



PERÚ

Ministerio
de SaludVicerrectoría
de Investigación y
Asesoría en SaludInstituto Nacional
de Salud del Niño

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

N° 84 -2021-DG-INSN

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 19 de Abril de 2021

Visto, el expediente con Registro DG-N°4370 - 2021, que contiene el Memorando N° 181-DEIDAEMNA-INSN-2020, con el cual se hace llegar la Guía Técnica: "GUIA TECNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN PEDIATRIA", Elaborada por el Servicio de Reumatología;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales II y VI del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establecen que la protección de la salud es de interés público y por tanto es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, los literales c) y d) del Artículo 12° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA, contemplan dentro de sus funciones el implementar las normas, estrategias, metodologías e instrumentos de la calidad para la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad, y asesorar en la formulación de normas, guías de atención y procedimientos de atención al paciente;

Que, con Memorando N° 181-DEIDAEMNA-INSN-2021, el director Ejecutivo de Investigación, Docencia y Atención en Medicina del Niño y del Adolescente remite a la Oficina de Gestión de la Calidad la "GUIA TECNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN PEDIATRIA", elaborada por el Servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Salud del Niño;

Que, con Memorando N° 362-2021-DG/INSN, de fecha 06 de abril de 2021, la Dirección General aprueba la "GUIA TECNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN PEDIATRIA", elaborada por el Servicio de Reumatología; y autoriza la elaboración de la resolución correspondiente;

Con la opinión favorable de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Medicina del Niño y del Adolescente, el Departamento de Investigación, Docencia y Atención de Medicina Pediátrica y la Oficina de Gestión de la Calidad del Instituto Nacional de Salud del Niño, y;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 26842, Ley General de Salud, y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado con Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA;





SE RESUELVE:



Artículo Primero. - Aprobar la "GUIA TECNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN PEDIATRIA", que consta de (30) folios, elaborada por el Servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Artículo Segundo. - Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación de la "GUIA TECNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN PEDIATRIA" en la página web Institucional.

Regístrese, Comuníquese y Publíquese.



MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Salud del Niño Breña

M.C. YSMAEL ALBERTO ROMERO GUZMAN
C.M.P. 27435 R.N.E. 14389
DIRECTOR GENERAL



**YARG/CLUD
DISTRIBUCIÓN:**

- () DG
- () DA
- () DEIDAEMNA
- () DIDAMP
- () OEI
- () OAJ
- () OGC

**GUIA TECNICA
PARA EL DIAGNOSTICO
Y TRATAMIENTO DE
LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO EN
PEDIATRIA**

2021

INDICE

I.	FINALIDAD	2
II.	OBJETIVOS	2
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	2
IV.	NOMBRE Y CÓDIGO CIE10	2
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	3
	5.1 DEFINICIÓN	3
	5.2 ETIOLOGÍA	3
	5.3 FISIOPATOLOGÍA	3
	5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	5
	5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	5
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	6
	6.1 CUADRO CLÍNICO	7
	6.1.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS	7
	6.1.2 INTEGRACIÓN CRONOLÓGICA	10
	6.2 DIAGNÓSTICO	10
	6.2.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	10
	6.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	10
	6.3 EXÁMENES AUXILIARES	11
	6.3.1 DE LABORATORIO	11
	6.3.2 DE IMÁGENES	11
	6.3.3 EXÁMENES COMPLEMENTARIOS	12
	6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA	12
	6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS	12
	6.4.2 TERAPÉUTICA Y EFECTOS ADVERSOS	12
	6.4.3 CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN Y SIGNOS DE ALARMA	15
	6.4.4 CRITERIOS DE ALTA	16
	6.4.5 PREVENCIÓN	16
	6.4.6 PRONÓSTICO	16
	6.5 COMPLICACIONES	17
	6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA	18
	6.7 ANEXOS	19
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

I FINALIDAD

Contribuir con el diagnóstico precoz y manejo adecuado del paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en pediatría, y de esta manera reducir su morbimortalidad asociada, optimizando la atención del paciente con esta enfermedad, basado en el acto médico, la mejor evidencia clínica disponible, valorando los riesgos y beneficios de las diferentes opciones diagnósticas y terapéuticas.

II OBJETIVOS

- Establecer los criterios técnicos para el diagnóstico y tratamiento adecuado de Lupus Eritematoso Sistémico en el paciente pediátrico en el Instituto Nacional de Salud del Niño en Lima – Perú.
- Realizar el diagnóstico precoz de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes con cuadro clínico sugerente o antecedentes familiares de LES.
- Ofrecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para promover la prevención, el diagnóstico precoz y la realización de acciones clínico-terapéuticas en el niño con LES, mejorando la sobrevida y calidad de vida en el Instituto Nacional de Salud del Niño en Lima-Perú.
- Estandarizar los criterios de solicitud de exámenes auxiliares y tratamientos de primera línea en el paciente pediátrico con LES.
- Optimizar el empleo de recursos y la calidad de atención del paciente con LES en el paciente pediátrico.
- Promover la adherencia al tratamiento de LES.

III AMBITO DE APLICACIÓN

La presente Guía Técnica es de aplicación en todos los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico del Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña, para todas las áreas de hospitalización y consulta externa.

IV NOMBRE Y CODIGO CIE10

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	M32.9
Lupus Eritematoso Sistémico con compromiso de órganos	M32.1
Lupus Eritematoso Sistémico con otras formas de lupus	M32.8

V CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICION

Lupus Eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad compleja autoinmune con manifestaciones clínicas variables. (1,2) Las manifestaciones están asociadas con múltiples autoanticuerpos, por consiguiente con la formación y depósitos de cuerpos inmunes y otros procesos inmunes.(3) Estas presentaciones clínicas complejas y su patogénesis hace que LES sea una enfermedad difícil de comprender y definir.

5.2 ETIOLOGÍA

Siendo el Lupus Eritematoso Sistémico una enfermedad compleja, existe múltiples mecanismos que podrían explicar la etiología de esta enfermedad.

5.3 FISIOPATOLOGÍA

Se ha considerado dentro de la fisiopatología las alteraciones de la inmunidad innata y adaptativa. Inicialmente los estudios en humanos para comprender el mecanismo del desarrollo de la enfermedad eran difíciles pero con los avances de la tecnología han conducido a diferentes observaciones encontrándose deficiencias de complemento, sobreproducción genética de interferón α (INF- α) y defectos de apoptosis que conllevan a importantes percepciones en la patofisiología de lupus.

Se inicia con una respuesta inapropiada del huesped, donde existe una regulación anormal del interferon tipo 1 (INF- α) el cual sobrestimula la producción de células innatas y de la respuesta inflamatoria.(4) La apoptosis o células muertas requieren de una rápida limpieza de los restos intracelulares. Sin embarog, en el lupus la limpieza apoptótica defectuosa o mal regulada permite la presentación de materiales intracelulares incluyendo autoantígenos, RNA y DNA.(5) Los defectos del complemento, receptores del complemento, receptores de inmunoglobulinas, Bc12, Fas/Fas ligandos y células muertas programadas tipo 1 (PCD1) todos pueden contribuir en diferentes rangos de limpieza de materiales apoptóticos. Las células inmune fagocíticas responden a patrones específicos de RNA y DNA que han sido endocitados a través de la activación de los receptores Toll-like(TLR) de TLR17 y TLR9. La señalización de los TLR lleva a una sobreproducción persistente de citoquinas proinflamatorias incluyendo IFN's tipo I.

El complemento tiene (algunos de sus componentes) un factor protector contra LES y nefritis lúpica limpiando los fragmentos apoptóticos y previniendo la acumulación de cromatina. En contraste, la activación del complemento juega un rol en el daño tisular glomerular.(6)

Más recientemente el rol de los neutrófilos en perpetuar la inflamación crónica se ha empezado a explorar más. En pacientes con LES los neutrófilos se convierten en apoptóticas en la presencia de autoanticuerpos, particularmente anticuerpos antiribonucleares de la proteína y liberan trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Los NETs son ricos en DNA y pueden activar el inflammasoma, llevando a una regulación de la interleucina (IL)-1 β e IL-18. Caspasa 1 es una molécula central en el inflammasoma induciendo daño vascular e inducción de lupus. (7)

En los últimos años, se ha demostrado que los pacientes con LES tienen anormalidades en las células B, células T y, en las células presentadoras de antígenos. La clave del lupus es la producción de autoanticuerpos e hipergamaglobulinemia. Existen diferentes mecanismos que puedan explicar esto, incluyendo la estimulación de antígenos, proliferación de células B policlonales, disregulación de células T, o defectos intrínsecos de células B. (8,9) El resultado es una enfermedad mediada por anticuerpos por injuria celular directa vista como citopenias, también como enfermedad por inmunocomplejos (IC) debido a un sistema inmune que tiene un mecanismo de limpieza ineficaz y sobrecargado como se ve en lupus nefritis y vasculitis.

La formación de inmunocomplejos conduce a la activación del complemento, llevando a inflamación y daño tisular. Otros autoanticuerpos como anti-dsDNA incrementan la mutación somática inducida por estímulos ambientales, o de los materiales autoantigénicos como los nucleosomas o cromatina. La disregulación de células T está marcado por citopenias de células T, particularmente de las células asesinas naturales (NK) y las células T regulatorias, llevando a los perfiles de citoquinas que apoyen la activación de células B.(10) Además hay una sobreexpresión de CD40-CD40 ligando liderando la activación de células B.

Las células dendríticas (CD) juegan un rol en el mecanismo del lupus; aparte de que los inmunocomplejos activan el complemento, activan a las células dendríticas plasmocíticas(CDp), conllevando a una producción de INF- α . La fracción Fc γ RIIa en la membrana celular de las CDp entregan los ICs a los TLRs lisosomales. La producción inducida por los TLRs del INF- α conlleva a una variedad de procesos inflamatorios incluyendo la diferenciación de monocitos en CDs y activación de CDs mieloides inmaduras(CDm), las cuales subsecuentemente activan las células T y B autoreactivas conllevando a una producción incrementada de autoanticuerpos. Las CDm activadas también provocan que las células T CD8 se diferencien en células T citotóxicas, de este modo prolongando el daño tisular, generando nucleosomas, formando ICs, activando complemento activando CDs, produciendo INF- α , activando células T y B y produciendo autoanticuerpos.(11) Las CDs activadas presenta antígenos nucleares (nucleosomas) a los linfocitos, resultando en la expansión de clones de células T autoreactivas (células T citotóxicas y células T colaboradoras Th como la Th17) y los clones de células B autoreactivas que pueden diferenciarse en células plasmáticas llevando a una producción de mas anticuerpos antinucleares. Las partículas nucleares también pueden directamente activar a las células B vía el receptor de células B sin la presencia de células presentadora de antígenos. (12)

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

LES se encuentra ampliamente difundido en todos los continentes y su representatividad depende de diferentes factores étnicos, raciales, género, socioeconómicos y culturales. Los diferentes estudios epidemiológicos sobre LES se han centrado en el desarrollo y validación de criterios de clasificación de enfermedad (la más reciente ACR/EULAR 2019)(13) estimación de morbilidad y mortalidad, determinación de factores etiológicos, estimación de pronóstico y supervivencia y evaluación de tratamientos en ensayos controlados. Siendo una enfermedad autoinmune que genera la formación de autoanticuerpos y depósito de complejos inmunes en las paredes celulares su presentación se da hasta en un 90% en mujeres en edad fértil pero existe predisposición para ambos sexos, en todas las edades y grupos étnicos. Prevalencia en USA es 50 – 100 x 100,000 habitantes. En USA, los casos de LES ascienden a 250,000. La supervivencia a 4 años en 1950 era del 50%, ahora se alcanza un 80% a los 15 años de edad; si un paciente es diagnosticado a los 20 años de edad, tiene de 1 a 6 oportunidades más de morir a los 35 años, que un individuo sano ya sea por lupus en sí mismo o infección.(14) El Lupus Eritematoso sistémico pediátrico (LESp) representa aproximadamente entre el 15 – 20% del total de pacientes con LES. (15-17) La relación femenino:masculino es 2,3:1 a 9:1; dependiendo de los estudios.

La incidencia varía en los diferentes grupos étnicos, en las mujeres caucásicas la incidencia de LES con inicio antes de los 19 años de edad es entre 6 y 18.9 casos/100,000, mientras que en mujeres afroamericanas es de 20 – 30/100,000.

Las secuelas y la mortalidad del LESp se asocian con varios factores de riesgo: edad temprana al diagnóstico, sexo masculino y raza no caucásica (afroamericana, asiática e hispana). (14,15-17) En la población afroamericana la afectación renal y neuropsiquiátrica (LES-NP) tiene tendencia a ser más grave. (19) Sin embargo, la asociación entre estos factores de riesgo y un peor pronóstico es controvertida.

En los últimos 50 años, la tasa de supervivencia del LESp ha mejorado de forma espectacular. De los años 1995 a 2004, la tasa de supervivencia a los 5 años ha aumentado del 50 al 90 % en pacientes con LESp. (17)

La prevalencia de LESp a nivel mundial tiene diferentes cifras dependiendo de las bases de datos de los diferentes estudios, los criterios de selección que se toman para obtener la información y adolece también de datos de diferentes países, como de África, América del Sur y Australia en algunos casos. La mejor información obtenida se reúne del estudio de D. Pineles et al (18) en donde la prevalencia de LESp en países de Europa, Asia y Oceanía oscila entre 1.89 – 25.7 por 100,000 por año en la región de Asturias y Hawaii respectivamente.

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Considerar factores como exposición solar permanente, aquellos pacientes que viven en regiones con alta exposición solar podrían por constante exposición a rayos UVB y UVA

presentar exacerbaciones de enfermedad, más aún en vista que el uso de protector solar aún resulta un problema económico en nuestra sociedad.

Otros factores de riesgo son aunque no están completamente identificados, la exposición a tintes y soluciones sin protección que puedan producir una respuesta de hipersensibilidad.

Así mismo, la administración de vacunas con virus vivos atenuados ha demostrado que pueden exacerbar la enfermedad con diferentes manifestaciones clínicas propias de la vacuna aplicada.

Se encuentran una variedad de componentes hormonales que contienen estrógenos (anticonceptivos orales o terapia hormonal), también otros componentes como pesticidas, plásticos han sido asociados con lupus.

Existen un grupo de drogas que podrían inducir lupus, mencionaremos las que tienen riesgo alto moderado y bajo. La lista representativa se detalla en la Tabla N° 1.

Tabla N° 1 Drogas asociadas con el Desarrollo de Lupus inducido por drogas	
Agente	Riesgo
Procaïnāmida	alto
Quinidina	Moderado
Hydralazina	Alto
Metildopa	Bajo
Captopril	Bajo
Acebutolol	Bajo
Clorpromazina	Bajo
Isoniacida	Bajo
Minociclina	Bajo
Carbamazepina	Bajo
Propiltiouracilo	Bajo
d-Penicilamina	Bajo
Sulfasalazina	Bajo

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

La edad de presentación en menores de 8 años puede ser más inespecífica cursando principalmente con síntomas generales como hiporexia, hipodinamia, fatiga, fiebre debiendo tener una exhaustiva evaluación y diagnósticos diferenciales propios de la edad pediátrica; en cambio en la población adolescente las manifestaciones suelen tener signos y síntomas que nos orientan a la búsqueda de criterios para el diagnóstico de LES.

El paciente con LES bien controlado puede regresar a realizar sus actividades cotidianas como ir al colegio, realizar algunas actividades físicas –que no se desarrollen directamente en exposición solar.

En esta guía debemos mencionar a las pacientes adolescentes en edad fértil que si en algún momento llegaran a quedar embarazadas, ellas pueden completar un embarazo si es que no cuentan con enfermedad renal o compromiso cardíaco activo o no controlado. Aunque lo ideal es fomentar la prevención con adecuada información sobre planificación familiar, el acceso a algunos métodos de contracepción o incentivar la abstinencia. El embarazo en población pediátrica no es recomendable debido a varios factores tanto de crecimiento y maduración sexual así como el riesgo incrementado que existe durante el tratamiento de LES activo y se considera de alto riesgo por la combinación de riesgos tanto maternos (exacerbación de lupus, diabetes, preeclampsia) como fetales (abortos, muerte fetal intrauterina, parto pretérmino, retraso del crecimiento intrauterino, bloqueo completo AV). También se debe considerar que algunas drogas modificadoras pueden tener efectos teratogénicos por lo mismo no se recomienda en ningún momento de su empleo considerar la posibilidad de algún embarazo.

Las pacientes adolescentes que llegan a mayoría de edad y se encuentran controladas tanto clínica y laboratorialmente y desean planificar una gestación pueden continuar su embarazo recibiendo tratamiento con algunos medicamentos que han resultado seguros durante su tratamiento, como corticoides, antimaláricos, azatioprina y tacrolimus.(19-21)

Los métodos más seguros de contracepción son los contraceptivos orales (solo con progesterona), (22) DIU, implantes subcutáneos, métodos de doble barrera. (23,24)

6.1 CUADRO CLÍNICO

Siendo una enfermedad autoinmune multisistémica tiene una variedad de presentaciones clínicas que varían desde leves, moderadas a severas; cada órgano se compromete en diferentes momentos del desarrollo de la enfermedad y con un grado de actividad y severidad diferente de otro órgano.

6.1.1 SIGNOS Y SINTOMAS

Los signos son variados y ningún paciente cursa exactamente igual con los mismos síntomas. Cualquier parte del cuerpo puede resultar comprometido, así los síntomas pueden incluir uno o más de las siguientes combinaciones: dolor muscular y artralgias, fiebre, rash, dolor torácico, edema de manos y pies o pérdida de cabello. Resumiremos las diferentes presentaciones y manifestaciones clínicas (Tabla N° 2)

Tabla N° 2	Manifestaciones clínicas comunes por órganos comprometidos
Constitucionales	Fiebre, malestar general, baja de peso, anorexia
Cutáneas	Rash malar, fotosensibilidad, úlceras orales, eritema periungueal, alopecia
Músculoesqueléticas	Poliartralgia/artritis, rigidez matutina, tenosinovitis, miositis
Renales	Glomerulonefritis, síndrome nefrótico, hipertensión
Neurológicas	Estado confusional agudo, convulsiones, psicosis, déficit cognitivos, corea, accidente cerebrovasculares, pseudotumor cerebri
Cardíacas	Pericarditis y effusion, dolor torácico, endocarditis Libman-Sacks
Pulmonares	Pleuritis, tests de función pulmonar anormales, neumonitis, hemorragia pulmonar, infección
Gastrointestinales	Ascites, dolor abdominal, peritonitis, colitis, tests de function hepatica anormales
Retículoendoteliales	Hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía difusa, linfadenitis de Kikuchi
Vasculares	Fenómeno de Raynaud, trombosis, livedo reticularis
Oculares	Exudados, papilledema, retinopatía

Síntomas Generales

La manifestación clínica inicial de esta patología en varias series de casos consideran Fiebre como primera presentación del lupus, asociado a debilidad muscular, malestar general, pérdida de energía, hiporexia. (Tabla N° 3)

Piel: fotosensibilidad, rash malar o en "alas de mariposa", otras lesiones dérmicas en áreas de exposición solar o al frío, cambio de coloración en la piel (Fenómeno de Raynaud), alopecia cicatrizante, lesiones eritematosas orales, úlceras orales, petequias o equimosis.

Sistema músculo esquelético: fatiga, debilidad muscular, artritis no erosiva, hinchazón articular, rigidez matutina, ablandamiento del hueso (osteoporosis)

Sangre: anemia, leucopenia (menos de 4000 leucocitos) y plaquetopenia; cuando hay anomalías de las proteínas observamos un respuesta falsa positiva del test VDRL, o RPR.

Corazón: dificultad a la inspiración al esfuerzo, dolor torácico, derrame pericárdico, pericarditis, miocarditis y endocarditis son manifestaciones presentes en LES.

Pulmones: dificultad respiratoria o disnea, derrame pleural y lesiones en parenquimales pueden ser manifestaciones iniciales de LES.

Tracto gastrointestinal: dolor abdominal, náusea, vómitos, diarrea o constipación; estos síntomas pueden ser tan severos que pueden imitar un cuadro de apendicitis aguda o cálculo renal o abdomen quirúrgico agudo.

Riñones y vías urinarias: síntomas generalmente indoloros pero se puede observar oliguria, oligoanuria, anuria.

Sistema reticular: ocasionalmente linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia.

Sistema nervioso central: convulsiones, depresión, excitabilidad, cambios en el estado de ánimo y comportamiento, nerviosismo, parálisis, cefalea global intensa que no cede con habituales analgésicos, accidente cerebrovascular, dolor neurálgico, incontinencia urinaria.

Ritmo menstrual: en pacientes mujeres con LES, el ciclo puede ser irregular inclusive ausentarse por varios meses

Tabla Nº 3 Frecuencias de Características clínicas de Niños y Adolescentes: dentro del año del Diagnóstico y a Cualquier tiempo durante su enfermedad		
CARACTERISTICAS CLINICAS	DENTRO DEL PRIMER AÑO DEL DIAGNÓSTICO	A CUALQUIER TIEMPO
Síntomas constitucionales y Generalizados		
Fiebre	35 – 90%	37 – 100%
Linfoadenopatías	11 – 45%	13 – 45%
Hepatoesplenomegalia	16 – 42%	19 – 43%
Pérdida de peso	20 – 30%	21 – 32%
Compromiso de órganos		
Artritis/musculoesquelético	60 – 88%	60 – 90%
Miositis	<5%	<5%
Cualquier compromiso de piel	60 – 80%	60 – 90%
Rash malar	22 – 68%	30 – 80%
Rash discoide	<5%	<5%
Fotosensibilidad	12 – 45%	17 – 58%
Úlceras orales	25 – 32%	30 – 40%
Alopecia	10 – 30%	15 – 35%
Otros rashes	40 – 52%	42 – 55%
Nefritis	20 – 80%	48 – 100%
Enfermedad neuropsiquiátrica	5 – 30%	15 – 95%
Psicosis	5 – 12%	8 – 18%
Convulsiones	5 – 15%	5 – 47%
Cefalea	5 – 22%	10 – 95%
Disfunción cognitiva	6 – 15%	12 – 55%
Estado confusional agudo	5 – 15%	8 – 35%
Compromiso nervioso periférico	<5%	<5%
Enfermedad cardiovascular	5 – 30%	20 – 50%
Pericarditis	12 – 20%	20 – 30%
Miocarditis	<5%	<5%
Enfermedad pulmonar	18 – 40%	18 – 81%
Pleuritis	12 – 20%	20 – 30%
Hemorragia pulmonar	<5%	<5%
Neumonitis	<5%	<5%
Enfermedad gastrointestinal	14 – 30%	24 – 40%
Peritonitis (estéril)	10 – 15%	12 – 18%
Función hepática anormal	20 – 40%	25 – 45%
Pancreatitis	<5%	<5%

6.1.2 INTEGRACION CRONOLÓGICA

La presentación del lupus puede variar en los diferentes pacientes, pueden llegar a tener un curso insidioso, lentamente progresivo o abrupto llegando a ser agresivo. En algunos casos, pueden durar algunos años antes de que el paciente pediátrico pueda reunir todas las características clínicas o criterios que nos puedan hacer sospechar del LES. Es por ello que el médico general o no especialista debe estar alerta con el paciente que pueda presentar síntomas y signos que nos den la alta sospecha de lupus, en esos casos luego de establecer los diagnósticos diferenciales es de ayuda emplear los criterios de Clasificación de LES que tienen alta sensibilidad y especificidad, en su defecto se puede derivar tempranamente al médico especialista.

6.2 DIAGNÓSTICO

6.2.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de LES se realiza en base a una adecuada anamnesis, evaluación clínica, valoración de los exámenes auxiliares de ayuda diagnóstica, es una patología de descarte la cual debemos cuidadosamente diferenciar de otras patologías que pueden simular el cuadro de Lupus Eritematoso sistémico. Para poder conciliar y diferenciar de otras patologías empleamos los criterios de Clasificación de LES elaborados por el Colegio Americano de Reumatología 1997 que se encontraban vigentes hasta la nueva clasificación elaborada con Liga Europea de Reumatología –Criterios EULAR/ACR 2019 que aplican para población pediátrica igualmente. (Anexos 1, 2)

6.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El Lupus eritematoso sistémico como enfermedad que afecta a uno o más órganos está considerado dentro del grupo de patologías de descarte, por ende debemos descartar que no nos encontremos frente a otras enfermedades que simulen LES.

En la etiopatogenia del LES, se ha postulado el posible papel etiológico desencadenante de diversas infecciones virales, ya que se han descrito manifestaciones clínicas e inmunológicas similares a las que se presentan en el LES en personas con infección por virus de la hepatitis, virus herpes, epstein barr virus, citomegalovirus o parvovirus B19, virus inmunodeficiencia humana, brucelosis, tuberculosis sistémica, sífilis, fiebre reumática, endocarditis bacteriana, enfermedad de Lyme, sepsis entre otras. (25)

Dentro de las enfermedades autoinmunes se encuentran artritis idiopática juvenil, esclerosis sistémica progresiva, enfermedad mixta del tejido conectivo, dermatomiositis y polimiositis, poliarteritis nodosa, enfermedad del suero, síndrome Behçet, glomerulonefritis aguda postestreptocócica. El diagnóstico diferencial de los desórdenes de tejido conectivo es complicado por la superposición de síndromes reumáticos coexistentes. Complicando estos temas es el reconocimiento de las siguientes condiciones como anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática,

síndrome de Sjögren o fenómeno de Raynaud que pueden ser procesos aislados durante largos años y luego evolucionan dentro una enfermedad de tejido conectivo establecida.

En el grupo de enfermedades hematológicas conviene diferenciar leucemia, linfomas, hemofilia, anemia drepanocítica, anemia hemolítica idiopática, neoplasias articulares.

También se debe considerar enfermedades metabólicas y endocrinológicas.

6.3 EXAMENES AUXILIARES

Los exámenes auxiliares se solicitan con el fin de ayuda diagnóstica, descarte de otras patologías, manejo y seguimiento de los pacientes con LES. Entre ellos tenemos aquellos que solicitaremos de rutina y otros específicos.

6.3.1 DE LABORATORIO

De rutina:

- hemograma completo (leucocitos, hemoglobina, plaquetas, reticulocitos)
- VSG, PCR
- Urea, creatinina
- Sedimento urinario, depuración de creatinina, proteínas en orina de 24 horas
- Perfil de coagulación
- Perfil hepático; fosfatasa alcalina, TGO, TGP, proteínas séricas
- VDRL, anticoagulante lúpico, factor reumatoide, ASO
- Anticuerpos antinucleares (ANA) por IFI, perfil completo de anticuerpos extractables de núcleo (ENA), anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) , complemento C3, C4, CH50, anticuerpos antifosfolípidos (perfil SAF)

Otros exámenes complementarios de acuerdo al tipo de órgano comprometido:

- Test de Coombs, haptoglobina, ferritina sérica, fibrinógeno
- Estudio de LCR, líquido pleural, ascítico
- Estudio de esputo, PPD
- Coproparasitológicos
- Cultivos bacteriológicos (sangre, orina, heces, mielocultivo)

6.3.2 DE IMÁGENES

- Rx. Torax, Rx. Manos
- TEM torax, RMN, angioRMN
- Ecografía abdomen, ecografía renal

- EMG y VCN, EEG
- EKG, ecocardiograma

6.3.3 EXAMENES COMPLEMENTARIOS

- Biopsias de piel, ganglios, renal, otros tejidos
- Rx. Senos paranasales

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

La meta del tratamiento de las enfermedades reumatológicas pediátricas es el Control de la Actividad de la enfermedad, preservar el crecimiento normal y desarrollo físico, social y emocional, minimizar la incapacidad y deformidad crónica y alcanzar la remisión de la enfermedad. Para ello existen medidas generales que nos pueden ayudar a conseguir con éxito estas metas.

6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS:

Δ Educación al paciente y la familia (principalmente sobre el conocimiento de la enfermedad y adherencia al tratamiento)

Δ Evaluación nutricional

Δ Evaluación psicológica

Δ Consejería para adolescentes

Δ Fotoprotector solar (FPS > 50)

Δ Suplementos vitamínicos: hierro, folato

Δ Prevención de osteoporosis por corticoides: calcio + vitamina D

MEDIDAS ESPECÍFICAS:

Se consideran dependiendo de la afección del órgano dominante en el momento de la evaluación, así como prevención de afectación de otros órganos por LES. Se incluye una tabla con la descripción del manejo preferido por presentación clínica.

6.4.2 TERAPEUTICA Y EFECTOS ADVERSOS

Uno de los mayores objetivos en el tratamiento de LES es contener actividad de enfermedad empleando las terapias menos tóxicas con el único objetivo de evitar daño por lupus y de otras terapias elegidas. (Tabla N° 4)

Tabla Nº 4	Tratamiento Mínimo	Puede ser requerido	Tratamiento Escalonado a menudo necesario	Ocasionalmente usado	Tratamiento de Soporte
Rash malar	Evitar exposición solar, bloqueador solar, corticoides tópicos	Bajas dosis de corticoides	Thalidomida, Vitamina A, Ciclosporina, Tacrolimus tópico		Evitar exposición solar, Bloqueador solar
Artritis	Ninguno, analgésicos, AINES, hidroxicloroquina	Bajas dosis de corticoides	Metotrexate		Analgésicos, Ejercicios
Enfermedad renal	Bajas dosis de corticoides	Altas dosis de corticoides, Corticoides EV	Azatioprina, Pulsos EV de Ciclofosfamida, Micofenolato mofeti, Biológicos*	Ciclosporina, Biológicos**	Dieta, antihipertensivo
Enfermedad hematológica	Ninguno	Bajas dosis de corticoides	Azatioprina, dosis altas de corticoides, Corticoides EV	Vincristina, Pulso EV Ciclofosfamida, Ciclosporina, Inmunoglobulinas EV, Dexametasona, Esplenectomía, Biológicos*	Transfusiones GM-CF
Enfermedad de SNC		Bajas dosis de corticoides	Altas dosis de corticoides sistémicos, Corticoides EV	Pulso EV ciclofosfamida, Plasmaféresis, Biológicos**	Antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes
Enfermedad ósea	Ingesta dietética de calcio y vit D	Antiresortivos: bifosfonatos			
Síndrome antifosfolípido	Hidroxicloroquina, Evitar anticonceptivo oral, factores de riesgo cardiovasculares, bajas dosis de aspirina.				
Fatiga y malestar	Reposo adecuado, ejercicio	Hidroxicloroquina, bajas dosis de corticoides			

*Rituximab que en reportes de casos y algunos pequeños estudios no controlados ha demostrado eficacia en el compromiso hematológico: plaquetopenia sostenida en LES.

** Belimumab, nuevo agente biológico empleado en LES extrarenal, aprobado por FDA para su uso en adultos y en estudios de investigación con resultados iniciales favorables en LES pediátrico.

En la siguiente (Tabla N° 5) incluiremos los medicamentos más comúnmente empleados en LES pediátrico los cuales deben ser elegidos para cada paciente basado en el tipo y severidad de las manifestaciones de la enfermedad.

Tabla N° 5 Medicamentos comúnmente empleados en LES pediátrico (excluye corticoides)				
MEDICACION	MAYOR INDICACION	DOSIS USUAL	MAYOR EFECTO COLATERAL	PRECAUCIONES
Hidroxicloroquina	Mayoría de pacientes	4 – 7 mg/kg/día, máx 400mg	Oftalmológicos, músculo cardíaco	Reducir dosis en insuficiencia renal Examen oftalmológico cada 6 meses
AINES	Características muscular esqueléticas sistémicas	Varía por droga	Gastrointestinales, meningitis aséptica	Dar con precaución con función renal disminuida
Metotrexate	Para reducir corticoides	Hasta 15 mg/m2/sem oral o subcutáneo máximo 25mg	Hepatitis, supresión de médula ósea	Monitoreo de células sanguíneas, pruebas de función hepática, alternar dosis en insuficiencia renal
Azatioprina	Nefritis proliferativa, para reducir corticoides	3mg/kg/día máximo 150mg	Supresión de médula ósea, infección por hepatitis	Monitoreo de células sanguíneas, pruebas de función hepática
Ciclofosfamida	Enfermedad neuropsiquiátrica, nefritis proliferativa	1 g/m2/mes EV	Supresión de médula ósea, infección, infertilidad, malignidad	Alternar dosis con insuficiencia renal, dar profilaxis pn. Carinii, dar mesna, monitoreo de células sanguíneas y orina
Micofenolato mofetilo	Nefritis lúpica proliferativa y membranosa, enfermedad neuropsiquiátrica, reducir dosis de corticoides cuando otra droga falle	1 g/m2/día (se puede medir niveles)	Supresión de médula ósea, infección por hepatitis	Monitoreo de células sanguíneas y pruebas de función hepática, podría necesitar alternar en insuficiencia renal

Se debe considerar que toda droga utilizada en el tratamiento para el control de enfermedad de fondo potencialmente puede ocasionar algún efectos adversos. Describimos a continuación los más importantes:

- ♦ **AINES:** ***gastrointestinales:*** gastritis, úlceras pépticas; ***renales:*** depleción de tasa de filtración glomerular, retención de líquidos, nefritis intersticial, reacción de hipersensibilidad; ***efectos sobre el SNC:*** cefalea, confusión, mareos, tinnitus y pérdida de la audición; ***respiratorios:*** broncoespasmo; ***hepáticos:*** elevación de transaminasas, ***cardiovasculares:*** elevación de la presión arterial; ***cutáneos:*** urticaria, púrpura, prurito; ***hematológicos:*** anemia aplásica, agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia.

- ♦ **Corticoides:** ***comunes:*** osteoporosis, aumento del apetito, obesidad centripeta, retardo de cicatrización de heridas, incremento del riesgo de infección, supresión del eje hipotálamo hipofisiario, disminución del crecimiento normal en niños; ***frecuentes:*** miopatía, hipertensión, fragilidad de la piel, estrías y púrpura, edema, dislipidemia, diabetes mellitus, cataratas; ***menos comunes:*** glaucoma, enfermedad úlcero-péptica; ***raros:*** hirsutismo, paniculitis, amenorrea secundaria, etc.

- ♦ **Hidroxicloroquina:** fotosensibilidad, rash, toxicidad retinal, degeneración macular, glaucoma.

- ♦ **Metotrexate:** elevación de transaminasas, leucopenia, anemia, cefalea, mareos, somnolencia, disminución del apetito, pérdida de cabello, toxicidad pulmonar.

- ♦ **Ciclofosfamida:** leucopenia, susceptibilidad a infecciones, herpes zoster, neumonía por *Pneumocystis carinii*, náuseas, vómitos, oligo o amenorrea, falla ovárica precoz, cistitis hemorrágica con hematuria macro o microscópica, alopecia, oncogénesis.

- ♦ **Micofenolato mofetil:** leucopenia, plaquetopenia, anemia, molestias gastrointestinales temporales, estreñimiento, insomnio, dolor musculo esquelético, teratogenicidad.

- ♦ **Azatioprina:** supresión de médula ósea, elevación de transaminasas, exantemas, mialgia, susceptibilidad a infecciones, náuseas, vómitos, diarrea.

6.4.3 CRITERIOS DE HOSPITALIZACION Y SIGNOS DE ALARMA

Dentro de los criterios de hospitalización de pacientes con LES se consideran a aquellos pacientes que puedan cursar con enfermedad activa grave (LES severo) con compromiso vital o de la función de órganos o sistemas, entre ellos: insuficiencia renal aguda, convulsiones o psicosis, anemia hemolítica severa, trombocitopenia severa, hemorragia, trombosis, síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC), insuficiencia cardíaca, compromiso multiorgánico o cualquier otro compromiso que pueda comprometer rápidamente la vida del paciente o la vitalidad de un órgano.

Se define como Lupus grave: aquel que tiene compromisos que denotan mal pronóstico a corto o largo plazo, ya sea por comprometer uno o varios órganos que pueden llevar a daño irreversible con compromiso de la función o disminución de la sobrevida. (26)

Lupus leve a moderado: a aquellas manifestaciones generales, fiebre, compromiso mucoso y cutáneo (alopecia, fotosensibilidad, eritema agudo, subagudo y crónico) compromiso articular, serositis, fenómeno de Raynaud y a las manifestaciones hematológicas menores como anemia no hemolítica, leucopenia y trombocitopenia leve (> 50,000 plaquetas). (27)

6.4.4 CRITERIOS DE ALTA

Un paciente con LES pediátrico puede ser dado de alta en ciertas situaciones:

- ❖ cuando cumpla la mayoría de edad en la Institución pediátrica, es “dado de alta” del nosocomio y derivado a otra institución de pacientes adultos.
- ❖ cuando cumple con los criterios de remisión clínica y/o inactividad de enfermedad.

6.4.5 PREVENCIÓN

La prevención de la enfermedad puede estar dirigida a factores modificables como no modificables. Si bien es cierto es una enfermedad de descarte, no tenemos forma de cómo prevenir directamente el desarrollo de la enfermedad como tal pero sí podemos inferir en la modificación de los factores predisponentes de activación de LES, como evitar en lo posible en aquellos casos definidos la exposición solar, evitar exposición a sustancias altamente alergizantes, tóxicas, evitar el consumo de tratamientos hormonales con estrógenos, evitar en lo posible contacto con personas con infecciones virales que puedan provocar exacerbación de enfermedad.

En cuanto a factores no modificables, como las alteraciones propias de la inmunidad innata o adaptativa, mutaciones genéticas, en ellas no tenemos opción de prevenir el desarrollo de enfermedad pero podemos en algunos casos sugerir o indicar consejería genética a los pacientes que se encuentren preparados para enfrentar el desarrollo de esta enfermedad y las posibilidades de que sus hijos puedan o no presentar la enfermedad. Una consideración en prevención de exacerbación de enfermedad es tratar de evitar el embarazo no deseado en pleno control de enfermedad o actividad de enfermedad, pues se ha demostrado que conlleva a pérdidas fetales, preeclampsia, síndrome de hellp u otros.

6.4.6 PRONOSTICO

El pronóstico del LES depende de sus manifestaciones sistémicas y de los órganos comprometidos. En general las manifestaciones cutáneas se relacionan con poco daño, menor incidencia de lupus neuropsiquiátrico y buen pronóstico. La artritis, en estudios

retrospectivos se ha asociado con buen pronóstico pero un estudio la asoció con lupus grave neuropsiquiátrico.

Por el contrario, el compromiso renal en estudios prospectivos y retrospectivos ha demostrado ser de mal pronóstico en el LES, igualmente que el compromiso neuropsiquiátrico. Del punto de vista del laboratorio, la anemia grave se correlaciona con compromiso y falla renal y mortalidad en el LES. La trombocitopenia basal se relacionaba con mayor mortalidad⁵. Bajos niveles de C3 y/o C4 se han relacionado con enfermedad renal, falla renal terminal y lupus neuropsiquiátrico.(19)

6.5 COMPLICACIONES

Las complicaciones de la enfermedad surgen por diferentes causas, podríamos mencionar

- producto de actividad de enfermedad
- uso crónico de corticoides sistémicos
- efectos adversos de drogas concomitantes
- infecciones
- eventos adversos no esperados
- acceso a servicios de salud

Para evaluar o hacer seguimiento tanto de complicaciones y actividad de enfermedad en estudios de investigación se emplea las diferentes herramientas que se usan en Clinimetría en LES; inicialmente empleadas en población adulta pero que han sido empleadas y aplicadas con satisfacción en población pediátrica, tenemos aquellas como SLICC, SLEDAI-MX, BILAG ; cada uno de ellos encierra un número de preguntas relacionados a diferentes areas y sistemas y se brinda un peso de acuerdo al organo comprometido, nos permite valorar tanto actividad como comorbilidad y daño estructural. (Anexos 3, 4,5)

Señalaremos las morbilidades más comunes observadas durante el tratamiento de los pacientes con LES con más frecuencia en la población pediátrica. (Tabla N° 6)

Tabla N° 6		MORBILIDADES ASOCIADAS CON LES pediátrico
SISTEMA		MORBILIDAD
RENAL		Hipertensión, diálisis, transplante
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		Síndrome orgánico cerebral, convulsiones, psicosis, desórdenes neurocognitivos
CARDIOVASCULAR		Aterosclerosis, infarto miocardio, cardiomiopatía, enfermedad valvular
SISTEMA INMUNE		Infección recurrente, asplenia funcional, malignidad
MUSCULO ESQUELETICO		Osteoporosis, fracturas por compresión, necrosis avascular
OCULAR		Cataratas, glaucoma, desprendimiento de retina, ceguera
ENDOCRINO		Diabetes, obesidad, falla en el crecimiento, infertilidad, pérdidas fetales

6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

Criterios de Referencia

Un paciente con el Dx. de LES controlado, estable puede ser manejado en su centro de origen. Existen criterios de referencia para aquellos pacientes que no pueden continuar su tratamiento en la institución de origen y varían de acuerdo a la valoración de actividad de enfermedad y daño de órganos y sistemas; en principio debe primar el mejor beneficio para el paciente: control temprano, evitar daño de órganos y conseguir una mínima actividad de enfermedad en el menor tiempo posible.

Si un médico general o no especialista sospecha o diagnostica un caso de LES, él debe derivarlo al reumatólogo pediatra, en forma urgente sobre todo si tiene criterios de gravedad (LES grave). Si el paciente tiene el diagnóstico previo de LES, también debe diferenciar si el motivo de la consulta se relaciona con LES o su tratamiento o es por otra causa no relacionada. Si existe sospecha de reactivación, complicaciones terapéuticas o pérdida de controles debe derivarlo al especialista. El médico general debe saber diferenciar entre lupus leve a moderado o severo, en ambos casos se deriva al reumatólogo pero los casos leves pueden acudir por conducto regular en cambio los severos deben ser evaluados y referidos a la sala de urgencia de un nivel superior.

Si la consulta no es relacionada con el LES debe proceder como ante cualquier otro paciente; debe asegurarse de la adherencia del paciente a la terapia farmacológica y no farmacológica y a los controles programados por su lupus. También debería educar al paciente respecto de los riesgos de exposición solar, sobre el uso de bloqueadores solares, alimentación equilibrada, actividad física y peso adecuado y de los riesgos derivados del incumplimiento de las indicaciones.(19) (Anexo 6)

Criterios de Contrarreferencia:

Un paciente puede ser contrarreferido a su centro de origen para continuar tratamiento y seguimiento cuando obtenga en sus resultados de laboratorio los valores mínimos de actividad (SLEDAI) y se encuentre por lo menos 6 – 12 meses estable, así mismo es obligación de las Instituciones de salud asegurar el abastecimiento de los medicamentos que este paciente requiere para evitar recaídas o reactivaciones de enfermedad por falta de tratamiento.

VII. ANEXOS

Anexo 1. **Criterios de Clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico 2019**

Criterio de Entrada
Anticuerpos antinucleares (ANA) en títulos $\geq 1:80$ en células Hep-2 o un test positivo equivalente (siempre)

Si es ausente, no clasifica como LES Si está presente, aplica los criterios aditivos

Criterios aditivos			
No cuenta un criterio si hay otra posible explicación en vez de LES. Ocurriencia de un criterio en al menos una ocasión es suficiente. Clasificación de LES requiere por lo menos un criterio clínico y ≥ 10 puntos. Los criterios no necesitan presentarse simultáneamente. Dentro de cada dominio, solamente el criterio con mayor peso se cuenta hacia el score total.			
Dominios clínicos y criterios	Peso	Dominios inmunológicos y criterios	Peso
Constitucionales		Anticuerpos antifosfolípidos	
Fiebre	2	Anticuerpos anticardiolipinas O	
		Anticuerpos anti-B2GP1 O	
		Anticoagulante lúpico	2
Hematológicos		Proteínas de Complemento	
Leucopenia	3	C3 O C4 bajos	3
Trombocitopenia	4	C3 Y C4 bajos	4
Hemólisis autoinmune	4		
Neuropsiquiátricos		Anticuerpos específicos de LES	
Delirium	2	Anticuerpos anti-DNAs O	
Psicosis	3	Anticuerpos anti-Smith	6
Convulsión	5		
Mucocutáneo			
Alopecia no cicatrizal	2		
Úlceras orales	2		
Lupus cutáneo subagudo o lupus discoide	4		
Lupus cutáneo agudo	6		
Serosas			
Efusión pleural o pericárdica	5		
Pericarditis aguda	6		
Musculoesquelético			
Compromiso articular	6		
Renal			
Proteinuria $>0.5\text{g}/24\text{hr}$	4		
Biopsia renal Nefritis lúpica Clase II o V	8		
Biopsia renal Nefritis lúpica Clase III o IV	10		
Score total:			

Clasifica como Lupus Eritematoso Sistémico con un score de 10 o más, si es que completó el criterio de entrada

Anexo 2. Definiciones para los criterios de clasificación de LES

Anticuerpos antinucleares (ANA)	ANA a títulos de $\geq 1:80$ en células Hep-2 o un test positivo equivalente o pruebas por inmunofluorescencia en células Hep-2 o un inmunoensayo de detección de ANA en fase sólida con un rendimiento al menos equivalente es altamente recomendado.
Fiebre	Temperatura $> 38.3^{\circ}\text{Celsius}$.
Leucopenia	Leucocitos $< 4000/\text{mm}^3$.
Trombocitopenia	Plaquetas $< 100,000/\text{mm}^3$.
Hemólisis autoinmune	Evidencia de hemólisis, como reticulocitosis, haptoglobina baja, bilirrubina indirecta elevada, DHL elevada Y test de Coombs positivo (antiglobulina directa).
Delirio	Caracterizado por (1) cambio en la conciencia o nivel de excitación con capacidad reducida de concentración, y (2) desarrollo de síntomas sobre las hora hasta < 2 días, y (3) fluctuación de síntomas en todo el día, y (4) cambios agudos en comprensión (déficit de memoria o desorientación), o (4b) cambios en comportamiento, estado de ánimo o afecto (inquietud, reversión del sueño/ciclo de vigilia).
Psicosis	Caracterizado por (1) delusiones y/o alucinaciones sin conocimiento y (2) ausencia de delirio.
Convulsión	Convulsión primaria generalizada o convulsión parcial/focalizada.
Alopecia no cicatrizal	Alopecia no cicatrizal observado por un médico.
Úlcera orales	Úlceras orales observadas por un médico.
Lupus discoide o subcutáneo subagudo	Lupus eritematoso subcutáneo agudo observado por un médico: erupción cutánea anular o papulescamosa(psoriasiforme) usualmente fotodistribuidos. Lupus eritematoso discoide observado por un médico: lesiones cutáneas eritemato-violáceas con cambios secundarios de cicatriz atrófica, despigmentación, a menudo hiperqueratosis folicular/taponando, conllevando a alopecia cicatrizal en el cuero cabelludo. Si se desarrolla la biopsia, cambios típicos deben estar presentes. Lupus cutáneo subagudo: dermatitis de interfase vacuolar consistiendo de infiltrados linfocitocíticos perivascuales, a menudo con mucina dérmica notoria. Lupus discoide: dermatitis de interfase vacuolar consistiendo de infiltrados linfocitocíticos perivascuales y/o periapendiceales. En el cuero cabelludo, los tapones foliculares de keratina pueden ser vistos. En lesiones de larga data, el depósito de mucina y el engrosamiento de la membrana basal también puede ser notoria.
Lupus cutáneo agudo	Rash malar o rash maculopapular generalizado observados por un médico. Si la biopsia renal es realizada, los cambios típicos deben estar presentes (lupus cutáneo agudo: dermatitis de interfase vacuolar consistiendo en infiltrado perivascular linfocitocítico, a menudo con mucina dérmica notoria. Infiltrado perivascular neutrofílico puede estar presente tempranamente

	en el curso.
Efusión pleural o pericárdica	Evidencia en imágenes (como ultrasonido, rayos X, TAC, RMN) de efusión pleural o pericárdico o ambos.
Pericarditis aguda	≥2 de (1) dolor torácico pericardio (típicamente agudo, empeora con inspiración, mejora con inclinación hacia delante), (2) frote pericárdico, (3) EKG con nueva elevación de ST-amplia o depresión PR, (4) nuevo o empeoramiento de efusión pericardica en imágenes (ultrasonido, rayos X, Tac, RMN).
Compromiso articular	O (1) sinovitis de 2 o más articulaciones caracterizado por edema o efusión o (2) dolor en 2 o más articulaciones y rigidez matutina por lo menos 30 minutos.
Proteinuria >0.5g/24hr.	Proteinuria > 0.5g/día o la proporción equivalente de la fracción de proteína-creatinina.
Nefritis lúpica clase II o V en biopsia renal de acuerdo a la clasificación de SIN/SPR 2003.	Clase II: nefritis lúpica proliferativa mesangial: hiper celularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de matrix mesangial por microscopía de luz, con depósitos inmunes mesangiales. Unos cuantos depósitos aislados subepiteliales o subendoteliales pueden ser visible inmunofluorescencia o microscopía electrónica, pero no por microscopía de luz. Clase V: nefritis lúpica membranosa: depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentales o su secuela morfológica por microscopía de luz y por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, con o sin alteraciones mesangiales.
Nefritis lúpica Clase III o IV en biopsia renal de acuerdo a la SIN/SPR 2003.	Clase III: nefritis lúpica focal: glomerulonefritis focal activa o inactiva, segmentaria o global endo o extracapilar comprometiendo <50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales focales con o sin alteraciones mesangiales. Clase IV: nefritis lúpica difusa: glomerulonefritis activa o inactiva, segmentaria o global endo o extracapilar comprometiendo ≥50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase incluye casos con depósitos de asas de alambre difusos pero con poca o sin proliferación glomerular.
Anticuerpos antifosfolípidos positivos	Anticuerpos anticardiolipinas (IgA, IgG o IgM) en títulos medios o altos (>40 AP, GPL o MPL, o >99vo percentil) o anticuerpos positivos anti- β2GP1 (IgA, IgG o IgM) o anticoagulante lúpico positivo.
C3 O C4 bajo	C3 o C4 más bajos que el valor límite del normal.
C3 Y C4 bajos	Ambos C3 y C4 más bajo que sus valores límites del normal.
Anticuerpos anti-DNAs anticuerpos anti-Smith (Sm)	O Anticuerpos anti-DNA-ds en un inmunoensayo con ≥ 90% de especificidad para LES contra los controles de enfermedad relevantes O anticuerpos anti-Smith(Sm).

Anexo 3.

SLICC/ACR (Clínicas Colaborativas Internacionales de Lupus Sistémico/Colegio Americano de Reumatología)
Indice de Daño para Lupus Eritematoso Sistémico

Fecha: ____/____/____

Nombre: _____

Item	Score	Puntuación
Ocular (ambos ojos, por evaluación clínica)		
Catarata ¹	1	
Cambios en la retina o atrofia óptica ²	1	
Neuropsiquiátrico		
Afectación cognitiva ³ (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor ⁴	1	
Convulsiones ⁵ que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1	
ACV ⁶ (score 2 si >1)	1(2)	
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica) ⁷	1	
Mielitis transversa ⁸	1	
Renal		
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1	
Proteinuria >3.5gr/24 hr	1	
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante)	3	
Pulmonar		
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1	
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1	
Pulmón encogido (Rx)	1	
Fibrosis pleural (Rx)	1	
Infarto pulmonar (Rx)	1	
Resección por causa distinta de neoplasia	1	
Cardiovascular		
Angina o bypass coronarios	1	
Infarto de miocardio (score 2 si >1)	1(2)	
Miocardiopatía (disfunción ventricular)	1	
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1	
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
Sistema vascular periférico		
Claudicación durante 6 meses	1	
Ulceración con pérdida de partes blandas	1	
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros). Score 2 si >1 localización	1(2)	
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o estasis venoso	1	
Gastrointestinal		
Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si >1	1(2)	
Insuficiencia mesentérica	1	
Peritonitis crónica	1	
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1	
Musculoesquelético		

Atrofia muscular o debilidad	1	
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1	
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1	
Necrosis avascular. Score 2 si >1	1(2)	
Cutáneo		
Alopecia crónica cicatricial	1	
Cicatrices extensas	1	
Úlceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1	
Fallo gonadal prematuro	1	
Diabetes (indistintamente del tratamiento)	1	
Malinidad (excluyendo displasia) score 2 si >1	1(2)	
Total		
Daño: Cambio irreversible, no relacionado con la actividad inflamatoria, ocurrido desde el diagnóstico de LES, verificado por la valoración clínica y presente al menos durante 6 meses, a menos que fuese secundario a otro proceso. Los episodios repetidos deben ocurrir con al menos 6 meses de intervalo para puntuar 2. La misma lesión no puede ser puntuada 2 veces.		

1. **Catarata:** Opacidad de la lente en cualquier ojo, permanente, ya sea primaria o bien secundaria al tratamiento esteroideo, documentada por oftalmoscopio.
2. **Cambios en la retina:** Documentados por examen oftalmoscópico, puede ser un defecto en la visión o ceguera legal. **Atrofia óptica:** Documentada por examen oftalmoscópico.
3. **Afectación cognitiva:** Déficit de memoria, documentada por examen clínico o por tests neurocognitivos aceptados.
4. **Psicosis mayor:** Habilidad alterada para un normal equilibrio debido a razones psiquiátricas. Severa alteración en la percepción de la realidad, caracterizada por los siguientes hechos: ilusiones, alucinaciones (auditivas o visuales), incoherencias, marcada pérdida en la asociación, contenido pobre en el pensamiento, pensamiento ilógico, raro, desorganizado o comportamiento catatónico.
5. **Convulsiones:** Descarga eléctrica paroxística ocurrida en el cerebro y que produce alteraciones físicas características que incluyen movimientos tónicos y clónicos o ciertas alteraciones en el comportamiento. Sólo las convulsiones que requieran tratamiento durante 6 meses serán tomadas como daño.
6. **ACV:** Accidente cerebrovascular que produce clínica focal como paresia, debilidad, etc.
7. **Neuropatía:** Daño o afectación de un nervio craneal o periférico, excluyendo el nervio óptico, que produzca afectación motor o sensitiva.
8. **Mielitis transversa:** Debilidad o pérdida de la sensibilidad de las extremidades inferiores con pérdida del control del esfínter urinario o anal

Anexo 4.

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, SLEDAI

(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: ____/____/____

NOMBRE:

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catastrófico. Excluir renal y fármacos.
8		Sd. Orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTS, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente, puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		ACV	De reciente comienzo. Excluir arterioesclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	>5 g/24hr. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24hr.
4		Piuria	>5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlcera bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		AntiDNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100,000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	<3000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

Anexo 5. BILAG-2004 INDICE Centro: Día: Iniciales/HC:

- Anotar solo las manifestaciones debido a Actividad de Enfermedad por LES
- La evaluación se refiere a manifestaciones ocurridas en las últimas 4 semanas (comparado con las 4 semanas previas)

ND No hecho
0 No presente
1 Mejorando
2 Igual
3 Peor
4 Nuevo
Sí/No O Valor (donde sea indicado)
*Sí/No Confirmar si es o no por actividad LES

CONSTITUCIONAL

1. Pirexia –documentada >37.5°C ()
2. Pérdida de peso –no intencionada >5% ()
3. Linfadenopatía/esplenomegalia ()
4. Anorexia ()

MUCOCUTANEO

5. Erupción cutánea – severa ()
6. Erupción cutánea – leve ()
7. Angioedema – severa ()
8. Angioedema – leve ()
9. Úlcera oral – severa ()
10. Úlcera oral – leve ()
11. Paniculitis/lupus buloso – severo ()
12. Paniculitis/lupus buloso – leve ()
13. Vasculitis cutánea mayor/trombosis ()
14. Infartos digitales o vasculitis nodular ()
15. Alopecia – severa ()
16. Alopecia – leve ()
17. Eritema periungueal/sabañones ()
18. Hemorragias en astilla ()

NEUROPSIQUIATRICO

19. Meningitis aséptica ()
20. Vasculitis cerebral ()
21. Síndrome desmielinizante ()
22. Mielopatía ()
23. Estado confusional agudo ()
24. Psicosis ()
25. Poliradiculopatía desmielinizante ()
inflamatoria aguda
26. Mononeuropatía (simple/múltiple) ()
27. Neuropatía craneal ()
28. Plexopatía ()
29. Polineuropatía ()
30. Desorden convulsivo ()
31. Estado epiléptico ()
32. Enfermedad cerebrovascular (no por vasculitis) ()
33. Disfunción cognitiva ()
34. Desórdenes de movimiento ()
35. Desórdenes autonómicos ()
36. Ataxia cerebellar (aislada) ()
37. Cefalea lúpica – severa no remitente ()
38. Cefalea con HT intracraneana ()

MUSCULOESQUELÉTICO

39. Miositis – severo ()

CARDIORESPIRATORY

44. Miocarditis – leve ()
45. Miocarditis/Endocarditis + Falla cardíaca ()
46. Arritmia ()
47. Nueva disfunción valvular ()
48. Pleuresia/Pericarditis ()
49. Taponamiento cardíaco ()
50. Efusión pleural con disnea ()
51. Hemorragia pulmonar/vasculitis ()
52. Alveolitis intersticial/pneumonitis ()
53. Síndrome de pulmón encogido ()
54. Aortitis ()
55. Vasculitis de coronarias ()

GASTROINTESTINAL

56. Pericarditis lúpica ()
57. Serositis abdominal o ascitis ()
58. Enteritis lúpica/colitis ()
59. Malaabsorción ()
60. Enteropatía perdedora de proteínas ()
61. Pseudo-obstrucción intestinal ()
62. Hepatitis lúpica ()
63. Colecistitis aguda lúpica ()
64. Pancreatitis aguda lúpica ()

OFTALMICO

65. Inflamación orbitaria/miositis/proptosis ()
66. Queratitis – severa ()
67. Queratitis – leve ()
68. Uveitis anterior ()
69. Uveitis posterior/vasculitis retiniana – severa ()
70. Uveitis posterior/vasculitis retiniana – leve ()
71. Epiescleritis ()
72. Escleritis – severa ()
73. Escleritis – leve ()
74. Enfermedad retinal/coroidal vaso-oclusiva ()
75. Manchas de algodón aisladas(cuerpos citoides) ()
76. Neuritis óptica ()
77. Neuropatía óptica isquémica anterior ()

RENAL

78. Presión arterial sistólica(mm/Hg) ()
79. Presión arterial diastólica(mm/Hg) ()
80. Hipertensión acelerada (Sí/No)
81. Proteína/orina tira reactiva(+=1, ++=2, +++=3) ()
82. Cociente albúmina/creatinina orina mg/mmol ()
83. Cociente proteína/creatinina mg/mmol ()
84. Proteína 24 horas (gr) valor ()
85. Síndrome nefrótico ()
86. Creatinina (plasma/suero) ()
87. TFG (calculada) ()
88. Sedimento urinario activo Sí/No ()
89. Nefritis activa Sí/No ()

HEMATOLOGICO

90. Hemoglobina (g/dl) valor ()

GUIA TECNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN PEDIATRIA

40. Miositis – leve	()	91. Leucocitos (x 10 ⁹ /l)	valor	()
41. Artritis (severa)	()	92. Neutrófilos (x109/l)	valor	()
42. Artritis (moderada)/Tendinitis/Tenosinovitis	()	93. Linfocitos (x 109/l)	valor	()
43. Artritis (leve)/Artralgia/Mialgia	()	94. Plaquetas (x 109/l)	valor	()
		95. TTP		()
		96. Evidencia de hemólisis activa	Sí/No	()
		97. Test de Coombs positivo (aislado)	Sí/No	()

Peso (kg): Ancestros africanos: Sí/No	Urea sérica (mmol/l): Albúmina sérica (g/l):
--	---

INSTRUCCIONES

-Se registrarán las características atribuibles sólo a actividad de LES y no debido a actividad de enfermedad ni debido a daño, infección, trombosis (en ausencia de proceso inflamatorio u otras condiciones).

-Evaluación se refiere a manifestaciones que han ocurrido en las últimas 4 semanas comparado con las 4 previas.

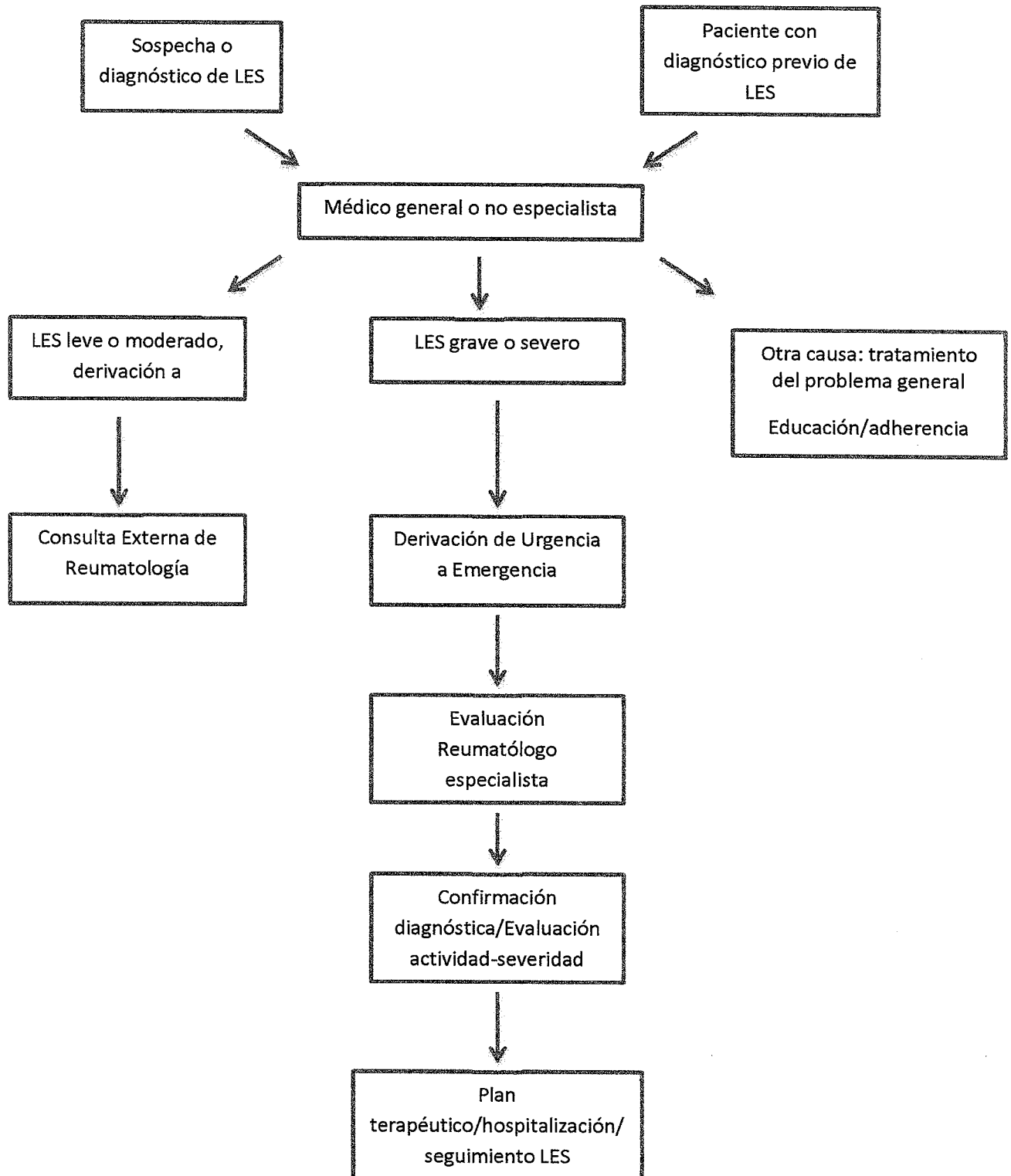
-Actividad se refiere al proceso de enfermedad el cual es reversible mientras que daño se refiere a un proceso permanente/cicatrizal (irreversible).

El daño debido a LES debe ser considerado como una causa de características que son fijos /persistentes (SLICC/ACR índices de daño emplean persistencia ≥6 meses para definir daño).

En algunas manifestaciones, puede ser difícil diferencia LES de otras condiciones como que no pueden existir pruebas de laboratorio específicas y la decisión recae en el juicio del clínico y del balance de probabilidades.

Las manifestaciones oftálmicas usualmente deben ser evaluadas por el oftalmólogo y estos items necesitarían ser registradas luego de recibir respuesta del oftalmólogo.

Anexo 6. Fluxograma de Manejo de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, Boumpas DT. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:687–94.
2. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929–39.
3. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110–21.
4. T.B. Niewold, Interferon alpha as a primary pathogenic factor in human lupus, *J. Interferon Cytokine Res.* 31(2011)887-892.
5. L. Casciola-Rosen, A. Rosen, Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis; a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE, *Lupus* 6 (1997)175-180.
6. A.T. Borchers, N. Leibushor, S.M. Naguwa, et al.: Lupus nephritis: a critical review. *Autoimmun. Rev.* 12:174-194 2012
7. G.S. Garcia-Romo, S. Caielli, B. Vega, et al., Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus, *Sci. Transl. Med.* 3(2011)73ra20.
8. A. Bruns, S. Bläss, G. Hausdorf, et al.: Nucleosomes are major T and B cell autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 43:2307-2315 2000
9. S. Yurasov, H. Wardemann, J. Hammersen, et al.: Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.* 201:703-711 2005
10. J.C. Crispin, V.C. Kyttaris, C. Terhorst, G.C. Tsokos: T cells as therapeutic targets in SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.* 6:317-325 2010
11. A.T. Borchers, N. Leibushor, S.M. Naguwa, et al.: Lupus nephritis: a critical review. *Autoimmun. Rev.* 12:174-194 2012
12. A. Migliorini, H.J. Anders: A novel pathogenetic concept-antiviral immunity in lupus nephritis. *Nat. Rev. Nephrol.* 8:183-189 2012
13. Martin Aringer, Karen H. Costenbader, et al. New ACR/EULAR Diagnostic Criteria 2019. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep; 71(9): 1400–1412. Published online 2019 Aug 6. doi: 10.1002/art.40930
14. Mason LJ, Isenberg d. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, (editors). *oxford textbook of clinical nephrology.* oxford, England:Oxford University Press; 2005. p. 809-829.
15. Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals M, Jiménez S, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: Analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis*, 57 (1998), pp. 456-9
16. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: A comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol*, 34 (1995), pp. 866-72

17. Carreno L, López-Longo FJ, Monteagudo I, Rodríguez-Mahou M, Bascones M, González CM, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 8 (1999), pp. 287-92
18. D Pineles, A Valente, B Warren, MGG Peterson, T J Alehman and LN Moorthy. Worlwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011, 20;1187
19. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE Lupus Eritematoso Sistémico. Santiago: Minsal, 2013
20. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2015 Apr;14(4): 358e62. □
21. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001 Jun 2;10(6):401e4.
22. Webster P, Wardle A, Bramham K, Webster L, Nelson Piercy C, Lightstone L. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus* 2014 Oct 13;23(11):1192e6.
23. Tincani A, Nuzzo M, Lojacono A, Cattalini M, Meini A. Contraception in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(8):600-5. doi: 10.1177/0961203307078074.
24. Andreoli L, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770. Epub 2016 Jul 25.
25. M. Ramos-Casals^a, MP. Brito Zerón^a, V. Gil^a, G. Claver^a, A. Bové^a Las infecciones virales como simuladoras de un lupus eritematoso sistémico. *Med Integral* 2003;41(1):25-33
26. Wallace DJ. Improving the prognosis of SLE without prescribing lupus drugs and the primary care paradox. *Lupus*. 2008;17(2):91.
27. American College of Rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erythematosus guiderlines. Guiderlines for referral and managemente of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1785-1796

Elaboración, redacción, revisión y metodología: Dra. Amparo Ibáñez Estrella

Colaboradores:

Dr. Manuel Ferrandiz**, Dra. Eliana Paz Gastañaga*, Dra. Kelin Velazco Alvarado*

** Médico Jefe del Servicio de Reumatología del INSN- Breña

*Médico Asistente del Servicio de Reumatología del INSN – Breña

**Aprobado por el Servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Salud
del Niño – Breña**