virus puede inducir el desarrollo de la enfermedad²³. El mecanismo de inducción de los fenómenos autoinmunes estaría basado en similitudes moleculares de antígenos del virus con los del propio individuo. También se han implicado diversas vacunas, infecciones bacterianas y fúngicas.

Luz ultravioleta

La luz UV puede inducir la expresión de ribonucleoproteínas (RNP) en la superficie de los queratinocitos, estimulando así la respuesta inmune.

Fármacos

Más de 80 fármacos han sido relacionados con el desarrollo del LES, entre los que destacan hidralacina, procainamida, isoniazida, metildopa, quinidina, minociclina y clorpromazina.

Otras sustancias implicadas

Otras sustancias implicadas son el tabaco, tricloroetileno, sílice y los tintes de pelo (con aminas aromáticas), sin que hasta la fecha se haya aclarado su participación³.

1.4 PATOGENIA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS/MECANISMOS DE LESIÓN

La mayoría de las manifestaciones clínicas están mediadas directa o indirectamente por la formación de autoanticuerpos e inmunocomplejos. Los anticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana celular son los responsables de las manifestaciones hematológicas del LES, al unirse a la superficie de los glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas. Este mecanismo de lesión también se ha descrito en la afectación neuronal y en las vasculitis. La formación de inmunocomplejos y su posterior depósito y desencadenamiento de la respuesta autoinmune ha sido implicada principalmente en el origen de la nefropatía, sobre todo los que contienen anti-ADN catiónicos y anticuerpos contra la región similar al colágeno de C1q²⁴.

1.4.1 Clasificación

Considerada como el prototipo de enfermedad autoinmune, el LES se diagnostica en base a una serie de criterios que sirven para clasificar a los pacientes que presentan o van a desarrollar la enfermedad, ya que la ausencia de una causa conocida y de pruebas diagnósticas patognomónicas hacen imposible su diagnóstico de otro modo.

Los primeros criterios de clasificación se definieron en el año 1971 por la *American Rheumatism Association* (actualmente, *American College of Rheumatology* [ACR])²⁵. En 1982, estos se modificaron con un consiguiente aumento de la sensibilidad y de la especificidad de los mismos²⁶; posteriormente, se sustituyó a la célula LE por los Anticuerpos Anti-fosfolípidos como criterio serológico²⁷. Para la clasificación de un paciente afectado de LES se requiere la presencia simultánea o progresiva de cuatro de los 11 criterios enumerados en la tabla 1 (sensibilidad 85% y especificidad 96%). No obstante, es importante tener en cuenta que estos criterios son solo clasificadores, y no deben sustituir el proceso diagnóstico ni impedir la instauración de un tratamiento específico, a pesar de que no se cumplan todos los requeridos.

TABLA 1.

Criterios para la clasificación del lupus eritematoso sistémico (American College of Rheumatology -ACR- 1997/Systemic lupus International Collaborating Clinics Group -SLICC- 2012)

ACR		SLICC	
		Criterios clínicos	
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre la eminencia malar que respeta los surcos nasolabiales (en alas de mariposa)	Lupus cutáneo agudo	Rash malar, lupus bulloso, necrolisis epidérmica lúpica, rash maculopapular, rash de fotosensibilidad (en ausencia de fotosensibilidad), lupus subagudo
Fotosensibilidad	Rash cutáneo resultante de una reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico		
Lupus discoide	Placas eritematosas elevadas, con queratosis periférica y taponamiento folicular que dejan cicatrices atróficas	Lupus Cutáneo crónico	Rash disorde, lupus hipertrófico, paniculitis lúpica, afectación mucosa, lupus tumidus, overlap lupus disorde/liquen plano
Úlceras orales o nasofaríngeas	Generalmente indoloras, observadas por un médico	Úlceras orales o nasales	Úlceras nasales, orales, palatinas, en lengua, en ausencia de otras causas
Artritis	No erosiva que afecta a 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, tumefacción o derrame	Afectación articular	Sinovitis que afecta a 2 o más articulaciones, o dolor en 2 o más articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez
Serositis	Pleuritis: dolor pleurítico, roce pleural o evidencia de derrame pleural Pericarditis: confirmada por ECG, roce o derrame pericárdico	Serositis Dolor pericárdico típico, derrame pericárdico, roce o pericarditis confirmada por EKG, en ausencia de otras causas	Dolor pleurítico, roce pleural o evidencia de derrame pleural o
Afectación renal	Proteinuria persistente mayor de 0,5 g/24 horas o de 3 (+) Cilindros celulares: integrados por hematies o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto	Renal	Proteínas/creatinina (o proteinuria en 24 horas) equivalente a 500 mg/24 horas o cilindros hemáticos
Afectación neurológica	Convulsiones o psicosis en ausencia de otras causas (fármacos o alteraciones metabólicas)	Neurológico	Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía craneal o estado confusional agudo, en ausencia de otras causas
		Criterios inmunológicos	
Alteración hematológica	Anemia hemolítica	Anemia hemolítica	Anemia hemolítica
	Leucopenia: < 4.000/mm ³ en al menos 2 determinaciones	Leucopenia o linfopenia	Leucopenia: < 4.000/mm ³ en al menos 1 determinación
	Linfopenia: < 1.500/mm ³ en al menos 2 determinaciones		Linfopenia: < 1.000/mm ³ en al menos 1 determinación
	Trombocitopenia: < 100.000 plaquetas/mm ³ en ausencia de fármacos inductores	Trombocitopenia	Trombocitopenia: < 100.000
Alteración inmunológica	Anticuerpos anti-ADN positivos a títulos elevados	Anti-ADNad	Niveles de anti-ADNad por encima del nivel de referencia o > 2 veces el nivel de referencia si la determinación es con ELISA
	Anticuerpos anti-Sm positivos	Anti-Sm	Presencia de anti-Sm
	Anticuerpos antifosfolípidos: Anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, VDRL falsamente positivo > 6 meses confirmada por la prueba de inmovilización del <i>T. pallidum</i> o de la absorción del anticuerpo treponémico por inmunofluorescencia	Antifosfolípido	Anticoagulante lúpico positivo, test falso positivo para RPR (reagina plasmática rápida); título medio o alto para anticardiolipina o anti-β2 glucoproteína I
		Complemento bajo	C3, C4 bajos O CH50 bajo
		Coombs directo	Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica
Anticuerpos antinucleares	Positivos a títulos elevados, en cualquier momento de la enfermedad, en ausencia de fármacos que induzcan lupus	ANA	ANA por encima del nivel de referencia

ANA: anticuerpos antinucleares; ECG: electrocardiograma; EKG: ecocardiograma.
En los criterios de la ACR se han de cumplir cuatro o más, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. En los del SLICC son precisos 4 de 17 criterios, al menos uno clínico y uno inmunológico, o nefritis lúpica diagnosticada con biopsia, en presencia de ANA o anti-ADNad.

Recientemente, el SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group*) ha enunciado unos nuevos criterios que permiten diagnosticar de lupus a pacientes que no cumplirían los criterios del ACR (tabla 1), pero cuyo manejo clínico debería ser el mismo que los ya diagnosticados, como por ejemplo, un paciente con nefritis lúpica (NL) y anti-ADN²⁸.

1.4.2 Manifestaciones clínicas

El LES es una enfermedad que se consideraba hasta 20 años atrás como sumamente rara. Hoy día es más común ver como el diagnóstico de esta enfermedad se realiza con mayor frecuencia, dada la variedad de manifestaciones clínicas que la distinguen así como la determinación de pruebas de laboratorio que confirman su diagnóstico.

El patrón de afectación más frecuente es una combinación de síntomas constitucionales, junto a la afectación cutánea, musculoesquelética, hematológica y serológica, con presencia de autoanticuerpos. Sin embargo, no es infrecuente que predomine la afectación de un órgano, en especial el riñón o el sistema nervioso central. Usualmente, el patrón que domina durante los primeros años de enfermedad es el que predomina a lo largo de la evolución²⁹.

La forma de presentación clínica de LES es muy variada puede iniciar con afección a múltiples órganos, o bien a un solo órgano o sistema con anormalidades detectadas por exámenes de laboratorio. La manifestación inicial es usualmente ataque al estado general, caracterizado por fatiga, pérdida de peso, y fiebre que generalmente no es mayor de 38C°. Las principales manifestaciones se describen a continuación:

Manifestaciones musculoesqueléticas.

Se presentan en más del 90% de los enfermos y consisten en rigidez, mialgias, artralgiyas y/o artritis.

Manifestaciones mucocutáneas

Se presentan en más del 80% de los enfermos con fotosensibilidad. Se caracterizan por el clásico eritema malar en alas de mariposa, lesiones discoides con eritema, escama y atrofia, alopecia que puede abarcar todo el cuero cabelludo, cejas y pestañas; alteraciones en mucosas con úlceras orales y/o nasales generalmente indoloras, gingivitis o perforación del tabique nasal.

Manifestaciones pulmonares

El daño pulmonar se presenta en la mitad de los enfermos e incluye enfermedad pleural, neumonitis aguda, enfermedad intersticial difusa e hipertensión pulmonar.

Manifestaciones hematológicas

La anemia hemolítica se presenta hasta en el 40%. Se caracteriza por reticulocitosis, prueba directa de Coombs positiva. Sin embargo, es más frecuente que la anemia sea secundaria al proceso inflamatorio, insuficiencia renal, pérdida sanguínea, deficiencia dietética, medicamentos, o una combinación de estos factores. Generalmente es de tipo normocítica, normocrómica. La leucopenia (<4000/mm³) se presenta hasta en el 60% de los enfermos. La linfopenia (<1500/mm³) se observa hasta en el 90%, sobre todo en periodos de actividad. La trombocitopenia moderada (100.000-150.000/mm³) se presenta en el 50%, mientras que la grave (<50.000/mm³) en el 10%.

Manifestaciones del sistema reticuloendotelial

El 50% de los enfermos cursa con linfadenopatía en las regiones cervical, axilar y/o inguinal. La esplenomegalia es menos frecuente, presentándose en 10-20% de los casos. Más del 50% cursan con hepatomegalia en algún momento de la enfermedad.

Manifestaciones renales

Se desarrollan en alrededor del 50-70% de los casos de los enfermos y se manifiesta por proteinuria, hematuria, cilindruria (granulosos, hialinos), disminución del filtrado glomerular e hipertensión arterial y en etapas más tardías, hiperazoemia. La Sociedad Internacional de Nefrología y Sociedad de Patología Renal clasifica la nefropatía a través del estudio histopatológico en seis clases, cada una con características clínicas, de laboratorio propias y por lo tanto con tratamiento y pronóstico diferentes. Se consideran a las clase III y IV como las de mayor gravedad. La sobrevida de pacientes con afección renal ha mejorado en un 88% a un seguimiento de 10 años, sin embargo de 10-20 desarrollará enfermedad renal terminal.

Manifestaciones gastrointestinales

La mayoría son secundarias al uso de medicamentos o infecciones. Dolor abdominal: Algunas pueden poner en peligro la vida del paciente como la trombosis mesentérica, enteropatía perdedora de proteínas, oclusión intestinal, pancreatitis, otras menos comunes como la enfermedad celiaca, enfermedades inflamatoria intestinal. La mayoría tiene buena respuesta a tratamiento con esteroides e inmunosupresores, medidas de apoyo como dieta, antibióticos y procinéticos.

Manifestaciones neuropsiquiátricas (NP)

Se han reportado manifestaciones NP en un 25%- 75%, siendo las más frecuentes el síndrome orgánico cerebral, convulsiones y neuropatía periférica. Con menor frecuencia enfermedad vascular cerebral, corea, ataxia, hemibalismo, mielitis transversa, meningitis aséptica y pseudotumor cerebral. Es importante descartar las causas secundarias como uremia, hipertensión arterial, infecciones, tratamiento con esteroides.

Manifestaciones cardiovasculares

Se ha demostrado afección en pericardio, miocardio endocardio y vasos coronarios. La afección más común es valvular, que se presenta en 70% de los casos. Generalmente es asintomática y se manifiesta por engrosamiento y/o disfunción, con mayor afección de las válvulas mitral y/o aórtica. La endocarditis de

Libman Sacks se presenta aproximadamente 35% de los pacientes. El 65% de los casos presenta alteración pericárdica, que se caracteriza por engrosamiento y derrame pericárdico de pequeño a moderado. La miocarditis clínicamente se presenta en el 10%, sin embargo, con el uso del ecocardiograma o estudios hemodinámicos se ha detectado en más de 60%. El infarto al miocardio se ha reportado en menos del 10% y puede ser por aterosclerosis o por arteritis, que en ocasiones se asocia a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Otras manifestaciones

Menos frecuentes son las afecciones gastrointestinales, oculares y fenómeno de Raynaud.

Estas manifestaciones son de inicio diferentes en el paciente adulto y el paciente pediátrico. El lupus que se inicia en la infancia tiende a ser más grave en la presentación y evolución clínica. Anteriormente, se pensaba que el pronóstico era más pobre para el paciente pediátrico; ahora se sabe que uno de los mayores riesgos de morbilidad y mortalidad es el retraso en el diagnóstico debido a la falta de reconocimiento combinado con una mayor gravedad de la enfermedad. Con las mejoras en el reconocimiento de la enfermedad y el tratamiento agresivo, el pronóstico para el lupus pediátrico está mejorando.³¹

1.4.3 Índice de actividad

El lupus eritematoso, en todas sus variedades, es una enfermedad que se distingue por brotes y remisiones que, si no se trata oportunamente, conduce a daño progresivo y la muerte, proceso que no obstante el tratamiento, es deletéreo, aunque más lento.

No existe una fórmula ideal para el tratamiento de esta enfermedad. Se han creado numerosos regímenes según las manifestaciones y el grado de daño del paciente; sin embargo, durante muchos años se ha estudiado y se han planteado diversos sistemas para definir el tipo de tratamiento a prescribir durante el curso de los brotes lúpicos. Esto dio origen a varios instrumentos para calcular, o al menos definir, el grado de afección de lupus eritematoso en un momento dado y cómo aplicarse en relación con la terapia a instaurar.³²

A esto se denominó “índice de actividad”, que define el grado de afección lúpica en cualquier momento dado, y que puede oscilar desde la remisión o actividad mínima o nula, hasta la actividad grave que comprometa la vida del paciente. La determinación del grado o intensidad de la enfermedad, en un momento dado, establece criterios terapéuticos y, a largo plazo, identifica el grado de daño progresivo que ha experimentado el paciente; por ende, es de gran ayuda para el pronóstico a largo plazo y determinante para indicar el tratamiento. El tratamiento es proporcional a la intensidad de la actividad. Es fundamental cuantificar los cambios y las respuestas clínicas de los pacientes (diferentes en cada uno), ya que el tratamiento varía de uno a otro, según la actividad, los órganos afectados y el daño acumulado.^{32,33} Es importante señalar que los pacientes pediátricos tienen una mayor tasa de participación de órganos que los adultos en el inicio de la enfermedad. Por ejemplo, dos de cada tres niños con LES tienen enfermedad renal al inicio, en comparación con uno de tres en adultos. Además, la enfermedad neurológica ocurre en el 20 - 30% de los niños frente al 10% en adultos, de tal forma que la actividad y el daño acumulado son factores importantes para establecer el pronóstico, pues influirán en la supervivencia.³⁵

Al respecto, se han desarrollado a lo largo del tiempo diversos métodos para medir la intensidad o gravedad de la enfermedad.

En 1988 un grupo de investigadores británicos publicó el British Lupus Isles Assessment Group Index (BILAG), cuestionario de 86 acápites con base en los síntomas de ocho sistemas.³⁴⁻³⁶

En el año siguiente (1989) se realizó el Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), el cual determina, por lo menos con un mes previo, el grado de afección y su puntuación va de 0 a 84.³⁶

En la Universidad Johns Hopkins de San Francisco, California, se desarrolló el Lupus Activity Index (LAI), en 1992, que resume de manera global cinco partes que definen la actividad de la enfermedad que acontece hasta 14 días previos.^{37,38}

En 1990 Bombardier y colaboradores presentaron el esbozo de lo que posteriormente, en 1992, se conociera como Índice de Actividad Lúpica (IALES), SLEDAI en inglés, que a diferencia de los demás,

permitía una rápida revisión de los signos y síntomas manifestados, al menos, 10 días antes.^{39,40} Este Índice de Actividad Lúpica (SLEDAI) experimentó dos modificaciones: el MEX SLEDAI,^{41,42} diseñado para países en vías de desarrollo y creado por mexicanos, el cual no incluye algunos parámetros inmunológicos de laboratorio como los complementos y tiene ciertas variaciones en los acápites a valores, y el SELENA SLEDAI, diseñado para mujeres y cohorte de terapia de estrógenos, también muestra algunas modificaciones significativas.⁴²

Más adelante surgió el RIFLE, Response Index For Lupus Erythematosus, que contiene 60 cápites y se basa en la escala de puntuación de Likert (presente, ausente, presente grave, sin modificaciones, respuesta parcial y resolución).⁴³

En el año 2000 Gladman y colaboradores realizaron una modificación al SLEDAI, el cual se denominó SLEDAI-2K. Actualmente existen 4 versiones de este índice: SLEDAI, SELENA-SLEDAI, SLEDAI 2000 y MEX-SLEDAI. En el desarrollo primera versión del SLEDAI se identificaron 24 variables que podrían ser factores importantes para evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con LES. Con estas variables, se generaron 574 perfiles de posibles pacientes y se presentó esta información a 14 reumatólogos expertos en LES para que evaluaran el grado de enfermedad en una escala de 0 a 10. Se utilizaron modelos de regresión múltiple para estimar la importancia relativa de cada una de estas 24 variables clínicas según la valoración de los expertos y de esta forma se generó este índice global.⁴⁴ Así pues, el SLEDAI se ha revisado y calificado como acertado para la evaluación de la actividad lúpica tanto en investigación como en práctica clínica y puede ser aplicado en cualquier grupo de edad, corroborándose incluso con el LESp.^{39, 45}

1.5 TRATAMIENTO

El tratamiento del LES depende de las manifestaciones clínicas y de la presencia/ausencia de afectación de órganos vitales. Aunque los corticoides constituyen una causa importante de morbilidad, continúan siendo parte fundamental del tratamiento debido al dramático y rápido impacto que tienen sobre las exacerbaciones de la enfermedad. Su efectividad en el tratamiento del LES ha sido reconocida desde 1950. La metilprednisolona (MPS) intravenosa (IV) en forma de bolo se ha usado para tratar con éxito la afectación de órganos vitales y/o ciertas manifestaciones que conllevan una elevada mortalidad.⁷

Los antipalúdicos son efectivos para tratar manifestaciones más leves y, a su vez mejoran la densidad ósea y la dislipo-proteinemia.⁴⁶

La ciclofosfamida (CYC) permanece como primera línea de tratamiento para la afectación de órganos vitales. Se ha demostrado que reduce la morbilidad y mejora la mortalidad de pacientes con lupus. Desde entonces, el tratamiento estándar para la nefritis lúpica siguen siendo los bolos IV mensuales de CYC durante 6-7 meses, con glucocorticoides concomitantes a dosis elevadas, seguido de una fase de mantenimiento de 2 años (CYC cada 2-3 meses).^{46,47,48} Sin embargo, la ciclofosfamida no es el único inmunosupresor empleado, existen reportes del uso de metotrexate, azatioprina, ciclosporina.³⁰

Asimismo existen otros tratamientos no convencionales incluso algunos de ellos en fase experimental o sobre los cuales aún la experiencia no es suficiente y mucho menos en población pediátrica, tal es el caso de: dehidroepiandrosterona, bromocriptina irradiación linfocitaria total, plasmaféresis, gammaglobulina intravenosa, anticuerpos monoclonales contra subpoblaciones linfocitarias, anticuerpos monoclonales anti IL-10, inmunoblación y trasplante de células tronco hematopoyéticas. Nuevos agentes terapéuticos como son el uso de biológicos son una alternativa de tratamiento, recientemente ha sido aprobado el uso de Belimumab para LES activo. Otros agentes biológicos que ofrecen una alternativa de tratamiento como depletores de células B (Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Veltuzumab), moduladores de la activación de células B (Epratunusumab, PI3K), depleción de células plasmáticas, factores de supervivencia de células B (Belimumab, Atacept), Abetimus sódico, terapias dirigidas contra células T, bloqueadores de la coestimulación (Abatacept, Ruplizumab, Toralizumab), inhibidores de citocinas y complemento son alternativas más novedosas en el tratamiento de pacientes con LES.⁴⁹

Otras medidas que han demostrado ser muy importantes para el tratamiento del LES, son la educación del paciente, la protección contra los rayos ultravioletas, el tratamiento y la prevención de las infecciones y de los factores de riesgo cardiovascular así como el tratamiento las complicaciones.⁷

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, multiorgánica, multisistémica y multifactorial que afecta predominantemente a mujeres en edad reproductiva. Del 10-20% de los pacientes son diagnosticados en la infancia.⁵⁰

En los niños, la forma de presentación, la evolución clínica y los hallazgos inmunológicos se diferencian muy poco de los adultos. Pero existen aspectos especiales que se deben considerar en niños y adolescentes: las formas del Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico (LESp) son más graves que las de la población adulta, teniendo un peor pronóstico, en comparación con el de inicio en edad adulta, así como una enfermedad más activa al inicio y durante el seguimiento. Esta enfermedad se expresa con una amplia gama de manifestaciones clínicas e inmunológicas; haciendo más complicando su diagnóstico y su tratamiento. El diagnóstico temprano y oportuno, así como el grado de actividad de la enfermedad, determinan el tratamiento, el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes.^{50,51}

Al respecto, durante los últimos 50 años se han desarrollado diversas herramientas que permiten clasificar a los pacientes que presentan dicha enfermedad, así como otros índices que permiten evaluar el grado de actividad de la misma.^{13,52}

Sin embargo y a pesar de los grandes avances obtenidos en el estudio del LES, existe todavía un desconocimiento real del LESp, de tal forma que los estudios y la experiencia mundial reportada para esta población es muy escasa o prácticamente nula en algunos rubros.

Este estudio pretende, a través de la revisión de expedientes clínicos de pacientes diagnosticados en los últimos dos años y medio con LESp, describir las características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas, así como el grado de actividad de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

3. JUSTIFICACION

El LES es la forma de presentación más común de lupus. En los últimos años y gracias al uso de criterios diagnósticos más sensibles y específicos, así como al uso creciente e innovador de técnicas moleculares, su frecuencia diagnóstica ha ido aumentando.

Se calcula que de todas las formas clínicas del lupus, el 70% de los 5 millones de personas en el mundo que la padecen son diagnosticados en su forma sistémica (LES), existiendo un marcado predominio en mujeres en edad reproductiva entre los 15 y los 45 años de edad, de tal forma que la relación hombre: mujer cambia de 4:3 cuando el inicio es en la primera década de la vida a 4:1 en la segunda década y 9:1 en la etapa adulta, disminuyendo a una relación 5:1 cuando el inicio es después de los 50 años.

Asimismo se estima que un 10-20% de los casos con LES debutan en la edad pediátrica. Los datos pediátricos sugieren que la incidencia de aparición del LES antes de los 19 años es de 6 a 18.9 casos por cada 100,000 individuos en mujeres de ascendencia europea y es más alto en mujeres de ascendencia africana (20-30 por 100,000). Las tasas de incidencia son superiores en hispanos, personas de ascendencia africana, nativos americanos y personas del sudeste y sur de Asia.

Por otra parte, el LES es una enfermedad crónica, multisistémica, multiorgánica, y multifactorial considerada como el prototipo de las enfermedades autoinmunes. Suele tener una expresión clínica más agresiva en los niños que en los adultos, lo cual se traduce en un mayor número de años de evolución de la enfermedad y riesgo de daño acumulado, por lo que su diagnóstico, clasificación y tratamiento oportuno son de vital importancia para el pronóstico y la supervivencia, a fin de evitar tempranamente las recaídas y las complicaciones asociadas; que en última instancia determinan un alto costo institucional, al ameritar atención médica en urgencias pediátricas precisando ingresos hospitalarios tanto en las áreas generales de hospitalización como en las unidades de cuidados intensivos, eso sin contar el elevado costo social y personal que representa para el paciente y sus familiares y/o cuidadores.

Se sabe también que el LES es heredable en un 66% y que el riesgo de los hermanos de padecer LES es relativamente más alto que para otras entidades autoinmunes. De hecho, se estima que la prevalencia del LES en los familiares de primer grado es 66 veces mayor que en la población general (2.64 vs 0.04 por 100 afectados con LES e individuos sanos, respectivamente), lo que hace sumamente trascendental su diagnóstico al permitir la sospecha clínica temprana en hermanos de pacientes diagnosticados con LESp.

El LES sigue siendo una enfermedad predominantemente de adultos. A pesar de los grandes avances en el estudio del LES, existe todavía un desconocimiento real del LESp, de tal forma que los estudios y la experiencia mundial reportada para esta población es muy escasa o prácticamente nula en algunos rubros, lo que justifica la necesidad inicial de estudiar a estos pacientes; caracterizarlos, conocer sus principales manifestaciones clínicas e inmunológicas así como la gravedad con la que inician la enfermedad; a fin de sensibilizar a todo el personal médico para mejorar la práctica clínica, favorecer el proceso diagnóstico, brindar un mejor tratamiento multidisciplinario y mejorar con ello el pronóstico, la calidad de vida y la supervivencia de nuestros pacientes.

El presente estudio no genera gastos institucionales, por lo que fácilmente puede aplicarse en nuestro hospital, y los resultados obtenidos pueden aplicarse al área de atención médica a corto, mediano y largo plazo; y en el área de investigación contribuir como un precedente en el seguimiento de estos pacientes para generar nuevos estudios y así brindar más y mejores estrategias diagnósticas y terapéuticas.

4. HIPOTESIS

El lupus eritematoso sistémico en la población pediátrica del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza se manifiesta con características clínicas e inmunológicas similares a lo reportado en la literatura nacional o en otros países.

El lupus eritematoso sistémico en la población pediátrica del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza se manifiesta con diferentes características clínicas e inmunológicas a lo reportado en la literatura nacional o en otros países.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

1. Describir las características clínicas e inmunológicas, así como el grado de actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico en pacientes pediátricos derechohabientes diagnosticados con LES entre 1° enero del 2015 y EL 31 de mayo de 2017 en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)

5.2 Objetivos específicos

1. Conocer la prevalencia de lupus eritematoso sistémico pediátrico LESp en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE durante el 1° de Enero 2015 y 31 de mayo de 2017.
2. Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con LESp al momento del diagnóstico en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE durante el 1° de Enero 2015 y 31 de mayo de 2017
3. Enumerar las características inmunológicas más frecuentes en pacientes con LESp al momento del diagnóstico en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE durante el 1° de Enero 2015 y 31 de mayo de 2017
4. Destacar las características Epidemiológicas de LESp en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE durante el 1° de Enero 2015 y 31 de mayo de 2017 y compararlas con las reportadas en la literatura.

6. METODOLOGIA

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, observacional y corresponde a una revisión de casos.

6.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Estará determinado por el número de pacientes pediátricos diagnosticados con LES durante el periodo comprendido del 1° de enero de 2015 y 31 de mayo de 2017 cuyo expediente clínico se encuentre disponible en el archivo del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE para su revisión, evaluación y recolección de datos.

6.3 CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas desde 0 años y hasta 16 años 11 meses y 29 días, con diagnóstico de LES realizado en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE (en el servicio de medicina interna pediatría, inmunología pediátrica y reumatología) durante el periodo comprendido del 1° enero del 2015 al 31 de mayo de 2017 y en cuyo expediente se encuentre asentado el diagnóstico.

6.4 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con expedientes extraviados en archivo clínico
- Pacientes que no cuenten con derechohabencia al ISSSTE
- Pacientes cuyo expediente no se encuentre disponible al momento del estudio
- Pacientes diagnosticados en otra unidad

6.5 CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes cuyos expedientes no cuenten con los datos requeridos al momento de su revisión

6.6 DEFINICION DE VARIABLES

Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades de medición
Paciente	Hombre o mujer, menor de 17 años, con diagnóstico de LES de primera vez realizado en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE entre enero 2015 y mayo de 2017	Independiente	Cualitativa Nominal	Si NO
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra	Dato si pertenece al sexo femenino o masculino	Cualitativa	Masculino Femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Independiente	Cuantitativa Continua	0 a 16 años

Antecedentes heredofamiliares	Relación entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos.	Independiente	Cualitativa Nominal	Si No
Antecedentes Personales patológicos	Se refiere a los antecedentes sobre el estado de salud, enfermedades, alergias y cirugías del paciente.	Independiente	Cualitativa Nominal	Si No
Enfermedad Inmunológica	Enfermedad cuya fisiopatología involucre una alteración en el funcionamiento del sistema inmunológico (autoinmunidad, inmunodeficiencia y alergia)	Independiente	Cualitativa Nominal	Si No
Lugar de procedencia	Que expresa el origen geográfico o racial. (gentilicio)	Independiente	Cualitativa Nominal	Capitalinos Mexiquenses Veracruzanos Etcétera.
Fecha de diagnóstico	Tiempo transcurrido desde que se realizó el diagnóstico hasta el momento del estudio.	Independiente	Cuantitativa Continua	0 a 36 meses

Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, respetando los pliegues nasolabiales	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Rash discoide	Zonas eritematosas elevadas con escamas queratóticas adherentes y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Fotosensibilidad	Erupción cutánea desproporcionada tras exposición a la luz solar, por historia u observada por el médico	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras, observadas por el médico. (en ausencia de otra causa como vasculitis, Behçet, infección herpética, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comida ácida)	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

Artritis	Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas caracterizada por inflamación, derrame sinovial o dolor a la palpación	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Serositis	a) Pleuritis; historia convincente de dolor pleural o frote auscultado por un médico, o evidencia de derrame pleural b) Pericarditis: documentada por EKG o frote o evidencia de derrame pericárdico.	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Nefropatía	a) Proteinuria persistente mayor de 0.5 g por día o mayor de 3+ si no se cuantifica. b) Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Manifestaciones neurológicas	a) Crisis convulsivas: en ausencia de fármacos causales o alteraciones metabólicas conocidas (uremia, cetoacidosis, o desequilibrio hidroelectrolítico). b) Psicosis: Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. En ausencia de fármacos causales o alteraciones metabólicas conocidas (uremia, cetoacidosis, o desequilibrio hidroelectrolítico). c) Migraña: De acuerdo a la International Headache Society (IHS).	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Manifestaciones hematológicas	a) Anemia hemolítica con reticulocitosis. b) Leucopenia: menos de 4000/mm ³ en dos o más ocasiones c) Linfopenia: menos de 1500/mm ³ en dos o más ocasiones. d) Trombocitopenia: menos de 100,000/mm ³ en ausencia de fármacos causales. e) Sangrado: Salida de sangre del interior de vasos sanguíneos al interior y/o exterior del cuerpo.	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

Manifestaciones gastrointestinales	a) Dolor abdominal: Sin causa no determinada posterior a realización de estudios de imagen y determinación de enzimas pancreáticas y hepáticas. b) Pancreatitis: Elevación de enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa) tres veces por arriba de valor máximo normal y/o inflamación de pancreas confirmado con estudio de imagen. c) Hepatitis: Elevación de enzimas hepáticas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa) tres veces por arriba de valor máximo normal.	Independiente	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Manifestaciones cardiovasculares	a) Insuficiencia valvular: Diagnosticada por médico cardiólogo, con realización de ecocardiograma.	Independiente	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Manifestaciones Inmunoológicas	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente en ausencia de fármacos capaces de producir lupus inducido por los mismos (según el límite de referencia del laboratorio local)	Independiente	Cualitativa nominal	Positivos Negativos
Anticuerpos antinucleares (AAN)				
Anticuerpos anti-DNA (Anti-DNA)	Detección de anticuerpos anti-DNA de doble cadena por inmunofluorescencia utilizando <i>Critidia lucillae</i> o ELISA. (Según el límite de referencia del laboratorio local o > 2 veces el rango de referencia si testado con ELISA o > 25% si se empleó técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.)	Independiente	Cualitativa nominal	Positivos Negativos
Anticuerpos anti-Ro (Anti-Ro)	Detección de anticuerpos anti-Ro por método cuantitativo de ELISA.	Independiente	Cualitativa nominal	Positivos Negativos
Anticuerpos anti-Sm (Anti-Sm)	Detección de anticuerpos anti smith por método cuantitativo de ELISA.	Independiente	Cualitativa nominal	Positivos Negativos
Anticuerpos anti-La (Anti-La)	Detección de anticuerpos anti-La por método cuantitativo de ELISA.	Independiente	Cualitativa nominal	Positivos Negativos
Anticuerpos antifosfolípidos	Título anormal de alguno de los siguientes anticuerpos por método cuantitativo de ELISA o por otro test equivalente: 1) Anticuerpos anticardiolipinas IgA, IgG o IgM (+) a títulos medios o altos 2) Anticoagulante lúpico (+) O 3) Serología luética falsamente (+) durante al menos 6 meses	Independiente	Cualitativa Nominal	Positivos Negativos
Anticuerpos anti-RNP (Anti-RNP)	Detección de anticuerpos anti ribonucleoproteínas por método cuantitativo de ELISA.	Independiente	Cualitativa nominal	Positivos Negativos
Hipocomplementemia	Cifras de C3 C4y/o CH50 por debajo del valor mínimo de corte indicado por el laboratorio.	Independiente	Cualitativa nominal	Presente Ausente

Lupus cutáneo agudo	<ul style="list-style-type: none"> *Eritema malar lúpico (no cuenta si es lupus malar discoide) *Lupus bulloso *Variante lúpica de la necrosis epidérmica tóxica) *Rash lúpico maculopapular *Rash lúpico fotosensible (en ausencia de dermatomiositis) 	Independiente	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Lupus subagudo	Forma psoriasiforme no indurada y/o lesiones anulares policíclicas que se resuleven sin cicatriz aunque con despigmentación postinflamatoria o telangiectasias.			
Lupus cutáneo crónico	<ul style="list-style-type: none"> *Rash discoide clásico (localizado encima del cuello o generalizado tanto encima como debajo del cuello) * Lupus hipertrófico (verrucoso) * Paniculitis lúpica (profunda) * Lupus mucoso * Lupus eritematoso tumidus * Sabañones lúpicos *Overlap entre lupus discoide y lichen plano 	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Alopecia no cicatricial	<ul style="list-style-type: none"> *Adelgazamiento difuso * Fragilidad capilar con pelos rotos visibles (en ausencia de otras causas como alopecia areata, drogas, ferropenia o alopecia androgénica) 	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Sinovitis	<ul style="list-style-type: none"> *Inflamación de ≥ 2 articulaciones *Artralgias de ≥ 2 articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina 	Independiente	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Nefropatía lúpica	<ul style="list-style-type: none"> *Índice Albumina/creatinina en orina (u orina de 24 horas) equivalente a más de 500 mg/24 h *Cilindros hemáticos en orina 	Independiente	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Neurolupus	<ul style="list-style-type: none"> *Convulsiones * Psicosis * Mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria) * Mielitis * Neuropatía periférica o craneal (en ausencia de otras causas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus) * Estado confusional agudo (en ausencia de otras causa como uremia, fármacos y toxico-metabólicas) 	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

Coombs directo	*Prueba que detecta la presencia de anticuerpos fijos sobre la superficie del eritrocito. Requiere de eritrocitos el paciente lavados a los que se agrega suero de Coombs poli específico anti Ir G y C3. (En ausencia de anemia hemolítica)	Independiente	Cuantitativo Nominal	Positivo Negativo
Nefritis lúpica	Diagnosticada con biopsia en presencia de ANA o de anti-DNAs	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exúdados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Alteración de pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Accidente cerebrovascular	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

Cilindros	Cilindros hemáticos o granulosos.	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.	Independiente	Cuantitativa Nominal	Presente Ausente
Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.	Independiente	Cuantitativa Nominal	Presente Ausente
Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.	Independiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Fiebre	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima del valor normal. (>38°C)	Independiente	Cuantitativa Nominal	Presente Ausente

6.7 ANALISIS ESTADISTICO

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, observacional y corresponde a una revisión de casos.

Se obtendrá la información de expedientes y de las cédula de recolección de datos y de la cédula tipo SLEDAI para posteriormente llevar a cabo la logística de la misma a través de la organización, clasificación y estatificación de los datos obtenidos, basándose siempre en los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki y en el artículo 100 de la ley general de Salud, enfatizando que el presente trabajo de investigación es retrospectivo y no se someterá a ningún pacientes a ningún tipo de procedimiento invasivo ni de cualquier otra índole, no es meritorio la realización de consentimiento informado por parte de los padres de familia.

Los datos obtenidos de la cédula de recolección y del cuestionario SLEDAI se vaciarán y procesarán en el programa estadístico Graph Prism versión 6.0 para Windows, GraphPad Software, y posteriormente se realizará el análisis estadístico mediante medidas de tendencia central y se utilizarán tablas y gráficas para la presentación de los resultados obtenidos

Ya que este es un estudio donde la información se obtuvo a partir de expedientes clínicos y los datos de cada paciente se mantuvieron anónimos y solamente se utilizaron con fines de este proyecto se consideró sin riesgo.

Dicho estudio se encuentra adherido a los siguientes escritos internacionales, en torno a la ética en la realización de protocolos de investigación, como son:

Declaración del Helsinki:

- La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
- Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
- En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación

Código de Núremberg:

- El experimento debe diseñarse y basarse en los resultados obtenidos mediante la experimentación previa con animales y el pleno conocimiento de la historia natural de la enfermedad o del problema en estudio, de modo que los resultados anticipados justifiquen la realización del experimento. El experimento debe ser conducido de manera tal que evite todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental. El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad que no sean asequibles mediante otros métodos o medios de estudio, y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.








Norma Oficial Mexicana 012-SSA3-2012:

- La investigación científica, clínica, biomédica, tecnológica y biopsicosocial en el ámbito de la salud, son factores determinantes para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general, por lo que resulta imprescindible orientar su desarrollo en materias específicas y regular su ejecución en los seres humanos.

Reglamento de la ley General de Salud:

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

6.8 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Revisión de bibliografía				
Presentación de protocolo				
Recolección de Datos				
Análisis de resultados				
Presentación de Trabajo Final				

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rus V. History of systemic lupus erythematosus. En: Hochberg MC, Silman AJ, editors. *Rheumatology*. Barcelona: Mosby, Elsevier; 2007. p.1207-110.
2. Petri M. Treatment of systemic lupus erythematosus: an update. *Am Fam Physician* 1998; 57:2753-60.
3. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010; 24:841-55.
4. Nucamendi CG, Guillen DG, ¿Qué es el lupus?. *Boletín epidemiológico del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Semana 30*, 2013.
5. Lupus eritematoso. www.articulosweb.net&fr=yfp-t-706&fr2=piv-web. Consultado el 25/junio/2017.
6. Guías de Diagnóstico y Tratamiento Servicio de Reumatología. Lupus Eritematoso y Sistémico (LES). Hospital General. www.hgm.salud.gom.mx/.../area_medica/reuma/guias/7lupus.pdf Consultado el 25/007/2017.
7. Benseler S, Silverman E. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 471-8.
8. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15(5):308-18.
9. McCarty DJ1, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995; 38(9):1260-70.
10. Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, Martini G, Perilongo G, Zulian F. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus* 2007; 16(8):550-5.
11. Mina R, Hermine I, Brunner MD. Pediatric lupus-are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin N Am* 2010; 36:53-80.
12. Sotelo N, Ibarra-Silva R, Monge L, Hurtado-Valenzuela J. Veintiocho años de experiencias en el manejo de niños con lupus eritematoso sistémico. Revisión de 26 casos. *Rev Mex Pediatr*. 2006; 73(2): 60-5.
13. Pérez GA, Ruiz GL, Moreno CH, et al. Lupus eritematoso sistémico I. *Medicine* 2013; 11 (32):1955-65.
14. Guerra SA, Vyse TJ, Cunninghame Graham DS. The genetics of lupus: a functional perspective. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(3):211.
15. Kariuki SN, Kirou KA, MacDermott EJ, Barillas-Arias L, et al. Cutting edge: autoimmune disease risk variant of STAT4 confers increased sensitivity to IFN-alpha in lupus patients in vivo. *J Immunol*. 2009; 182(1):34.
16. Lu MM, Ye QL, Feng CC, Yang J, Zhang T, Li J, et al. Association of FAS gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus: A case-control study and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2012; 4(3):497-502.
17. Hewagama A, Richardson B. The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2009; 33(1):3
18. Velázquez CR, Jiménez MS, Ramírez BJ, et al. Lupus eritematoso sistémico, genómica de la enfermedad. *Gaceta Medica de México* 2012; 148:371-80
19. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun*. 2012; 38(2-3):J282-91.
20. Suzuki T, Suzuki N, Engleman EG, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol*. 1995; 99(2):251.
21. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2012; 11(6-7):A465-70.
22. Suber T, Rosen A. Apoptotic cell blebs: repositories of autoantigens and contributors to immune context. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:2216-9.
23. Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E, Shoenfeld Y. Environment and lupus-related diseases. *Lupus*. 2012; 21:241-50.
24. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011; 365:2110-21.

25. Gibson TP, Dibona GF. Use of the American Rheumatism Association's preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1972; 77(5):754-6.
26. Levin RE, Weinstein A, Peterson M, Testa MA, Rothfield NF. A comparison of the sensitivity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1984; 27(5):530-8.
27. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1725.
28. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(8):2677.
29. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus.* 2009; 18(10):869-74.
30. Lupus eritematoso sistémico. Guías de Diagnóstico y tratamiento del Servicio de Reumatología. Hospital Infantil de México. 2010.
31. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003. 4; 100(5):2610-5. Epub 2003 Feb 25.
32. Bencivelli W, Vitali C, Isenberg DA, Smolen JS, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. III. Development of a computerised clinical chart and its application to the comparison of different indices of disease activity. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10(5):549-54.
33. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39:363-9.
34. Gladman D, Ibanez D, Urowitz M. Systemic lupus erythematosus activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29:288-91.
35. Klein-Gitelman M. Pediatric lupus versus adult lupus role of the laboratory. *Applied Immunol.* 2004; 4(1): 333-50.
36. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32(9):1107-18.
37. Gordon C, Sutcliffe N, Skan J, Stoll T, Isenberg DA. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology* 2003; 42:1372-9.
38. Ramsey-Goldman R, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus measures. *Arthritis Care Res* 2003; 49:S225-S233.
39. Chang E, Abrahamowicz M, Ferland D, Fortin PR. Comparison of the responsiveness of lupus disease activity measures to changes in systemic lupus erythematosus activity relevant to patients and physicians. *J Clin Epidemiol* 2002; 55(5):488- 97.
40. Gladman D, Urowitz M, Kagal A, Hallet D. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 2000; 27:377-9.
41. Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ, et al. Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(12):1452-9.
42. Uribe AG, Vila LM, McGwin G, et al. The systemic lupus activity measure-revised, the Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004; 31(10):1934-40.
43. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000; 43(8):1801-8.
44. Dooley MA. Meeting the challenges of drug development in SLE. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 2005 Annual Scientific Meeting; November 13-17, 2005; San Diego, California. ACR Clinical Symposium, 2041.
45. Ibañez D, Gladman D, Urowitz M. Summarizing disease features over time: II. Variability measures of SLEDAI-2K. *J Rheumatol* 2007; 34(2):336-40.
46. Borba EF, Bonfa E. Long term beneficial effect of chloroquinediphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol.* 2001; 28:780-5.
47. Bogdanovic R, Nikolic V, Pasic S, et al. Lupus nephritis in childhood: A review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 36-44.

48. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986; 314: 614-9.
49. Pérez GA, Ruiz GL, Moreno CH, et al. Lupus eritematoso sistémico II. *Medicine* 2013; 11 (32):1966-74.
50. Manoley KC, Ferguson TS, Stewart HD, et al. Clinical and immunological characteristics of 150 systemic lupus erythematosus patients in Jamaica: a comparative analysis. *Lupus* 2017; 0:1-9.
51. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002; 28 (3):561-77
52. Miniño M. Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología. *Dermatología Rev Mex* 2008; 52 (1): 20-8