



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE DAÑO Y EL
ÍNDICE DE ACTIVIDAD EN NIÑOS CON LUPUS
ERITEMATOSOS SISTEMICO**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**QUE PRESENTA:
DR. DANIEL ALBERTO GARCÍA IMPERIAL**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICAS**



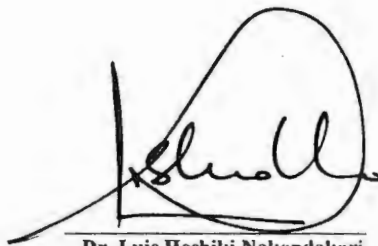
MÉXICO, D. F.,

2004.

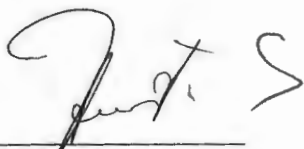
CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE DAÑO Y EL INDICE DE ACTIVIDAD EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSOS SISTEMICO



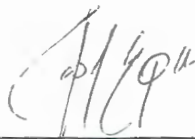
Dr. Pedro Sánchez Márquez
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSTGRADO



Dr. José G. Huerta López
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



Dr. Francisco J. Espinosa Rosales
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

INDICE

	Página
Resumen	4
Marco teórico	5
Planteamiento del problema	12
Justificación	12
Objetivos	12
Hipótesis	12
Clasificación de la investigación	13
Material y métodos	13
Variables del estudio	14
Descripción general del estudio	17
Análisis estadístico	18
Ética	19
Definiciones operacionales	19
Recursos humanos	19
Recursos materiales	20
Recursos financieros	20
Cronograma	20
Resultados	21
Discusión	24
Conclusión	26
Referencias	27
Anexos	30
Hoja de recolección de datos	32
Tablas y gráficas	35

CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE DAÑO Y EL INDICE DE ACTIVIDAD EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSOS SISTEMICO

***Dr. Daniel Alberto García Imperial, **Dr. Francisco Espinosa Rosales, *** Dr. Pedro Gutiérrez Castellón.**

***Médico Residente de Inmunología y Alergia Pediátrica, **Médico Adscrito del Servicio de Inmunología Clínica, ***Jefe del Departamento de Metodología de Investigación. Instituto Nacional de Pediatría, México, D. F.**

RESUMEN.

El lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad multi-sistémica, autoinmune, que cursa con periodos de exacerbación y remisión. Se acepta que el índice de daño (ID) tiene poca correlación con el índice de actividad (IA), ya que el primero mide el daño establecido (en teoría irreversible) y el segundo debe ser sensible a cambios en la actividad independientemente de que dejen un daño permanente. Existen trabajos que han validado ambos instrumentos en niños, sin embargo, nosotros consideramos que en niños, debido a su capacidad de recuperación, el ID mejora cuando se logra controlar el proceso inflamatorio sistémico. Es decir, nosotros consideramos que en niños, el ID tendrá correlación significativa con el índice de actividad.

Objetivos: Evaluar el ID e IA y buscar si existe correlación entre ellos en un grupo de pacientes pediátricos con LES.

Material y métodos: Estudio clínico, longitudinal, observacional y comparativo. Se incluyeron 75 pacientes con LES (del servicio de inmunología) diagnosticados en los últimos cinco años, que aceptaron participar en el estudio. En caso de pacientes de reciente diagnóstico, se evaluó el ID e IA en el momento de ingresar al estudio y 6 meses después. En los pacientes ya conocidos se midió ambos índices en forma retrospectiva al momento del diagnóstico, a los 6 meses de evolución de su enfermedad, en el momento de ingreso al estudio y en seis meses. Se incluyeron también 23 casos de pacientes fallecidos con diagnóstico de LES y se evaluó en forma retrospectiva ambos índices, cuando se hizo el diagnóstico de LES, 6 meses después del diagnóstico (cuando el periodo entre el diagnóstico y el fallecimiento fuera ≥ 6 meses) y en la última consulta antes del fallecimiento.

Resultados: Se incluyeron 75 pacientes, 52 vivos y 23 que habían fallecido antes de iniciar el estudio, el promedio de edad en los vivos fue de 15 años y en los fallecidos de 12.1 años, con un menor tiempo de evolución con LES en los fallecidos. El promedio del ID más alto fue en los pacientes vivos al diagnóstico el cual fue disminuyendo significativamente hasta 6 meses después de ingresar al estudio, lo cual no sucedió para los fallecidos. En los pacientes vivos el IA también fue disminuyendo significativamente en la mayoría de las evaluaciones, siendo lo contrario para los fallecidos, que tuvieron alto este índice al momento de ingresar al estudio. Observándose cierta correlación significativa entre IA e ID.

MARCO TEORICO.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multi-sistémica, inflamatoria, autoinmune, que se presenta con una amplio espectro de gravedad y manifestaciones clínicas. El diagnóstico se hace tomando en cuenta diferentes hallazgos clínicos y de laboratorio. Se han propuesto criterios diagnósticos y los últimos, internacionalmente aceptados, son los revisados por el Colegio Americana de Reumatología en 1997 (1). Son 11 criterios y se requieren de 4 para hacer el diagnóstico definitivo. Los criterios diagnósticos pueden estar presentes simultáneamente o en forma seriada durante la evolución de la enfermedad.

Siendo los siguientes:

1. Eritema malar.
2. Eritema discoide.
3. Fotosensibilidad.
4. Ulceras orales.
5. Artritis no erosiva.
6. Serositis: pleuritis o pericarditis.
7. Alteración renal: A) proteinuria persistente mayor a 0.5 gramos por día o más a 3+ o B) Cilindros celulares.
8. Alteraciones neurológicas: convulsiones o psicosis.
9. Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica y/o leucopenia, menor de 4000/mm³ total en dos o más ocasiones y/o linfopenia, menor de 1500/mm³ en dos o más ocasiones y/o trombocitopenia: menor de 100,000/mm³ en ausencia de medicamentos que la causen.
10. Alteraciones inmunológicas: anti-DNA nativo y/o anti-Sm, presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm y/o hallazgos positivos de anticuerpos anti-fosfolípidos.
11. Anticuerpos antinucleares positivos

El LES es una enfermedad que predomina en mujeres con picos de incidencia en los 15 y 40 años. La relación entre mujeres y hombres es aproximadamente de 10 a 1 (2). Estudios internacionales han estimado la prevalencia de LES en países como Suiza, Finlandia, Nueva Zelanda, Malasia, Inglaterra, China, Japón y en

Islas del Caribe, desde 15 hasta 52 casos por cada 100,000 habitantes. Estudios realizados en países con predominio de raza blanca demuestran una prevalencia de 39 casos por 100,000 habitantes (3). Esta variabilidad puede resultar de diferencias en la metodología del estudio, incluyendo el uso de métodos diagnósticos, datos hospitalarios, datos otorgados por los médicos y pacientes, etc. Estudios conducidos en Estados Unidos indican una prevalencia similar a Suiza, con 40 casos por cada 100,000 habitantes (4). La incidencia del LES en Estados Unidos se ha estimado que varía de 1.8 a 7.6 casos por 100,000 personas por año (5). Estudios internacionales realizados en países como Suiza, Japón, Inglaterra muestran datos similares. La mortalidad en Estados Unidos se estimó en el periodo de 1968 a 1978 en 28.4 muertes por 1 millón de personas por año, siendo el grupo de mujeres negras el de mayor porcentaje (6). En países como China, Japón y Filipinas se documenta mortalidad de 7.5, 6.8 y 5.1 por millón de personas por año. (7). No existe información confiable sobre la epidemiología del LES en nuestro medio, pero en nuestro Instituto es la segunda enfermedad autoinmune sistémica más frecuente, después de la artritis reumatoide.

Debido a que el LES es una enfermedad sistémica, con un amplio espectro de presentación clínica, se han desarrollado "índices" que se obtienen en base a diversas características de la enfermedad, para poder conocer el grado de actividad de la enfermedad en cada momento de la evolución (8). Por ejemplo, algunos pacientes tienen sólo afección articular, a piel, a riñón, etc., y otros tienen mayor alteración a nivel de cerebro y pulmón lo cual puede indicar que tienen diferente evolución, pronóstico y tratamiento. Esto sin embargo, es en muchas ocasiones subjetivo, por lo que se requiere de la realización de tablas de medición específicas y objetivas del daño establecido en la enfermedad (8).

El LES se caracteriza por periodos de exacerbación y remisión. El grado de inflamación que se observa en pacientes con LES varía a lo largo de la enfermedad. La inflamación, así como los efectos secundarios y complicaciones del tratamiento, pueden provocar un daño tisular irreversible e incluso causar la muerte.

Comúnmente se usan los términos “actividad” y “daño” de la enfermedad para describir respectivamente los cambios en la intensidad del patrón inflamatorio y el daño permanente que se observa en pacientes con LES (9). Ni la actividad clínica, ni el daño causados por la enfermedad pueden ser medidos directamente con alguna prueba de laboratorio o dato clínico. Por esta razón, se han desarrollado índices de daño y actividad para uso en adultos con LES (10). Debido a que los hallazgos clínicos y de laboratorio asociados con el LES que inicia en la niñez son diferentes a los del LES de inicio en el adulto, todos los índices de la enfermedad que han sido desarrollados y probados para uso en adultos requieren de una re-evaluación antes de ser aplicados en niños (11).

El Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) se usa comúnmente en Norte América para medir la actividad de la enfermedad en adultos y ha sido validado para usarse en niños (11).

El ID, desarrollado por el Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) es el único instrumento para medir daño irreversible que se acepta internacionalmente. Se desarrolló para medir el daño irreversible en adultos en 1991, pero se publica hasta 1996 (12) donde se indica que el daño es el cambio no reversible, no relacionado a la inflamación activa, ocurriendo desde el inicio del LES, detectado por evaluación clínica y presente por al menos 6 meses en su evolución; episodios aparte pueden ocurrir con al menos 6 meses de diferencia para dar un puntaje doble y la misma lesión no puede ser sumada dos veces (12). El ID incluye la evaluación de 12 sistemas con un puntaje mínimo de 0 y máximo de 47. Se indica también un glosario de los términos manejados en el ID SLICC/ACR (anexo 1). Como resultado de la evaluación con este instrumento se puede agrupar a los pacientes en 4 grupos distintos: uno con enfermedad activa y mucho daño, otro con enfermedad activa y poco daño, otro con enfermedad inactiva y mucho daño y otro con enfermedad inactiva y poco daño (12).

Es a partir de entonces en que se realizan diversos estudios clínicos para poder llevar a cabo la aceptación generalizada de este índice de daño.

El primero que se reporta es publicado en 1996, una cohorte de pacientes con LES (80 pacientes) a quienes se les aplicó el índice de daño (ID) SLICC/ACR en forma retrospectiva al evaluar el expediente a los 1, 5 y 10 años después del diagnóstico. Setenta y siete mujeres y 3 hombres con edad media de 33.2 ± 12 años. El daño se pudo cuantificar al año del diagnóstico en los 80 pacientes, en 76 a los 5 años debido a que 3 habían muerto y 1 se había mudado del lugar, a los 10 años se cuantificó en 68, debido a que 6 habían muerto y 6 se habían mudado. Se demostró que el puntaje medio de daño renal a 1 año del diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollaron enfermedad renal terminal fue significativamente mayor que el puntaje medio de daño renal en los pacientes sin enfermedad renal terminal a los 10 años después del diagnóstico. También se encontró que comparando a los caucásicos con los afro-caribeños y asiáticos, estos tuvieron un mayor puntaje total medio a los 5 y 10 años así como un mayor puntaje renal a los 10 años. Se concluye en este trabajo que esta herramienta es válida para determinar el estado actual del paciente y que a la vez funciona como herramienta pronóstica (13).

Debido a que se requería más estudios para validar este instrumento, la Dra. Gladman publicó en 1997 un estudio donde el propósito fue investigar la fiabilidad del ID SLICC/ACR en la evaluación de pacientes vivos con LES y correlacionar el ID con IA (SLEDAI) en el mismo paciente. Se incluyeron 10 pacientes con LES con edad media de 53.8 años y duración media de la enfermedad de 18 años. Diez médicos, que eran miembros de la SLICC de 5 diferentes países. Entre estos, cada paciente tenía que ser evaluado por 6 de los 10 médicos, midiendo el SLEDAI y el ID SLICC/ACR en cada paciente. Se documentó que no hubo diferencias de observación por los médicos (efecto del observador $P = 0.933$). Sin embargo, no se demostró correlación entre el ID y el IA ($P = 0.05$). Representando este estudio un avance importante porque demostró la validez del instrumento entre médicos de diferentes lugares pero que al utilizar un mismo instrumento de medición este coincide en sus resultados. Sin embargo también se demostró que la actividad no correlaciona con el daño en un mismo punto en el tiempo (14).

También se evaluó el ID en una cohorte de 200 pacientes con LES, junto con medición del SLEDAI y estado de salud (medido por la encuesta SF-36). En este estudio un mayor IA tuvo correlación con menor eficacia en el manejo propio de la enfermedad, menor soporte social y edad menor al diagnóstico ($P < 0.007$). La mayor edad al diagnóstico, mayor duración de la enfermedad, malnutrición y mayor actividad al diagnóstico se asociaron con un mayor ID ($P < 0.0001$). Por lo que se concluye en este estudio que el daño en la enfermedad correlaciona con factores como la edad y duración de la enfermedad (15).

Sin embargo, otros estudios demuestran que si hay correlación entre daño y actividad. Se juntaron 141 pacientes con LES con edad media de 41.1 años, duración media de la enfermedad de 10.2 años. En un periodo de 8 meses se siguió a los pacientes, encontrándose que el daño en los aspectos endocrino, ocular, gonadal y de malignidad estaban presentes en menos del 5% del total de pacientes; mientras que el daño neuro-psiquiátrico, renal y músculo-esquelético estaban presentes en por lo menos 20% de los pacientes. El 56% mostró algún daño, 27% mostró fatiga afectando su calidad de vida. No hubo correlación estadística entre los mismos componentes del ID SLICC/ACR. Se encontró una débil pero significativa relación directa entre los componentes del ID y el IA revisado (British Isles Lupus Assessment Group-BILAG) ($p < 0.01$) sobre todo en los apartados cardiovascular, pulmonar/respiratorio, periférico vascular/vasculitis y músculo-esquelético. Lo anterior demuestra que la actividad y el consecuente daño en un órgano o sistema no necesariamente correlaciona con el daño y actividad en otro órgano o sistema en el mismo paciente. Por lo que el daño y actividad pueden ocurrir de manera separada en un mismo punto en el tiempo y en el mismo paciente (16).

Aún así hay otros estudios que no apoyan esta teoría de correlación entre componentes de IA e ID; indicando que son 3 dimensiones distintas en el estado de salud del paciente con LES: actividad, daño y calidad de vida (17).

Más aún, Nossent propone que hay factores como la terapéutica con esteroides y la propia actividad que interfieren en forma directa o indirecta sobre el ID. En una cohorte de 90 pacientes con LES seguidos en un mismo centro por un periodo de

6 años con evaluaciones periódicas donde se incluía la medición del IA SLEDAI y el ID SLICC/ACR. Se encontró que 21 (23%) pacientes no recibieron esteroides en el curso de la enfermedad por un tiempo promedio de 67 meses, mientras que los restantes 69 pacientes recibieron una dosis media diaria de 7.9 mg de prednisona y una dosis total media acumulada de 11.7 gr de prednisona. El ID medio final para pacientes que no usaron esteroides fue de 2.04 contra 2.7 en los que usaron esteroides. La mortalidad fue similar en ambos grupos (33 y 32%). Se encontró que la sobrevida disminuye con un ID > 2. El IA medio al diagnóstico fue de 13.7, mientras que en la última revisión promedió 8.2. Las recaídas de la enfermedad, tomadas como actividad, correlacionaban directamente con el ID, al ser más frecuentes, así que en forma individual y en puntos específicos de la evolución si correlaciona con el ID, pero en promedio tanto al inicio como al final del estudio no correlaciona la actividad con el ID (18).

Esto mismo lo apoyan revisiones realizadas por Strand y Gladman documentando una cohorte de 156 pacientes con LES seguidos por 3 años, evaluados con SLEDAI, BILAG e ID SLICC/ACR. El ID cambiaba en relación a los valores acumulados de la actividad y la dosis acumulada de esteroide. Favoreciendo ellos el uso de este instrumento en estudios clínicos (19).

Conforme incrementa el tiempo de evolución de LES los ID, IA, así como de calidad de vida, tienen una correlación directa. Esto es que a menor duración de la enfermedad es menor la correlación existente entre estos parámetros. Como se demuestra en el estudio realizado por Thumboo en que evalúa un formato de encuesta del estado de salud de pacientes con LES y su correlación con ID y de IA, encontrando poca correlación entre estos (p de Spearman -0.37 a 0.15), ya que los pacientes estudiados tenían una duración media de la enfermedad de 3.61 años (20).

También se ha determinado en forma aislada el ID en pacientes con LES y que representa un puntaje muy válido que documenta pronóstico, incluso para la muerte. Como lo demuestra el estudio reportado por la Dra. Gladman en que se colectó los datos obtenidos del puntaje del ID a través de un estudio multi-céntrico, contando con 1297 pacientes y que en forma retrospectiva se documentó de los

expedientes el ID, con edad media al diagnóstico de 32 años. Noventa y nueve pacientes fallecieron en el transcurso de 2 años. Y se demostró que a mayor ID mayor mortalidad tienen (21).

Se ha encontrado que el daño temprano (denominado como puntaje del ID mayor a 1 en su primera evaluación después del diagnóstico) correlaciona con mortalidad, como lo demuestra una cohorte seguida, en que se documentó muerte en el 25% de ellos en los primeros 10 años después del diagnóstico con un daño temprano, comparado con 7.3% que no tuvieron daño temprano ($p = 0.0002$). Y los pacientes que murieron en los primeros 10 años después del diagnóstico tuvieron en más porcentaje falla renal ($P = 0.013$) (22).

Los estudios anteriores son los realizados en adultos y hasta la fecha el ID solo ha sido utilizado en niños por dos grupos de investigadores (23,24).

El primero publicado en 1999 se usa el ID SLICC/ACR como herramienta para valorar pronóstico, considerando que un ID mayor de 2 era desfavorable y encontraron que al seguir un grupo de 31 pacientes pediátricos con LES con un seguimiento promedio de 4.7 años el ID en promedio era de 2.6 y que los puntos que más frecuentemente se presentaron eran la atrofia muscular, convulsiones, alteraciones renales, cambios retinianos y fibrosis pulmonar. La presencia de artritis, convulsiones y anemia resultaron ser factores de riesgo para un mal pronóstico en este grupo de pacientes (23).

En otro estudio se evaluó la sensibilidad del ID SLICC/ACR para investigar que tanto la actividad acumulada de la enfermedad se relaciona con daño en LES pediátrico y para identificar otros factores de riesgo para el daño en niños. Se aplicó el SLEDAI y el SLICC/ACR en 66 pacientes pediátricos con LES de reciente diagnóstico y se incluyó información de otros factores de riesgo potenciales para el daño como la edad, raza, género, medicamentos, la presencia de anticuerpos antifosfolípido, insuficiencia renal y la presencia de trombocitopenia aguda. Se encontró que la validez de contenido del SLICC/ACR era adecuado para su uso en niños después de ser evaluado por 14 reumatólogos pediatras. El promedio de calificación después de un seguimiento promedio de 3.3 años fue de 1.76. La actividad acumulada en el tiempo de la enfermedad, medida a través de un cálculo

del área bajo la curva de las mediciones seriadas de actividad con el SLEDAI, resultó ser el mejor factor predictivo de daño. Otros factores de riesgo para desarrollar daño por LES fueron la dosis acumulada de esteroides, el tiempo de tomar dosis alta de esteroides, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y la trombocitopenia aguda, mientras que el uso de agentes inmunosupresores puede proteger contra el daño. También encontraron que los niños en este estudio acumulan un daño por la enfermedad más rápido de la que se observa en adultos (24).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Es útil la aplicación del ID en forma longitudinal a nuestros pacientes como medida para evaluar el deterioro causado por la enfermedad?

¿Es útil el ID como factor pronóstico en pacientes pediátricos mexicanos con LES?

¿Existe correlación entre el IA y el ID en el transcurso de la evolución de cada paciente?

JUSTIFICACIÓN:

Necesitamos una herramienta que nos permita evaluar en forma objetiva, confiable y reproducible el daño de los pacientes con LES, para identificar en forma temprana y oportuna el daño establecido por la enfermedad y poder así mejorar el plan terapéutico y anticipar el pronóstico en cada caso.

OBJETIVOS:

1.-Describir el ID SLICC/ACR y el de actividad SLEDAI, en una población de niños mexicanos con LES.

2.- Evaluar si existe correlación entre el ID SLICC/ACR y el de actividad SLEDAI.

HIPÓTESIS:

1. El ID es una herramienta útil para evaluar en forma longitudinal el deterioro causado por el LES en pacientes pediátricos mexicanos con LES. Aquellos

pacientes en los que se observa un deterioro progresivo en el ID, tendrán mayor riesgo de morir o desarrollar lesión orgánica (por ej. Renal) irreversible.

2. El ID es un factor pronóstico para el riesgo de muerte al momento del diagnóstico.

Hipótesis alterna:

No existe correlación clínica y estadísticamente significativa entre el índice de actividad SLEDAI y el ID SLICC/ACR.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN (tipo y diseño del estudio):

Estudio clínico, longitudinal, observacional y comparativo de una serie de casos.

MATERIAL Y METODOS:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Edad de 2 a 18 años.
2. Cualquier género.
3. Todo paciente con diagnóstico definitivo de LES en los últimos cinco años (deben cumplir 4 o más criterios de los establecidos por el Colegio Americano de Reumatología).
4. Que el padre o tutor y el paciente si es mayor de 12 años acepten participar en el estudio longitudinal prospectivo.
5. Los pacientes que hayan fallecido serán incluidos y los índices de daño y actividad serán calculados de manera retrospectiva.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes que no sean capaces de informar sobre los síntomas y signos que son evaluados por el índice de daño y actividad o que estén acompañados por una persona que no conozca la evolución de la enfermedad.
2. Pacientes en los que no se realicen los estudios de laboratorio, gabinete y valoración oftalmológica para evaluar el índice de daño y de actividad.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Pacientes que no asistan a las citas de seguimiento programadas para la valoración del daño y actividad del LES.
2. Pacientes en los que no se realicen los estudios de laboratorio y gabinete necesarios para valorar el índice de daño y de actividad.

LUGAR DONDE SE REALIZARA EL ESTUDIO:

El estudio se realizará en la consulta del servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

VARIABLES DEL ESTUDIO:

INDEPENDIENTES

1.- Género:

Definición: Condición orgánica que distingue lo masculino de lo femenino, determinado por las características fenotípicas y genotípicas del individuo.

Escala: Nominal.

Categoría: Maculino/femenino.

2.- Edad:

Definición: Unidad de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual.

Escala de Razón.

Categoría: Años.

DEPENDIENTES:

1.- Daño:

Definición: cambio no reversible, no relacionado con la inflamación activa, que ocurre desde el diagnóstico del LES, determinado por la evaluación clínica y presente por al menos 6 meses. Episodios repetidos pueden ocurrir al menos 6 meses aparte para un puntaje de 2. La misma lesión no debe ser sumada dos veces (Ver anexo 1).

2.- Catarata:

Definición: una opacidad del cristalino del ojo, ya sea en forma primaria o secundaria a tratamiento con esteroides, documentado por oftalmoscopia.

3.- Cambio retiniano:

Definición: cambio documentado por exploración oftalmológica, puede resultar en un defecto en el campo visual o ceguera.

4.- Atrofia óptica:

Definición: Documentada por exploración oftalmológica.

5.- Deterioro cognitivo:

Definición: déficit de memoria, dificultad con el cálculo, pobre concentración, dificultad en el habla o lenguaje escrito, deterioro en el nivel de desarrollo, documentado en las exploraciones clínicas o por un examen formal neurocognitivo.

6.- Psicosis grave:

Definición: habilidad alterada de funcionar en actividades normales debidas a razones psiquiátricas. Alteración severa en la percepción de la realidad caracterizada por los siguientes hallazgos: ilusiones, alucinaciones (auditivas y visuales), incoherencias, pérdida de la asociación marcada, pensamiento empobrecido en el contenido, pensamiento ilógico marcado, pensamiento bizarro, comportamiento desorganizado o catatónico.

7.- Convulsiones:

Definición: Descargas eléctricas paroxísticas que ocurren en el cerebro y producen cambios físicos característicos incluyendo movimientos tónicos y clónicos, así como ciertas alteraciones en el comportamiento. Solamente las convulsiones que requieran tratamiento por 6 meses son cuantificadas para el daño.

8.- Accidente cerebro-vascular:

Definición: Accidente cerebro-vascular resultante en hallazgos focales tales como paresias, debilidad, etc., o resecciones quirúrgicas a causa de otras como malignidad.

9.- Neuropatía:

Definición: daño a nervios craneales o periféricos, excluyendo nervio óptico, resultando en ya sea disfunción motora o sensorial.

10.- Mielitis transversa:

Definición: debilidad de las extremidades inferiores o pérdida de la sensibilidad con pérdida del control de esfínteres rectal y urinario.

11.- Renal:

Definición: estimación o medición del porcentaje de filtración glomerular <50%, proteinuria >3.5 gramos/24 horas o enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante).

12.- Pulmonar:

Definición: hipertensión pulmonar (ventrículo derecho prominente o P2 ruidoso), fibrosis pulmonar (física y radiográfica), pulmón "encogido" (por radiografía), fibrosis pleural (por radiografía), infarto pulmonar (por radiografía), resección por otra causa diferente a malignidad.

13.- Cardiovascular:

Definición: angina o derivación arterial coronaria, infarto al miocardio (documentado por electrocardiograma y estudios de enzimas), cardiomiopatía (disfunción ventricular documentada clínicamente), enfermedad valvular (murmullo diastólico o sistólico >3/6), pericarditis por 6 meses o pericardiectomía.

14.- Vascular periférico:

Definición: claudicación, persistente por 6 meses, por historia, pérdida menor de tejido, tal como un espacio pulpar, pérdida significativa de tejido, tal como pérdida de un dedo o extremidad, o resección, trombosis venosa con inflamación, ulceración o evidencia clínica de estasis venosa.

15.- Gastrointestinal:

Definición: infarto o resección de intestino por debajo del duodeno, por historia, resección del bazo, hígado o vesícula biliar, ya sea por cualquier causa; insuficiencia mesentérica con dolor abdominal difuso a la exploración física; peritonitis crónica con dolor abdominal persistente e irritación peritoneal en la exploración física; estrechez esofágica, mostrada en la endoscopia o por cirugía del tracto gastrointestinal superior, tal como corrección de la estrechez, cirugía de una úlcera, etc.; por historia, insuficiencia pancreática que requiera tratamiento de reemplazo de enzimas o con un pseudoquistes.

16.- Músculo-esquelético:

Definición: atrofia muscular o debilidad, demostrada en la exploración física, artritis erosiva o deformante, incluyendo deformidades reducibles (excluyendo necrosis avascular) en la exploración física; osteoporosis con fracturas o colapso vertebral (excluyendo necrosis avascular) demostrado radiográficamente; necrosis avascular, demostrada por cualquier técnica de imagen; osteomielitis, documentada clínicamente y apoyada por evidencia de cultivos; ruptura de tendones.

17.- Piel:

Definición: cicatrices, alopecia crónica, documentada clínicamente; cicatrización extensa u otro en cuero cabelludo y pulpejos de los dedos, documentado clínicamente; ulceración de la piel (excluyendo trombosis) por más de 6 meses.

18.- Falla gonadal prematura:

Definición: amenorrea secundaria, previa a los 40 años.

19.- Diabetes:

Definición: diabetes que requiera tratamiento, pero a pesar del tratamiento.

20.- Malignidad:

Definición: documentada por examen patológico, excluyendo displasias.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico definitivo de LES, en los últimos cinco años que acudan al servicio de consulta externa, hospitalización y/o urgencias del INP, que reúnan los criterios de inclusión para este estudio. Se dará información a los pacientes con LES y sus padres o tutores sobre el estudio de investigación y sus objetivos. Una vez que el paciente y/o su padre o tutor acepten por escrito participar en el estudio, se llevarán a cabo los siguientes pasos:

1. Solicitud de laboratorio para creatinina sérica, examen general de orina, depuración de creatinina en orina de 24 horas, proteinuria cuantitativa de 24 horas, biometría hemática, complemento hemolítico, anti-DNA nativo y radiografía de tórax.

2. Cita a los 8 días (tiempo 3) y 6 meses después de su primera evaluación (tiempo 4) para determinar el puntaje del ID e IA.
3. A los pacientes con LES que ya sean conocidos en este servicio se les medirá en forma retrospectiva el ID e IA al momento de su diagnóstico (tiempo 1) y a los seis meses de evolución (tiempo 2).

Se medirá también el ID SLICC/ACR en aquellos pacientes con LES que hayan fallecido. En estos pacientes se calculará el IA y el ID en la última consulta antes de la defunción (tiempo 3) y en el momento del diagnóstico (tiempo 1), también 6 meses después del diagnóstico (tiempo 2) si antes no fallecieron. Se comparará este resultado con el obtenido de los pacientes aún vivos.

Si hubiera pacientes que hayan abandonado el tratamiento, serán localizados por medio de trabajo social y trataremos de conocer su estado de salud actual y de incluirlos en el estudio. Si no se logran incluir se informará el número de pacientes que se perdieron al seguimiento.

La lista de pacientes será obtenida de la base de datos de pacientes con LES del servicio de inmunología y se revisará con una lista obtenida del archivo clínico.

Se calcula que el tamaño de la muestra será al menos de 50 pacientes ya que cada año se reciben en promedio 15 pacientes nuevos con LES en el servicio de inmunología.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se describirán las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con calculo de promedios \pm desviación estándar en el caso de variables continuas con distribución Gaussiana o mediante mediana con mínimo y máximo para variables continuas sesgadas. Las variables categóricas o nominales se describirán mediante porcentajes o proporciones. Se efectuará prueba de hipótesis de las variables categóricas mediante Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher. Se efectuara análisis de correlación a través de coeficiente de Pearson o Spearman dependiendo de la distribución de las variables. La comparación entre los grupos se efectuara a través de t de Student o en su defecto U de Mann

Whitney en el caso de comparación de dos promedios o mediante ANOVA o en su defecto Kruskal Wallis en el caso de análisis de más de dos promedios. Se efectuará análisis de regresión múltiples considerando en cada prueba de hipótesis un valor significativo de $p < 0.05$

ETICA.

El estudio se realizará con encuestas directas a los pacientes, así como a través de estudios de gabinete y laboratorio que de rutina se les realizan a los pacientes del servicio, por lo que no implica ninguna intervención que ponga en riesgo al paciente.

DEFINICIONES OPERACIONALES.

1. Lupus Eritematoso Sistémico (LES). El LES es una enfermedad multisistémica causada por el daño tisular resultante de anticuerpos y complemento fijos junto con complejos inmunes depositados en los órganos de choque. Cuya etiología se desconoce, pero el denominador común es la producción de auto-anticuerpos IgG y otros anticuerpos en el suero dirigidos contra constituyentes del núcleo celular (Anticuerpos antinucleares).
2. Índice de daño SLICC/ACR. Es un instrumento de medición objetiva del daño establecido en el LES. Determinado por la valoración de cada uno de los sistemas involucrados en la tabla del anexo 1, indicándose un puntaje específico para cada uno de ellos.
3. Índice de Actividad SLEDAI. Instrumento de medición objetiva de la actividad de LES. Determinado por la valoración de cada uno de los apartados involucrados, especificados en el anexo 2, indicándose un puntaje específico para cada uno de ellos.

RECURSOS HUMANOS.

Médicos adscritos de la consulta de inmunología.

Médicos residentes del servicio de Inmunología.

RECURSOS MATERIALES.

Medición de creatinina sérica, depuración de creatinina en orina de 24 horas, proteinuria de 24 horas, examen general de orina, complemento hemolítico, anti-DNA nativo y radiografía de tórax.

RECURSOS FINANCIEROS:

No requerimos apoyo financiero, los pacientes se realizarán los estudios de laboratorio y gabinete que normalmente utilizamos de rutina para la evaluación y manejo de los pacientes con LES.

CRONOGRAMA.

Agosto del 2002 – Enero del 2003: Investigación antecedentes y estructuración de protocolo.

Enero-Febrero 2003: Aprobación de protocolo a través de Subdirección de Investigación.

Febrero-Mayo 2003: Ingreso de pacientes a protocolo.

Febrero-Noviembre 2003: Seguimiento de pacientes y continuar análisis en segunda intervención.

Noviembre-Diciembre 2003: Análisis estadístico de resultados.

Enero-Febrero 2004: Publicación de resultados.

RESULTADOS.

Se incluyeron 75 pacientes, todos ellos mestizos mexicanos que cumplían con al menos cuatro de los criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de LES, de los cuáles, 52 (69.3%) estaban vivos con diferente tiempo de seguimiento cuando se incluyeron en el estudio, y 23 niños habían fallecido con esta enfermedad (30.7%). No se presentaron casos de defunción durante el estudio. Sesenta y cuatro pacientes (85.3%) eran mujeres y 11 (14.7%) hombres. La edad y el tiempo de evolución con LES al ingresar al estudio fue significativamente mayor en los pacientes vivos, que en los que habían fallecido ($p < 0.001$) (21,18). El tiempo de evolución con diagnóstico de LES fue en promedio de 2 años 5 meses. En la tabla 1 se muestran las características demográficas de los pacientes incluidos. (13, 22,23).

Al comparar al grupo de pacientes vivos con los que fallecieron, no se encontraron diferencias significativas en el ID cuando se hizo el diagnóstico de LES, a los 6 meses de evolución con LES ni al ingresar al estudio.

En lo que respecta al IA, se encontraron diferencias entre los pacientes que viven y los que murieron que tienden a ser significativas cuando se hace el diagnóstico de LES (31.37 ± 9.9 vs. 35.74 ± 9.32 , $p = 0.07$). La diferencia es mucho mayor entre los grupos cuando se compara el IA en los pacientes vivos al ingresar al estudio, y la última valoración disponible de los que fallecieron (13.71 ± 11.55 vs. 34.0 ± 10.99 , $p < 0.001$). (Tabla 1).

El ID en el grupo de pacientes vivos fue significativamente mayor cuando se hizo el diagnóstico de LES (promedio 3.29, rango 0 – 7) que cuando ingresaron al estudio (promedio 1.69, rango 0 - 5) ($p < 0.001$) o después de 6 meses de seguimiento (promedio 0.51 rango 0 - 2) ($p < 0.001$). Al comparar el ID cuando los pacientes fueron reclutados, con la evaluación de los 6 meses se observó también una diferencia significativa ($p < 0.0001$) (Fig. 1). Cuando analizamos esta

disminución en el ID, observamos que la disminución es mayor a medida que el paciente tiene un mayor tiempo de seguimiento ($p= 0.002$) (Fig 2). (13, 15, 22)

El IA en el grupo de pacientes vivos mostró una reducción significativa desde el diagnóstico (promedio 31.82, rango 8 - 52) hasta el reclutamiento en el estudio (promedio 13.55, rango 0 - 52) ($p <0.001$) y después de 6 meses de seguimiento (promedio 6.98, rango 0 - 24) ($p <0.001$). La diferencia en el IA entre el momento en que los pacientes fueron reclutados y la evaluación a los 6 meses también resultó significativa ($p = 0.001$) (Fig. 3).

La correlación entre el promedio del grupo completo de pacientes vivos y muertos del ID y el IA cuando se hace el diagnóstico de LES fue de 0.195 ($p = .094$), a los 6 meses después del diagnóstico fue de 0.455 ($p <0.001$), en el momento de ingreso al estudio fue de 0.362 ($p= 0.001$) y a los 6 meses de seguimiento en el estudio fue de 0.277 ($p= 0.054$) (Fig 4) (16, 17, 18, 21).

Al analizar el ID cuando el paciente ingresa al estudio, se observa que este es menor a medida que los pacientes reclutados tenían mayor tiempo de evolución con diagnóstico LES ($r= -0.255$ $p=0.027$). Este mismo fenómeno se observa cuando se analiza el ID a los 6 meses de seguimiento dentro del estudio ($r= -0.438$, $p= 0.002$). (Fig 5). (23)

El IA al ingreso de los pacientes también es menor a medida que el paciente tiene un mayor tiempo de seguimiento con diagnóstico de LES ($r= -0.420$, $p<0.001$), esto se repite en la evaluación de los 6 meses después de haber ingresado al estudio ($r= -0.334$, $p= 0.019$). (Fig 6). (11)

El modelo de regresión para ID cuando se hace el diagnóstico de LES indica que la presencia de daño neuropsiquiátrico, renal, pulmonar, cardiovascular, vascular periférico, músculo-esquelético y cutáneo fue estadísticamente significativa para predecir el daño ($p <0.0001$) (Tabla 2)(15) (23,24)

A los 6 meses de evolución con diagnóstico de LES las variables que predicen significativamente el ID, son el daño ocular, neuropsiquiátrico, renal, musculoesquelético y cutáneo. ($p < 0.0001$) (Tabla 3). (23,24)

La presencia de daño neuropsiquiátrico, renal, pulmonar, musculoesquelético, y cutáneo cuando los pacientes fueron reclutados al estudio (sólo pacientes vivos) fue significativa para predecir daño ($p < 0.0001$) (Tabla 4). A los 6 meses de evolución en el estudio, los apartados que predicen el ID son los mismos, con excepción del daño neuro-psiquiátrico y pulmonar, pero se agrega la presencia de daño ocular ($p < .0001$) (Tabla 5). (23,24)

En los pacientes vivos, la disminución de la filtración glomerular, atrofia o debilidad muscular, artritis deformante o erosiva, alopecia crónica y cicatrización extensa o panicular predicen en forma significativa el ID en las 4 evaluaciones efectuadas. (15)

DISCUSIÓN

La relación hombre: mujer en la población estudiada no difiere de lo reportado en otras series de LES que inicia en la edad pediátrica. El hallazgo de una edad y tiempo de evolución con diagnóstico de LES significativamente menor en el grupo de pacientes fallecidos, puede interpretarse, al menos con la información que disponemos, como que los pacientes con LES que fallecen en nuestro servicio, lo hacen en los primeros meses después del diagnóstico. (23).

En nuestra serie, el ID, a diferencia de lo que reportan otros autores, no demostró ser un instrumento útil para predecir el riesgo de muerte (13,21,22). En cambio, parece ser que un IA elevado, si se asocia con el riesgo de muerte. (18,22). Y esto se relaciona con el dato de IA significativamente mayor en el grupo de pacientes fallecidos, siendo mayor esta diferencia cercana a la muerte. Está documentado que un IA alto lleva a un mayor ID, lo cual no sucedió en nuestros pacientes. Pues aquí se observa que menor IA hay menor ID. (15,24).

La mayor parte de investigadores que han estudiado el comportamiento del ID lo toman como una medida del daño irreversible asociado a la enfermedad, sin embargo, al menos en nuestro grupo de pacientes, el índice de daño revierte de manera significativa con el transcurso del tiempo de manera similar a lo que sucede con el IA. (12,13,15). A pesar de que la evaluación inicial del ID puede ser controversial por que esta se basó en la historia clínica que puede ser subjetiva, las valoraciones que se hicieron al reclutar a los pacientes de manera prospectiva fueron muy rigurosas en cuanto a definición de daño y no dejan lugar a dudas que en niños el ID es reversible como puede apreciarse en la figura 1.

En nuestra serie, no encontramos una correlación significativa entre el ID y el IA cuando se hace el diagnóstico (17), sin embargo, se observa una gran correlación entre ambos índices cuando los pacientes llevan seis meses de tratamiento en nuestro servicio, al momento de reclutarse en el estudio y durante el seguimiento

de los pacientes. Tal y como se demuestra en otra serie (14). Pero también hay otros autores que indican que un ID alto correlaciona con un IA alto. (18). Incluso hay quienes concluyen que solo algunos apartados del IA correlaciona con el ID (16).

De los apartados del ID que se han encontrado en la literatura que correlacionen con daño son músculo-esquelético, ocular, neuropsiquiátrico, renal y pulmonar (23,24). Sin embargo, el daño en piel, cardiovascular y vascular periférico estuvieron presentes en los modelos de regresión como predictores de daño en nuestra serie de pacientes.

Los sistemas más comúnmente afectados en el ID reportados en la literatura son el neuropsiquiátrico, renal, ocular (17), músculo-esquelético (16) y cardiovascular (22, 25). Lo cual tiene cierta correlación con lo encontrado en nuestra serie, pues están presentes en todas las evaluaciones los apartados renal, músculo-esquelético y piel.

CONCLUSION

En nuestra serie de pacientes podemos concluir que los que fallecen con LES lo hacen en los primeros meses después del diagnóstico, con mayor IA que los pacientes vivos. Con respecto al ID encontramos que si es reversible con el tiempo, tal y como se demuestra en la evaluación de pacientes vivos en el momento de ingresar al estudio y comparado a los 6 meses de seguimiento; a diferencia de lo reportado en la literatura. Y que este no se relaciona con muerte. Encontramos también una correlación significativa en la mayoría de las evaluaciones entre el IA y el ID, a excepción de la evaluación al diagnóstico. Y los apartados que en nuestra serie predicen daño son músculo-esquelético, ocular, neuropsiquiátrico, renal, pulmonar, piel, cardiovascular y vascular periférico.

REFERENCIAS

- 1.- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 1997;40:1725.
- 2.- Lash AA. Why so many women? Part 1. Systemic lupus erythematosus. *Medsurg Nurs* 1993;2:259-264.
- 3.- Hopkinson N. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1292-1294.
- 4.- Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, et al. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:223-243.
- 5.- Uramoto KM, Michet CJ Jr, Thumboo J, et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999;42:46-50.
- 6.- Lopez-Acuna D, Hochberg MC, Gittelsson AM. Mortality from discoid and systemic lupus erythematosus in the United States, 1968-1978. *Arthritis Rheum* 1982;25(suppl):S80(abst).
- 7.- Kaslow RA. High rate of death caused by systemic lupus erythematosus among U.S. residents of Asian descent. *Arthritis Rheum* 1982;25:414-418.
- 8.- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. Systemic lupus international collaborative clinics: development of a damage index in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:1820-1821.
- 9.- Hay E, Gordon C, Emery P. Assessment of lupus: where are we now? *Ann Rheum Dis* 1993;52:169-72.
- 10.- Bombardier C, Gladman D, Urowitz M, et al. Derivation of the SLEDAI. *Arthritis Rheum* 1992;35(6):630-640.
- 11.- Brunner H, Feldman B, Bombardier C, et al. Sensitivity of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and systemic lupus activity measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1354-1360.

- 12.- Gladman D, Ginzler E, Goldsmithe C, 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(3):363-369.
- 13.- Stoll T, Seifert B, Isenberg D. SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996;35:248-254.
- 14.- Gladman D, Urowitz M, Goldsmithe C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(5):809-813.
- 15.- Karlson E, Daltroy L, Lew R, et al. The relationship of socioeconomic status, race, and modifiable risk factors to outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(1):47-56.
- 16.- Stoll T, Stucki G, Malik J, et al. Association of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index with measures of disease activity and health status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24:309-13.
- 17.- Hanly JG. Disease activity, cumulative damage and quality of life in systemic lupus erythematosus: results of a cross-sectional study. *Lupus* 1997;6:243-247.
- 18.- Nossent JC. SLICC/ACR Damage Index in afro-caribbean patients with systemic lupus erythematosus: changes in and relationship to disease activity, corticosteroid therapy, and prognosis. *J Rheumatol* 1998;25:654-9.
- 19.- Strand V, Gladman D, Isenberg D, et al. Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:490-7.
- 20.- Thumboo J, Fong K, Pin T, et al. Validation of the MOS SF-36 for quality of life assessment of patients with systemic lupus erythematosus in Singapore. *J Rheumatol* 1999;26:97-102.
- 21.- Gladman D, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology

(SLICC/ACR) Damage Index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol* 2000;27(2):373-6.

22.- Rahman P, Gladman D, Urowitz MB, et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10(2):93-6.

23.- Rood M, Cate R, Suijlekom L, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1999;28:222-6.

24.- Brunner H, Silverman E, To T, et al. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):436-444.

25.- Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, Reiff. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug 15;49(4):501-7.

**Anexo 1. INDICE DE DAÑO PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.
SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS/AMERICAN COLLEGE OF
RHEUMATOLOGY*. SLICC/ACR DI**

	Puntaje
Ocular	
Catarata	1
Cambio retiniano u óptico	1
Neuropsiquiátrico	
Pérdida cognitiva (memoria, cálculo, pobre concentración, dificultad al habla o escritura, dificultad en incrementar nivel) o psicosis mayor	1
Convulsiones que requieren tratamiento por 6 meses	1
Accidente cerebrovascular (puntaje de 2 si es >1)	1(2)
Neuropatía craneal o periférica (excluyendo la óptica)	1
Mielitis transversa	1
Renal	
Filtración glomerular estimada o medida <50%	1
Proteinuria > o = 3.5gr/24 hr	1
○	
Enfermedad renal terminal (a pesar de diálisis o trasplante)	3
Pulmonar	
Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o P2 audible)	1
Fibrosis pulmonar (física y radiográfica)	1
Pulmón encogido (radiográfico)	1
Fibrosis pleural (radiográfico)	1
Infarto pulmonar (radiográfico)	1
Cardiovascular	
Angina o puente arterial coronario	1
Infarto miocárdico (puntaje de 2 si es >1)	1(2)
Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1
Enfermedad valvular (soplo sistólico o diastólico >3/6)	1
Pericarditis por 6 meses o pericardiectomía	1
Vascular periférico	
Claudicación por 6 meses	1
Pérdida menor de tejido	1
Pérdida significativa de tejido (dedos o miembros)(puntaje 2 si >1 sitio)	1(2)
Trombosis venosa con inflamación, ulceración o estasis venosa	1
Gastrointestinal	
Infarto o resección del intestino por debajo del duodeno, bazo, hígado, vejiga, por cualquier causa (puntaje de 2 si es >1 sitio)	1(2)
Ineficiencia mesentérica	1
Peritonitis crónica	1
Cirugía gastrointestinal superior	1
Musculoesquelético	
Atrofia muscular o debilidad	1
Artritis deformante o erosiva (excluyendo necrosis avascular)	1
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1
Necrosis avascular (puntaje de 2 si >1)	1(2)
Osteomielitis	1
Piel	
Alopecia crónica	1
Cicatrización extensa o panicular	1
Ulceraciones en piel (excluyendo trombosis) por >6 meses	1
Falla gonadal prematura	1
Diabetes (a pesar del tratamiento)	1
Malignidad (excluyendo displasias) (puntaje de 2 si es >1 sitio)	1(2)

Daño (cambios no reversibles, no relacionadas con la inflamación activa) que ocurre desde el inicio del lupus, determinado por una evaluación clínica y presente por al menos 6 meses a menos de que se haya manifestado de otra manera. Episodios repetidos pueden ocurrir separados por al menos 6 meses para puntaje de 2. La misma lesión no puede ser sumada 2 veces.

* Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, 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(3):363-369.

Anexo 2. FORMATO DEL SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX (SLEDAI)*.

Se da el puntaje indicado si el descriptor está presente en el momento de la visita o en lo 10 días previos.

Puntaje	Descriptor	definición
8	Convulsión	Inicio reciente. Excluir causas metabólica, infecciosas o por medicamentos.
8	Psicosis	Habilidad alterada en la función de actividad normal debido a alteración severa en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, marcada pérdida de asociación, contenido del pensamiento pobre, pensamiento ilógico marcado, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y causas por medicamentos.
8	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con falla en orientación, memoria u otra función intelectual, con inicio rápido y hallazgos clínicos fluctuantes. Incluye oscurecimiento de la conciencia con capacidad reducida para enfocar e inhabilidad de sostener la atención en el medio ambiente, más al menos 2 de los siguientes: alteración en la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia durante el día o incremento o decremento en actividad psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas o por medicamentos.
8	Alteraciones visuales	Cambios retinianos de LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos o hemorragias en la coroides o neuritis óptica. Excluir causas por hipertensión, infección o por medicamentos.
8	Alteración en nervios craneales	Nuevo inicio de neuropatía motor o sensitiva involucrando nervios craneales.
8	Cefalea lúpica	Cefalea severa y persistente, puede ser migrañosa, pero puede no responder a analgésicos narcóticos.
8	ACV*	*Accidente(s) cerebrovascular de nuevo inicio. Excluir arterioesclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos blandos en los dedos, infartos periungueales o biopsia o angiografía que pruebe vasculitis.
4	Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (dolor, edema o derrame).
4	Miositis	Debilidad/dolor muscular proximal, asociado con creatininfosfoquinasa/aldolasa elevada o cambios electromiográficos o una biopsia que muestre miositis.
4	Cilindros urinarios	Hemáticos o granulares.
4	Hematuria	>5 eritrocitos/campo de alto poder. Excluir litiasis, infección u otra causa.
4	Proteinuria	>0.5 gr/24 horas. De nuevo inicio o incrementos reciente de más de 0.5 gr/24 horas.
4	Piuria	>5 leucocitos/campo de alto poder. Excluir infección.
2	Nuevo rash	De nuevo inicio o recurrencia de rash tipo inflamatorio.
2	Alopecia	De nuevo inicio o recurrencia de pérdida de cabello anormal, en placas o difuso.
2	Úlceras mucosas	De nuevo inicio o recurrencia de ulceraciones orales o nasales.
2	Pleuritis	Dolor torácico pleurítico con frote pleural o derrame o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos 1 de los siguientes: frote, derrame o confirmación electrocardiográfica o ecocardiográfica.
2	Complemento bajo	Disminución en CH50, C3 o C4 por debajo del límite inferior.
2	Incremento en DNA binding	>25% unido por método de Farr o por arriba del rango normal para exámenes de laboratorio.
1	Fiebre	>38°C. Excluir causas infecciosas.
1	Trombocitopenia	<100,000 plaquetas/mm ³ .
1	Leucopenia	<3000 leucocitos/mm ³ - Excluir causas por medicamentos.

*Bombardier C. Derivation of the SLEDAI. Arthritis Rheum;35(6):630-640, 1992.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente: _____ Vivo _____ Finado _____
 Edad: _____ Sexo: _____ Registro: _____ Fecha: _____

INDICE DE DAÑO PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.
 SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS/AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY.
 SLICC/ACR DI.

Instrucciones: Daño (cambios no reversibles, no relacionadas con la inflamación activa) que ocurre desde el inicio del lupus, determinado por una evaluación clínica y presente por al menos 6 meses a menos de que se haya manifestado de otra manera. Episodios repetidos pueden ocurrir separados por al menos 6 meses para puntaje de 2. La misma lesión no puede ser sumada 2 veces. *Cuantificar aquí en cita previa a fallecimiento, si este es el caso.

Apartados:	Puntaje	Diagn. F:	6 meses	Actual*	6 meses
Ocular					
Catarata	1				
Cambio retiniano u óptico	1				
Neuropsiquiátrico					
Pérdida cognitiva (memoria, cálculo, pobre concentración, dificultad al habla o escritura, dificultad en incrementar nivel) o psicosis mayor	1				
Convulsiones que requieren tratamiento por 6 meses	1				
Accidente cerebrovascular (puntaje de 2 si es >1)	1(2)				
Neuropatía craneal o periférica (excluyendo la óptica)	1				
Mielitis transversa	1				
Renal					
Filtración glomerular estimada o medida <50%	1				
Proteinuria > o = 3.5gr/24 hr	1				
○					
Enfermedad renal terminal (a pesar de diálisis o trasplante)	3				
Pulmonar					
Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o P2 audible)	1				
Fibrosis pulmonar (física y radiográfica)	1				
Pulmón encogido (radiográfico)	1				
Fibrosis pleural (radiográfico)	1				
Infarto pulmonar (radiográfico)	1				
Cardiovascular					
Angina o puente arterial coronario	1				
Infarto miocárdico (puntaje de 2 si es >1)	1(2)				
Cardiomiopatía (disección ventricular)	1				
Enfermedad valvular (soplo sistólico o diastólico >3/6)	1				
Pericarditis por 6 meses o pericardiectomía	1				
Vascular periférico					
Claudicación por 6 meses	1				
Pérdida menor de tejido	1				
Pérdida significativa de tejido (dedos o miembros)(puntaje 2 si >1 sitio)	1(2)				
Trombosis venosa con inflamación, ulceración o estasis venosa	1				
Gastrointestinal					
Infarto o resección del intestino por debajo del duodeno, bazo, hígado, vejiga, por cualquier causa (puntaje de 2 si es >1 sitio)	1(2)				
Insuficiencia mesentérica	1				
Peritonitis crónica	1				
Cirugía gastrointestinal superior	1				
Musculoesquelético					
Atrofia muscular o debilidad	1				
Aritis deformante o erosiva (excluyendo necrosis avascular)	1				
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1				
Necrosis avascular (puntaje de 2 si >1)	1(2)				
Osteomielitis	1				
Piel					
Alopecia crónica	1				
Cicatrización extensa o punicular	1				
Ulceraciones en piel (excluyendo trombosis) por >6 meses	1				
Falla gonadal prematura	1				
Diabetes (a pesar del tratamiento)	1				
Malignidad (excluyendo displasias) (puntaje de 2 si es >1 sitio)	1(2)				
Total					

INDICE DE ACTIVIDAD: SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX (SLEDAI).

Instrucciones: Se da el puntaje indicado si el descriptor está presente en el momento de la visita o en lo 10 días previos. *Cuantificar aquí en cita previa a fallecimiento, si es el caso.

Pun taje	Descriptor	Definición	Diag F:	6 mes es	Actual*	6 meses
8	Convulsión	Inicio reciente. Excluir causas metabólica, infecciosas o por medicamentos.				
8	Psicosis	Habilidad alterada en la función de actividad normal debido a alteración severa en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, marcada pérdida de asociación, contenido del pensamiento pobre, pensamiento ilógico marcado, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y causas por medicamentos.				
8	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con falta en orientación, memoria u otra función intelectual, con inicio rápido y hallazgos clínicos fluctuantes. Incluye oscurecimiento de la conciencia con capacidad reducida para enfocar e inhabilidad de sostener la atención en el medio ambiente, más al menos 2 de los siguientes: alteración en la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia durante el día o incremento o decremento en actividad psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas o por medicamentos.				
8	Alteraciones visuales	Cambios retinianos de LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos o hemorragias en la coroides o neuritis óptica. Excluir causas por hipertensión, infección o por medicamentos.				
8	Alteración en nervios craneales	Nuevo inicio de neuropatía motor o sensitiva involucrando nervios craneales.				
8	Cefalea lúpica	Cefalea severa y persistente, puede ser migrañosa, pero puede no responder a analgésicos narcóticos.				
8	ACV*	*Accidente(s) cerebrovascular de nuevo inicio. Excluir arteriosclerosis.				
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos blandos en los dedos, infartos peritongueales o biopsia o angiografía que pruebe vasculitis.				
4	Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (dolor, edema o derrame).				
4	Miositis	Debilidad/dolor muscular proximal, asociado con creatininfosfoquinasa/aldolasa elevada o cambios electromiográficos o una biopsia que muestre miositis.				
4	Cilindros urinarios	Hemáticos o granulares.				
4	Hematuria	>5 eritrocitos/campo de alto poder. Excluir litiasis, infección u otra causa.				
4	Proteinuria	>0.5 gr/24 horas. De nuevo inicio o incrementos reciente de más de 0.5 gr/24 horas.				
4	Piuria	>5 leucocitos/campo de alto poder. Excluir infección.				
2	Nuevo rash	De nuevo inicio o recurrencia de rash tipo inflamatorio.				
2	Alopecia	De nuevo inicio o recurrencia de pérdida de cabello anormal, en placas o difuso.				
2	Ulceras mucosas	De nuevo inicio o recurrencia de ulceraciones orales o nasales.				
2	Pleuritis	Dolor torácico pleurítico con frote pleural o derrame o engrosamiento pleural.				
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos 1 de los siguientes: frote, derrame o confirmación electrocardiográfica o ecocardiográfica.				
2	Complemento bajo	Disminución en CH50, C3 o C4 por debajo del límite inferior.				
2	Incremento en anti-DNA	>25% unido por método de Farr o por arriba del rango normal para exámenes de laboratorio.				
1	Fiebre	>38°C. Excluir causas infecciosas.				
1	Trombocitopenia	<100,000 plaquetas/mm ³ .				
1	Leucopenia	<3000 leucocitos/mm ³ - Excluir causas por medicamentos.				
Total						

Clave 0= ausente 1= presente

1. Anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina, anti- β 2-glicoproteína o anticoagulante lúpico)
2. Tratamiento inmunosupresor _____
 - a. Cuál? _____
 - b. Tiempo(meses) _____
3. Dosis acumulada de esteroide en mg de prednisona al momento actual o al fallecimiento _____
4. Tiempo en meses que recibió dosis de esteroide equivalente a 1 mg/kg/día o más de prednisona _____
5. Tiempo en meses que recibió dosis de esteroide equivalente a 0.5 mg/kg/día o más de prednisona _____

Tabla 1. Datos generales de la población estudiada.

	Vivos	Muertos	p
Edad en años	15.0 ± 3.0 (9-22)	12.1 ± 3.0 (6-17)	< 0.001
Promedio + DS (rangos)			
Tiempo de evolución con LES al ingreso. Meses + DS (rangos)	38.4 ± 30.6 (0-104)	9.3 ± 16.6 (0-71)	< 0.001
Número mujeres / número hombres	45/7	19/4	NA
ID al diagnóstico de LES. Promedio + DS (n)	3.29 ± 1.3 (52)	2.65 ± 1.9 (23)	0.167
ID a los 6 meses de evolución con LES. Promedio + DS (n)	1.4 ± 1.3 (52)	1.3 ± 1.5 (6)	0.87
ID al ingreso al estudio. Promedio + DS (n)	1.69 ± 1.23 (52)	2.05 ± 1.36 (22)	0.30
IA al diagnóstico de LES. Promedio + DS (n)	31.37 ± 9.9 (52)	35.74 ± 9.32 (23)	0.07
IA a los 6 meses de evolución con LES. Promedio + DS (n)	8.65 ± 10.96 (52)	14.0 ± 10.27 (6)	0.27
IA al ingreso al estudio. Promedio + DS (n)	13.71 ± 11.55 (52)	34 ± 10.99 (22)	< 0.001

Tabla 2. Modelo de regresión para ID. Todos los pacientes al momento del diagnóstico.

Variable	Coefficiente β	Coefficiente β estándar	t	p	IC 95%
Pérdida cognitiva o psicosis mayor	1.17	.503	2.327	.024	.16 a 2.17
Accidente cerebrovascular	1.79	.665	2.698	.009	.46 a 3.12
Filtración glomerular estimada o medida <50%	1.32	.202	6.55	.000	.92 a 1.73
Proteinuria > o = 3.5 gr/24 hr	.705	.253	2.79	.007	.19 a 1.21
Hipertensión pulmonar	1.34	.269	6.009	.000	.80 a 1.88
Pulmón encogido	1.04	.395	2.64	.011	.25 a 1.83
Pericarditis por 6 meses o pericardiectomía	.871	.456	1.91	.062	-.04 a 1.78
Claudicación por 6 meses	.951	.314	3.03	.004	.32 a 1.58
Pérdida menor de tejido	1.31	.547	2.39	.020	.21 a 2.41
Trombosis venosa con inflamación, ulceración o estasis venosa	2.309	.784	2.94	.005	.73 a 3.88
Artritis deformante o erosiva	.625	.274	2.28	.026	.07 a 1.17
Alopecia crónica	1.34	.297	4.54	.000	.75 a 1.94
Cicatrización extensa o panicular	.86	.224	3.83	.000	.41 a 1.31
Ulceraciones en piel	.894	.21	4.25	.000	.47 a 1.31

R² .933, F ANOVA 32.81, p = .000

Tabla 3. Modelo de regresión ID. Todos los pacientes a los 6 meses del diagnóstico.

Variable	Coefficiente β	Coefficiente β estándar	T	p	IC 95%
Catarata	.85	.26	3.21	.002	.32 a 1.39
Cambio retiniano u óptico	.94	.25	3.65	.001	.42 a 1.46
Pérdida cognitiva o psicosis mayor	.84	.36	2.30	.026	.10 a 1.58
Convulsiones que requieren tratamiento por 6 meses	.94	.30	3.13	.003	.33 a 1.55
Filtración glomerular estimada o medida <50%	.75	.20	3.67	.001	.34 a 1.17
Proteinuria > o = 3.5 gr/24 hr	.79	.20	3.87	.000	.38 a 1.20
Atrofia muscular o debilidad	.94	.11	8.31	.000	.71 a 1.17
Artritis deformante o erosiva	1.12	.11	9.55	.000	.88 a 1.36
Osteomielitis	1.03	.26	3.84	.000	.49 a 1.57
Alopecia crónica	.92	.31	2.91	.006	.28 a 1.56
Cicatrización extensa o panicular	.81	.27	3.01	.004	.27 a 1.36
Ulceración en piel por >6 meses	1.12	.38	2.92	.006	.34 a 1.90

R² .975, F ANOVA 111.156, p = .000

Tabla 4. Modelo de regresión ID. Pacientes vivos al ingresar al estudio.

Variable	Coefficiente β	Coefficiente β estándar	t	p
Neuropatía craneal o periférica	1.90	.215	3.19	.003
Filtración glomerular estimada o medida <50%	1.33	.351	4.96	.000
Hipertensión pulmonar	1.28	.144	2.20	.033
Atrofia muscular o debilidad	.879	.312	5.14	.000
Artritis deformante o erosiva	1.20	.358	5.66	.000
Alopecia crónica	.983	.403	6.54	.000
Cicatrización extensa o panicular	.611	.198	3.05	.004

R^2 .859, F ANOVA 28.38, $p = .000$

Tabla 5. Modelo de regresión ID. Pacientes vivos a los 6 meses en el estudio.

Variable	Coefficiente β	Coefficiente β estándar	T	p
Catarata	1.00	.232	84008060	.000
Filtración glomerular estimada o medida <50%	1.00	.232	84008060	.000
Proteinuria > o 3.5 gr/24hr	1.00	.449	1.60 x 10 ⁸	.000
Atrofia muscular o debilidad	1.00	.232	80746468	.000
artritis deformante o erosiva	1.00	.324	1.16 x 10 ⁸	.000
Alopecia crónica	1.00	.660	2.24 x 10 ⁸	.000
Cicatrización extensa o panicular	1.00	.537	1.93 x 10 ⁸	.000

R² 1.00, F ANOVA 1.90⁸, p = .000

Fig. 1 ID (SLICC/ACR) en vivos

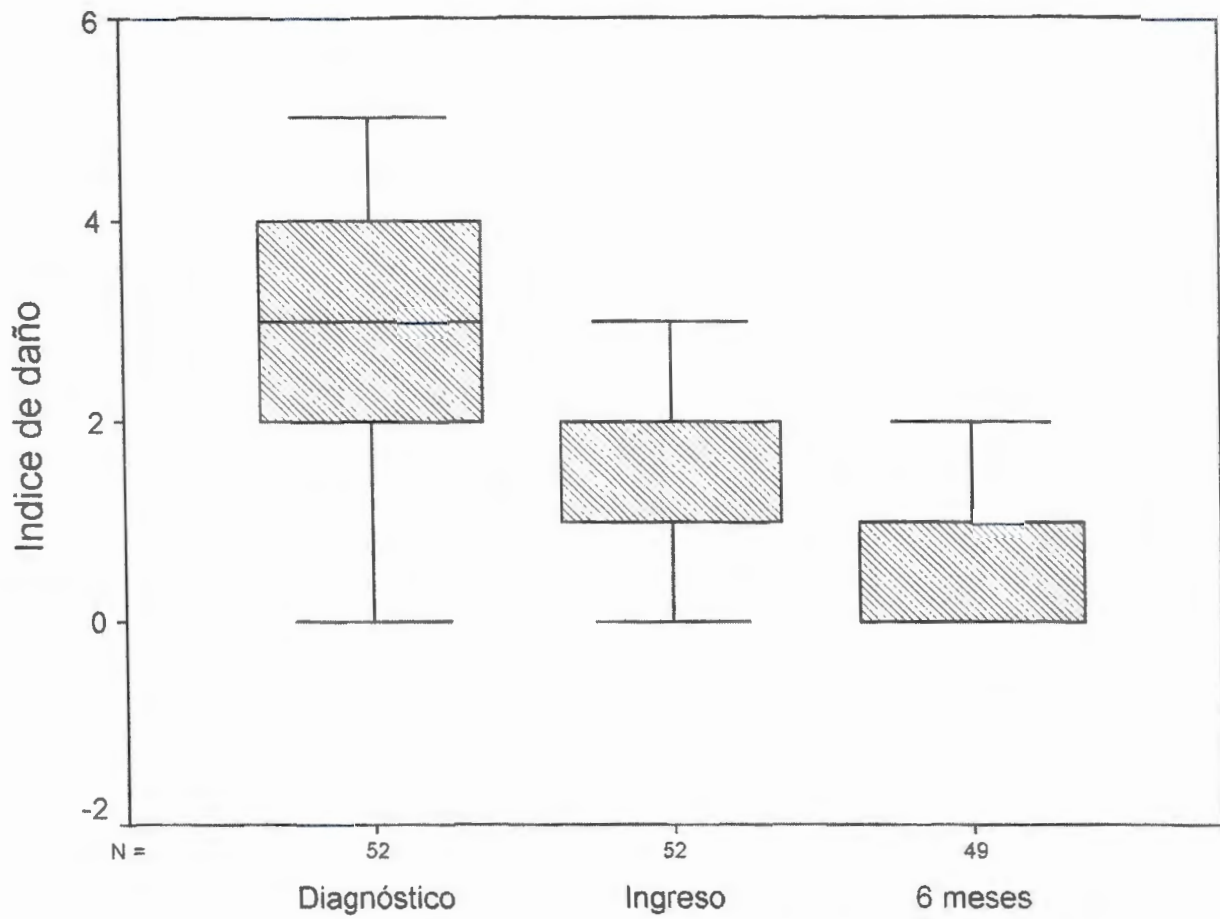


Fig.2 Diferencias en el ID de acuerdo al tiempo de evolución con LES

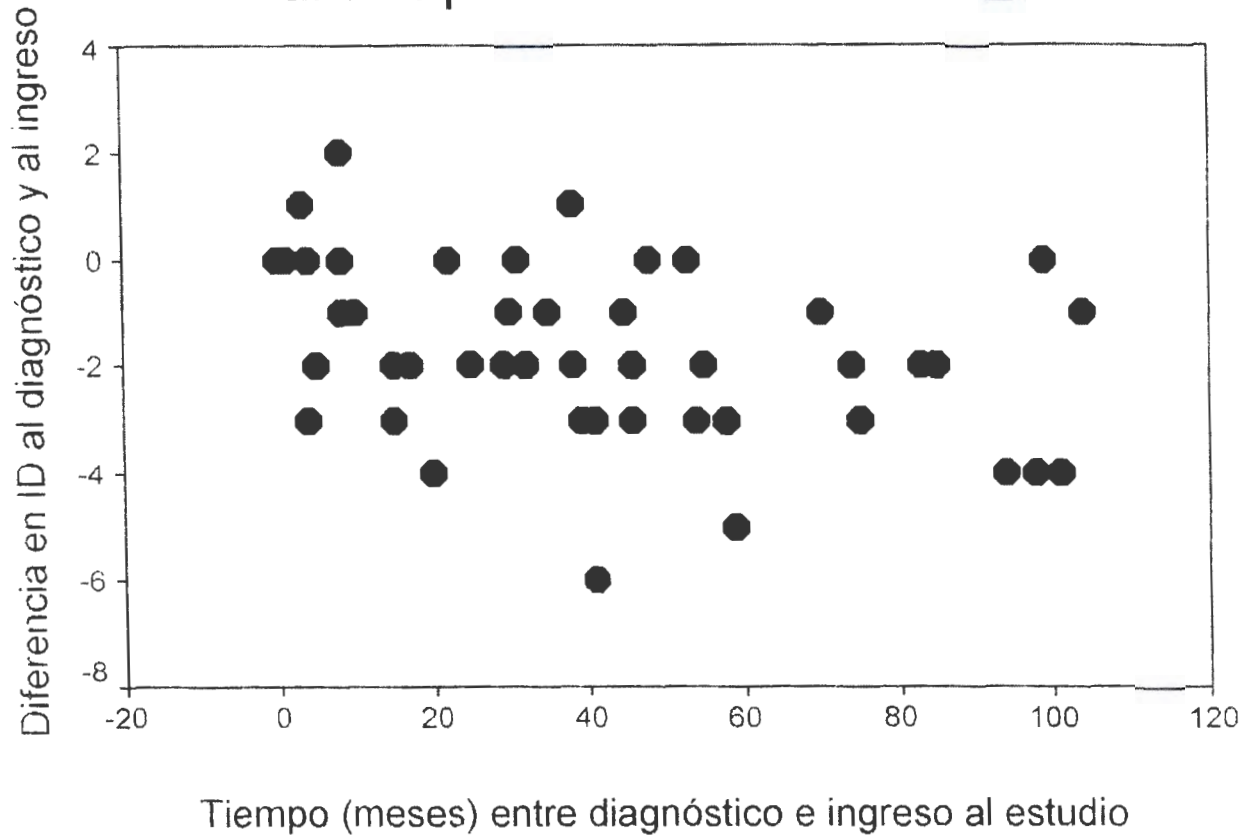


Fig. 3. IA (SLEDAI) en vivos

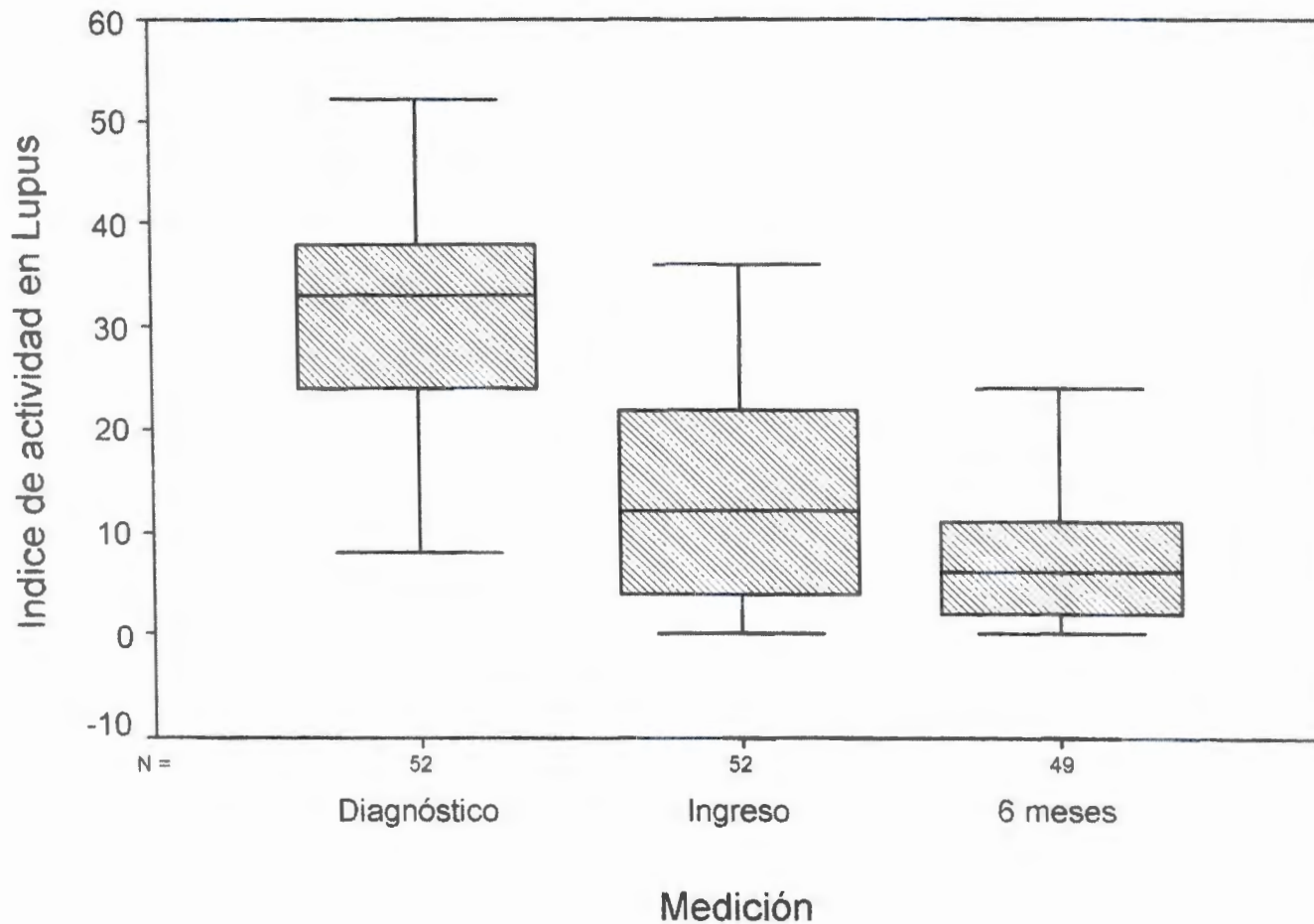
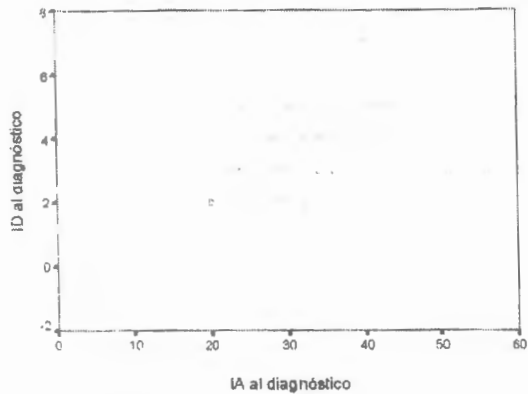
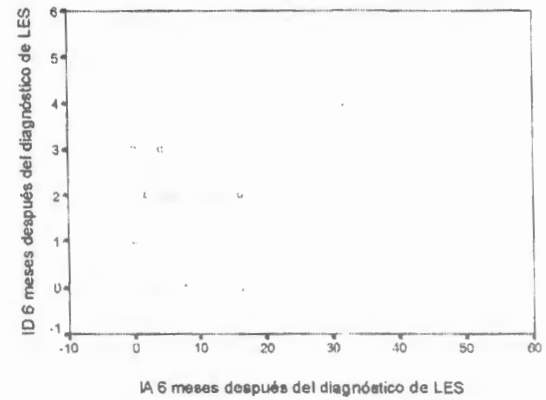


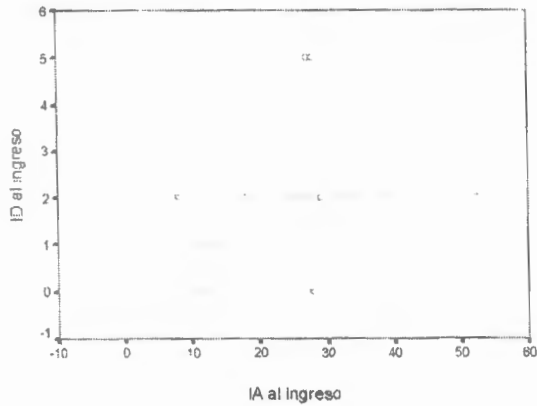
Figura 4. Correlación entre ID e IA



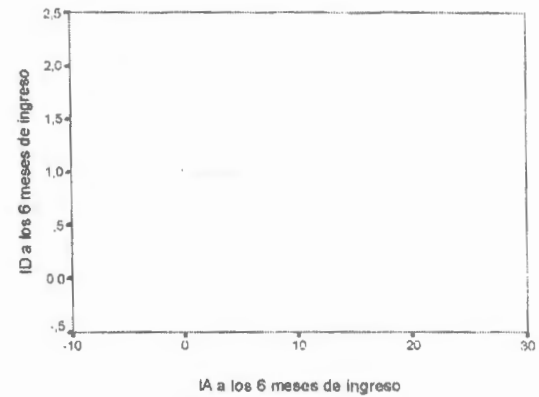
$r = 0.185$ $p = 0.094$



$r = 0.455$ $p < 0.001$

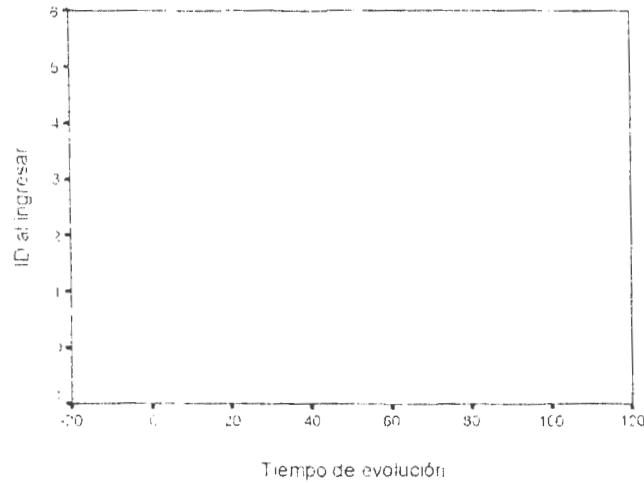


$r = 0.362$ $p = 0.001$

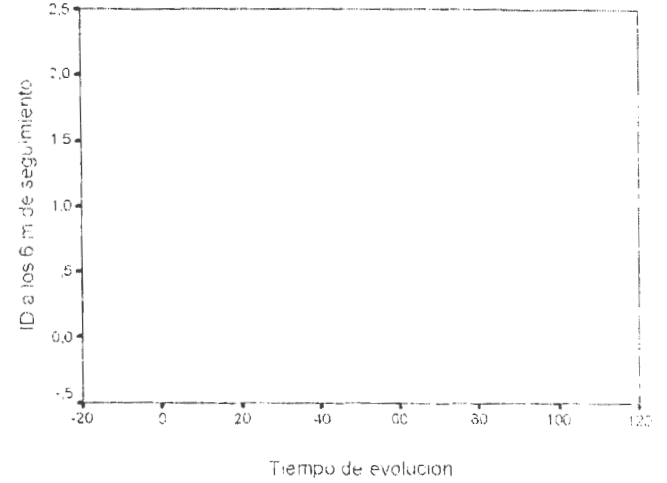


$r = 0.277$ $p = 0.054$

Fig. 5. ID de acuerdo a evolución con LES



$r = -0.255$ $p = 0.157$



$r = -0.438$ $p = 0.002$

Figura 6. IA de acuerdo a evolución con LES

