

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



Descripción de la sobrevida en niños con lupus eritematoso sistémico de 5 y 10 años de evolución atendidos en el servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA

DRA. LIZBETH BLANCAS GALICIA

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA

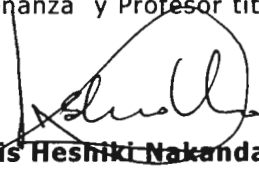
**Descripción de la sobrevida en niños con lupus eritematoso sistémico
de 5 y 10 años de evolución atendidos en el servicio de Inmunología del
Instituto Nacional de Pediatría**

HOJA DE APROBACIÓN



Dr. Pedro Sánchez Márquez

Director de Enseñanza y Profesor titular del curso



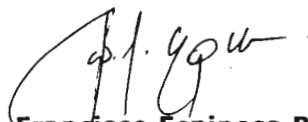
Dr. Luis Heshiki Nakandakari

Jefe de Departamento de Enseñanza de Pre y Posgrado



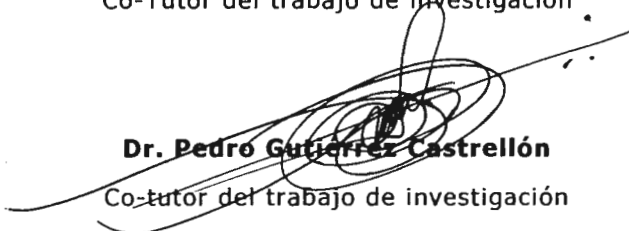
Dr. Renato Berrón Pérez

Tutor del trabajo de investigación



Dr. Francisco Espinosa Rosales

Co-Tutor del trabajo de investigación



Dr. Pedro Gutiérrez Castellón

Co-tutor del trabajo de investigación

Gracias

gente maravillosa

en mi vivir

Liz

Descripción de la sobrevida en niños con lupus eritematoso sistémico de 5 y 10 años de evolución atendidos en el servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría

** Lizbeth Blancas, * Francisco Espinosa, * Renato Berrón, *** Pedro Gutiérrez Castellón

*Servicio de Inmunología, ** Residente de Pediatría, *** Departamento de Metodología de la Investigación. Instituto Nacional de Pediatría

- Objetivos:**
1. Estimar la sobrevida a 5 años y 10 años de pacientes mexicanos con LES.
 2. Evaluar si la sobrevida en LES tiene relación con el tipo de órganos afectados en el momento del diagnóstico.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo. Se analizaron datos clínicos y de laboratorio presentes al momento del diagnóstico de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de LES atendidos por el servicio de Inmunología. El análisis estadístico se hizo con pruebas de tendencia central y dispersión, así como curvas de sobrevida de Kaplan y Meier.

Resultados: Se incluyeron 102 pacientes en un periodo de captación comprendido de 1970 y 1996. De acuerdo a género 85.1% fueron niñas y 14.9% niños, con una relación hombre mujer de 1:4.8. El promedio de seguimiento fue de 90 meses, y la edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 11 años 7 meses. El intervalo entre el inicio y el diagnóstico de la enfermedad fue en promedio de 12 meses. De los 101 pacientes estudiados 18 fallecieron (17.8%). La sobrevida global a 5 años y 10 años fue de 85% y 82% respectivamente. Los síndromes neurológicos, el daño renal y la dependencia de esteroides asociaron a una disminución de la sobrevida.

Conclusiones: La sobrevida de nuestra serie de pacientes es comparable a la reportada por otros autores en países más desarrollados. Esto creemos que es debido a un tratamiento enérgico temprano. Los pacientes con daño renal y síndromes neurológicos al inicio de la enfermedad deben tener un seguimiento más continuo.

Description of Survival up to 5 and 10 years of pediatric patients with Systemic Lupus Erythematosus in Immunology Department of Instituto Nacional de Pediatría

** Lizbeth Blancas, * Francisco Espinosa, * Renato Berrón, *** Pedro Gutiérrez Castrellón

*Department of Immunology , ** Pediatrics Resident, *** Department of Investigation. Instituto Nacional de Pediatría.

Objective: 1. To determinate the survival pattern up to 5 and 10 years in systemic lupus erythematosus in childhood.

2. To evaluate whether survival rates in systemic lupus erythematosus was associated with clinical pattern onset.

Design: A retrospective, longitudinal and observational study was made in patients with onset of systemic lupus erythematosus in childhood seen in the Immunology Department. We analyzed clinical and laboratory data at disease onset. The statistical analysis was made with Kaplan Meier survival curves and central, dispersion proofs, risk, log regression and multivariate analysis.

Results: One hundred one records patients seen during a period 1970 to 1996 were reviewed. 85% were females and 15% males. The male to female sex ratio was 1:4.8. The average period of follow-up was 90 months, and the mean age at onset was 11 years 7 months. The mean interval from onset to diagnosis of systemic lupus erythematosus was 12 months. There were 24 deaths in the entire group of 101 patients (17.8%). Five and ten year's survival rate was 85% and 82% respectively. Nephropathy, central nervous system involvement and steroid use were associated with worse survival.

Conclusion: The survival rate in our patients is similar to described by other series at development countries. It could be by early therapy. The patients with nephropathy and CNS involvement must have a near follow-up.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

La primera descripción formal del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) fue hecha por Hipócrates. Él es el primero en hacerlo como "Herpes Estiómegos" ya que el nombre de lupus fue acuñado hasta el siglo XIII, tomado del vocablo latino que significa lobo (1).

No es sino hasta el siglo XIX que se realizó la primera descripción clásica en reportes médicos reconocidos, siendo Bielt el primero en hacerlo. En 1846 se describe al eritema facial característico como en "alas de mariposa" y fue Kaposi, quien en 1872 refiere la característica de sistémica de la enfermedad que previamente se consideraba que afectaba sólo la piel, permitiendo el reconocimiento de ser potencialmente mortal. En 1872, Hutchinson reconoce la foto-sensibilidad como parte del cuadro clínico y Osler es el que por vez primera refiere la afección visceral. Libman y Sacks describieron las lesiones vegetantes endocárdicas secundarias al LES. En el año de 1948, se reportó por primera vez la existencia de las células LE (células de Lupus Eritematoso) lo que inició el estudio de esta patología como inmersa en el ámbito inmunológico.(1)

DEFINICIÓN ACTUAL

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad generalizada con afección multiorgánica secundaria al daño tisular provocado por la actividad de complejos autoinmunes (2).

ETIOLOGÍA

La etiología es desconocida, sin embargo ha surgido nueva información en relación al papel de los estrógenos sobre la función del linfocito, que apoyan el desbalance en la respuesta Th1/Th2 a favor a de una respuesta inmune TH1 (3-6).

La evidencia de susceptibilidad genética en el lupus eritematoso sistémico esta basada la alta concordancia en gemelos idénticos y en la relativa alta incidencia de casos familiares. Recientes estudios genéticos apoyan alteraciones en el brazo largo del cromosoma 1. (4)

Barron encontró que aquellos pacientes caucásicos con lupus eritematoso sistémico en la infancia tenían más frecuentemente HLA DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201, mientras que los negros americanos DRB1*1503, DRB5*0101, DQA1*0102, DQB1*0602. Los autoanticuerpos Anti-sm se asociaron de forma importante a HLA-DQA1*0102 Y DQB1*0602. (7).

Los factores ambientales en las últimas 3 décadas han sido reiteradamente considerados encontrándose entre los principales, infecciones virales, radiación solar, fármacos y estrés emocional (8).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia reportada en Estados Unidos es de 0.6 casos por 100,000 habitantes, de los cuales aproximadamente del 20% al 30% corresponde a pacientes en edad pediátrica. El lupus eritematoso sistémico abarca el 51% de las enfermedades reumáticas en la infancia (9-11).

La relación en cuanto a genero es de 3:1 en edad escolar y de 5:1 en la pubertad, siendo más frecuente siempre en el sexo femenino (12). La edad de presentación es desde los 2 años con aumento en la edad escolar y su pico máximo durante la pubertad y adolescencia.

Se reconoce que el LES se presenta en todo el mundo, sin embargo los estudios en grupos raciales son contradictorios (2).

No se ha reportado un pico de mayor incidencia a lo largo del año, sin embargo el rash que se presenta en pacientes con lupus es más frecuente en los meses de marzo o abril (13).

CUADRO CLÍNICO

El LES tiene un rango entre ser una enfermedad insidiosa, crónica con signos y síntomas intermitentes a ser aguda y mortal en un corto periodo sin tratamiento.

Se reporta que la forma de inicio en pacientes pediátricos es más severa que en pacientes adultos(14).

Los síntomas constitucionales al inicio de la enfermedad se presentan en un 67% de los pacientes(11), siendo los más comunes fiebre intermitente o continua, fatiga, pérdida de peso y anorexia (2). En el momento del diagnóstico puede que exista un solo órgano afectado, sin embargo, la mayoría de las veces es una enfermedad con afección multisistémica.

Las manifestaciones mucocutáneas se presentan en 72% de los pacientes al inicio de la enfermedad (11), encontramos como lesión característica el eritema malar en un tercio de los pacientes. Úlceras en mucosa de boca y faringe, lesiones vasculíticas y atrofia de cicatrices antiguas; con menor frecuencia, se presenta fotosensibilidad, alopecia, eritema nodoso, lesiones purpúricas o hipocrómicas. Las lesiones propias de lupus discoide son poco usuales en LES (2).

Las alteraciones renales son secundarias a nefritis, con presentación clínica como síndrome nefrótico - nefrítico, insuficiencia renal con diferentes grados de severidad (2). Barron reporta que la afección renal se presenta con más frecuencia en la infancia, especialmente en aquellos niños que inician antes de los 11 años, 82% comparado con 53% en adultos(7).

En las articulaciones se presenta en forma frecuente artritis, característicamente con afección múltiple (poliarticular) y no erosiva (2).

La enfermedad tiroidea autoinmune ocurre con frecuencia en niños con LES(14).

A nivel neuropsiquiátrico pueden presentarse cefalea, alteraciones conductuales desde cambios casi imperceptibles hasta psicosis franca, crisis convulsivas, y con menor frecuencia afección de pares

craneales, cefalea, hemorragia intracraneana, síndromes meníngeos y extrapiramidales (16). La frecuencia de presentación al inicio de la enfermedad es de 28% (11). Se ha descrito asociación entre las alteraciones neuropsiquiátricas y el síndrome antifosfolípido (16-17).

La afección hematológica en el inicio de la enfermedad se presenta con más frecuencia en el grupo de pacientes pediátricos comparado con el grupo de pacientes adultos (14). Se manifiesta como anemia en la mitad de los pacientes, y generalmente es típica en la enfermedad crónica. La trombocitopenia se presenta con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes(18), y puede llevar a menorragia o hemorragia del tracto intestinal. La leucopenia, particularmente la linfopenia es un dato distintivo de LES en fase aguda.

Igbal y cols. estudiaron las alteraciones de laboratorio iniciales en un grupo de 39 pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico, encontrando anemia 72%, linfopenia 59% y leucopenia 39% (11).

Los pacientes con púrpura trombocitopénica y anemia hemolítica pueden progresar a LES. Las anomalías de coagulación son típicas del síndrome antifosfolípido e incluyen prolongación del tiempo parcial de tromboplastina (18-19).

La enfermedad cardiopulmonar al inicio de la enfermedad es menos frecuente en pacientes pediátricos comparado con pacientes adultos (19). A nivel cardiovascular los datos más evidentes clínicamente son los provocados por el espasmo vascular evidenciado como fenómeno de Raynaud (se presenta de forma inicial en el 10% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico), con poca frecuencia insuficiencia cardiaca se manifiesta como dato de miocarditis y en forma extraordinaria el derrame pericárdico llega a provocar tamponade. Otro tipo de lesiones como la endocarditis rara vez tienen repercusión clínica, principalmente en etapas iniciales (2,6).

A nivel pulmonar la pleuritis es un hallazgo relativamente frecuente, y la dificultad ventilatoria por neumonitis o fibrosis pulmonar son excepcionales(2).

En 1984 se describió el síndrome antifosfolípido primario y secundario, este último asociado a LES (20), teniendo una gama de presentación, que puede ser catastrófica (21). Los signos y síntomas son secundarios a trombocitopenia, anemia hemolítica, retinopatía, necrosis de médula ósea, úlceras en la piel, trombosis cerebral, renal, cardíaca (22), y pulmonar. Los anticuerpos anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti- β -2-glicoproteína 1, son los más distintivos de este síndrome(21-22).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LES se hace en base a datos clínicos y anomalidades específicas de laboratorio.

Existen 11 criterios diagnósticos para la enfermedad, propuestos por el colegio americano de reumatología y aceptados internacionalmente. En adultos, la presencia de 4 criterios tiene una sensibilidad y especificidad de 96%.(23-24).

Los criterios diagnósticos son: eritema malar, eritema discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, serositis, alteraciones renales, neurológicas, hematológicas, inmunológicas y la detección de anticuerpos antinucleares (24).

El progreso en el diagnóstico temprano de formas leves de lupus eritematoso sistémico es debido al mejor conocimiento de los médicos de primer contacto de esta enfermedad. (25,26). Sin embargo en nuestro país existe retardo en el dx por cuestiones sociales, económicas y culturales. (27).

TRATAMIENTO

La introducción de inmunosupresores y esteroides en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico ha mejorado la morbilidad y mortalidad de estos pacientes (26,28).

Se incluyen medidas generales como evitar la exposición solar, disminuir la tensión emocional así como el esfuerzo físico, dieta balanceada y adecuada en casos específicos (insuficiencia renal , hipertensión , diabetes) (2).

El manejo medicamentoso incluye desde antiinflamatorios no esteroideos los cuales en las formas más benignas que llegan a ser autolimitadas logran un adecuado control de la sintomatología (2).

Los esteroides han sido la droga de primera línea para la mayoría de los casos, ya que tienen un efecto antiinflamatorio potente que logra el control de la enfermedad y disminuye en forma eficaz gran número de las secuelas secundarias. Los más utilizados son la prednisona, hidrocortisona y metilprednisolona (2).

Los fármacos antimaláricos del tipo de la cloroquina, han sido ampliamente utilizados con efectos satisfactorios, principalmente en los casos de moderada gravedad (2).

En las últimas décadas se ha generalizado el uso de medicamentos citotóxicos principalmente en los casos de difícil control con los medicamentos previamente mencionados, o bien en los casos donde las manifestaciones en etapas tempranas evidencian gran agresividad con lesión severa o rápidamente progresiva donde la función inmunorreguladora de estos medicamentos logra resultados favorables. En este grupo se incluyen la mostaza nitrogenada, clorambucil, metotrexate, azatioprina y ciclofosfamida. El gran aumento en la sobrevida de pacientes con LES grave se debe muy probablemente al uso temprano de este tipo de medicamentos en las últimas décadas (2).

PRONÓSTICO

El pronóstico de un niño con LES es relativamente impredecible. Pueden hacerse estimaciones conociendo el grado de actividad, el tipo y la progresión de la nefritis, vasculitis clínicamente aparente, la presencia de síndrome antifosfolípido y trombosis asociada, el carácter multisistémico de la enfermedad. La sobrevida se ha modificado favorablemente en las últimas décadas a partir del uso de pruebas diagnósticas más sensibles y específicas que han permitido el diagnóstico

temprano; un mayor conocimiento de la historia natural de la enfermedad con la consecuente detección de la misma con manifestaciones incipientes; aumento en los recursos para el manejo adecuado de la enfermedad y sus complicaciones, con terapéuticas más complejas y efectivas como son los esteroides e inmunosupresores, diálisis peritoneal y hemodiálisis, y hasta el trasplante renal. Entre los reportes de sobrevida de pacientes pediátricos con LES están los siguientes:

En México, en 1996 en el Instituto Nacional de Pediatría, Huicochea y cols. describieron la sobrevida de un grupo de 65 pacientes con LES de inicio en la edad pediátrica, de los cuales sobrevivieron 51 (78%). De los pacientes que habían sobrevivido, el 60% tenían entre cinco y 10 años de seguimiento y el 40% más de 10 años (27).

En 1954, la sobrevida en el Johns Hopkins Hospital fue de 51% en un seguimiento de 4 años; En 1967 Robinson y Williams reportan 14 casos de LES que siguieron por más 13 años observando una sobrevida de 64% (29). En 1967 Hagge y cols. revisaron los expedientes de la Clínica Mayo durante un periodo de 22 años, y compararon los resultados de aquellos pacientes tratados con dosis altas de corticosteroides y dosis bajas o sin esteroides. De los 14 pacientes tratados con dosis altas de esteroides 5 murieron (36%), mientras que el grupo tratado con dosis bajas o sin esteroides 27 murieron (100%) (26). En 1968 Meislin y Rothfield describen una serie de 42 pacientes observados durante 18 años reportando una sobrevida de 43% y comparada con la de los adultos era más baja(30). En 1971 Estes y Christian estudian 150 pacientes con LES con sobrevida de 5 y 10 años, reportando 77% y 59% respectivamente (31). Dubois en 1976, reporta una sobrevida de 90% a 2 años (32). Walravens analiza retrospectivamente 50 pacientes pediátricos con LES en los 13 años previos encontrando que 35 sobrevivieron, 13 murieron y 2 se perdieron del seguimiento (26). En 1977 Fish reporta 49 pacientes con LES menores de 17 años una sobrevida global de 86% a 10 años. Sin embargo, en aquellos pacientes con nefritis lúpica difusa la sobrevida fue de 73% y de 87% en aquellos con nefritis lúpica focal (33). Abeles en 1980 reporta sobrevida de 5 años en un grupo de pacientes pediátricos con LES con seguimiento de 5 años encontrando que la sobrevida cuando había daño renal fue de 89% y sin daño renal de 100%

(28). En 1981 Wallace realiza un estudio retrospectivo de 609 pacientes con LES con un seguimiento de 10 años reportando una sobrevida global a 10 años de 79%, de 87% en pacientes sin nefritis y de 65% con nefritis (34). En 1982 Jeffrey reporta 70 pacientes con LES en las dos primeras décadas de la vida que habían sido seguidos de 1958 a 1981 sobrevida a 1 año de 90%, a 10 años de 85%, y a 15 años de 77%(10). En 1990 Lacks en un estudio retrospectivo de 32 pacientes menores de 16 años diagnosticados entre 1979 y 1988 reporta una sobrevida de 85% a 5 años (25). En 1989 Lehman reporta en un estudio de cohorte, la sobrevida de pacientes con LES que iniciaron en la primera década de la vida con aquellos que iniciaron en la segunda década de la vida diagnosticados entre 1970 y 1989 concluyendo que la sobrevida es similar para ambos grupos, lo mismo para género y raza (35). Cervera encontró que aquellos pacientes con afección renal tienen una sobrevida menor(32). Kiss en un análisis retrospectivo de 532 pacientes encontró que aquellos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico antes de los 20 años, y después de los 50 años eran los que tenía un pronóstico menos favorable, además encontró que las alteraciones valvulares, la enfermedad pulmonar intersticial y las manifestaciones hematológicas tenían un impacto negativo en la sobrevida. La afección neurológica y renal no mostraron tener influencia en la sobrevida (37). Marin en un estudio retrospectivo de pacientes con LES de inicio en edad pediátrica encontró que la afección renal y la hipertensión arterial fueron predictores de mortalidad(38). En 1999 Lo en Taiwan en un estudio retrospectivo de 135 pacientes menores de 18 años describe una sobrevida a 5 y 10 años de 80.2% y 65% respectivamente(39).

La sobrevida en adultos al igual que en niños varía de en las distintas series. Ward en California en un grupo de 408 pacientes reporta una sobrevida a 5-, 10- y 15 años de 82%, 71% y 63% respectivamente(40). Stahl-Hallengren en Suiza en un grupo de 379 pacientes reporta una sobrevida a 5 años de 93% y a 10 años de 83%(41). En España Blanco en 306 pacientes reporta una sobrevida a 5, 10 y 15 años de 90%, 85% y 80%(42). Wang en Malasia reporta una sobrevida a 5 y 10 años de 82% y 70%(43).

MORBILIDAD

La morbilidad es un indicador pronóstico en pacientes con lupus eritematoso sistémico en base a complicaciones del tratamiento y disfunción orgánica asociada a tratamiento (25). El incremento en la prevalencia de obesidad, fenotipo de Cushing y diabetes en pacientes con lupus eritematoso sistémico son efectos secundarios del tratamiento que son vistos con más frecuencia, y que reflejan una mayor sobrevida ante una enfermedad crónica (44). Las infecciones contribuyen de forma importante a la morbilidad de los pacientes con LES, al igual que las complicaciones secundarias al uso de inmunosupresores y esteroides (2,8).

MORTALIDAD

Urowitz describió un patrón bimodal de mortalidad en pacientes adultos, las muertes tempranas ocurrieron en pacientes con lupus eritematoso activo con daño renal que recibieron dosis altas de esteroides y con una marcada incidencia de infección. Las muertes tardías ocurrieron en pacientes con lupus eritematoso sistémico inactivo quienes habían recibido esteroides por largo tiempo, y con una incidencia alta de infarto agudo al miocardio por aterosclerosis.

Las principales causas de muerte en pacientes con Lupus eritematoso sistémico son las infecciones severas y las complicaciones secundarias a actividad lúpica. Marini en un estudio retrospectivo de 59 pacientes con lupus eritematoso sistémico que inicio antes de los 16 años encontró que las causas de muerte fueron infección en 57%, afección a SNC 35.7% e insuficiencia renal (7.2%) (38).

Jacobsen en una cohorte de 513 pacientes adultos encontró que las causas de muerte fueron actividad lupica, insuficiencia de un órgano secundaria a LES, infecciones, cáncer y enfermedades cardiovasculares (46). En un estudio retrospectivo de 532 pacientes Kiss comparó las causas de muerte entre pacientes con lupus eritematoso en la infancia y en la edad adulta. Encontró que la principal causa de muerte en la fase temprana del grupo pediátrico fue la insuficiencia renal, y en

el grupo de adultos la insuficiencia cardiaca (37). Cervera encontró que como causas de muerte por lupus fueron debidas a les activo en 28.9%, infecciones en 28.8%, y trombosis en 26.7 % (36).

JUSTIFICACIÓN

El identificar los factores que afectan la sobrevida de pacientes mexicanos con LES de inicio en edad pediátrica, en relación al ó los órganos afectados al momento del diagnóstico; a la presencia de síndrome antifosfolípido; al tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico; al género; a la edad en que inicio la enfermedad; y a las causas directas y asociadas de muerte, nos dará un conocimiento muy valioso que permitirá implementar medidas de tratamiento más agresivo o temprano en los pacientes que tengan al diagnosticarse alguno de los factores asociados con una mayor mortalidad.

OBJETIVOS

1. Estimar la sobrevida global a 5 y 10 años de pacientes pediátricos mexicanos con LES, atendidos en el servicio de inmunología del INP.
2. Analizar si existe alguna relación entre la sobrevida de pacientes pediátricos con LES y el ó los órganos afectados al momento del diagnóstico.

HIPÓTESIS

1. La sobrevida global de pacientes pediátricos con LES a 5 y 10 años es inversamente proporcional al grado de afección renal, neuropsiquiátrica y/o a la presencia de síndrome antifosfolípido al momento del diagnóstico.
2. La sobrevida global de pacientes con LES pediátrico atendidos en el servicio de inmunología del INP es similar a la que se describe por otros autores.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizará un estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población objetivo

Pacientes con diagnóstico de LES que hallan cubierto 4 de los 11 criterios que establece el colegio americano de reumatología, atendidos en el servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre 1970 y 1996. Se estima que serán 150 pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

Diagnóstico de LES

Cualquier género

Edad menor a 18 años

Criterios de exclusión

Seguimiento menor a un año

Enfermedad reumática sobrepuesta

Enfermedad mixta del tejido conectivo

LES por fármacos

Lupus discoide

Descripción del método

La recolección de datos se hará en un formato diseñado para dicho fin con los siguientes datos: edad, género, fecha de nacimiento, fecha de inicio de atención por parte del servicio de Inmunología, fecha de diagnóstico, fecha de última consulta por parte del servicio de Inmunología, fecha y causa del fallecimiento, hallazgos clínicos al momento del diagnóstico (Alteraciones en el examen general de orina: eritrocituria, cilindruria y/o leucocituria; proteinuria mayor a 0.5 g/24h; depuración de creatinina menor a 60 ml/min; síndromes neurológicos, psicosis, alteraciones electroencefalográficas severas; anemia hemolítica con coombs positivo, plaquetopenia, trombosis venosa, trombosis arterial, mielitis transversa; uso de inmunosupresor en algún momento del tratamiento o de esteroide en última cita. Se definirá como "sin prednisona" a aquellos pacientes que tomaban en la última consulta menos de 10 mg de prednisona.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE DATOS

Para el análisis estadístico de este trabajo se utilizarán las pruebas estadísticas descriptivas como son las medidas de tendencia central y medidas de dispersión así como la representación gráfica de las variables consideradas. Realizaremos análisis bivariado para establecer la relación entre 2 variables. En cuanto a la estadística inferencial se aplicarán las pruebas estadísticas en función de la escala de medición de las variables incluidas para determinar las si existen diferencias significativas en las asociaciones entre variables. Se establecerán los riesgos para supervivencia utilizando el análisis logístico para el cálculo de los riesgos (Cox).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

No es necesario por tratarse de un estudio retrolectivo.

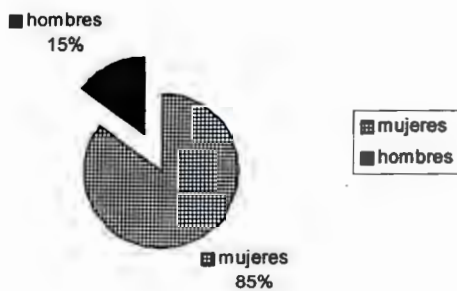
FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ver anexo 1

RESULTADOS

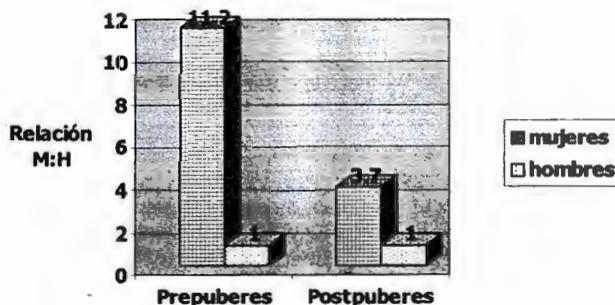
Se incluyeron 101 pacientes en un periodo de captación comprendido de 1970 y 1996. De acuerdo a género fueron 86 (85.1%) niñas y 15 (14.9%) niños (figura 1).

Figura 1 DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO



La relación hombre mujer antes de los 12 años fue de 1:11.2, después de los 12 años de 1:3.7 y la global de 1:4.8.

Figura 2 Relación de género pre y postpuberal



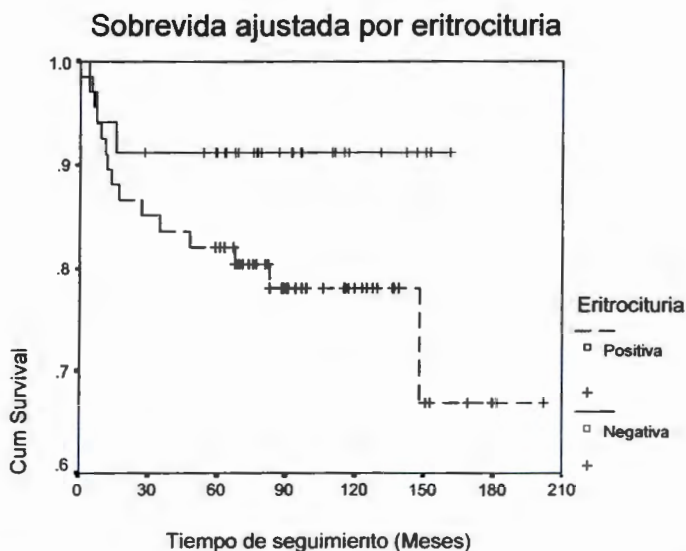
El promedio de seguimiento fue de 90 meses, y la edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 11 años 7 meses con un rango de 3 años 5 meses a 18 años 10 meses.

El intervalo entre el inicio y el diagnóstico de la enfermedad fue en promedio de 12 meses.

Los hallazgos clínicos y de laboratorio más frecuentes al momento del diagnóstico fueron la cilindruria, leucocituria, proteinuria, depuración de creatinina disminuida, psicosis, anemia hemolítica y plaquetopenia (tabla 1).

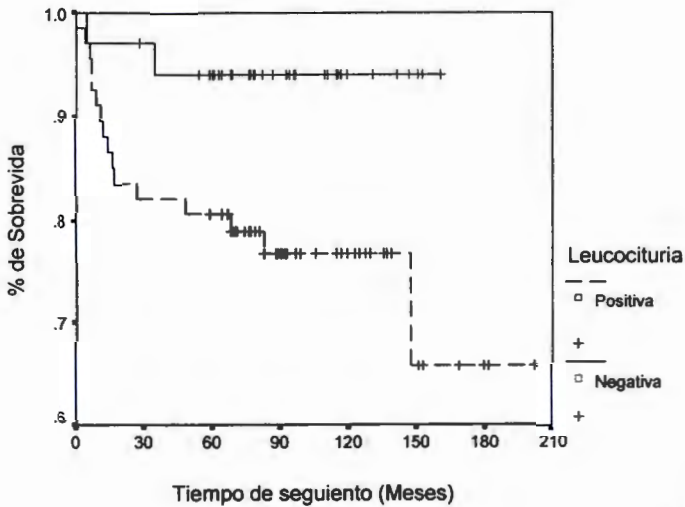
Los factores que se asociaron en forma univariada y significativa al fallecimiento fueron la presencia al diagnóstico de daño renal (leucocituria: p 0.035, cilindruria: p 0.039), síndromes neurológicos (p 0.005) y el tener enfermedad activa en la última consulta antes de la defunción. Se observó una asociación con tendencia a la significancia estadística entre el fallecimiento de los pacientes y la presencia de eritrocituria (p 0.1236), depuración de creatinina menor a 60 (p 0.076), la presencia de alteraciones electroencefalográficas y la presencia de anemia hemolítica. No se observó asociación estadística entre el fallecimiento y el género, la edad al inicio de la enfermedad, la presencia de psicosis, el desarrollo de mielitis, la presencia de trombosis arterial y venosa o el uso de tratamiento inmunosupresor.

Se efectuó un análisis de regresión logística múltiple considerando como variable independiente la evolución del paciente (fallecido y no fallecido) observándose como variables capaces de predecir en forma significativa el riesgo de fallecer por lupus al desarrollo de síndrome neurológico, la presencia de leucocituria, cilindruria, proteinuria y uso de esteroides, siendo capaces de predecir el riesgo de muerte con un 92% de seguridad.



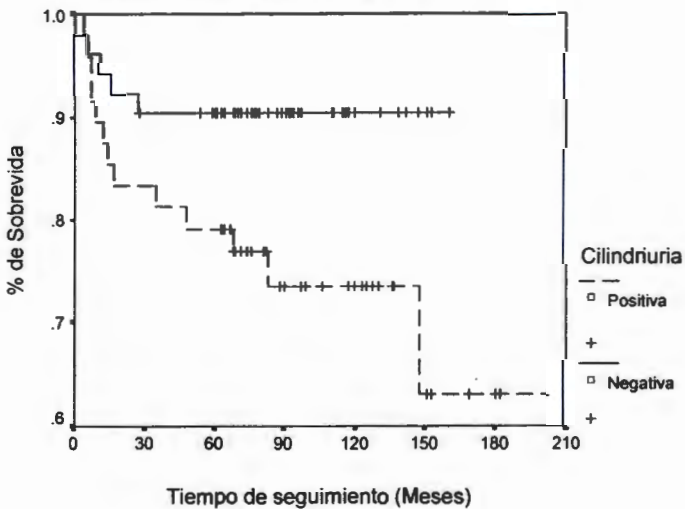
p 0.123

Sobrevida ajustada por leucocituria



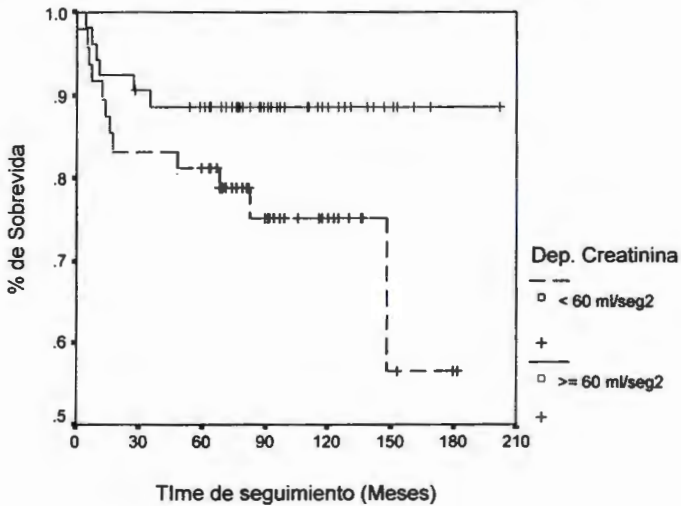
p 0.035

Sobrevida ajustada por cilindruria



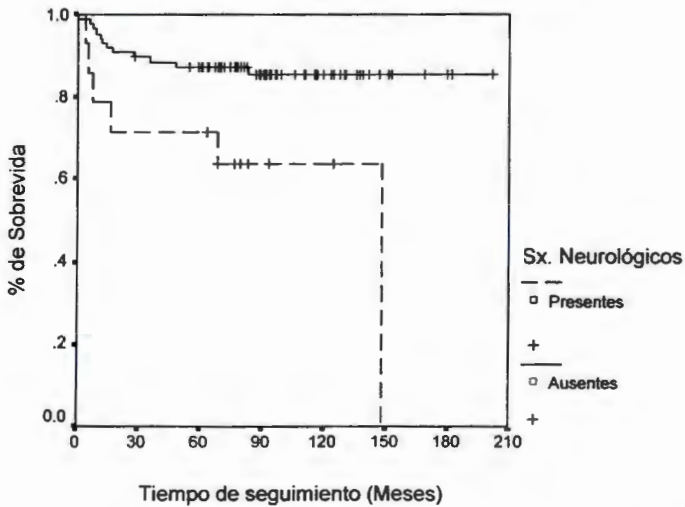
p 0.039

Sobrevida ajustada por Dep. Creatinina < 60



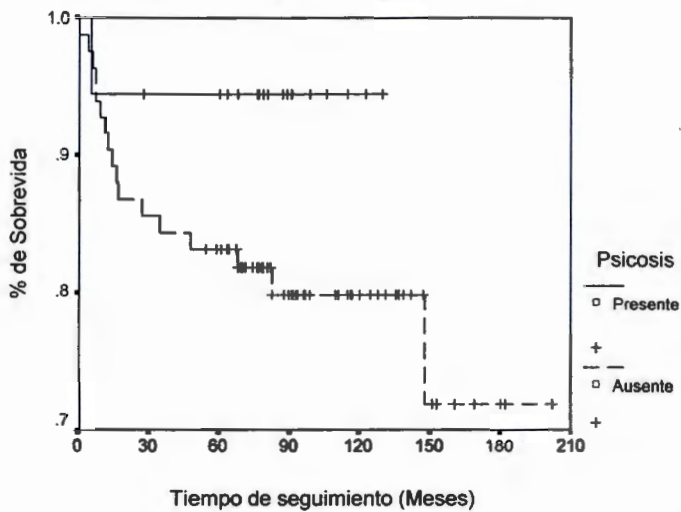
p 0.076

Sobrevida ajustada por Sx. neurológicos



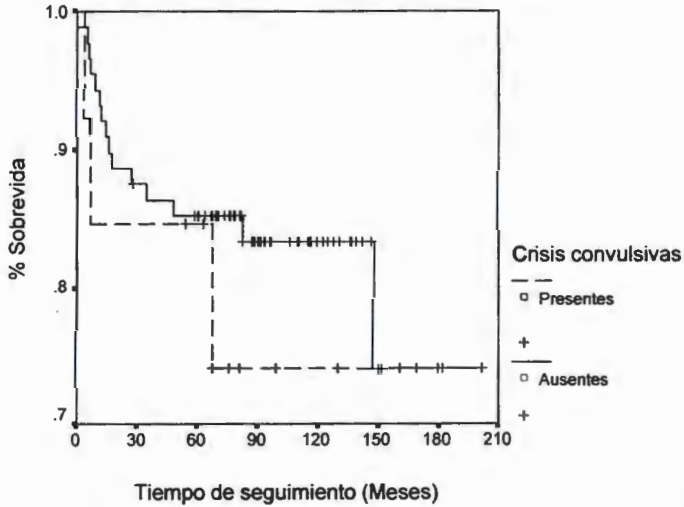
p 0.005

Sobrevida ajustada por psicosis



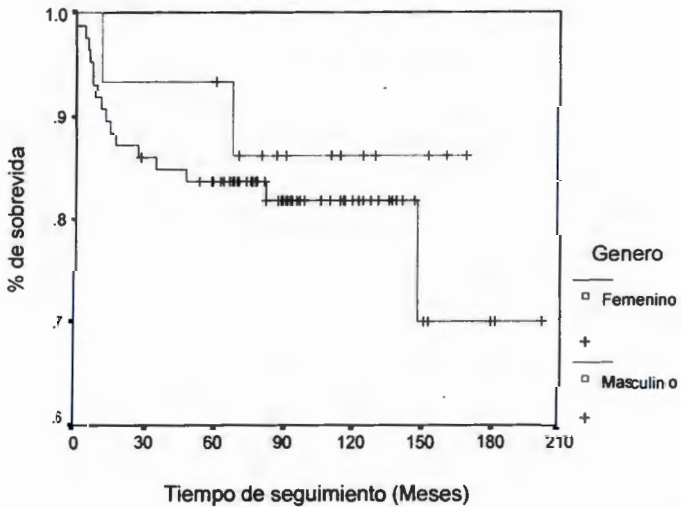
p 0.191

Sobrevida ajustada por crisis convulsivas



p 0.523

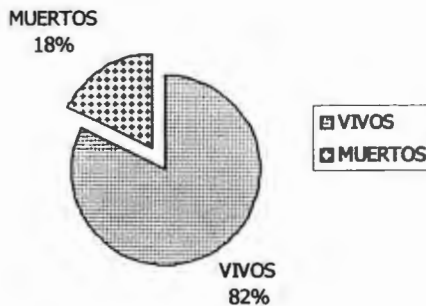
Sobrevida ajustada por genero



p 0.523

De los 101 pacientes estudiados 18 fallecieron (17.8%). La muerte se presentó en promedio 30.4 (rango 0 – 148) meses después de haberse diagnosticado el LES y a una edad promedio de 180 meses (rango de 128 a 217).

Figura 3 RELACIÓN DE PACIENTES VIVOS Y MUERTOS



Los factores que se asociaron en forma univariada y significativa al fallecimiento fueron la presencia al diagnóstico de daño renal: leucocituria p 0.035 y cilindruria p 0.039, síndromes neurológicos p 0.005 (tabla 2 y 3) y el tener enfermedad activa en la última consulta antes de la defunción (uso de esteroides). Se observó una asociación con tendencia a la significancia estadística entre el fallecimiento de los pacientes y la presencia de eritrocituria (p 0.1236), depuración de creatinina menor a 60 (p 0.076), la presencia de alteraciones electroencefalográficas y la presencia de anemia hemolítica. No se observó asociación estadística entre el fallecimiento y el género, la edad al inició de la enfermedad, la presencia de psicosis, el desarrollo de mielitis, la presencia de trombosis arterial y venosa o el uso de tratamiento inmunosupresor.

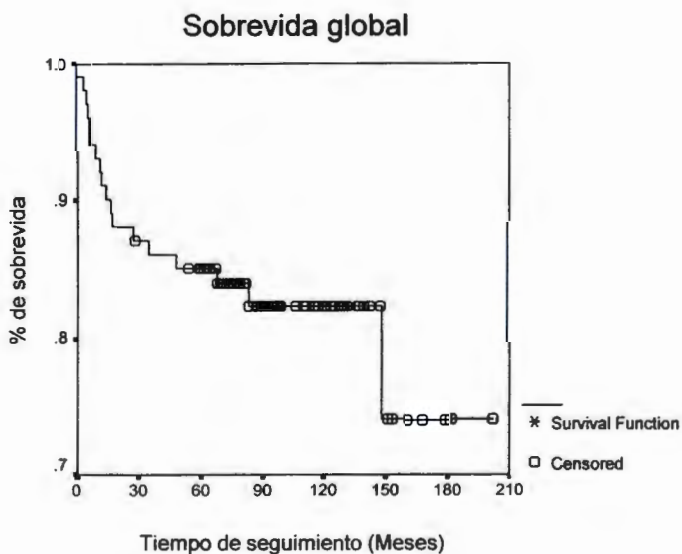
Se efectuó un análisis de regresión logística múltiple considerando como variable independiente la evolución del paciente (fallecido y no fallecido) observándose como variables capaces de predecir en forma significativa el riesgo de fallecer por lupus al desarrollo de síndrome neurológico, la

Tabla 2 Síndromes neurológicos al momento del diagnóstico en pacientes que fallecieron	
alteración neurológica	número de casos
Vasculitis cerebral	1
Ataxia	1
Incontinencia urinaria y alteraciones de la marcha	1
Síndrome meníngeo	1
Hemiparesia derecha secundaria a vasculitis	1

Tabla 3 síndromes neurológicos al momento del diagnóstico en pacientes que sobrevivieron	
Alteración neurológica	número de casos
Corea	1
Disminución del estado de conciencia	1
Encefalopatía lúpica	1
Síndrome orgánico cerebral	1
Vejiga neurogénica secundaria a mielitis	1
Disestesia en extremidades, estado confusional y depresión crónica	1
Infarto temporal izquierdo	1
Disminución de la agudeza visual	1
Hemorragia parenquimatosa derecha	1
Marcha atáxica y cuadriparesia flácida	1

presencia de leucocituria, cilindruria, proteinuria y uso de esteroides, siendo capaces de predecir el riesgo de muerte con un 92% de seguridad.

La sobrevida global a 5 años fue de 85% y de 82% a 10 años.



Las causas directas de muerte fueron principalmente por actividad lúpica e infecciones graves (tabla 4). De las indirectas fueron la actividad lúpica, las infecciones y las complicaciones de tratamiento (tabla 5). No hubo cáncer como de causa muerte.

Dos de los pacientes fallecieron en su domicilio por lo cual no contamos con causas directas e indirectas de muerte, sin embargo se dieron de alta voluntaria, por estado de gravedad con los diagnósticos de hipertensión arterial severa en uno y sepsis con foco en SNC en el otro.

Tabla 4 Causas directas de muerte

Causa	número de pacientes
Insuficiencia cardiaca	1
Choque séptico	2
SIRPA	2
Insuficiencia respiratoria	2
Sepsis	1
Edema cerebral cerebral	1
Infarto cerebral múltiple	1
Infarto agudo al miocardio	2
Tromboembolia pulmonar	1
Hemorragia pulmonar	1
Septicemia	1

Tabla 5 Causas indirectas de muerte

Causa	Número
Neumonitis lúpica	1
Neumonía intersticial	2
BNM	1
Diabetes esteroidea	1
Choque séptico	1
Septicemia	1
Edema pulmonar agudo	2
Insuficiencia renal aguda	1
Insuficiencia renal crónica	1
Encefalitis lúpica	2
Empiema por nocardia	1
Acidosis metabólica	2
Enfermedad cerebro vascular	1
Vasculitis lúpica severa	1
Tromboembolia pulmonar	2
Cistitis hemorrágica	1
Sangrado de tubo digestivo alto y bajo	1

DISCUSIÓN

Este estudio se realizó con la finalidad de identificar aquellos hallazgos clínicos y de laboratorio que están presentes en nuestra serie de pacientes con LES al momento del diagnóstico y que pueden ser de valor pronóstico.

Nuestros pacientes inician con síntomas de lupus eritematoso sistémico en promedio a la edad 11 años 6 meses similar a lo reportado por otras series pediátricas(26- 27).

Antes de la adolescencia la afección de hombres y mujeres es casi similar. Después de la adolescencia hay más casos en mujeres, lo cual refleja el rol patogénico del perfil de hormonas sexuales(3-4). En nuestra serie hay un mayor número de casos de mujeres en relación a hombres antes que después de la adolescencia. De forma fisiológica en este grupo de edad los niveles de estrógenos son más bajos en relación al adolescente, lo cual no apoya un poder patogénico de estas hormonas en estas pacientes. La explicación que damos a esto es que no solo las hormonas sexuales determinan el género, sino que hay otros factores adicionales participan en esta diferencia, y que también deben influir en la función sistema inmune y las alteraciones del mismo.

El tiempo promedio de diagnóstico después de haber iniciado la sintomatología fue de 12 meses. Consideramos que es un periodo largo, sin embargo, ha disminuido a lo largo de los 30 años de estudio en nuestra institución gracias al mejor conocimiento por parte de los médicos de primer contacto y la mayor facilidad de acceso a instituciones de alta especialidad.

La presencia de leucocituria, cilindruria, proteinuria y síndromes neurológicos en el momento del diagnóstico y la dependencia de dosis de prednisona mayor a 10 mg en la última consulta son los factores que predicen fallecimiento.

La lesión patológica característica de la nefritis lúpica es la vasculitis y la necrosis fibrinoide mediada por complejos inmunes a nivel glomerular, clínicamente manifestado como leucocituria, cilindruria y proteinuria. La afección de la función tubular no es común lo cual explica el hecho de que la depuración de creatinina no fue un factor predictivo de fallecimiento.

Nuestros pacientes con daño renal, leucocituria, proteinuria y cilindruria, tienen una menor supervivencia lo cual se explica por el tratamiento inmunosupresor agresivo que va acompañado de mayor riesgo terapéutico, y por la misma alteración renal que condiciona proteinuria y enteropatía perdedora de proteínas. Ambas contribuyen a la disminución sérica de albúmina y globulina que condicionan desnutrición e inmunodeficiencia humoral conllevando mayor riesgo de mortalidad.

A diferencia de otros estudios no tuvimos casos de muerte secundaria a insuficiencia renal en etapas tempranas de la enfermedad (26). Esto es debido a que el tratamiento inmunosupresor agresivo se justifica en algunos de nuestros pacientes, y en ellos las causas de muerte por actividad lúpica son sustituidas por aquellas causas secundarias al tratamiento.

Al igual que Estes la afección neurológica, no incluyendo psicosis, es un factor predictivo de fallecimiento (31,50,51). Este hecho se puede explicar en base a que la psicosis lúpica tiene como alteración subyacente la función anormal reversible de las neuronas a diferencia de las alteraciones neurológicas en las que incluso hay necrosis celular.

Los síndromes neurológicos que presentaron al momento del diagnóstico fueron muy variables. afectaron a la parte motora (piramidal y extrapiramidal), sensitiva, autónoma, cerebelosa o cognitiva. La afección individual predominó sobre la afección múltiple.

La dependencia de esteroides como factor predictivo de fallecimiento refleja actividad lúpica severa que requieren dosis altas de esteroides como parte del tratamiento. La disminución de la sobrevida de estos pacientes se verá determinada por las complicaciones de la actividad lúpica y de los efectos colaterales del tratamiento.

Los signos y síntomas del síndrome antifosfolípido no fueron factor predictor de fallecimiento. Sin embargo al analizar las causas de muerte la trombosis, como parte del síndrome antifosfolípido, se manifiesta como enfermedad cerebral vascular, infarto agudo al miocardio, tromboembolia pulmonar y hemorragia pulmonar. El incremento las complicaciones trombóticas en una fase tardía de la enfermedad se pueden deber además del síndrome antifosfolípido al uso crónico de esteroides que per se condicionan un mayor riesgo de trombosis.

Las principales causas de muerte fueron las infecciones severas y la actividad lúpica, lo mismo que para otras series. En otras causas de muerte como las alteraciones neurológicas encontramos edema cerebral y enfermedad cerebrovascular.

No encontramos ningún caso de cáncer en nuestros pacientes lo cual es similar a reportes previos. En contraste los adultos con lupus eritematoso sistémico tiene una mayor incidencia de linfoma no Hodgking que la población general(33,46-47).

La mortalidad en los pacientes con lupus eritematoso de inicio en edad pediátrica y adulta es mayor en los primeros dos años después del diagnóstico, posteriormente hay una disminución y estabilización en el número de muertes. Nosotros encontramos que en los primeros 31 meses después del diagnóstico es cuando se presentan el mayor número de muertes.

La sobrevida global es similar a la de series pediátricas de países desarrollados (10,25,28,33, 34) y es mayor en comparación a países en desarrollo como el nuestro (39). . Esto creemos que es debido a un tratamiento enérgico temprano y seguimiento continuo.

Al comparar la sobrevida de nuestros pacientes con series de pacientes adultos observamos que a 5 años es menor, sin embargo a 10 años son similares. Lo cual pudiera ser explicado por la afección renal más frecuente en niños al momento del diagnóstico acompañada de una disminución de la sobrevida en los primeros años.

CONCLUSIONES

Los tres primeros años después de la enfermedad después del inicio de la enfermedad son críticos para los pacientes con LES por el mayor número de muertes que se presentan. Por esta razón se debe tener un seguimiento continuo a pesar de que halla un control clínico e inmunológico evidente. Con mayor énfasis en aquellos pacientes con alteración en la función renal o neurológica en el momento del diagnóstico.

La sobrevida de los niños con lupus eritematoso sistémico ha mejorado según nuestra serie y otras a nivel mundial lo cual se explica por diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad, el mejor entendimiento de la enfermedad, el uso oportuno y adecuado de antibióticos e inmunosupresores.

La mayor sobrevida trae complicaciones a largo plazo que tienen repercusión en la calidad de vida, que deben ser manejadas de forma adecuada para prevenir la morbilidad asociada a las mismas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Smith CD, Cyr M. "the history of lupus erythematosus, from Hipocrates to Osler". *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14: 1-14.
2. Cassidy JT, Petty RE. *Systemic lupus erythematosus Philadelphia, USA, Saunders company, 1995: 260-319.*
3. Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 983-93.
4. Rider V; Abdou NI. Gender differences in autoimmunity: molecular basis for estrogen effects in systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol* 2001;1:1009-1024.
5. Verthely D; Petri M; Ylamus M. Disassociation of sex hormone levels and citokine production in SLE patients. *Lupus* 2001; 10:325-8.
6. Michael M; Johant C; Meyer O, Frances C; Wittke F. Familial lupus erythematosus. Clinical and immunologic features of 125 multiplex families. *Medicine* 2001 80:153-8.
7. Barron KS; Silverman ED; González J. Clinical, serologic, and immunogenetic studies in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993;36:348-54.
8. Schwartz RS. Viruses and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1975; 293: 132-139.
9. Siegel M, Lee ML. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3:1-5.
10. Jeffrey L. Systemic lupus erythematosus in the two first two decades of life. *Am J Kidney Dis* 1982, 2(spl 1):212-221.

11. Igbal S, Sherl. Diversity in presenting manifestation of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr* 1999; 135:500-5.
12. Masi A, Kaslow R. Sex effects in systemic lupus erythematosus, a clue to pathogenesis. *Arthritis Rheuma* 1978;21:480-483.
13. King KK, Kornreich HK, Bernstein BH. The clinical spectrum of systemic lupus erythematosus in childhood. *Arthritis Rheuma* 1977; 20(Suppl): 287 -93).
14. Tucker LB; Menon S; Schaller JG. Adult and clinical childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol* 1995 Sep; 34:886-72.
15. Miller RW, Moore GF. Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid function test result in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1124-31.
16. Whitelow R. The association between the antiphospholipid antibody syndrome and neuropsychological impairment in systemic lupus erythematosus; *Lupus* 1999;8:444-8.
17. Golstein N. Neurological manifestation of systemic lupus erythematosus role of antiphospholipid antibodies. *Clin exp Rheumatol* 1993;11:373-9.
18. Deleze M, Alarcón-Segovia. Hemocytopenia in systemic lupus erythematosus relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1989; 16:926-30.
19. Grone H.J. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Pathologie* 1996;17 : 405-16.
20. Hughes GR. The antiphospholipid syndrome. *J R Coll physicians Lond* ;1994 28:361-4.
21. Schaar C.G. Catastrophic manifestation of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 1999;26: 226-4 .

22. Lahita R.G. Chorea in juvenile primary antiphospholipid syndrome. *Scand J Rheumatol* 1999;28: 72-81.
23. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC. A preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971 ;21:643-49.
24. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of the systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982 ; 25:1271, 79.
25. Lack S, White P. Morbidity associated with childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 1990; 17:941-5.
26. Walravens P. The prognosis of childhood systemic lupus erythematosus; *Am J Dis Child* 1976;130:929-933.
27. Z..L. Huicochea G, Berrón P, Ortega M, Onuma E. Survival up to 5 and 10 years of mexican pediatric patients systemic lupus erythematosus overhaul of 23 years experience. *Allergol et immunopathol* 1996;24:36-38.
28. Abeles M, Urman JD, Weintein A, Lowenstein M, Rothfield NF. Systemic lupus erythematosus in the younger patients: survival studies. *J Rheumatol*. 1980,7:515-522.
29. Robinson MJ, Williams AL. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Aust Paediatr* 1967 ; 3:36-47.
30. Meislin AG, Rothfield N. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Pediatr* 1968 ;42:37-49.
31. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971;50: 85-88.

32. Dubuois LA. Review of the current status of discoid and systemic lupus erythematosus and their variants, ed 2. Los Angeles, University of southern California Press, 1974.
33. Fish. Systemic lupus erythematosus within the first two decades of life. *Am J Med* 1977;62:99-116.
34. Wallace J. Systemic lupus erythematosus survival patterns. *JAMA* 1981;245:934-938.
35. Lehman, T. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics*. 1989;83:235-239.
36. Cervera R; Khamashta MA; Font J; Sebastián GD. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *Medicine* 1999; 78:167-75.
37. Kiss E; Regeczy N; Szegedi G. Systemic lupus erythematosus survival in Hungary. Results from a single center. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17:171-7.
38. Marini R; Costallat LT. Young age at onset, renal involvement, and arterial hypertension are of adverse prognostic significance in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Rhum Engl Ed* 1999 ; 66(6):303-9.
39. Lo JT, Tsai MJ, Wang LH, Yang YH: Sex differences in pediatric systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis of 135 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 1999;32:173-8.
40. Ward MM, Pyum E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum* 1995;38:274-83.

41. Stahl-Hallengren C, Jonsen A Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestation and good prognosis. *J Rheumatol* 2000;27:685-91.
42. Blanco F, Gomez-Reino J, de la Mata J, Corrales A, Rodriguez Valverde V. Survival análisis of 306 European Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998;7:159-63.
43. Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus* 1997;6:248-53.
44. Swaak AJ, van den Brink HG. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology* 1999 ;38:953-8.
45. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1999;288:75-80.
46. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus?; *Rheum (Oxford)* 2000;39:1147-52.
47. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and risk of malignancy; *Lupus* 2001; 10:394-400.
48. Mc Curdy D, Lehman A, Bernstein, Hanson V. Lupus nephritis: Prognosis Factors in Children; *Pediatrics* 1992;89:240-6.
49. Harisdangkul V, Nilganuwong S, Rockhold L. Cause of death in systemic lupus erythematosus: A pattern Based on Age Onset; *South Med J* 1987;80:1249-1253.

50. Xie S, Feng S fu H. Survival rates in patients with systemic lupus erythematosus; Zhonghua yi xue Za Zhi 1995;75:615-20.
51. See Y, Koh E, Boey M. One Hundred and seventy cases of childhood-onset rheumatological disease in Singapore. Ann Acad Med Singapore 1998;27:496-502.

IN
CENTRO DE INFORMACIÓN
DOCUMENTACIÓN

ANEXO 1

SOBREVIDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LES

HOJA 1 DE RECOLECCION DE DATOS

1. NOMBRE
2. REGISTRO
3. NUMERO DE CASO
4. FECHA DE NACIMIENTO
5. FECHA DE DIAGNOSTICO
6. FECHA DE ULTIMA CONSULTA
7. DEFUNCIÓN SI NO
8. FECHA
9. CAUSA DE DEFUNCIÓN
10. ERITROCITURIA SI NO
11. LEUCOCITURIA SI NO
12. PROTEINURI SI NO
13. CILINDRURIA SI NO
14. DEPURACION DE CREATININA < 60 ML/MIN: SI NO
15. CRISIS CONVULSIVA: SI NO

16. PSICOSIS: SI NO
17. ALTERACIONES SEVERAS DEL EEG: SI NO
18. OTRAS ALTERACIONES NEUROLÓGICAS: SI NO
19. ESPECIFICAR _____
20. PLAQUETOPENIA (< 100,000/MM3) SI NO
21. ANEMIA HEMOLÍTICA: SI NO
22. MIELITIS TRANSVERSA: SI NO
23. TROMBOSIS ARTERIAL: SI NO
24. TROMBOSIS VENOSA: SI NO
25. RECIBIO INMUNOSUPRESOR SI NO
26. RECIBIO ESTEROIDE EN ULTIMA CITA: SI NO

IN
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION