

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE TITULACIÓN DE GRADO PREVIO LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**“DETERMINACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
INMUNOLÓGICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL
EUGENIO ESPEJO
DE LA CIUDAD DE QUITO EN EL PERIODO COMPRENDIDO DESDE
ENERO 2015 HASTA DICIEMBRE DEL 2017”**

AUTORA: MD. MARIELA DEL ROCÍO MASCOTE MÁRQUEZ

DIRECTORA: Dra. Rosa Noemí Terán Terán

DIRECTOR METODOLÓGICO: Dr. Rommel Espinoza de los Monteros

QUITO, 2018

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema “DETERMINACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INMUNOLÓGICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO DE LA CIUDAD DE QUITO EN EL PERIODO COMPRENDIDO DESDE ENERO 2015 HASTA DICIEMBRE DEL 2017”, presentado por Mariela Del Rocío Mascote Márquez, egresada de la Facultad de Medicina, Postgrado de Medicina Interna, considero que dicho trabajo de graduación reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a evaluación del Tribunal de Grado, que el Honorable Consejo Directivo de la facultad designe, para su correspondiente estudio y calificación.

Quito, 27 de septiembre 2018



Dra. Rosa Noemí Terán Terán

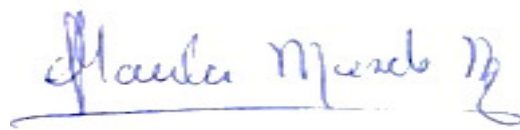
TUTOR

AUTORÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Los criterios emitidos en el trabajo de investigación, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuestas son de responsabilidad de la autora.

Quito, 24 de septiembre 2018

LA AUTORA



MD. Mariela Del Rocío Mascote Márquez

C.I: 0704874437

DEDICATORIA

Dedicada a mis padres quienes con su apoyo y amor incondicional, a pesar de la distancia y dificultades, me dieron la fortaleza necesaria para continuar cumpliendo mis metas.

A mis abuelitos Milton, Victoria, Francisco y Dora quienes me enseñaron el verdadero significado del apoyo incondicional.

A mi hermano por compartir la misma pasión de esta hermosa especialidad.

Mariela Del Rocío

AGRADECIMIENTO

Agradezco en primer lugar a Dios porque siempre estuvo conmigo guiándome por el camino del bien, por brindarme salud y protección antes las adversidades.

A mis padres, Teresa y José nunca me cansaré de agradecerles por sus oraciones, paciencia y el amor que me brindaron.

Gracias a mi hermano Eduardo por haberme transmitido sus conocimientos, sus regaños, pero sobre todo la mejor sorpresa durante mis estudios, mi sobrina Kerstin.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, coordinadora Dra. Rosa Terán, demás docentes y en especial al Dr. Fernando Naranjo y Dr. Alberto Castillo quienes no sólo me transmitieron sus conocimientos, si no se convirtieron en nuestra familia en el Hospital Eugenio Espejo, gracias por su inmensa paciencia.

Mariela Del Rocío

GLOSARIO DE TÉRMINOS

aCL	Anticuerpos anticardiolipinas
ACR	American College of Reumatology
ACV	Accidente cerebrovascular
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ANA	Anticuerpos anti nucleares
ANCA	Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos
anti-B₂GPI	Anticuerpos anti-B ₂ glicoproteína I
anti-DNAs	Anticuerpos anti-DNA de doble cadena
anti-RNP	Anticuerpos anti-ribonucleoproteínas
Anti- Sm	Anticuerpos anti-Smith
APC	Antígeno presentador de células
aPL	Anticuerpos anti-fosfolípido
AR	Artritis Reumatoide
BAFF	Factor activador de células B
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
Bregs	Células reguladoras B
Bcl	Linfoma de células B
C	Complemento
CI	Intervalo de confianza
CD	Clúster de diferenciación
CMV	Citomegalovirus
DM	Dermatomiositis
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measure
EKG	Electrocardiograma
ELISA	Ensayo inmunoenzimático directo
FcyR	Recepto que reconoce la fracción constante de inmunoglobulinas
GLADEL	Grupo Latino Americano de Estudio de Lupus
HEE	Hospital Eugenio Espejo
HEp2	Cepa de carcinoma epidermoide humano tipo 2

HLA	Antígeno Leucocitario Humano
HP	Hipertensión Pulmonar
HPV	Virus del Papiloma Humano
HIV	Virus Inmunodeficiencia Humana
HTLV	Virus Linfotrópicos T humanos
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
INF	Interferón
ISN/RPS	Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal
LAI	Lupus Activity Index
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
LUCIE	Lupus erythematosus Cost of Illness in Europe
LUMINA	Lupus in Minorities: Nature vs Nurture
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
NETs	Trampas extracelulares de neutrófilos
NF	Nefritis lúpica
NK	Natural Killer
NPSLE	Eventos neuropsiquiátricos atribuidos a lupus eritematoso sistémico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PM	Polimiositis
RELESSER	Registro Lupus Eritematoso Sistémico Sociedad Española de Reumatología
RNA	Ácido ribonucleico
RNP	Ribonucleoproteína
SAF	Síndrome antifosfolípido
SELENA	Safety of estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment Group
SD	Desviación estándar
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLAQ	Systemic Lupus Activity Questionnaire
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus Internacional Collaborating Clinics
SHP	Proteína-fosfatasa tirosina
TAC	Tomografía axial computarizada

TB	Tuberculosis
Th	T helper (célula T colaboradora)
TLR	Receptor tipo Toll
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
VCAM	Moléculas de adhesión de células vasculares
VEB	Virus de Epstein Barr
VHS	Virus de Herpes Simple
VHZ	Virus de Herpes Zoster

ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
GLOSARIO DE TÉRMINOS	vi
ÍNDICE DE CONTENIDO	ix
ÍNDICE DE TABLAS	xii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiv
RESUMEN	xv
ABSTRACT	xvi
CAPÍTULO I	1
1.1 Introducción	1
CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	4
2.1 Definición de Lupus Eritematoso Sistémico	4
2.2 Historia del LES	5
2.3 Epidemiología del LES	6
2.3.1 Tasas de Incidencia.....	6
2.3.2 Tasas de Prevalencia.....	7
2.3.3 Mortalidad y Supervivencia del LES.....	7
2.4 Etiopatogenia del LES	10
2.4.1 Predisposición Genética.....	10
2.4.2 Factores Externos	12
2.4.3 Factores Hormonales	14
2.4.4 Alteraciones Inmunológicas.....	14
2.4.5 Daño tisular	16
2.5 Diagnóstico de LES	17
2.5.1 Criterios de Clasificación y Diagnóstico	17
2.5.2 Manifestaciones Clínicas	19
2.5.2.1 Manifestaciones Mucocutáneas	19
2.5.2.2 Manifestaciones Musculoesqueléticas	21

2.5.2.3	Manifestaciones Renales	22
2.5.2.4	Manifestaciones Neuropsiquiátricas	24
2.5.2.5	Manifestaciones Hematológicas	26
2.5.2.6	Manifestaciones Pulmonares y pleurales	28
2.5.2.7	Manifestaciones Cardiacas	29
2.5.2.8	Manifestaciones Vasculares.....	30
2.5.2.9	Manifestaciones Digestivas	31
2.5.2.10	Manifestaciones Oculares.....	32
2.5.2.11	Síndrome Antifosfolípido	32
2.5.3	Manifestaciones Inmunológicas	33
2.5.3.1	Anticuerpos antinucleares ANA	33
2.5.3.2	Anti DNA doble cadena	34
2.5.3.3	Anticuerpos frente histona.....	34
2.5.3.4	Anticuerpos frente antígenos nucleares extraíbles.....	35
2.5.3.5	Sistema de Complemento	35
2.6	LES y expresión con la edad	36
2.7	Actividad de la Enfermedad	37
2.8	Complicaciones.....	40
2.8.1	Infecciones y LES.....	41
2.9	Diagnóstico Diferencial	42
CAPÍTULO III.....		44
3.1	Materiales y métodos.....	44
3.1.1	Problema de Investigación	44
3.1.2	Pregunta de Investigación	44
3.2	Objetivos del proyecto.....	44
3.2.1	Objetivo general	44
3.2.2	Objetivo específico	44
3.3	Metodología.....	45
3.3.1	Operacionalización de variables.....	45
3.3.2	Matriz de Variables.....	47
3.3.3	Universo y muestra.....	48
3.2.4	Criterios de inclusión y exclusión	48
3.2.5	Tipo de estudio	48

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Criterios de Clasificación de LES del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012	18
Tabla 2:	Clasificación de la Nefritis Lúpica ISN/RPS.....	24
Tabla 3:	Síndromes Neuropsiquiátricos ARC 1999	25
Tabla 4:	Criterios de Sapporo para SAF	33
Tabla 5:	Criterios de Actividad de la enfermedad SLEDAI-2K	39
Tabla 6:	Matriz de variables y codificación.....	45
Tabla 7:	Recuento de manifestaciones clínicas de los criterios de SLICC identificadas en los pacientes y según sexo de la persona. Hospital Eugenio Espejo	50
Tabla 8:	Recuento de hallazgos inmunológicos de los criterios de SLICC identificados en los pacientes y según sexo de la persona. Hospital Eugenio Espejo	51
Tabla 9:	Frecuencia de presentación de las manifestaciones clínico-inmunológicas en los pacientes con LES, agrupadas según sistemas comprometidos. Hospital Eugenio Espejo	52
Tabla 10:	Hallazgos clínicos, laboratoriales generales y de radio-imagen, agrupados según sistema orgánico comprometido, identificados en los pacientes con LES y según sexo de la persona. Hospital Eugenio Espejo	53
Tabla 11:	Frecuencia de resultados positivos en pruebas inmunológicas realizadas a los pacientes con LES y según sexo de la persona. Hospital Eugenio Espejo	54
Tabla 12:	Complicaciones relacionadas con la enfermedad, identificadas en los pacientes con LES y según sexo de la persona. Hospital Eugenio Espejo	55
Tabla 13:	Características demográficas de los pacientes con LES, según severidad de la enfermedad. Hospital Eugenio Espejo	57
Tabla 14:	Hallazgos clínicos, laboratoriales generales y de radio-imagen, agrupados según sistema orgánico comprometido, identificados en los	

	pacientes con LES y según severidad de la enfermedad. Hospital Eugenio Espejo	58
Tabla 15:	Frecuencia de resultados positivos en pruebas inmunológicas realizadas a los pacientes con LES, según severidad de la enfermedad. Hospital Eugenio Espejo	59
Tabla 16:	Complicaciones relacionadas con la enfermedad, identificadas en los pacientes con LES, según severidad de la enfermedad. Hospital Eugenio Espejo	60
Tabla 17:	Asociación entre hallazgos clínicos, de laboratorio y radio-imagen, con la severidad de la enfermedad. Pacientes con diagnóstico de LES. Hospital Eugenio Espejo	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Matriz de variables.....	47
---	----

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune, multisistémica cuyas manifestaciones de debut son muy variables. El objetivo del presente estudio fue determinar las características clínicas, inmunológicas y epidemiológicas del Lupus Eritematoso Sistémico en el servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito en el periodo comprendido entre enero 2015 y diciembre 2017. El tipo de estudio fue descriptivo, de corte transversal, analítico; se estudiaron 175 pacientes con LES, 160 mujeres y 15 hombres, la edad media de diagnóstico fue de 29.3 ± 9 años, el 87% fueron de etnia mestiza. Las manifestaciones más frecuentes fueron hematológicas 100%, inmunológicas 100%, musculo-esqueléticas 69.7%. La trombosis venosa profunda, hemoptisis y palpitations fueron frecuentes en hombres. El 92% tuvieron ANA y anti-DNAs positivos. La media de SLEDAI al momento del diagnóstico fue de 11.7 ± 6.5 y el 61.1% tuvieron actividad severa; hubo asociación entre actividad severa y la proteinuria, edema de miembros inferiores, convulsiones, cefalea, artritis, alopecia, leucopenia y linfopenia. Las complicaciones nefrológicas 56% e infecciosas 49.1% fueron frecuentes.

Palabras clave: Lupus, características clínicas, anticuerpos, complicaciones, SLEDAI.

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune, multisystemic disease whose debut manifestations are highly variable. The objective of this study was to determine the clinical, immunological and epidemiological characteristics of Systemic Lupus Erythematosus in the Internal Medicine service of the Eugenio Espejo Hospital in the city of Quito between January 2015 and December 2017. The type of study was descriptive, cross-sectional, and analytical; we studied 175 patients with SLE: 160 women and 15 men, the average age of diagnosis was 29.3 ± 9 years, 87% were of mixed ethnicity. The most frequent manifestations were: hematologic 100%, immunological 100%, and musculoskeletal 69.7%. Deep vein thrombosis, haemoptysis and palpitations were frequent in men. 92% had ANA and positive anti-DNAs. The mean of SLEDAI at the time of diagnosis was 11.7 ± 6.5 and 61.1% had severe activity. There was an association between severe activity and proteinuria, lower limb edema, seizures, headache, arthritis, alopecia, leukopenia and lymphopenia. Nephrologic complications with 56% and infectious complications with 49.1% were frequent.

Key words: Lupus, clinical characteristics, antibodies, complications, SLEDAI.

CAPÍTULO I

1.1 Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune y sistémica que se caracteriza por afectar varios órganos, debido a una alteración de la respuesta inmunológica con la consecuente producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos celulares, su presentación clínica puede ser muy variada desde casos muy leves como la afectación cutánea o articular hasta cuadros clínicos graves y mortales llegando a afectar uno o más sistemas (Duró, 2010) (Ferri, 2018).

El sexo femenino se ve mayormente afectado que el sexo masculino con una proporción de 9:1 (Alonso, 2017), siendo más frecuente en la raza negra y en la hispanica entre la segunda y cuarta décadas de la vida sin embargo, esta enfermedad puede debutar en edades tempranas menores de 16 años y en mayores de 60 años como presentación tardía (Restrepo & Torres, 2018) (Tarrés & Ros, 2018). Su historia natural de la enfermedad es muy fluctuante, los pacientes pueden cursar con relativa inactividad contrastada con periodos de brotes, mientras que otros permanecen con alta actividad (Golder & Hoi, 2017).

Según *Lupus Foundation of America* estima que al menos 5 millones de personas a nivel mundial padecen de esta enfermedad (Roper, 2012). La prevalencia de esta enfermedad es muy variada, en Estados Unidos es de 20 a 150 por 100000 mujeres (Hahn, 2016). Por lo tanto las tasas de prevalencia e incidencia son muy variadas y depende de los factores sociodemográficos de cada región, criterios de inclusión, factores genéticos entre otros. En Ecuador no existen datos sobre esta enfermedad.

La forma de inicio de la enfermedad es una combinación de síntomas constitucionales como astenia, pérdida de peso y fiebre que suele confundirse con patologías infecciosas, junto a la afectación cutánea como el rash malar, musculoesqueléticas que se encuentran presentes hasta en un 90% a lo largo de la enfermedad, hematológicas y la presencia de autoanticuerpos (Alonso, 2017). Sin embargo, en muchas ocasiones la forma de presentación no es tan característica,

afectando así a un sólo órgano en especial el riñón o el sistema nervioso central (Pérez Gómez, Ruiz Gutiérrez, Moruno Cruz, Sánchez Atrio, & Cuende Quintana, 2013).

Los criterios diagnóstico del LES han experimentado cambios en los últimos años; actualmente los criterios de SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics) publicados en el 2012 se encuentran vigentes, contando con 17 criterios de los cuales se requiere 4, al menos uno de los cuales debe ser clínico y uno inmunológico, o la presencia de nefritis Lúpica comprobada por biopsia en presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) o anticuerpos anti-DNA (Michelle Petri et al., 2012).

Esta enfermedad amerita la debida atención por parte del personal de salud y el propio paciente, al tratarse de una patología que afecta a varios órganos su diagnóstico diferencial dependerá en gran medida de los síntomas de debut y la asociación con los hallazgos de laboratorio (Roca, y otros, 2002). El presente trabajo tiene como objetivo general determinar las características clínicas, inmunológicas y epidemiológicas del lupus eritematoso sistémico en el Hospital Eugenio Espejo desde enero 2015 a diciembre 2017 para conocer la realidad y estadísticas que permitirán identificar mejor a estos pacientes.

En los objetivos específicos se identificaron las características demográficas, manifestaciones clínicas e inmunológicas más frecuentes de acuerdo a los criterios de diagnóstico de SLICC; así como también se estableció el grado de actividad de la enfermedad y las diferentes complicaciones. Se asoció la actividad de la enfermedad con las características del LES (Restrepo & Torres, 2018).

Para la recolección de la información se utilizó el método estadístico, analítico y sintético; como técnicas se procedió a la investigación bibliográfica para la selección de la información teórica, el resumen o paráfrasis, las normas APA sexta edición para citar a lo cada autor. La obtención de los datos se efectuó mediante un cuestionario y posteriormente analizados en el software SPSS24.

El primer capítulo sobre la introducción, hace referencia a cada uno de las partes que conforman este estudio, además de una breve revisión del LES. El segundo capítulo trata sobre la definición de algunos autores, historia de la enfermedad, estudios

epidemiológicos realizados sobre el tema; revisión de la etiopatogenia con mayor interés en los factores genéticos, externos, hormonales e inmunológicos; manifestaciones clínicas e inmunológicas que constan en los criterios diagnóstico de SLICC; la expresión de la patología de acuerdo a la edad; el índice de actividad SLEDAI y complicaciones que se tomaron como variable de este estudio; además se hizo una breve revisión del diagnóstico diferencial.

El tercer capítulo hace referencia a los métodos, técnicas e instrumentos aplicados en el proceso de investigación para la obtención de los datos. El cuarto capítulo aborda la descripción de los resultados obtenidos; a continuación se realiza comparación con otros estudios y análisis de los mismos, desarrollado en el quinto capítulo. En el sexto capítulo se hizo las debidas conclusiones y recomendaciones de acuerdo a los objetivos planteados, también las limitaciones correspondientes. Finalmente se colocó la bibliografía de donde se obtuvo la información del tema y anexos.

CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Definición de Lupus Eritematoso Sistémico

Dentro de las enfermedades reumatológicas, las colagenopatías juegan un papel muy importante ya que la mayoría de las patologías de este grupo cursan con compromiso multiorgánico, entre las más frecuentes se encuentra el lupus eritematoso sistémico.

El lupus eritematoso sistémico se define como una “enfermedad autoinmune crónica en la que el sistema inmunológico ataca las células del organismo y los tejidos, produciendo inflamación y daño debido a la unión de autoanticuerpos a las células del organismo, y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo” (Cortés y Ureña, 2011).

Según Vilardell Tarrés & Ordi Ros, (2018) define al LES de la siguiente manera:

Es una enfermedad de causa desconocida que puede afectar a cualquier aparato o sistema del organismo y ocasionar una gran variedad de manifestaciones clínicas (Roca, y otros, 2002). Por ello se considera una enfermedad sistémica, y autoinmune por la gran cantidad de autoanticuerpos que presenta. La evolución clínica es crónica y cursa en brotes (p. 1031).

Para Dall’Era, (2013) al igual que los autores anteriores concuerda en algunos puntos, y determina al LES como:

La enfermedad autoinmune prototípica caracterizada por la participación multisistémica y la producción de una serie de autoanticuerpos. Las características clínicas en pacientes individuales son muy variables, desde la afectación de la piel y las articulaciones hasta enfermedades que amenazan a los órganos y amenazan la vida. Generalmente se asocia con un curso clínico creciente y decreciente, pero algunos pacientes tienen un curso continuo (p. 187).

Al revisar las aportaciones que dan los autores anteriormente mencionados se puede apreciar que existe un hilo conector entre ellas, enfatizando en la afectación multisistémica. Por consiguiente, se puede resumir que el LES es una patología de curso crónico, con periodos de exacerbación y remisión que afecta a toda la economía del cuerpo humano, mediada por una reacción antígeno-anticuerpo.

2.2 Historia del LES

El término lupus significa "lobo" en latín, debido a la presencia de lesiones ulcerativas en el rostro que adopta una forma similar a la mordedura de un lobo que se extendían de forma progresiva y destructiva, descrito por primera vez en la edad media (Castro et al., 2016). En el siglo XII Rogerius, utilizó este término para describir el eritema malar clásico; a medida que pasaron los siglos, en el año de 1833 Biet propuso la denominación eritema centrífugo que actualmente es la forma discoide de esta enfermedad para diferenciar de otras lesiones dérmicas como el lupus tuberculoso (Gómez-Puerta & Cervera, 2008).

Kaposi en el año de 1872 reconoció la posibilidad de la afectación sistémica grave. Conjuntamente con la realización de múltiples investigaciones fue introducido en 1941 por Klemperer, Pollack y Baehr el concepto de enfermedad del colágeno por considerarse que unas de las principales afecciones asentaba en el tejido conectivo (Gómez-Puerta & Cervera, 2008).

Un mayor avance a nivel de laboratorio fue dado por Malcom Hargraves en 1949 quien describió las células LE como nucleoproteínas con DNA-Histonas. En los años 60 se reconoció el rol de las proteínas del complemento en la inflamación y avances en las técnicas de laboratorio permitieron más adelante la identificación de otros autoanticuerpos como: anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-RNA (Gómez-Puerta & Cervera, 2008).

Sin duda, ante la amplia variabilidad clínica del LES, gracias a las investigaciones, el avance tecnológico, el desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio inmune han permitido un diagnóstico apropiado, hasta la actualidad se continúa con el

esfuerzo científico en el ámbito inmunológico, terapéutico que permitirá mejorar calidad de vida del paciente y pronóstico de la enfermedad.

2.3 Epidemiología del LES

Se han realizado algunos estudios epidemiológico del LES los cuales muestran gran variabilidad que puede ser debido a varios “factores como la heterogeneidad de la enfermedad, las características de cada comunidad, factores” ambientales, ubicación geográficas, criterios diagnóstico, e incluso periodos de estudio y diferencia metodológica del estudio (Alonso, 2017).

2.3.1 Tasas de Incidencia

Las incidencia del LES varía considerablemente de un continente a otro. En el 2014 en Michigan la tasa de incidencia fue de 5.5 por cada 100000 habitantes al año (Somers, EC Marder, W Cagnoli, P Lewis & Deguire, P Gordon, 2014). En una gran parte de la población estadounidense se evidenció la tasa de incidencia fue de 7.22 casos por 100000 personas-año (Furst et al., 2013). En Emiratos árabes la indecencia fluctuó desde 1.1 a 3.5 entre los años 2009 y 2012 (Al Dhanhani, Agarwal, Othman, & Bakoush, 2017).

En el continente Europeo se ha observado tasas de incidencia menores a las anteriormente mencionadas, un papel muy importante en esta diferencia es su composición étnica, predominantemente caucásica en los países nórdico, así tenemos: 1.9/100000 habitantes en Grecia, 3/100000 habitantes en Noruega (Lerang, Gilboe, Garen, Thelle, & Gran, 2012), Noreste de España 3.6 (Alonso et al., 2011), 2.35 y 3.3 en Islandia y Dinamarca respectivamente (Danchenko, Satia, & Anthony, 2006).

En América del Sur también se han realizado estudios epidemiológicos, en Argentina se observó la incidencia más alta 6.3 casos por cada 100000 habitantes (Scolnik et al., 2014). Mientras que en Natal Brasil fue de 8.7 por cada 100000 habitantes al años (Pereira Vilar & Sato, 2002). En el resto de países de Latinoamérica no existen datos epidemiológicos concisos.

2.3.2 Tasas de Prevalencia

Las tasas de prevalencia al igual que las de incidencia son muy variadas, siendo los registros de California, Michigan y Pennsylvania las tasas más elevadas con 107.6, 128.7 y 149.5 por 100000 habitantes respectivamente (Chakravarty, Bush, Manzi, Clarke, & Ward, 2007).

Los estudios “sugieren un moderado aumento principalmente de la prevalencia en las últimas décadas, en Corea del Sur” la prevalencia aumentó de 20.6 en el 2006 a 26.5 en el 2015 (Shim, Sung, Joo, Lee, & Bae, 2014). También se registra esta línea en ascenso esencialmente en Europa y EEUU, es muy “probable que el principal factor involucrado a este aumento sea la mejoría de la supervivencia en esta población, mayor sensibilidad diagnóstica, detección de casos más leves en las consultas médicas” (Alonso, 2017) (Somers, EC Marder, W Cagnoli, P Lewis & Deguire, P Gordon, 2014).

2.3.3 Mortalidad y Supervivencia del LES

En general la mortalidad en el grupo de enfermedades reumatológicas es considerada un indicador confiable de la gravedad de la enfermedad, sin embargo aquellas patologías dentro de la categoría inflamatorias como el LES pueden ser sumamente mortales si no se realiza una adecuada evaluación de los predictores de riesgo de los pacientes durante su seguimiento (Toledano et al., 2012).

“La mortalidad del LES en las últimas décadas ha disminuido considerablemente, lo cual ha sido atribuida sobre todo a un mayor conocimiento de la enfermedad” (Alonso, 2017); sin embargo sigue superando en 2 – 3 veces la de la población general. Existen varios factores que asociados a una mayor mortalidad como son: sociodemográficos, clínicos, analíticos, actividad global de la enfermedad, entre otros, que se describen a continuación (I. Rúa-Figueroa & Erasquin, 2008).

- Factores sociodemográficos: como lo son la edad, el sexo y la etnia.

Edad: “en los pacientes con LES de inicio tardío, es decir, mayores de 50 años se debe de sumar varios factores que indiquen en la mortalidad como son las diferentes

comorbilidades y el propio envejecimiento, que conllevan a incrementar la inflamación sistémica” (Alonso, 2017) (Paredes, Torres, & Motiel-Jorolín, 2012). Merola et al. (2015) indicó que la tasa de supervivencia a los 10 años en este grupo de inicio tardío disminuye aproximadamente el 9 -10% comparados con aquellos diagnosticados antes de los 50 años. Alarcón et al. (2001) describieron en la cohorte LUMINA que la infección y las muertes relacionadas con enfermedades cardiovasculares fueron más frecuentes entre las personas de mayor edad.

Sexo: La presentación clínica grave con daño irreversible más acelerado se presenta en los varones (Andrade et al., 2017, Garcia et al., 2005). Incluso algunos estudios retrospectivos europeos han encontrado mayor mortalidad en varones (Alamanos, Voulgari, Parassava, Tsamandouraki, & Drosos, 2003, Doria et al., 2006). Sin embargo, Bernatsky et al., (2006) no observó mayor mortalidad en pacientes de sexo masculino.

Esta discrepancia de los estudios, puede explicarse en gran parte en los estudios de menor población se produjeron poco fallecimiento, la diferencia significativa entre hombres y mujeres es muy amplia, además por causas biológicas que en forma general se debería por la menor longevidad del hombre y por causas no biológicas como la tendencia del varón en consultar menos a los profesionales de salud.

Etnia: en la cohorte del Grupo latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL) observaron que una de las principales causa de muerte fue la nefritis lúpica significativamente más alta en mestizos (53,3%) y afrodescendientes (50,7%) que en caucásicos (36.7%) (Pons-Estel et al., 2004). “También se ha visto mayor actividad de la enfermedad, gravedad y acumulación de daño en poblaciones no caucásicas” (Alonso, 2017) (González, Toloza, McGwin, & Alarcón, 2013).

Es importante tomar en cuenta que la magnitud de la gravedad no implica necesariamente que una mayor mortalidad sea atribuible a la raza, ya que existe una importante relación entre variables socio económico y racial. De igual manera los análisis de los diferentes estudios dependerán del tipo de población estudiada y su situación geográfica.

- Factores Clínicos

Rúa-Figueroa & Erausquin (2008) apreciaron asociación de las manifestaciones nefrológicas, hematológicas y neuropsiquiátricas con la mortalidad. Se ha observado “que la presencia de insuficiencia renal aguda en el momento de la presentación de la enfermedad y la incapacidad de lograr la remisión a 1 año después del tratamiento se han convertido en predictores pronósticos independientes de la mortalidad en la nefritis Lúpica” (Alonso, 2017) (Teh et al., 2018) (Palomo, Pereira, & Palma, 2009). Mok, Kwok, & Yip, (2013) mediante realización de biopsia observó la nefritis proliferativa, pero no el de tipo membranoso puro, se asoció a un aumento significativo de la mortalidad.

Gran parte de los estudios asocian la trombocitopenia a mayor mortalidad (Reveille, Bartolucci, & Alarcon, 1990) (Pistiner, Wallace, Nessim, Metzger, & Klinenberg, 1991). Esta manifestación disminuye significativamente la sobrevida, observándose que los que la desarrollan tardíamente en el curso de la enfermedad tienen más riesgo de muerte que los que la presentan al inicio de la enfermedad (Ward, Pyun, & Studenski, 1996) (García Tello, Villegas Martínez, & González Fernández, 2002).

- Factores Analíticos

Existen pocos estudios de asociación de los diferentes anticuerpos con la supervivencia y morbilidad del LES. Ferro et al., (2006) observó que existe mayor riesgo de presentar dicha afectación nefrológica ante la presencia y persistencia de positividad de anticuerpos anti-DNAs y anti-Smith. “En una gran cohorte de pacientes con LES, se encontró niveles bajos de C3 y Cr4 como predictores de mortalidad (Kasitanon, Magder, & Petri, 2006)” (Alonso, 2017).

- Actividad global de la enfermedad

Como se demuestra en varios estudios la actividad de la enfermedad alta persistente, principalmente con un promedio de SLEDAI mayor a 10 se asocia “de forma independiente” con una supervivencia disminuida (Nossent, 1993) (Alonso, 2017). De igual manera los paciente con puntaje SLEDAI mayor a 10 en el primer año

de enfermedad de LES, tenían menor supervivencia que los paciente con puntaje SLEDAI menor a 10 (Kasitanon et al., 2006).

2.4 Etiopatogenia del LES

“La etiología y fisiopatología del LES” es aún desconocida, si bien en los últimos años se ha realizado grandes avances, es claro que estamos frente a una enfermedad muy heterogénea tanto en su parte clínica como serológica (Alonso, 2017); por lo que Agmon-Levin, Mosca, Petri, & Shoenfeld (2012) plantean la posibilidad de considerar al LES no sólo como una enfermedad, sino como un síndrome único, secundario a varias anomalías en la expresión genética, agrupamiento de autoanticuerpos, fenómenos hormonales y ambientales.

“El LES es la enfermedad autoinmune por excelencia, caracterizada por la producción de autoanticuerpos, formación de complejos inmunes y finalmente la producción de daño tisular con la manifestaciones clínicas de la enfermedad, con frecuencia se detecta factores desencadenantes como la exposición a luz ultravioleta” (Alonso, 2017), las situaciones de estrés, ciertos fármacos e infecciones (Pedraz, Bernabeu P, & Vela, 2010).

Por lo tanto existen varios sistemas y mecanismo fisiopatológicos involucrados, los cuales serán descritos en el siguiente orden:

- Predisposición genética
- Factores externos: Infecciosos y no infecciosos
- Factores hormonales
- Alteraciones inmunológicas
- Daño Tisular

2.4.1 Predisposición Genética

Estudios genéticos han identificados alrededor de 50 o más variaciones comunes que contribuyen a la codificación de proteínas implicadas en la función inmunitaria que

juega un papel importante en la patogenia del LES. Se ha observado predisposición en gemelos idénticos monocigóticos para el desarrollo de esta patología (Crow, 2018b).

Se menciona las mutaciones a nivel de la vía del complemento principalmente C2, C4 y C1q; su deficiencia crea alteraciones en la eliminación de restos celulares y por consiguiente proporciona suficiente autoantígeno para inducir a la activación de linfocito T autoreactivo o de la inmunidad innata, por lo tanto aumenta el riesgo de desarrollar LES de 5 a 10 veces. De igual manera mutaciones a nivel del Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), el antígeno leucocítico humano (HLA) DR3/DR2 se asocia a riesgo de LES (Crow, 2018b).

La deficiencia de exonucleasa TREX1 altera la capacidad de reparación de ADN con consiguiente acumulación intracelular de ADN endógeno, que induce a la autoinmunidad sistémica a la producción de INF alfa, estas mutaciones se han visto presentes en el LES entre el 0.5 – 2.7% y otras enfermedades inflamatorias similares como Síndrome de Aicardi-Goutieres (Ghodke-Puranik & Niewolld, 2015).

Dentro de la familia del interferón (INF), el tipo I representa un mediador clave en la respuesta inmune adaptativa, mediante varios mecanismo: la maduración y “activación de células dendríticas” (Alonso, 2017), diferenciación de monocitos en antígeno presentadores de células (APC), regularización de receptores tipo Toll (TLR) y factor de activación B (BAFF), estimula la vía de tipo T heper (Th), previene la “apoptosis de células T activadas, promueve la diferenciación de células B y producción de anticuerpos” (Alonso, 2017), mejora la actividad NK (Alonso, 2017); así “en el LES existe una sobreexpresión de genes reguladores” (Alonso, 2017) de IFN alfa, principalmente el tipo 5 (IRF5) (Gatto et al., 2013) (Alonso, 2017).

Existen otras alteraciones genéticas “relacionados con la función y señalización de células B y T, función de monocitos, macrófagos y neutrófilos” (Alonso, 2017) (Tsokos, Lo, Reis, & Sullivan, 2016). En si diversas mutaciones cumplen un rol muy importante en la patogénesis del LES de ahí radica la importancia de una correcta historia clínica familiar de enfermedades autoinmunes que nos puede orientar a la sospecha diagnóstica de LES.

2.4.2 Factores Externos

“Las enfermedades autoinmunes puede aparecer en individuos genéticamente predispuestos tras la exposición de agentes externos” (Alonso, 2017). Podemos dividirlos en factores no infecciosos e infecciosos.

- No Infecciosos:

Ha sido bien estudiado la luz ultravioleta, esta tiene muchos efectos sobre las células de la piel, induciendo rotura del ADN que altera posteriormente la expresión génica o conduce a la apoptosis de queratinocitos, al existir esta irregularidad en el ADN sostenida estimula al sistema inmune a la producción de dímeros de ciclobutano pirimidina, quimiocinas, la inducción de genes estimulados por el IFN en células con mutaciones en los genes RNASEH2, mecanismos que llevan a la formación de anticuerpos y fenómeno de fotosensibilidad (Crow, 2018b) (Lehmann & Homey, 2009) (Palomo, Pereira, & Palma, 2009).

Los fármacos habitualmente asociados a LES incluyen la procainamida, hidralazina, quinidina, isoniacida, metildopa, hidantoínas y otros, cuyo principal mecanismo es el aumento de inmunidad innata donde existe una gran respuesta de neutrófilos con formación de NET y exposición de autoantígenos (Vaglio et al., 2018). EL lupus cutáneo subagudo se ha visto inducido por fármacos como inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de canales de calcio, estatinas, hidroclorotiazida, inhibidores de bomba de protones (Pretel, Marquès, & España, 2014).

Actualmente existe nuevas asociaciones con agentes inhibidores de TNF alfa, que llevan a la producción de autoanticuerpos secundario a la apoptosis celular, suprime la respuesta inmune de T-helper 1 y aumenta la respuesta de T-helper 2; además conduce a la inmunosupresión que conlleva a mayor riesgo de infecciones y el desarrollo de anti-dsDNA debido a que el ADN bacteriano estimula linfocito B policlonal (Araújo-Fernández, Ahijón-Lana, & Isenberg, 2014) (Palomo, Pereira, & Palma, 2009).

Otro factor ambiental es el tabaquismo, fumar cigarrillo de por sí contiene componentes potencialmente tóxicos que puede dañar directamente las proteínas

endógenas y el ADN, además induce cambios epigenéticos en la vía de la inflamación y autoinmunidad, y producción de citoquina por inflamatorias. Freemer, King, y Criswell (2006) encontraron asociación entre los fumadores actuales y la presencia de anti-dsDNA, no así para los ex fumadores. Xu et al., (2015) observaron en un estudio retrospectivo el efecto negativo del tabaquismo en relación al desarrollo y exacerbación de LES con mayor relevancia en las manifestaciones renales.

Por otra parte el consumo de alcohol asociado al desarrollo del LES es aún controvertido. En América del Norte, el estudio prospectivo de *Black Women's Health* demostró que el consumo de alcohol ni en el pasado ni en el actual se asociaron a LES (Formica, Palmer, Rosenberg, & McAlindon, 2003). Mientras en el estudio *KYSS* se evidenció la asociación del consumo excesivo de alcohol (> 4 – 5 días/semana) con el desarrollo de LES (Washio et al., 2006).

- Infecciosas:

Los procesos infecciosos pueden actuar como desencadenante inicial para el desarrollo de la autoinmunidad, es así que en el LES las infecciones pueden simular una presentación inicial o brote. Los patógenos inician respuestas autoinmunes mediante mimetismo molecular de los componentes microbianos con los péptidos propios dando como resultado la activación de linfocitos autorreactivos, producción de citocinas y anticuerpos contra autoantígenos; además los superantígenos virales o bacterianos activan las células T, lo que promueve aún más la inflamación (Caza, Oaks, & Perl, 2014).

Los principales virus involucrados son: VEB, CMV, herpesvirus-8, HPV, Virus Hepatitis C, HTLV-1, HIV-1. El VEB es uno de los más estudiados, los pacientes con LES tienen títulos más altos de anticuerpos anti-VEB, este virus hace que los linfocitos T produzcan más IFN, además se plantea un mecanismo de anticuerpos de reactividad cruzada lo que sugiere mimetismo molecular (Jung & Suh, 2017).

Contradictoriamente, existen infecciones protectoras de LES, se ha estudiado en ratones que la respuesta inmune generada por el *plasmodium falciparum* controla la autorreactividad de células B y confiere protección contra alteraciones histopatológicas

y gravedad de LES, de igual manera las infecciones por *Toxoplasma Gondii* tuvieron factor protector en la prevención de desarrollo de trastorno renal. La infección por *Helicobacter Pylori* y VHB son factores protectores contra el LES (Jung & Suh, 2017).

2.4.3 Factores Hormonales

Las contribuciones hormonales a la “activación del sistema inmunitario representan probablemente un componente esencial en la patogenia del LES, clara sospecha es debido al predominio femenino de la enfermedad, su presentación en mujeres de edad fértil, agudizaciones en el puerperio o con la administración de anticonceptivos orales” (Alonso, 2017), disminución de frecuencia en la menopausia.

Los estrógenos han sido lo más estudiados, teniendo múltiples efectos sobre el sistema inmune: inducir autoinmunidad a través de genes CD22, shp-1, bcl-2 y VCAM-1, afecta a la médula disminuyendo el número de colonias de granulocitos-macrófagos, acelera la producción de nefritis incluso en paciente que toman anticonceptivos orales (M Petri, 2008) (Aulestia, De Zubiría, Granados, Suárez, & Cervera, 2016).

La prolactina no solo actúa como hormona sino también como citocina, interfiere en la inmunidad mediante la inhibición de la selección de linfocitos B autorreactivos. La hiperprolactinemia se encuentra presente entre el 15 – 33% de las pacientes con LES, además se informa asociación con afectación neurológica, renal y hematológicas, serositis y complemento bajo (V. Borba, Zandman-Goddard, & Shoenfeld, 2018).

2.4.4 Alteraciones Inmunológicas

- Inmunidad Innata:

La activación de la inmunidad innata juega un papel muy importante en la regulación de la inmunidad adaptativa, inflamación y reparación tisular en el LES (Palomo, Pereira, & Palma, 2009); mecanismo que es realizado a través de diversos componentes. “El complemento participa en el aclaramiento de células apoptóticas” (Alonso, 2017) en la circulación y tejido, capacidad que se encuentra disminuida en el

LES, por ende a mayor presencia de inmunógenos mayor será la producción de autoanticuerpos (Lloyd, Doaty, & Bevra, 2016) (Alonso, 2017).

Las células apoptóticas son reconocidas por macrófagos a través de receptores de superficie, entre los más importantes tenemos los de la familia tipo Toll que inducen a la producción de mediadores inflamatorios como el interferón tipo 1, citocinas inflamatorias (TNF, IL-1, IL-12), moléculas de adhesión endotelial, coestimulantes (CD80 - CD86) (Alonso, 2017). Otro componente relevantes en la eliminación de restos apoptóticos es el sistema de complemento, existiendo una fuerte asociación entre la deficiencia de C1q, C2 y C4 y el LES (Crow, 2018b).

Por lo tanto, en el LES existe una sobrerregulación de TLR en las células B autorreactivas, mayor generación de IFN tipo I por las células dendríticas plasmocitoides de lo que promueve la respuesta autoinmune (Baechler et al., 2003).

- Inmunidad Adaptativa:

El sistema inmune adaptativo no solo es relevante en la vigilancia frente a patógenos externos, también en el reconocimiento de autoantígenos por medio de los linfocitos maduros circulantes; es así que en el LES hay una serie de alteraciones en las señales de esta vía de autoinmunidad, en especial en la producción de autoanticuerpos sobre componente nucleares.

Los linfocitos T se consideran los inductores más eficientes de la diferenciación del linfocito B, sin embargo en el LES este mecanismo es diferente. Los linfocitos T de los paciente con lupus expresan el ligando CD 40 tras la activación lo que conlleva a una mayor cooperación para la activación y la diferenciación de los linfocito B; también producen menos IL-2, pérdida relativa de linfocito T reguladores (Treg) y un aumento de linfocitos Th 17 y de IL-17 que promueven a mayor inflamación (Crow, 2018b).

Las células B en el lupus sufren múltiples anomalías funcionales. La secreción alterada de citocinas de células B puede alterar vías importantes de células T y modificar la función de CD, así durante la actividad de la enfermedad hay una reducción de en el número de linfocitos B, junto con un aumento de CD27+, blastocitos

plasmáticos y células plasmáticas. También se han encontrado alteraciones en la función de las células reguladoras B (Bregs), aumento de la señalización del receptor de células B mediada por el receptor Fc-γ (FcR) (Palomo, Pereira, & Palma, 2009). Todas estas alteraciones contribuyen a la diferenciación hacia la producción de autoanticuerpos (Gupta & Kaplan, 2019) (Mok, 2003).

Los anticuerpos producidos son típicamente IgG de alta concentración y afinidad, pudiendo ser patógenos por varios mecanismos. Se convierten en parte de complejos inmunes que se depositan en los glomérulos, vasos sanguíneos, piel y otros órganos, lo que promueve la inflamación y el daño tisular activando el complemento y atrayendo FcR en neutrófilos y otras células inflamatorias. La perpetuación de la respuesta autoinmune crónica es dada por las células B al actuar como CPA internalizando antígenos solubles, presentándolos a las células T y creando un ciclo (Gupta & Kaplan, 2019).

2.4.5 Daño tisular

Las manifestaciones clínicas resultan ser un reflejo de la lesión tisular mediada por anticuerpos, los más comúnmente asociados con la enfermedad son el anti-AND, Anti-cromatina y anti-nucleosomas en la nefritis Lúpica, el anti N-metil-d receptores de aspartato asociado a manifestaciones neuropsiquiátricas, y el antifosfolípidos y b2-glicoproteínas 1 en eventos trombóticos (Ferretti & La Cava, 2016).

Uno de los mecanismo más estudiado es la nefritis Lúpica, en donde los autoanticuerpos patógenos de ADN de doble cadena se unen a nucleósidos para ingresar al torrente sanguíneo formando complejo anticuerpo-nucleosoma, posteriormente se asientan sobre la membrana basal glomerular activando el complemento, se da una “infiltración por linfocitos, reclutamiento del sistema inmunológico, liberación de citocinas e inflamación tisular destructiva” (Alonso, 2017), con lo que inicia la glomerulonefritis (Alonso, 2017) (Rahman & Isenberg, 2016).

2.5 Diagnóstico de LES

2.5.1 Criterios de Clasificación y Diagnóstico

El diagnóstico de LES se realiza mediante la integración de signos, síntomas, hallazgos al examen físico, pruebas complementarias de laboratorio, imagen y otras. No existen manifestaciones clínicas o analíticas patognomónicas por lo que muchas veces algunos síntomas se presentan en forma aisladas al inicio de la enfermedad convirtiéndose en un desafío diagnóstico para el médico. Los criterios de clasificación son un conjunto manifestaciones clínicas e inmunológicas, el cumplimiento “implica la presencia de la enfermedad” (Alonso, 2017).

En 1971, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó los criterios preliminares para la clasificación de LES, en el cual se tenía que cumplir cuatro criterios de una totalidad de catorce, en forma simultánea y en cualquier intervalo de tiempo (Cohen, 1972).

Ante la presencia de demasiados criterios para manifestaciones cutáneas y muy pocos para órganos vitales en 1982 se decidió realizar una revisión a los criterios anteriores. Esta clasificación incluyó 11 categorías, incorporando nuevos conocimiento inmunológicos como los títulos anormales de anticuerpos antinucleares realizados por inmunofluorescencia, y anticuerpos anti DNA nativo y/o anti Sm., se eliminaron el fenómeno de Raynaud y alopecia debido a la baja sensibilidad y especificidad, además el criterio de artritis tenía nueva descripción como artritis no erosiva implicando dos o más articulaciones (Tan et al., 1982) (C. Yu, Gershwin, & Chang, 2014).

En 1997 se realizó una segunda revisión, en donde se puso en evidencia la asociación de LES con anticuerpos antifosfolípidos y la eliminación de células LE (Smith & Shmerling, 1999) (Hochberg, 2001). El grupo SLICC, en el 2012 realizó actualizaciones de los criterios ACR 1982, mejorando la sensibilidad a 97% vs 83% de los anteriores, aunque con menor especificidad ((Michelle Petri et al., 2012), en el se cuenta con 17 criterios, once clínicos y seis inmunológicos, catalogado como LES con el cumplimiento cuadro criterios, al menos un criterios clínico y un inmunológico o una

biopsia renal compatible con nefritis Lúpica más ANA o anti-DNAs, ilustrado en la Tabla 1.

Tabla 1: Criterios de Clasificación de LES del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012

Criterios clínicos	Definición
Lupus cutáneo agudo	Lupus bulloso Variante de necrolisis epidérmica tóxica del LES Rash maculopapular Rash fotosensible O lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriasiformes no induradas y/o anulares policíclicas)
Lupus cutáneo crónico	Rash discoide clásico Lupus hipertrófico (verrucoso) Paniculitis Lúpica Lupus mucoso Lupus tumidus Overlap lupus discoide/liquen plano
Úlceras orales	Bucal, lengua o nasales (en ausencia de otras causas)
Alopecia no cicatricial	(en ausencia de otras causas)
Sinovitis	Dos o más articulaciones Tumefacción o derrame o dolor Rigidez matutina mayor 30 minutos
Serositis	Pleuritis (derrame pleural, roce pleural) Pericarditis (dolor pericárdico, derrame pericárdico, roce pericárdico, alteraciones EKG sugestivas de pericarditis)
Renal	Proteinuria de 500 mg/24 horas (por consiente proteínas/creatinina en orina o proteinuria 24 horas) O cilindros de hemátis
Neurológico	Crisis convulsivas Psicosis Mononeuritis Múltiple (ausencia de otra causa, como vasculitis) Mielitis Neuropatía periférica o craneal (ausencia de otra causa como vasculitis, infección o diabetes) Estado confusional (ausencia de otras causas)
Anemia hemolítica	
Leucopenia	<4000/mm ³ en menos de una ocasión
Linfopenia	<1000/mm ³ en menos de una ocasión
Trombocitopenia	<100000/mm ³ en al menos una ocasión
Criterios Inmunológicos	Definición
ANA	Por encima del rango de laboratorio
Anti-dsDNA	Por encima del rango de laboratorio (excepto ELISA: dos veces por encima del rango del laboratorio)
Anti-Sm	
Anticuerpos anti-fosfolípido (cualquiera de los siguiente)	Anticoagulante lúpico RPR falsamente positivo Anticardiolipina a título medio o alto (IgA, IgG o IgM) Anti-B ₂ glicoproteína I (IgA, IgG o IgM)
Complemento bajo	C3, C4, CH50
Test Coombs directo positivo	En ausencia de anemia hemolítica

Fuente: Michelle Petri et al., (2012) (Alonso, 2017)

Elaborado por: Mascote, M. (2018)

2.5.2 Manifestaciones Clínicas

El LES es una enfermedad con gran heterogeneidad, no podemos describir un patrón clínico definitivo, ya que su presentación inicial puede ser muy impredecible, de igual manera su progresión con periodos de remisión y exacerbación puede cursar con presentaciones generales como astenia, fiebre, artralgia hasta llegar a ser tan severa comprometiendo órganos como el riñón, corazón, cerebro entre otros.

Los síntomas constitucionales como fiebre, astenia, fatiga se presentan en un 80 al 100% de los pacientes (Ferri, 2018), seguido de las manifestaciones musculoesqueléticas, neuropsiquiátricas y cardiopulmonares en un 76%, 66% y 63% respectivamente, hasta un 57% de los pacientes lúpicos tienen anemia y 30% trombocitopenia. El 43% aproximadamente tienen compromiso vascular y un 31% renal, siendo menos frecuente las manifestaciones digestivas, oftalmológicas, auditivas (Crow, 2018a). A continuación se describe cada una de las manifestaciones clínicas.

2.5.2.1 Manifestaciones Mucocutáneas

Las manifestaciones mucocutáneas abarcan gran parte de la patologías dermatológicas, su reconocimiento precoz facilita el diagnóstico y orienta al pronóstico, se presentan hasta en un 25% de los pacientes como primer signo de la enfermedad (Palomo, Pereira, & Palma, 2009). Se pueden clasificar en lesiones específicas e inespecíficas, siendo las primeras parte esencial en los criterios diagnósticos del LES pudiendo cursar con o sin afectación sistémica; mientras la inespecíficas pueden ser reactivas a otras enfermedades sistémicas o inmunológicas (Duró, 2010).

Histopatológicamente, la dermatitis interfaz vacuolar es el sello distintivo del lupus cutáneo; además desde el punto de vista genético se han identificado varios polimorfismos MHC que se encuentran asociados a mecanismos atribuidos a la patogénesis del LES que incluyen las vías de regulación de la IL6, de la vitamina D y la exposición a la luz ultravioleta. Pero también se han estudiados polimorfismos que no pertenecen al MHC como la deficiencia del complemento C2 y C4, mutaciones del gen TREX1, variantes del gen ITGAM (Xiwei Zheng, Cong Bi, Marissa Brooks, 2015).

- *Manifestaciones Específicas*

Lupus eritematoso cutáneo agudo: Su presentación puede ser localizada o generalizada; el eritema malar o eritema en alas de mariposa es la lesión localizada más común que inicia en forma simétrica en la región central de la cara, con pequeñas máculas y pápulas eritematosas discretas que pueden confluir y respetan los pliegues nasales, a menudo se presenta luego de la exposición solar y no deja cicatriz. Mientras que la forma generalizada se ubica también en áreas expuestas al sol, es un eritema maculopapular extendido, simétrico, involucra manos incluida palmas, pies, mientras que los nudillos no se afectan (Kuhn & Landmann, 2014).

Lupus eritematoso cutáneo subagudo: es más común entre los caucásicos, se localizan en áreas fotoexpuestas, pero la cara y el cuero cabelludo rara vez están involucrados. Los pacientes comienzan como placas eritematosas o papulares simétricas y luego se vuelven anulares/policíclicos, otros se vuelven erosiones papuloescamosas o psoriasiformes, pocos desarrollan la forma mixta. Una clave en el diagnóstico es que las lesiones responden favorablemente a hipopigmentantes pero no dejan cicatriz (Grönhagen & Nyberg, 2014).

Lupus eritematoso cutáneo crónico: se expresa en 3 formas diferentes: discoide, profundo/paniculitis y chilblain. El discoide es el más común y puede ocurrir en forma localizada principalmente en cara, orejas y cuero cabelludo o ser diseminada. Las lesiones en forma de moneda son característica, comprendiendo un parche eritematoso con hiperqueratosis folicular con hiperestesia que posterior se expanden con inflamación e hiperpigmentación en la periferia dejando atrofia central con cicatrización, hipopigmentación o telangiectasia (Kuhn, Sticherling, & Bonsmann, 2007).

El Profundo se presenta con nódulos indurados o placas muy dolorosas, histológicamente muestra paniculitis lobular, los sitios de predilección son la región glútea, muslos y extremidades superiores. El Chilblain caracterizado por la presencia de placas purpúricas dolorosas en zonas superficiales acrales especialmente dedos de las manos, pies, talones, nariz y orejas, pueden volverse hiperqueratósico o ulcerarse, se exacerban en las épocas frías y húmedas del años (Kuhn et al., 2007).

Lupus eritematoso cutáneo intermitente: las lesiones en este subtipo son placas induradas similares a urticaria, color violáceo, lisas, induradas en áreas de piel expuestas al sol, excepto nudillos, axilas. Su característica principal es su aspecto hinchado con ausencia de afectación epidérmica clínicamente visible (Kuhn & Landmann, 2014).

- *Manifestaciones Inespecíficas*

Los tipos más comunes de estas lesiones son la vasculitis leucocitoclástica cutánea de pequeños vasos que ocurre en 11 – 70% de los pacientes con LES. La presentación más común es la púrpura palpable en miembros inferiores, su presencia puede predecir el desarrollo de nefritis Lúpica; menos comúnmente puede comprometer a vasos medianos expresándose clínicamente como mononeuritis múltiple, lesiones cutáneas ulceradas y vasculitis ulcerada. El 35% de los pacientes con LES tienen livedo reticularis, entre el 38 y 78% cursan con alopecia no cicatrizal (Walling & Sontheimer, 2009).

Las telangiectasia periungueal, fenómeno de Raynaud, hemorragias en astillas también forman parte de las manifestaciones inespecíficas, sin embargo, se presentan en otras conectivopatías como la dermatomiositis y esclerosis sistémica. La fotosensibilidad es considerada como criterios diagnóstico de LES, se observa hasta en un 63%. Otras lesiones menos comunes incluyen ampollas, nódulos reumatoides, calcinosis cutánea, tromboflebitis, eritromelalgia, eritema multiforme (Walling & Sontheimer, 2009).

2.5.2.2 *Manifestaciones Musculoesqueléticas*

La afectación musculoesquelética es uno de los hallazgos clínicos más frecuentes del LES, se caracteriza por el dolor y rigidez, no erosivas, con menos deformidades y derrames que la artritis reumatoide, simétrica que con mayor frecuencia involucra manos y pies. El 1 al 2% desarrollan artritis erosiva, las deformidades no se deben precisamente a una sinovitis destructiva, se cree que son consecuencia de la inflamación de bajo grado de la membrana sinovial y de la cápsula que da como resultado laxitud

ligamentosa y desequilibrio muscular (Weissman, Ersoy, Hsu, Braver, & Hunsaker, 2009). Esta afectación puede adoptar 3 patrones:

- Aguda, es rara con gran componente inflamatoria acompañada de mialgias, suele tomar el carácter de reumatismo palindrómico.
- Subaguda, con presencia de dolor y tumefacción sin características especiales.
- Crónica, que puede cursar sin deformidades ni alteraciones radiológicas o puede simular un reumatismo fibroso de Jacoud por la presencia de deformidad en forma de desviación cubital o contractura (Duró, 2010).

Dentro de la afectación muscular es muy variada desde dolor muscular generalizado en el 40 a 80% de los pacientes hasta miositis inflamatoria franca en 5 a 11% de los casos (Roca, y otros, 2002). Se menciona muy poco de la tendinitis lúpica, contracturas tendinosas, los nódulos subcutáneos en especial en los tendones flexores de la mano. La calcificación de los tejido blandos rara vez se observa en el LES (Zoma, 2010) (Alonso, 2017).

La necrosis avascular del hueso se describe hasta en el 30% de los paciente, afecta principalmente a las caderas, las rodillas y los hombros, solo el 5% al 10 % con esta afectación se vuelven sintomático; la resonancia magnética es útil para su diagnóstico temprano; está asociada a la administración de corticoides en altas dosis >30 mg/día, deficiencia de vitamina D, hipertensión y enfermedad renal (Aranow, Diamond, & Mackay, 2018) (Aranow et al., 2018).

2.5.2.3 Manifestaciones Renales

La afectación renal en LES, conocida como nefritis Lúpica se produce en un 50% de los pacientes, 90% presenta lesiones histológicas sugerentes por biopsia renal y el 10% desarrollarán enfermedad renal crónica en etapa dialítica, por lo que la nefritis lúpica es considerada un factor de riesgo importante de morbilidad y mortalidad (Almaani, Meara, & Rovin, 2017).

Su patogénesis es muy compleja e implica varios mecanismos patogénicos extrarenales entre los que destacan la actividad de la inmunidad a través de los

receptores de tipo Toll TLR7 y TLR9 específicos de ácido nucleico en células dendríticas y células B, lo que desencadena a la inmunidad antiviral relacionada con la señalización de interferón alfa (Roca, y otros, 2002); a nivel intrarenal los autoanticuerpos lúpicos se unen a varios autoantígenos y desencadenan lesiones e inflamación, en el mesangio, membrana basal glomerular, inflamación vascular y tubulointersticial (Lorenz, Desai, & Anders, 2014) (Lech & Anders, 2013).

Clínicamente se puede manifestar por proteinuria, sedimento urinario activo con microhematuria, hematíes dismórficos y cilindros hemático e hipertensión, además puede causar daño grave con desarrollo de síndrome nefrótico y disminución del filtrado glomerular. La afectación no es solo a nivel glomerular, también puede haber alteraciones microangiopáticas trombóticas, nefropatía diabética, nefritis intersticial aguda o crónica secundarias a síndrome antifosfolípido, inducido por exteriores y por administración de AINES respectivamente (Rivera, Anaya, & Vozmediano, 2016).

Se sugiere que todos los paciente LES deben de tener una evaluación renal en el diagnóstico inicial y por lo menos una vez al año a partir de entonces (Almaani et al., 2017). Se debe realizar biopsia renal si la proteinuria es mayor a 500 mg/dl en orina de 24 horas o cociente proteínas/creatinina en muestra matutina $>0,5$ o cociente $> 0,5$ calculado en orina de 24 horas o sedimento activo como la microhematuria, leucocituria o cilindruria (Alonso, 2017); otra indicación es la presencia de cualquier nivel de proteinuria o hematuria con función renal alterada que no se puede atribuir a otra causa (Ruiz-Irastorza et al., 2012).

En el 2003 la *Internacional Society of Nephology and Renal Pathology Society* (ISN/RPS) clasifica a la nefritis Lúpica en 6 clases desde el punto de vista clinicopatológico, además permite evaluarla por actividad y cronicidad, evidenciar cambios tubulares y vasculares que orientan con precisión al tratamiento y determina el pronóstico. En la tabla 2 se describe la clasificación (Weening et al., 2004).

Tabla 2: Clasificación de la Nefritis Lúpica ISN/RPS

Clase	Descripción
Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima
Clase II	Nefritis lúpica proliferativa mesangial
Clase III	Nefritis lúpica focal
Clase IV	Nefritis lúpica difusa segmental (IV-S) o global (IV-G)
Clase V	Nefritis lúpica membranosa
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosante avanzada

Fuente: Weening et al., (2014)

Elaborado por: Mascote, M. (2018)

2.5.2.4 Manifestaciones Neuropsiquiátricas

La afectación del sistema nervioso en el LES puede manifestarse con características neurológicas y psiquiátricas. Se cataloga como eventos neuropsiquiátricos atribuidos a LES (NPSLE) a las manifestaciones primarias de la enfermedad, mientras que otras complicaciones, concurrencias o secundarias a tratamiento se las considera no propias del LES. Se prevalencia varía desde el 21% hasta el 95% (Hanly, 2014). Las manifestaciones más prevalentes son: alteraciones cognitivas, cefalea, trastornos del ánimo, convulsiones, polineuropatía, ansiedad y psicosis (Aguilera-Pickens & Abud-Mendoza, 2013) (Unterman et al., 2011).

Se reconoce 2 vías patogénicas principales: la isquémica-trombótica-vascular y la inflamatoria-neurotóxica; varios autoanticuerpos han sido implicados como aquellos dirigidos a los fosfolípidos, péptidos P ribosómicos, receptor del glutamato, células endoteliales. Su diagnóstico se apoya en una valoración multidisciplinario, por descarte de otras causas orgánicas, anticuerpos y neuro imagen esencialmente (Govoni et al., 2016) (Ho et al., 2016).

La ACR en 1999, definió 19 síndromes neuropsiquiátricos como se observa en la tabla 3, los cuales se pueden agrupar en centrales y periféricos, difusas y focales. Las alteraciones focales suelen ser secundaria a eventos vasculares asociados a SAF de carácter agudo, refractaria a tratamiento; mientras que las difusas son imprecisas de carácter insidioso, corta duración y reversible a tratamiento (Liang et al., 1999). Tabla 3.

Tabla 3: Síndromes Neuropsiquiátricos ARC 1999

Sistema Nervioso Central	Sistema Nervioso Periférico
Meningitis Aséptica	Polirradiculoneuropatía desmielinizante
Enfermedad cerebrovascular	inflamatoria aguda (Síndrome de Guillain-Barré)
Síndrome desmielinizante	Trastorno autonómico
Cefalea (incluye migraña e hipertensión intracraneal benigna)	Mononeuropatía, única/múltiple
Trastorno del movimiento (corea)	Miastenia gravis
Mielopatías	Neuropatía, craneal
Trastornos convulsivos	Plexopatía
Desorden de ansiedad	Polineuropatía
Estado confusional agudo	
Disfunción cognitiva	
Desorden de ánimo	
Psicosis	

Fuente: Liang et al., (1999) (Alonso, 2017)

Realizado por: Mascote M. (2018)

La enfermedad cerebrovascular es muy variable desde ataque isquémico transitorio hasta desencadenar mielopatías, trastornos de movimiento y convulsiones. Estas se encuentran muy asociada con alta actividad de la enfermedad, positividad persistente de niveles altos de anticuerpos antifosfolípidos, altas dosis acumuladas de corticoides, hipertensión sistémica y enfermedades valvulares. Las convulsiones son generalmente de tipo primaria generalizada, pero también pueden ser parciales; un factor predisponente es la atrofia cerebral que desarrollan con pacientes con LES (Jeltsch-David & Muller, 2014).

Otras alteraciones a nivel sistema nervioso menos frecuentes pero sin menor relevancia son las mielopatías que pueden presentar carácter inflamatoria o evolución rápida como mielitis transversa; la meningitis aséptica que suele comportarse como pródromo a fenómenos neurológicos más graves como accidentes isquémicos o mielitis transversa. También puede aparecer trastornos de movimiento como corea y síndromes desmielinizantes que asemejan a la esclerosis múltiple (Jeltsch-David & Muller, 2014).

La cefalea puede ser de tipo tensional o migrañosa, severo, persistente que no responde a la analgesia narcótica, por lo que es preciso su diagnóstico diferencial con

otras causas como infecciosas, meningismo, trombosis, enfermedades vasculares antes de catalogarse como cefalea lúpica (Govoni et al., 2016).

El LES cursa con gran variedad de trastornos psiquiátricos que incluye depresión, psicosis y ansiedad principalmente, que requiere una buena evaluación clínica y psiquiátrica para excluir otros disturbios psicológicos; dentro de las causas orgánicas de psicosis en mujeres jóvenes debe ser considerada el LES, presentándose como manifestación inicial aislada que muchas veces suele retrasar el diagnóstico (Chandra, Issac, & Ayyappan, 2015).

La alteración de la función cognitiva se considera subclínica en el 11 a 54% de los pacientes con LES, las principales deficiencias incluyen ralentización de la velocidad de procesamiento de la información, memoria de trabajo reducida, disfunción ejecutiva (Hanly, Omisade, & Fisk, 2012).

2.5.2.5 Manifestaciones Hematológicas

Los pacientes con LES tienen diversas manifestaciones hematológicas, que pueden deberse a la misma enfermedad, es decir mediada por autoanticuerpos circulantes que causarán el aumento de la destrucción periférica de células sanguíneas, pero también puede ser debido a otra enfermedad concomitante e incluso iatrogénica (Alonso, 2017). Afecta a las tres líneas celulares, siendo las más frecuentes anemia, leucopenia, trombocitopenia; además se evidencia trastornos de la hemostasia manifestándose en el síndrome antifosfolípido, compromiso del sistema linfático como esplenomegalia y linfadenopatías (Velo-García, Castro, & Isenberg, 2016).

La anemia se define como una hemoglobina menor a 12 g/dl en mujeres y 13.5 g/dl en hombres y afecta hasta al 50% de los pacientes con LES (Velo-García et al., 2016). La anemia de enfermedad crónica se ve con más frecuencia, su patogenia es multifactorial: aumento de la producción de hepcidina a nivel hepático y supresión de la proliferación y diferenciación en los precursores eritroides por citoquinas inflamatorias (Palomo, Pereira, & Palma, 2009). Además los pacientes con nefropatía Lúpica cursan disminución en la producción de eritropoyetina y en menor proporción se evidencia anemia por deficiencia de hierro (Levine & Erkan, 2011).

La anemia hemolítica autoinmune es una complicación de la fase temprana de la enfermedad en dos tercios de los pacientes con LES, sin embargo puede ocurrir en cualquier momento de la enfermedad, su prevalencia es de 7.5% y suele estar acompañada con púrpura autoinmune, nefropatía y neuropatía (Michel & Jäger, 2018).

La leucopenia se encuentra presente entre el 20 al 60% de los pacientes lúpicos, es debido a una disminución de los neutrófilos y/o linfocitos, se encuentran en relación con el daño renal y la positividad de anticuerpos Sm (García Tello et al., 2002). La linfopenia: Se estima que el 20 – 80% de los enfermos tienen linfocitos menor a 4000 mm³. Se encuentra relacionado con la actividad de la enfermedad, así a mayor grado de linfopenia mayor será la actividad, su patogenia se debe a la presencia de anticuerpos anti linfocíticos de clase IgM y la acción de la IL 10 (García Tello et al., 2002).

En cuanto a la trombocitopenia, se traduce en la presencia de plaquetas menor a 100000 mm³, cuya prevalencia varía del 7 al 30%, puede ser de inicio agudo y grave, se encuentra relacionada con mayor actividad de la enfermedad. Se ha evidenciado la presencia de anticuerpos contra la trombopoyetina, receptores de la trombopoyetina c-Mpl y CD40L, y en menor medida los autoanticuerpos antifosfolípidos. Otras formas de presentación son: la trombocitopenia autoinmune que puede aparecer hasta 10 años antes de que el LES se vuelva clínicamente evidente; la púrpura trombocitopénica trombótica es rara pero potencialmente mortal; y la trombocitopenia secundaria al uso de azatioprina, y más raro por la hidroxicloroquina (Bashal, 2013).

Otras manifestaciones menos frecuentes son la pancitopenia, aplasia medular, mielofibrosis (Fayyaz et al., 2015). Una presentación muy atípica es la presencia de linfadenopatías generalizadas que junto con citopenia, síntomas B suele confundirse con otros trastornos linfoproliferativos e infecciosos (Tamaki et al., 2017). La esplenomegalia ocurre en 10 – 46% y en especial durante la actividad de la enfermedad; debe de considerarse que los pacientes lúpicos que cursan con linfadenopatías y esplenomegalia tienen mayor riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin (Cao et al., 2015).

2.5.2.6 Manifestaciones Pulmonares y pleurales

En algún momento durante el curso de la enfermedad se muestran varios signos de afectación pulmonar que pueden abarcar todos los componentes del sistema respiratorio, comprometiendo más frecuentemente la vasculatura pulmonar, la pleura, diafragma y parénquima pulmonar (Allen et al., 2012). Es más común en hombres. La pleuritis, tos, disnea nos pueden orientar durante el diagnóstico (Torre & Harari, 2011).

El apoyo radiológico es muy necesario, Alamoudi y Attar (2015) observó en un estudio retrospectivo que el 33% de los pacientes tuvieron afectación pulmonar y 85% mostraron alteraciones en la tomografía con hallazgos como el derrame pleural, consolidación y atelectasia, más evidente durante los primeros cinco años después del diagnóstico de LES; además “los niveles bajos de complemento, niveles elevados de anti-ADNds y de la actividad de la enfermedad” (Alonso, 2017) se asociaron con estas anomalías tomográficas.

A nivel vascular la hipertensión pulmonar se presenta entre 0,5% al 17.5% de los pacientes con LES. La tromboembolia pulmonar aguda o crónica, el aumento de la resistencia vascular pulmonar, la vasculitis o la enfermedad pulmonar venooclusiva contribuyen en su patogenia, la presencia de anticuerpos anticardiolipinas, RNP y fenómeno de Raynaud son predictores de esta afectación. La Hemorragia alveolar difusa es rara, pero con alta mortalidad por su progresión aguda, casi la mitad de los pacientes presentan hemoptisis y muestran patrón de vidrio esmerilado en TAC (Goldberg & Dellaripa, 2012).

La afectación pleural más observada es la pleuritis, puede ser unilateral o bilateral, cuando es en gran cantidad es preciso descartar insuficiencia renal y cardíaca, la presencia de títulos de ANA 1/160 justifica su origen secundario a LES. A nivel parenquimatoso la neumonitis lúpica aguda ocurre en 1.4-4%, su mortalidad es mayor al 50%; la enfermedad pulmonar intersticial, la neumonía intersticial idiopática ocurre en 3-8% (Vincze, Odler, & Müller, 2016).

Las infecciones pulmonares están asociadas a un deterioro significativo en la inmunidad adaptativa e innata por la propia enfermedad así como tratamiento

inmunosupresor, evidenciándose infecciones por *Streptococo pneumoniae*, *Pneumocystis Jiroveci*, *Mycoplasma Pneumoniae* y otros gérmenes atípicos (González León, Castillo Palma, Garca Hernández, & Sánchez Román, 2010). Otras manifestaciones poco vistas son la afectación musculatura pulmonar son el síndrome de retracción pulmonar, miopatía inflamatoria y toxicidad por drogas (Torre & Harari, 2011).

2.5.2.7 Manifestaciones Cardiacas

La enfermedad cardiaca puede ocurrir en los paciente ya diagnosticados con LES o como manifestación inicial, el pericardio es la estructura más afectada, pero también puede comprometerse el miocardio, válvulas cardiacas, sistema de conducción y la afectación coronaria (Gómez-León Mandujano & Amezcua-Guerra, 2008). A continuación se describe cada una de ella.

En la afectación pericárdica, la pericarditis se encuentra presente entre el 40 y 80% de los pacientes y es clínicamente evidente en 25% de los pacientes como presentación aguda o crónica, se asocia a depósito granular de complejos inmunes y C3 e histopatológicamente el hallazgo específico es la presencia de cuerpos hematoxilínicos. El taponamiento cardiaco y la pericarditis constrictiva son complicaciones muy infrecuentes (Zapata-Cárdenas, Pinto Peñaranda, Saldarriaga Giraldo, Velásquez Franco, & Márquez Hernández, 2013).

La afectación miocárdica puede ser causada directamente por el LES, sin embargo puede coexistir con la enfermedad arterial coronaria e hipertensión arterial comúnmente; también se ha descrito daño miocárdico secundario a hidroxiclороquina, enfermedad de pequeños vasos y trombosis de microcirculación. La miocarditis es muy rara, su presentación puede ser subclínica en la mayoría de los casos, la hipocinesia global en el estudio ecocardiográfico y el aumento tardío del gadolinio reflejan afectación lúpica (Miner & Kim, 2014).

En cuanto a la afectación valvular, su presentación clínica es pobre o silente; los hallazgos ecocardiográficos son variados, la regurgitación mitral y tricuspídea son las valvulopatías más afectadas, también se han reportado engrosamientos valvulares, con o

sin disfunción ventricular (Mohammed, Alghamdi, ALjahlan, & AL-Homood, 2017). La presencia de anticoagulante lúpico y SAF se encuentra relacionado con la enfermedad valvular (Jouhikainen, Pohjola-Sintonen, & Stephansson, 1994).

La afectación del sistema de conducción es clínicamente evidente en sólo el 10% de los pacientes pero hasta un 60% tienen alteraciones en el EKG, entre las que resaltan la taquicardia sinusal, bloqueos auriculo ventriculares de cualquier grado, fibrilación auricular, prolongación del intervalo QT (Zapata-Cárdenas et al., 2013). Se ha reportado la asociación de anticuerpos anti Ro/SSA y las anomalías de conducción y bloqueo cardiaco completo congénito (H. C. Lee, Huang, Wang, & Shen, 2011).

Aparte de los factores mecánicos y estructurales que pueden tener estos pacientes, existe también como factores de riesgos arritmogénicos como la presencia de anticuerpos antineuronales específicos que conducen a la disautonomía, sin embargo la ausencia de expresión clínica se debe al inicio temprano de corticoesteroides y terapia inmunosupresora (Malpas & Maling, 1990).

La enfermedad cardiovascular a nivel mundial es una causa muy importante de mortalidad y morbilidad y en el LES no es una excepción, teniendo 50 veces más riesgo de infarto de miocardio en pacientes jóvenes entre 25 y 44 años con esta enfermedad en comparación a la población general de la misma edad (Nikpour, Gladman, & Urowitz, 2013) (Alonso, 2017).

Existen varios factores de riesgo entre los cuales destaca el tabaquismo, dosis altas de corticoesteroides acumulado y la actividad de la enfermedad, los cuales contribuyen al desarrollo de calcificación de arteria coronaria; mientras que en los paciente con mayor edad la hipertensión arterial sistólica, la hipercolesterolemia durante los 3 primeros años de LES y el tratamiento prolongado con prednisona se asocia a placas ateromatosas en carótica (Nikpour et al., 2013).

2.5.2.8 Manifestaciones Vasculares

La vasculitis implica la inflamación de cualquier tamaño de vaso y se encuentra presente entre el 11 y 36% en los paciente con LES. Los de pequeños tamaño que

comprometen principalmente la piel son las vasculitis más frecuentes, mientras en menor medida afecta a medianos y grandes vasos con afectación visceral resultando ser potencialmente mortal tales como la vasculitis mesentérica, pancreática, hemorragia pulmonar, mononeuritis múltiple y vasculitis cerebral (Barile-Fabris, Hernández-Cabrera, & Barragan-Garfias, 2014).

Las lesiones vasculíticas cutáneas son muy variadas, generalmente son de tipo leucocitoclástica, afecta a todas las capas de la dermis y puede acompañarse de trombosis e infartos cutáneos; se presentan como púrpura palpables, petequias, livedo reticularis, placas eritematosas, hemorragia en astillas y ulceraciones superficiales (Barile-Fabris et al., 2014). Gheita et al., (2017) observó que la hipocomplementenemia franca, manifestaciones musculoesquelética y síndrome de Sjogren se encuentra relacionados con el desarrollo de vasculitis cutánea.

2.5.2.9 Manifestaciones Digestivas

Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal son muy inespecíficos, por lo general se requiere descartar otras causas infecciosas o efectos secundarios de medicamentos antes de relacionarlos al LES. La enteritis lúpica hace referencia a la inflamación o vasculitis del intestino delgado, pero requiere de apoyo imagenológico y de biopsia para un diagnóstico preciso, se presenta hasta en el 5% de los pacientes con LES, el dolor abdominal agudo es muy infrecuente, sin embargo se debe tener en cuenta que este puede sugerir peritonitis aséptica, vasculitis mesentérica o pancreática principalmente (Palomo, Pereira, & Palma, 2009) (Brewer & Kamen, 2018).

La pseudoobstrucción intestinal y la enteropatía perdedora de proteínas son manifestaciones menos frecuentes, en esta última hay que tomar en cuenta la hipoalbuminemia inexplicable y la positividad de anti-SSA en su sospecha diagnóstica (Palomo, Pereira, & Palma, 2009) (Li et al., 2017). La pancreatitis aguda ocurre en el 0,8% de los pacientes con LES, dolor abdominal que se presenta suele estar asociado a historia de trombosis y vasculitis cutánea. La peritonitis por LES es rara y suele simular abdomen agudo quirúrgico, sin embargo el líquido ascítico es estéril y muestra nivel

bajo de complemento, ANA positivo y niveles elevados de anti-DNAs (Ebert & Hagspiel, 2011).

Los paciente con LES tienen un 25 – 50% de posibilidades de tener pruebas hepáticas alteradas a lo largo de su enfermedad, sus causas son multifactorial, como los medicamentos hepatotóxicos, infecciones virales, esteatosis hepáticas, arteritis hepáticas y la hiperplasia nodular regenerativas. La hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y colecistitis autoinmune pueden estar asociados al LES (Roca, y otros, 2002) (Efe et al., 2011).

2.5.2.10 Manifestaciones Oculares

El compromiso ocular es muy común en las enfermedades autoinmunes. La queratoconjuntivitis sicca o también llamada ojo seco se encuentra presente hasta en un tercio de los pacientes. Las cicatrices corneales, ulceraciones y queratitis filamentosa contribuyen a la disminución de la agudeza visual (Roca, y otros, 2002) (Preble, Silpa-Archa, & Foster, 2015).

La inflamación persistente de la retina puede representar otras vasculitis a distancia en especial a nivel del sistema nervioso central (Silpa-Archa, Lee, & Stephen Foster, 2016). Así, Monov et al., (2017) presentó un informe de caso en donde se evidencia como única e inicial manifestación de LES a la vasculitis retiniana necrosante aguda, resaltando el deterioro gradual y rápido de la visión secundario a cambios de la permeabilidad y oclusión de los vasos, hemorragias, manchas de algodón, a pesar que estas últimas no son patognomónicas de LES pero ayuda en su sospecha diagnóstica.

2.5.2.11 Síndrome Antifosfolípido

Es un proceso patológico complejo cuya principal característica clínica es la trombosis o complicaciones en el embarazo y la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos. Puede ser primario o aislado, o secundaria asociada a procesos inmunológicos como el LES, enfermedades reumáticas, fármacos, infecciones, neoplasias y otros. Del 10 al 40% de los pacientes con LES tiene positividad para anticuerpos antifosfolipídicos (Erkan, Salmon, & Lockshin, 2018). En 1999 fueron

establecido los criterios de Sapporo (tabla 4), catalogándose como SAF definitivo a la presencia de un criterio clínico y un criterio analítico (Miyakis et al., 2006) (Alonso, 2017).

Tabla 4: Criterios de Sapporo para SAF

Criterios Clínicos:	Criterios Analíticos:
1) 1 o más episodios clínicos de trombosis vascular, ya sea arterial, venosa o de pequeños vasos	1) Presencia de anticoagulante lúpico
2) Morbilidad en el embarazo que incluye muerte inexplicable de feto en la semana 10 o más, parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación, tres o más abortos consecutivos inexplicables antes de las 10 semanas (Alonso, 2017).	2) Títulos medios o altos de anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM, 3) Presencia de B2 – glucoproteína 1 IgG o IgM, por 2 ocasiones
	Los 3 criterios anteriores verificados por 2 o más ocasiones con un intervalo de 12 semanas (Palomo, Pereira, & Palma, 2009).

Fuente: Miyakis et al., (2006)

Realizado por: Mascote, M. (2018)

Hay que tomar en cuenta que los pacientes con LES asociados a SAF, las manifestaciones clínicas van desde la presencia anticuerpos antifosfolipídicos positivos totalmente asintomáticas hasta la presencia de manifestaciones no específicas como el lívido reticularis o trombocitopenia, hipertensión pulmonar secundaria a trombosis de vasos pequeños, síntomas neuropsiquiátricos sin desarrollar el síndrome definitivo (Ílgen et al., 2018).

2.5.3 Manifestaciones Inmunológicas

Como ya se mencionó anteriormente el LES es una enfermedad autoinmune que lleva a la producción de autoanticuerpos dirigidos principalmente contra antígenos intracelulares del núcleo celular, histonas y antígenos nucleares extraíbles, sin embargo no todos son específicos para esta enfermedad; su importancia radica en que su positividad orienta tanto al diagnóstico y actividad de la enfermedad.

2.5.3.1 Anticuerpos antinucleares ANA

Son autoanticuerpos circulantes contra antígenos nucleares. En la actualidad la prueba estándar de oro es la inmunofluorescencia sobre tejido o líneas celulares inmortalizadas, empleando las células HEp2 (human epitelial cell tumor line) en la que se debe de observar el patrón y la dilución (Pérez et al., 2018). Su positividad no

necesariamente representa enfermedad, hasta un 13% de la población sana puede tener ANA positivo en valor de 1:80; también se debe tomar en cuenta que otras enfermedades autoinmunes, reumatológicas, infecciones crónicas enfermedades linfoproliferativas, medicamentos, adultos mayores pueden cursar con ANA positivo (Paz, Muñoz, Yuste, & Melero, 2017).

ANA tiene una sensibilidad del 98 -100% para el LES, pero bajo especificidad entre el 10 – 40%. Existen varios tipos de ANA, que se definen por el antígeno nuclear contra el que van dirigidos, siendo más específicos para el LES los siguientes: anticuerpos anti-DNAs con una especificidad 95% y sensibilidad 30%, anticuerpos frente histonas presentes hasta en el 80% del lupus inducido por fármacos, anticuerpos frente antígenos nucleares extraíbles (ENA) como el anticuerpos anti Smith, Anti Ro/SSA y La/SSB presentes del 15 - 30%, 35 - 60% y 20 - 60% respectivamente (Ralston, Penman, Strachan & Hobson, 2018).

2.5.3.2 Anti DNA doble cadena

Los anticuerpos anti DNAs forma parte de los criterios inmunológicos de SLICC, son preferiblemente detectados mediante radioinmunoensayo Farr, sus mediciones se convierte en predictores de la actividad de la enfermedad y nefritis lúpica debido que estos anticuerpos reaccionan en forma cruzada con antígenos glomerulares principalmente los anticuerpos anti C1q (Reeves, Li, & Zhuang, 2015) (Franchin et al., 2013) (Alonso, 2017). Los anticuerpos suelen ser negativos al inicio de la enfermedad, sin embargo, ante alta sospecha diagnóstica de LES las manifestaciones clínica es mandatorio; también suelen ser negativos después de tratamientos o cuando la enfermedad se encuentra en remisión (Egner, 2000).

2.5.3.3 Anticuerpos frente histona

Este tipo de anticuerpos están dirigidos a los componentes proteicos de los nucleosoma, su detección total o subfraccionada se realiza mediante técnica ELISA, pueden estar persistentemente positivos en la enfermedad activa junto con el anti DNAmc, pero no son muy específicos ya que la fracción IgM a menudo se encuentra relacionado con LES inducido por fármacos, sin embargo no permite distinguir del

idiopático. Pueden también estar presentes en otras enfermedades reumáticas como esclerosis múltiple y la miosis, procesos infecciosos como VEB (Peng & Craft, 2018) (Egner, 2000).

2.5.3.4 Anticuerpos frente antígenos nucleares extraíbles

Anticuerpos anti Smith: los antígeno de Sm son un grupo de proteínas donde la B1/B y la D toman gran importancia en el LES, los anticuerpos dirigidos a ellas son altamente específicos; su detección se realiza mediante inmunodifusión o ELISA. Existe relación entre el anti-Sm con la duración de la enfermedad, generalmente persisten durante todo el curso de la enfermedad (Palomo, Pereira, & Palma, 2009) (Y. Emad et al., 2018). No parece ver relación con la actividad de la enfermedad, pero si tienen mayor riesgo de mortalidad, serositis, nefritis, manifestaciones neuropsiquiátricas, leucopenia, neuropatía periférica e hipertensión pulmonar (Lloyd et al., 2016) (Alonso, 2017).

Anti Ro/SSA y Anti La/SSB: participan en la transcripción del ARN polimerasa III, no son específicos del LES ya que también se encuentran presentes en el Síndrome de Sjogren. Existen 2 formas de anti Ro: Ro 52 y Ro 60, estando asociado a LES el último; mientras anti La rara vez se detecta sin anti Ro. Se ha visto asociación de nefritis, vasculitis, linfadenopatía, fotosensibilidad, leucopenia y LES neonatal con anti Ro; en comparación con el anti La que se relaciona con LES de inicio tardío (Peng & Craft, 2018) (Mühlen & Nakamura, 2011).

2.5.3.5 Sistema de Complemento

El sistema de complemento es una gran familia de betaglobulinas sintetizadas en su gran mayoría en el hepatocito, cumpliendo un rol importante en la inflamación. El descenso de C3 y C4 sólo indica enfermedad por depósito de inmunocomplejo, sin embargo forma parte de los criterios diagnóstico de SLICC y actividad de la enfermedad existiendo clara relación entre la hipocomplementemia con la nefritis lúpica y manifestaciones hematológicas (Duró, 2010).

2.6 LES y expresión con la edad

El LES puede iniciarse en cualquier edad, con predominio entre la segunda y cuarta década de la vida en el sexo femenino, sin embargo también puede iniciarse en la niñez y en edades avanzadas en donde el cociente mujer:hombre es más cercano a 2:1; su importancia radica en que la edad de inicio influye en las características clínicas y serológicas de la enfermedad (Crow, 2018a) (Alonso, 2017).

El lupus cuya presentación inicial es en edades superiores a las habituales se ha definido como “lupus de inicio tardío” que ocurre en 3% al 18% (Alonso, 2017). No se ha logrado definir con precisión la edad, se han utilizado varias cortes variables de edad desde los 50 a 60 años (Aljohani, Gladman, Su, & Urowitz, 2017) (Peñaranda-Parada et al., 2015) (Men, Chen, Zhang, & Wei, 2017). También se ha establecido como corte de edad, mayores de 65 años teniendo en cuenta la mayor edad media de la población general en la actualidad (Bosch, Formiga, & López-Soto, 2012) (Alonso, 2017). La edad más frecuente utilizada para definir al lupus de inicio tardío es de 50 años.

Está claro que durante el envejecimiento las funciones inmunológicas sufren un deterioro progresivo, asociándose contradictoriamente con un incremento de autoanticuerpos a nivel sérico no órganos específicos como los anticuerpos antifosfolípidos, el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares con una frecuencia de 28, 22 y 14 % respectivamente, sin necesidad de llegar a tener la enfermedad (Bosch et al., 2012).

Varios estudios han evidencia que la respuesta inmune celular desregulada aporta al desarrollo de LES, como lo observado por Men et al., (2017) en donde la relación CD4/CD8 es más baja en los pacientes con LES mayores de 60 años, además de recalcar la posibilidad de que el ANA con título de 1:160 puede estar presente en personas adultas mayores sanas (Bosch et al., 2012).

Otras anomalías inmunológicas de gran importancias son: incremento de la respuesta policlonal contra mitógenos, disminución de la respuesta antígeno específica, incremento de la expresión CD95, desórdenes de la apoptosis de los polimorfonucleares, incremento de las concentraciones séricas de IgG, IgM e IgA,

disminución de citosinas Th1 y aumento de citosinas Th2, entre otras (Bosch et al., 2012).

Los estrógenos juegan un papel muy importante en el desarrollo de LES en mujeres de edad fértil. La menopausia y por ende la disminución de síntesis de estrógeno explicaría la menor incidencia de mujeres con LES de inicio tardío y un aumento en varones, el curso de la enfermedad es más benigno y se evidencia una disminución franca de brotes en mujeres postmenopáusicas (Boddaert et al., 2004).

Es posible que la edad de inicio influya en la expresión atípica clínica y analítica de la enfermedad, por lo que la sintomatología puede ser difícil de interpretar ya que puede ser expresión de otras enfermedades. En varios estudios se han visto claras diferencias con menos manifestaciones cutáneas, menor anti DNA positivo e hipocomplementemia (Paredes, Torres, y Motiel-Jorolín, 2012). Boddaert et al., (2004) observaron de igual manera menor frecuencia de erupción malar, artritis y nefropatía, además de mayor afectación pulmonar y serositis; que coincide con lo observado por Medlin, Hansen, McCoy, & Bartels, (2018) en donde la enfermedad pulmonar intersticial fue 3 veces más común.

En Colombia se analizó a este grupo de pacientes observándose mayor frecuencia de pleuresía, pericarditis, los síntomas secos, linfopenia y títulos altos de factor reumatoide (Alonso, 2017); con menor frecuencia de síntomas neurológicos, fenómeno de Raynaud y alopecia (Peñaranda-Parada et al., 2015). Mientras que en el estudio LUCIE en Europa la edad media de diagnóstico en ancianos fue de 59.2 años, las afectaciones cardiovascular y pulmonar fueron más afectadas en comparación con los pacientes con LES jóvenes y adultos (Cervera et al., 2014).

2.7 Actividad de la Enfermedad

La actividad de la enfermedad es en sí una valoración cuantitativa del LES que refleja la historia natural, evolución de la enfermedad, recaídas, brotes y evaluación del tratamiento; por lo que permite a largo plazo apreciar el nivel de daño y mortalidad. La actividad del LES se expresa por las nuevas manifestaciones o empeoramiento de la sintomatología ya conocida, junto con alteraciones inmunológicas en especial elevación

de anticuerpos anti-DNA y descensos del complemento (Castrejón, Rúa-Figueroa, Rosario, & Carmona, 2014).

También es necesario tener en claro la definición de brote, así Ruperto et al., (2011) establecieron al brote como un aumento medible en la actividad de la enfermedad en uno o más sistemas de órganos que involucran nuevos o peores signos y síntomas clínicos/ o mediciones de laboratorio (Alonso, 2017). Debe ser considerado clínicamente significativo por el evaluador y al menos se debe considerar un cambio o aumento en el tratamiento.

Debido a la compleja afectación multisistémica que produce el LES, evaluar la actividad se comporta como un desafío ya que no existe una escala o índice como gold estándar o variable única. Así se han desarrollado una serie estudios de observación longitudinales y ensayos terapéuticos, con poblaciones variadas entre los principales tenemos (Romero-Díaz, Isenberg, & Ramsey-Goldman, 2011):

- British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)
- Systemic Lupus Activity Measure (SLAM).
- European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM).
- Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ)
- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)
- UCSF6JHU Lupus Activity Index (LAI)

Tabla 5: Criterios de Actividad de la enfermedad SLEDAI-2K

Puntuación	Descriptor	Definición
8	Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir infecciones, metabólicas y fármacos.
8	Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir lesión renal y fármacos
8	Síndrome Orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más al menos dos de las 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 HTA, infección o fármacos
8	Alteraciones 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 arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos peirungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4	Miositis	Debilidad próxima/dolor asociado a elevación de CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobado 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	> 5g/ 24 h. de reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0,5 g/24h.
4	Piura	> 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	Úlceras 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	Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1	Fiebre	> 38°C. excluir infección.
1	Trombocitopenia	< 100000 plaquetas/mm ³
1	Leucopenia	< 30000 células/mm ² . Excluir fármacos.

Fuente: (Gladman, 1992) (Gladman et al., 2002)

Realizado por: Mascote, M. (2018)

En nuestro estudio hemos utilizado el SLEDAI, el cual fue desarrollado en Toronto - Canadá en 1986 (Bombardier, Gladman, Urowitz, Caron, & Chang, 1992), sufriendo múltiples revisiones y cambios. El grupo SELINA (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment Group) lo utilizó en la evaluación del uso de hormonas en pacientes con LES (Romero-Díaz et al., 2011) (Alonso, 2017).

En el 2002 se modifica a SLEDAI-2K (Tabla 5) que consta de 24 ítems que involucra a 9 sistemas y registra la actividad en los 10 días anteriores con una puntuación máxima de 105 (Tabla 5) (Alonso, 2017). A diferencia de los demás índices ya mencionados, este incluye parámetros inmunológicos, no recoge información subjetiva, se puntúan el rash, la alopecia, las úlceras o la proteinuria persistente, y no solo de nueva aparición (Gladman, Ibañez, & Urowitz, 2002).

2.8 Complicaciones

Durante la evolución de la enfermedad, en especial en los episodios de brotes, suelen aparecer complicaciones que motivan a la hospitalización del paciente (Roca, y otros, 2002). Las complicaciones por lo general se correlacionan con el grado de actividad del LES y la inmunosupresión secundaria a dosis acumulada de glucocorticoides (Alonso, 2017). Melgarejo Paniagua, Denis Doldán, Ferreira Gaona, Y Díaz Reissner, (2016) observaron que las principales complicaciones fueron infecciosas, renales, hematológicas y neurológicas. Cualquier forma de presentaciones clínicas puede terminar en complicación (Catalunya, 2012) (Crow, 2018a) (Pérez Gómez et al., 2013), como se describe a continuación:

- Infecciosas, patógenos adquiridos en la comunidad o nosocomiales, es clave diferenciar si el paciente se encuentra con una infección o la enfermedad está activa.
- Renales, la NL lleva puede llevar a la insuficiencia renal aguda o crónica con necesidad de diálisis.
- Onco-hematológica, los pacientes con LES tienen mayor riesgo de sufrir cáncer en particular el linfoma no Hodgkin, cáncer cuello de útero y pulmonar.

- Neurológicas, puede generarse daño neurológico irreversible cuando afecta grandes territorios a nivel de SNC como la leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Cardiovascular, al ser el LES una enfermedad inflamatoria se convierte en factor de riesgo de ECV, se evidencia engrosamiento de la íntima y la media de la carótida en los pacientes lúpicos.
- Pulmonares, como la hipertensión pulmonar severa, embolia pulmonar entre otros

2.8.1 Infecciones y LES

La susceptibilidad de los paciente con LES a desarrollar infecciones obedece a factores intrínsecos y extrínsecos. Dentro de los intrínsecos están los factores genéticos principalmente deficiencias heredadas de complemento y déficit homocigótico de lectina fijadora de manosa; factores relacionados con la enfermedad como la alteración en los neutrófilos y monocitos, disfunción y disminución de linfocitos, menor producción de citoquinas; y otras relacionadas con la enfermedad como la hipoalbuminemia, nefritis, neuropsiquiátricos. Los factores extrínsecos involucran principalmente el uso de medicamentos inmunosupresores (Muñoz-Grajales, Pinto Peñaranda, Velásquez Franco, Márquez Hernández, & Restrepo Escobar, 2013).

En un análisis retrospectivo de 705 pacientes con LES, el 38.6% tuvieron complicaciones infecciosas, siendo más frecuentes las producidas por bacterias en un 54,4%, seguida de infecciones víricas en un 30,4% y 5,2% por infecciones oportunistas, entre las infecciones virales más comunes fueron VHS, VHZ a nivel cutáneo (González León et al., 2010).

Las bacterias representan hasta un 80% de todas las infecciones en los pacientes con LES. Las infecciones adquiridas en la comunidad incluyen *Streptococcus* spp, *Stafilococcus* Áureos y en las infecciones nosocomiales está la *Echericha Coli* y *Pseudomona Aeruginosa*. Los pacientes expuestos a altas dosis de prednisona > 50 mg/día y en hemodiálisis tienen mayor riesgo de infecciones por *Listeria* y *Nocardia* (Caza et al., 2014).

La *Candida albicans* es el patógeno fúngico más común, causando faringitis, esofagitis, celulitis e infecciones urinarias principalmente. También hay que tener presente que las infecciones por *Cryptococcus neoformans* puede preceder al LES u ocurrir concomitantemente con cerebritis lúpica. El *Strongyloides Stercoralis* ha sido identificado como exacerbante del LES con cuadros de vasculitis y hemorragia pulmonar (Caza et al., 2014).

2.9 Diagnóstico Diferencial

Dada que las manifestaciones iniciales del LES son muy variadas, el diagnóstico diferencial es proporcionalmente amplio desde otras enfermedades del reumáticas, hematológicas, dermatológicas, neoplasias e infecciones. A continuación se nombra las principales.

- Artritis Reumatoide (AR): al igual que el LES cursa con inflamación y dolor articular, las características distintivas es la presencia de deformidades de las articulaciones en etapa avanzadas y la mayor frecuencia de erosiones. La anomalías serológica es la presencia de péptidos citrulinados cíclicos, en la AR también pueden ser positivos los ANA (Duró, 2010)'.
'
- Enfermedad Mixta de tejido conectivo: es considerada una enfermedad autoinmune sistémica, pueden también presentar artritis, artralgia, fenómeno de Raynaud al inicio de la enfermedad por lo que es difícil su diferenciación con el LES (Roca, y otros, 2002) (Duró, 2010).
- Esclerosis Sistémica: ANA positivo puede estar presente, sin embargo la serología para Anti-DNA y anti-Sm son negativo en la esclerosis sistémica. Suele cursar con fenómeno de Raynaud y poliartralgia como el LES. Por el contrario la esclerodactilia, telangiectasia, calcinosis e hipertensión maligna son manifestaciones más consistentes con la esclerosis sistémica.
- Vasculitis: la vasculitis puede ocurrir hasta en un tercio de los pacientes con LES, la de medianos y pequeños vasos principalmente cursan con los mismo síntomas generales, lesiones cutáneas, renales, neurológicas al igual que el LES, pero los anticuerpos contra antígenos citoplásmicos de neutrófilos (ANCA) son frecuentes en esta enfermedad (Shanmugam, 2018).

- Dermatomiositis (DM) y polimiositis (PM): la debilidad muscular es mucho más evidente en estas enfermedades que en el LES, sin embargo con paciente con LES pueden cursar con miositis de bajo grado y el ANA puede ser positivo hasta en un 30% de los pacientes con DM y PM (Segura, Campo, & Mir, 2005).
- Enfermedad Still del adulto: es considerada una enfermedad de descarte, cursa con periodos de fiebre, artritis, artralgia. Pero por lo general cursa con leucocitosis y no leucopenia observada en el LES y el ANA es negativo.
- Neoplasias: los síndromes mielodisplásicos y la leucemia suelen cursar con síntomas constitucionales y hematológicos observados en el LES
- Hematológico: la púrpura trombocitopénica trombótica se presenta fiebre y trombocitopenia que suelen ser una forma inicial de LES, que estos pacientes pueden también tener anemia hemolítica microangiopática, insuficiencia renal aguda, síntomas neurológicos.
- Infecciones: varias infecciones como la producida por el CMV, VEB pueden tener ANA positivos en un porcentaje bajo. La infección por parvovirus humano B19 cursa con leucopenia, trombocitopenia, artralgias al igual que el LES. Los síntomas constitucionales y afectación multisistémica del LES, hace preciso su diagnóstico diferencial con infecciones por VIH, VHB Y VHC.
- Dermatológicos: la rosácea, fotosensibilidad a medicamentos, pénfigo eritematoso y foliáceo es necesario diferenciar con el lupus cutánea aguda. El lupus cutáneo subagudo suele confundirse con psoriasis, granuloma annulare, eritema anular entre otros (L. A. Lee & Werth, 2018).

CAPÍTULO III

3.1 Materiales y métodos

3.1.1 *Problema de Investigación*

Considerando que el Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad crónica multisistémica y sus complicaciones a corto o largo plazo son graves si no son identificadas, es importante conocer datos de nuestra población. Se planteó estudiar las características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas más frecuentes para tener como referencias el comportamiento de esta enfermedad, lo que permitirá la correcta sospecha diagnóstica e inicio de tratamiento adecuado.

3.1.2 *Pregunta de Investigación*

¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas en los paciente con LES atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo?

3.2 Objetivos del proyecto

3.2.1 *Objetivo general*

Determinar las características clínicas, inmunológicas y epidemiológicas del Lupus Eritematoso Sistémico en el servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito en el periodo comprendido entre enero 2015 y diciembre 2017.

3.2.2 *Objetivo específico*

- Identificar las características demográficas en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

- Describir las principales manifestaciones clínicas e inmunológicas de inicio de la enfermedad, establecidas en los criterios diagnósticos de SLICC.
- Asociar las principales manifestaciones clínicas e inmunológicas de la enfermedad con las características demográficas.
- Enumerar las diferentes complicaciones desarrolladas durante el periodo de estudio.
- Establecer el índice de actividad de la enfermedad mediante los criterios de SLEDAI.
- Relacionar el índice de actividad de la enfermedad con las características demográficas, clínicas, inmunológicas y complicaciones.

3.3 Metodología

3.3.1 Operacionalización de variables

Tabla 6: Matriz de variables y codificación

Variable	Definición Conceptual	Dimensión	Escala	Tipo de Variable	Medida Estadística
Edad	Tiempo de vida en años, tomando último año cumplido en el momento del diagnóstico	Edad cronológica	Años cumplidos	Cuantitativa discreta	Media Mediana
Sexo	Definición biológica de género.	Fenotipo	1= Masculino 2= Femenino	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje Frecuencia
Etnia	Cada uno de los grandes grupos étnicos en que se suele dividir la especie humana teniendo en cuenta ciertas características físicas distintivas.	Antropología	1= Blanca 2= Negra 3= Asiática 4= Mestiza 5= Indígena	Cualitativa nominal Politómica	Porcentaje Frecuencia
Procedencia	Lugar de nacimiento	Demografía	1= Costa 2= Sierra 3= Oriente 4= Región Insular	Cualitativa nominal politómica	Porcentaje Frecuencia
Manifestaciones clínicas	síntomas o signos que presenta el paciente al momento del diagnóstico	Generales Músculo esqueléticos Mucocutáneas Vasculares Neuropsiquiátricas	fiebre astenia pérdida de peso Artritis Artralgia Mialgia Eritema malar Exantema Generalizado Púrpura Lívido Reticularis Alopecia Úlceras bucales Tromboflebitis Fenómeno de Raynaud Cefalea Convulsiones Mononeuritis Polineuritis Psicosis Confusión Depresión	Cualitativa nominal politómica	Porcentaje Frecuencia

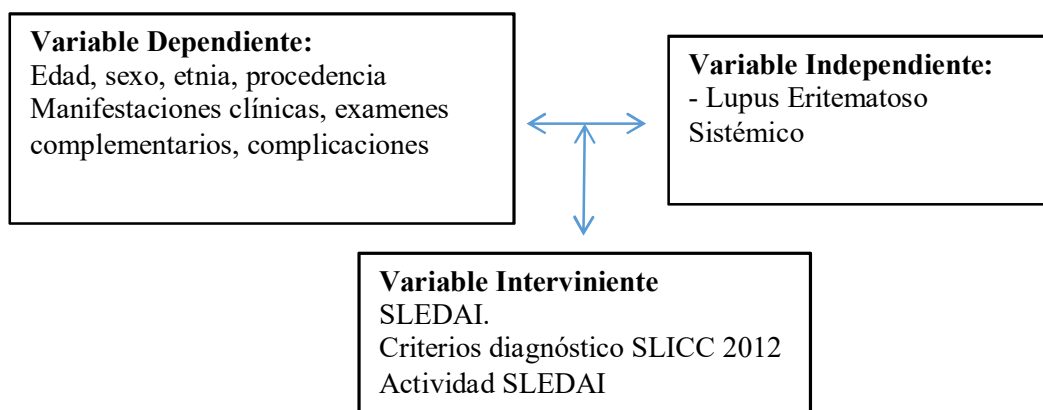
Variable	Definición Conceptual	Dimensión	Escala	Tipo de Variable	Medida Estadística
		<p>Renales</p> <p>Pulmonares</p> <p>Cardiológicos</p> <p>Digestivos</p> <p>Oculares</p> <p>Otras</p>	<p>Orina espumosa Hematuria Edema facial Edema de miembros inferiores Anasarca</p> <p>Disnea Dolor pleural Hemoptisis</p> <p>Dolor torácico Palpitaciones</p> <p>Vómito Dolor abdominal Disfagia Ascitis</p> <p>Dolor ocular Sequedad ocular</p> <p>Adenopatías Hepatomegalia Esplenomegalia</p>		
Exámenes complementarios	Exámenes de sangre, orina y de imagen en el momento del diagnóstico	<p>Sangre</p> <p>Orina</p> <p>Imagen</p>	<p>Anemia de enfermedad crónica Anemia hemolítica autoinmune Leucopenia < 4000/mm³ Linfopenia <1000/mm³ Trombocitopenia <100000/mm³ ANA Anti DNA de doble cadena Anti Sm Anticuerpos Antifosfolípidos Anticoagulante lúpico VDRL Anticardiolipinas Anti B2 glicoproteína I C3 bajo C4 bajo Coombs directo positivo</p> <p>Proteinuria persistente superior a 0,5 g/día o más de 3+ Cilindruria: de hematies o hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixtos. Biopsia Renal Creatinina mayor 1,5 mg/dl</p> <p>Derrame pleural Derrame pericárdico Ascitis Valvulopatías Isquemia cerebral Vasculitis Cerebral Tromboembolia Pulmonar Trombosis Venosa Profunda</p>	Cualitativa nominal Politómica.	Porcentaje Frecuencia
Criterios Diagnósticos SLICC 2012	4 criterios de los 17 propuestos que incluya al menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico, que permitan el diagnóstico de LES.	<p>Criterios clínicos</p> <p>Criterios inmunológicos</p>	<p>- 1 a 11 criterios Lupus cutáneo agudo Lupus cutáneo crónico Ulceras orales o nasales Alopecia no cicatrizante Sinovitis Serositis Renal Neurológico Anemia hemolítica Leucopenia < 4000/mm³ o Linfopenia <1000/mm³ Trombocitopenia < 100000/mm³</p> <p>- 1 a 6 criterios ANA Anti DNA de doble cadena Anti Sm Anticuerpos Antifosfolípidos (Anticoagulante lúpico, VDRL falsamente positivo, anticardiolipinas a títulos intermedios o altos (IgA, IgG o IgM), Anti B2 glicoproteína I (IgA,</p>	Cuantitativa discreta	Media Mediana

Variable	Definición Conceptual	Dimensión	Escala	Tipo de Variable	Medida Estadística
			IgG o IgM) Complemento c3 oc4 bajo Coombs directo positivo		
Complicaciones	Daño de órganos en el momento de diagnóstico y transcurso de la enfermedad.	Nefrológicas Neurológicas psiquiátricas Infecciones Hematológicas Cardiacas Pulmonares Vasculares	Grado de Nefropatía Lúpica Centrales Periférico Psiquiátricos Urinarias Pulmonares Gastrointestinales Otras Anemia hemolítica autoinmune Trombocitopenia autoinmune otras Valvulares Miocárdicas Pericárdicas Conducción Neumonitis Lúpica Hemorragia pulmonar Hipertensión pulmonar Enfermedad Pulmonar Intersticial Síndrome Antifosfolípido Secundario Trombosis Venosa Profunda Tromboembolia Pulmonar	Cualitativa nominal politómica.	Porcentaje Frecuencia
Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico SLEDAI (Tabla 5)	Indicador de la actividad de la enfermedad si el descriptor está presente en el momento de la visita o en los 10 días previos.	Criterios de actividad	inactividad 0-2. leve 3- 4. moderada 5- 8. severa o grave >9.	Cualitativa ordinal	Porcentaje Frecuencia

Elaborado por: Mascote, M. (2018)

3.3.2 Matriz de Variables

Figura 1: Matriz de variables



Elaborado por: Mascote, M. (2018)

3.3.3 Universo y muestra

Universo de estudio: Este estudio se realizó en 175 pacientes con diagnóstico de LES atendidos por el Servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo, en los cuales constan pacientes hospitalizados, de la consulta externa e interconsultas.

Muestra de estudio: El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia. Se incluyó a todos los individuos que conforma la población que corresponde a 175. Utilizó un nivel de confianza de 95%, un error estándar de 5%, potencia de estudio del 80%.

3.2.4 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión de este estudio fueron:

- Cumplir con los Criterios Diagnósticos de LES SLICC 2012
- Ser mayor de 18 años.
- Haber estado hospitalizado, atendido en consulta externa o por medio de interconsulta en el servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo en el periodo comprendido entre enero 2015 y diciembre 2017.

Los criterios de exclusión para el estudio fueron:

- Ser menor de 18 años.
- Que no presente Criterios Diagnósticos de LES SLICC 2012.

3.2.5 Tipo de estudio

El diseño de estudio que se aplicó fue de tipo descriptivo, de corte transversal y analítico.

3.2.6 Procedimientos de Recolección de Información

- Técnica de Investigación: Se realizó revisión documental
- Fuente de los datos: Fueron las Historias clínicas físicas y virtuales

- Instrumentos a utilizar: Se utilizó el formulario de recolección de datos (Anexo 1)

La información fue recolectada mediante un formulario realizado y validado por el autor detallado en el Anexo 1. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas físicas y virtuales de los pacientes que fueron atendidos por el Servicio de Medicina Interna: hospitalizados, consulta externa e interconsultas, entre los meses de enero 2015 a diciembre 2017.

3.2.7 Técnica de análisis de datos

Los datos obtenidos durante el estudio fueron organizados en formato de hoja de cálculo en la herramienta Microsoft Excel y posteriormente analizados en el software estadístico SPSS Statistics Version 24.

El análisis univariable y bivariado según corresponda, se lo realizó de la siguiente manera:

- Para variables cualitativas en la parte descriptiva se obtuvieron porcentajes, frecuencias absolutas y relativas. Para variables cuantitativas se determinó medidas de tendencia central y dispersión.
- En el análisis bivariado se procedió a determinar fuerzas de asociación: riesgo relativo, tablas 2x2 para las variables cualitativas y significancia estadística $P < 0.05$.

CAPÍTULO IV

4.1 Resultados

Un total de 175 pacientes (15 [8.6%] hombres y 160 [91.4%] mujeres) con diagnóstico confirmado de LES fueron investigados, quienes recibieron atención por el servicio de Medicina Interna en el Hospital Eugenio Espejo. La edad al momento del diagnóstico varió entre 18 y 58 años, con una media de 29.3 ± 9.1 años; y, fue similar tanto en hombres como en mujeres (27.9 ± 7.7 vs. 28.3 ± 9.1 ; $p=ns$). El 85.7% de los pacientes eran mestizos y una minoría de otras etnias (afroamericana 7.4%, blanca 4.6% e indígena 2.3%). La procedencia de los sujetos principalmente fue de las provincias de la sierra (78.3%), siendo en menor número de las provincias de la costa (17.7%) y el oriente (4.0%) ecuatoriano.

4.1.1 Manifestaciones clínicas e inmunológicas del LES

Dentro de los criterios de SLICC, la media de número de manifestaciones que debutaron los pacientes fue de $6,2 \pm 1.2$. El número de manifestaciones clínicas en los pacientes del grupo total tuvo una mediana de 2 (Q1-Q3), siendo la frecuencia promedio de estos hallazgos similar en hombres y mujeres (2.8 ± 1.3 vs. 2.6 ± 1.4 ; $p=ns$). La proporción de hombres con al menos cuatro manifestaciones simultáneas fue estadísticamente significativa respecto a las mujeres (33.3% vs. 9.4%; $p<0.01$). Tabla 7.

Tabla 7: Recuento de manifestaciones clínicas de los criterios de SLICC identificadas en los pacientes y según sexo de la persona. Hospital Eugenio Espejo

Hallazgos clínicos	Total N=175 (100%)	Hombres n=15 (8.6%)	Mujeres n=160 (91.4%)	<i>P</i>
Ninguno	3 (1.7)	1 (6.7)	2 (1.3)	Ns
Uno	37 (21.1)	1 (6.7)	36 (22.5)	Ns
Dos	49 (28.0)	5 (33.3)	44 (27.5)	Ns
Tres	44 (25.1)	2 (13.3)	42 (26.3)	Ns
Cuatro	20 (11.4)	5 (33.3)	15 (9.4)	<0.01
Cinco	15 (8.6)	1 (6.7)	14 (8.8)	Ns
Seis	7 (4.0)	---	7 (4.4)	NA

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre subgrupos.

Ns: no estadísticamente significativo. **NA**: no analizable.

Fuente: Datos del estudio.

Elaboración: Mascote, M. (2018)

Por su parte, el recuento de hallazgos inmunológicos positivos mostró una mediana de 3 (Q2-Q4), con promedios similares según el sexo de la persona (3.4 ± 0.9 vs. 3.1 ± 1.1 ; $p=ns$). La presencia de tres hallazgos inmunológicos simultáneos fue más frecuente en los hombres (46.7% vs. 31.9%; $p=ns$), mientras que las mujeres portaban más comúnmente dos hallazgos simultáneos (13.3% vs. 23.1%; $p=ns$); esta diferencia no alcanzó un nivel de significancia estadística. Tabla 8.

Tabla 8: Recuento de hallazgos inmunológicos de los criterios de SLICC identificados en los pacientes y según sexo de la persona. Hospital Eugenio Espejo

Hallazgos inmunológicos	Total N=175 (100%)	Hombres n=15 (8.6%)	Mujeres n=160 (91.4%)	P
Ninguno	1 (0.6)	---	1 (0.6)	NA
Uno	8 (4.6)	---	8 (4.6)	NA
Dos	39 (22.3)	2 (13.3)	37 (23.1)	Ns
Tres	58 (33.1)	7 (46.7)	51 (31.9)	Ns
Cuatro	45 (25.7)	3 (20.0)	42 (26.3)	Ns
Cinco	22 (12.6)	3 (20.0)	19 (11.9)	Ns
Seis	2 (1.1)	---	2 (1.3)	NA

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre subgrupos.

Ns: no estadísticamente significativo. **NA:** no analizable.

Fuente: Datos del estudio.

Elaboración: Mascote, M. (2018)

Las manifestaciones del LES fueron las siguientes: hematológicas e inmunológicos (100%), seguidas por las músculo-esqueléticas (69.7%), renales (56.6%), generales (50.9%), mucocutáneas (47.4) y otras manifestaciones corresponden a manifestaciones pulmonares, neuropsiquiátricos, vasculares, cardiacos, etc. Tabla 9.

Se observó que una mayor proporción de hombres presentaba manifestaciones vasculares (26.7% vs. 11.9%), cardíacas (20.0% vs. 8.8%); mientras que hubo más hallazgos clínicos muco-cutáneos (26.7% vs. 49.4%) en las mujeres. Estas manifestaciones no mostraron diferencias estadísticamente significativas, según el sexo de la persona.

Entre las manifestaciones clínicas generales, la más común fue astenia (36.0%). En el sistema músculo-esquelético, las artralgias fueron más frecuentes que las mialgias (68.0% vs. 4.0%; $p<0.001$) y el 21.7% de los pacientes presentaron artritis. Los hallazgos clínicos a nivel muco-cutáneo más identificados fueron la alopecia (24.0%) y el eritema malar (23.4%), con igual frecuencia de presentación en mujeres y hombres. Tabla 10

Tabla 9: Frecuencia de presentación de las manifestaciones clínico-inmunológicas en los pacientes con LES, agrupadas según sistemas comprometidos. Hospital Eugenio Espejo

Tipos de manifestaciones	Total N=175 (100%)	Hombres n=15 (8.6%)	Mujeres n=160 (91.4%)	<i>p</i>
Hemato-inmunológicas	175 (100)	15 (100.0)	160 (100.0)	Ns
Musculo-esqueléticas	122 (69.7)	10 (66.7)	112 (70.0)	Ns
Renales	99 (56.6)	10 (66.7)	89 (55.6)	Ns
Generales corporales	89 (50.9)	8 (53.3)	81 (50.6)	Ns
Muco-cutáneas	83 (47.4)	4 (26.7)	79 (49.4)	Ns
Pulmonares	33 (18.9)	4 (26.7)	29 (18.1)	Ns
Neuro-psiquiátricas	30 (17.1)	4 (26.7)	26 (16.3)	Ns
Vasculares	23 (13.1)	4 (26.7)	19 (11.9)	ns
Cardíacas	17 (9.7)	3 (20.0)	14 (8.8)	Ns
Digestivas	6 (3.4)	---	6 (3.8)	NA
Oculares	6 (3.4)	---	6 (3.8)	NA
Otras manifestaciones	8 (4.6)	1 (6.7)	7 (4.4)	Ns

Datos se presentan como número (porcentaje). Cada paciente podía tener una o más manifestaciones simultáneas.

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre subgrupos.

Ns: no estadísticamente significativo. **NA:** no analizable.

Fuente: Datos del estudio. **Elaboración:** Mascote, M. (2018)

En las manifestaciones vasculares, los hombres tuvieron significativamente mayor presencia de edema unilateral (26.7% vs. 5.6%; $p < 0.01$) y de tromboflebitis (26.7% vs. 2.5%; $p < 0.001$), ocasionadas por trombosis venosa profunda (20% vs 5%; $p = 0.02$). También como manifestaciones neuro-psiquiátricas la cefalea fue la más común (20.0% vs. 9.4%; $p = ns$), mientras que los antecedentes de convulsiones y polineuritis fueron muy infrecuentes; además, la vasculitis, isquemia cerebral y psicosis sólo se presentó en el sexo femenino, como manifestaciones neuro-psiquiátricas. Tabla 10.

La alteración funcional renal más común en el grupo total fue la proteinuria (50.9%), seguida de edema de miembros inferiores (34.9%), cilindruria (21.7%) y valores elevados de creatinina plasmática (19.4%). La presencia de edema facial y anasarca únicamente se identificó en las mujeres. Tabla 10.

De las manifestaciones clínicas pulmonares, un hallazgo de baja frecuencia fue la hemoptisis (2.3% en el grupo total), con predominio estadísticamente significativo en los hombres (13.3% vs. 1.3%; $p < 0.01$). La proporción de manifestaciones cardíacas en los hombres duplicó a la encontrada en las mujeres, especialmente la referencia de dolor torácico (20.0% vs. 7.5%; $p = ns$) y fue mayor en derrame pericárdico (13.8% vs. 8.8%; $p = ns$); la presencia de palpitaciones (13.3% en hombres vs. 2.5% en mujeres; $p = 0.02$) tuvo diferencia estadísticamente significativa. Tabla 10.

Tabla 10: Hallazgos clínicos, laboratoriales generales y de radio-imagen, agrupados según sistema orgánico comprometido, identificados en los pacientes con LES y según sexo de la persona. Hospital Eugenio Espejo

Tipo de Hallazgo	Total N=175 (100%)	Hombres n=15 (8.6%)	Mujeres n=160 (91.4%)	P
Generales	89 (50.9)	8 (53.3)	81 (50.6)	Ns
Astenia	63 (36.0)	6 (40.0)	57 (35.6)	Ns
Fiebre	46 (26.3)	5 (33.3)	41 (25.6)	Ns
Pérdida de peso	9 (5.1)	---	9 (5.6)	NA
Musculo-esqueléticos	122 (69.7)	10 (66.7)	112 (70.0)	Ns
Artralgias	119 (68.0)	9 (60.0)	110 (68.8)	Ns
Artritis	38 (21.7)	3 (20.0)	35 (21.9)	Ns
Mialgias	7 (4.0)	1 (6.7)	6 (3.8)	Ns
Muco-cutáneos	83 (47.4)	4 (26.7)	79 (49.4)	Ns
Alopecia	42 (24.0)	3 (20.0)	39 (24.4)	Ns
Eritema malar	41 (23.4)	3 (20.0)	38 (23.8)	Ns
Ulceras bucales	21 (12.0)	2 (13.3)	19 (11.9)	Ns
Púrpura	9 (5.1)	---	9 (5.6)	NA
Exantema generalizado	5 (2.9)	---	5 (3.1)	NA
Lívido reticularis	2 (1.1)	---	2 (1.3)	NA
Vasculares	23 (13.1)	4 (26.7)	19 (11.9)	ns
Edema unilateral	13 (7.4)	4 (26.7)	9 (5.6)	<0.01
Fen. Raynaud	11 (6.3)	---	11(6.9)	NA
Trombosis venosa prof.	11 (6.3)	3 (20.0)	8 (5.0)	0.02
Tromboflebitis	8 (4.6)	4 (26.7)	4 (2.5)	<0.001
Neuro-psiQUIÁTRICOS	30 (17.1)	4 (26.7)	26 (16.3)	Ns
Cefalea	18 (10.3)	3 (20.0)	15 (9.4)	Ns
Convulsiones	12 (6.9)	1 (6.7)	11 (6.9)	Ns
Vasculitis cerebral	8 (4.6)	---	8 (5.0)	NA
Polineuritis	6 (3.4)	1 (6.7)	5 (3.1)	Ns
Psicosis	4 (2.3)	---	4 (2.5)	NA
Isquemia cerebral	3 (1.7)	---	3 (1.9)	NA
Renales	85 (48.6)	7 (46.7)	78 (48.8)	Ns
Proteinuria	89 (50.9)	10 (66.7)	79 (49.4)	Ns
Edema Ms Inferiores	61 (34.9)	6 (40.0)	55 (34.4)	Ns
Cilindruria	38 (21.7)	3 (20.0)	35 (21.9)	Ns
Creatinina elevada	34 (19.4)	3 (20.0)	31 (19.4)	Ns
Orina espumosa	18 (10.3)	2 (13.3)	16 (10.0)	Ns
Edema facial	17 (9.7)	---	17 (10.6)	NA
Hematuria macroscópica	1 (0.6)	---	1 (0.6)	NA
Pulmonares	33 (18.9)	4 (26.7)	29 (18.1)	Ns
Disnea	31 (17.7)	3 (20.0)	28 (17.5)	Ns
Derrame pleural	13 (7.4)	---	13 (8.1)	NA
Dolor pleural	5 (2.9)	---	5 (3.1)	NA
Hemoptisis	4 (2.3)	2 (13.3)	2 (1.3)	<0.01
Tromboemb. Pulmonar	1 (0.6)	---	1 (0.6)	NA
Cardíacos	17 (9.7)	3 (20.0)	14 (8.8)	Ns
Derrame pericárdico	16 (9.1)	2 (13.3)	14 (8.8)	Ns
Dolor torácico	15 (8.6)	3 (20.0)	12 (7.5)	Ns
Palpitaciones	6 (3.4)	2 (13.3)	4 (2.5)	0.02
Digestivos	6 (3.4)	---	6 (3.8)	NA
Dolor abdominal	4 (2.3)	---	4 (2.5)	NA
Ascitis	3 (1.7)	---	3 (1.9)	NA
Vómito	1 (0.6)	---	1 (0.6)	NA
Oculares	6 (3.4)	---	6 (3.8)	NA
Sequedad ocular	4 (2.3)	---	4 (2.5)	NA
Dolor ocular	2 (1.1)	---	2 (1.3)	NA
Amaurosis	1 (0.6)	---	1 (0.6)	NA
Hematológicas	175 (100)	15 (100.0)	160 (100.0)	---
Anemia crónica	84 (48.0)	7 (46.7)	77 (48.1)	Ns
Linfopenia	64 (36.6)	7 (46.7)	57 (35.6)	Ns
Leucopenia	51 (29.1)	7 (46.7)	44 (27.5)	Ns
Trombocitopenia	24 (13.7)	3 (20.0)	21 (13.1)	Ns
Anemia hemolítica auto.	21 (12.0)	---	21 (13.1)	NA
Otras manifestaciones	8 (4.6)	1 (6.7)	7 (4.4)	Ns
Adenopatías	6 (3.4)	1 (6.7)	5 (3.1)	Ns
Hepatomegalia	2 (1.1)	---	2 (1.3)	NA
Esplenomegalia	1 (0.6)	---	1 (0.6)	NA

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre subgrupos.

Ns: no estadísticamente significativo. *NA*: no analizable.

Fuente: Datos del estudio.

Elaboración: Mascote M. (2018)

Entre las manifestaciones hematológicas, la anemia crónica (48.0%) tuvo una presentación similar en hombres y mujeres; la anemia hemolítica autoinmune (12.0%) se encontró exclusivamente en el subgrupo de pacientes de sexo femenino; y tanto leucopenia, como linfopenia y trombocitopenia fueron algo más frecuentes en los hombres. Las manifestaciones digestivas, oculares y otras (adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia) se presentaron en menor proporción. Tabla 10.

De los marcadores inmunológicos, los estudios de ANA y anti-DNAs se realizaron en todos los pacientes del estudio, siendo positivos en el en 92.0%; el anti-Sm resultó positivo en 25 pacientes de 61 que se realizaron la prueba; en el resto de marcadores existe una alta variabilidad en la disponibilidad de los resultados. Hubo una tendencia para más resultados positivos de anti-beta-2-glicoproteína en las mujeres (16.7% vs. 40.0%; p=ns) y de VDRL en los hombres (25.0% vs. 10.7%; p=ns) cuyas diferencia no son estadísticamente significativas. Tabla 11.

Tabla 11: Frecuencia de resultados positivos en pruebas inmunológicas realizadas a los pacientes con LES y según sexo de la persona. Hospital Eugenio Espejo

Marcador inmunológico	Total N=175 (100%)	Hombres n=15 (8.6%)	Mujeres n=160 (91.4%)	p
ANA	161 /175 (92.0)	14 (93.3)	147 (91.9)	Ns
Anti-DNA	161 /175 (92.0)	14 (93.3)	147 (91.9)	Ns
Anti-Sm	35 /61 (57.4)	4 /7 (57.1)	31 /54 (57.4)	Ns
Anti-fosfolipídico	24 /56 (42.9)	3 /5 (60.0)	21 /30 (41.2)	Ns
Anti-coag. lúpico	22 /60 (36.7)	3 /6 (50.0)	19 /54 (35.2)	Ns
Anti-cardiolipina	50 /116 (43.1)	6 /10 (60.0)	44 /106 (41.5)	Ns
Anti-beta2 glic	15 /41 (36.6)	1 /6 (16.7)	14 /35 (40.0)	Ns
C3 disminuido	96 /150 (64.0)	8 /13 (61.5)	88 /137 (64.2)	Ns
C4 disminuido	84 /147 (57.1)	7 /12 (58.3)	77 /135 (57.0)	Ns
Coombs directo	35 /56 (62.5)	3 /4 (75.0)	32 /52 (61.5)	Ns
VDRL	11 /87 (12.6)	3 /12 (25.0)	8 /75 (10.7)	Ns

Datos se presentan como número de pruebas positivas / total de pruebas (porcentaje)

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre subgrupos.

Ns: no estadísticamente significativa.

Fuente: Datos del estudio

Elaboración: Mascote M. (2018)

4.1.2 Complicaciones del LES identificadas en los pacientes

Los paciente con LES que presentaron una o 2 más complicaciones simultáneas en algún momento de la evolución de la enfermedad fueron del 76.0%, las más frecuentes fueron las nefrológicas (56.0%). De las personas con compromiso renal, el 52% se realizó biopsia renal; de los cuales el 24.5% tuvieron reportes histopatológicos de nefropatía lúpica grado IV. Tabla 12.

Tabla 12: Complicaciones relacionadas con la enfermedad, identificadas en los pacientes con LES y según sexo de la persona. Hospital Eugenio Espejo

Tipo de complicación	Total N=175 (100%)	Hombres n=15 (8.6%)	Mujeres n=160 (91.4%)	p
<i>Infeciosas</i>	86 (49.1)	10 (66.7)	76 (47.5)	Ns
<i>Pulmonares</i>	63 (36.0)	8 (53.3)	55 (34.4)	Ns
<i>Neuro-psiquiátrica</i>	40 (22.9)	3 (20.0)	37 (23.1)	Ns
<i>Vascular</i>	36 (20.6)	4 (26.7)	32 (20.0)	Ns
<i>Cardíaca</i>	33 (18.9)	4 (26.7)	29 (18.1)	Ns
<i>Hematológica</i>	15 (8.6)	1 (6.7)	14 (8.8)	Ns
<i>Nefrológica</i>	98 (56.0)	9 (60.0)	89 (55.6)	Ns
Nefropatía lúpica G-I	1 /98 (1.0)	---	1 /89 (1.1)	NA
Nefropatía lúpica G-II	11 /98 (11.2)	1 /9 (11.1)	10 /89 (11.2)	Ns
Nefropatía lúpica G-III	12 /98 (12.2)	---	12 /89 (13.5)	NA
Nefropatía lúpica G-IV	24 /98 (24.5)	2 /9 (22.2)	22 /89 (24.7)	Ns
Nefropatía lúpica G-V	3 /98 (3.1)	---	3 /89 (3.4)	NA
Sin biopsia efectuada	47 /98 (48.0)	6 /9 (66.7)	41 /89 (46.1)	Ns
Con biopsia efectuada	51 /98 (52.0)	3 /9 (33.3)	48 /89 (53.9)	Ns
Con una o más complicación simultánea	133 (76.0)	13 (86.7)	120 (75.0)	Ns

Infeciosas: IVU (n=41), neumonía (n=25), vaginosis (n=15), celulitis (n=7), gastroenteritis (n=6), micosis (n=5), abscesos (n=5), herpes zoster (n=4), oto-sinusitis (n=3), tuberculosis (n=3), faringitis (n=2); y, peritonitis, queratitis, Epstein-barr, con un caso cada una.

Pulmonares: hipertensión pulmonar (n=62) y hemorragia alveolar (n=2).

Neuro-psiquiátricas: depresión (n=10), ACV (n=8), vasculitis cerebral (n=8), convulsiones (n=6), cefalea lúpica (n=3), trastorno adaptativo (n=3), psicosis (n=3); y, polineuropatía, distimia, ansiedad y delirium, con un caso cada una.

Vasculares: síndrome antifosfolípídico (n=27), trombosis venosa profunda (n=18), tromboembolismo pulmonar (n=1) y otras (n=8).

Cardíacas: insuficiencia valvular (n=15), derrame pericárdico (n=15), pericarditis (n=9), hipertrofia ventricular (n=2), miocarditis (n=2) y pericardio engrosado (n=1).

Hematológicas: anemia hemolítica (n=14) y trombocitopenia autoinmune (n=2).

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre subgrupos.

Ns: no estadísticamente significativo. **NA:** no analizable.

Fuente: Datos del estudio.

Elaboración: Mascote M. (2018)

Los casos con complicaciones infecciosas (49.1%) estuvieron localizadas a nivel de vías urinarias (47.6%) y respiratorias (29.1%), afectando mayormente a los hombres (66.7% vs. 47.5%; p=ns). Las complicaciones pulmonares se presentaron en 36.0% de

casos, siendo su mayor manifestación la hipertensión pulmonar (n=62; 98.4) que fue más común en varones (53.3% vs. 34.4%; p=ns). En menor porcentaje se presentaron las complicaciones neuropsiquiátricas (22.9%), vasculares (20%), cardíacas (18.9%) y hematológicas (8.6), Tabla 12.

4.1.3 Severidad del LES y manifestaciones clínicas e inmunológicas

Considerando los parámetros de la calificación SLEDAI para determinar la severidad de la enfermedad, en el grupo total la puntuación tuvo una media de 11.7 ± 6.5 puntos, con una variación entre 2 y 30 puntos. La diferencia en la puntuación SLEDAI alcanzada por los hombres fue ligeramente más alta que en las mujeres, pero sin un nivel de significancia estadística (13.4 ± 7.8 vs. 11.5 ± 6.4 ; p=ns).

Conforme las categorías de severidad, hubo un total de 107 pacientes (61.1%) con criterios de un estadio grave (SLEDAI ≥ 9 puntos) de la enfermedad, mientras que en el resto de sujetos la enfermedad se catalogó como moderada (n=43; 24.6%), leve (n=16; 9.1%) o inactiva (n=9; 5.1%). En los hombres predominó el estadio grave (80.0% vs. 59.4%; p=ns) e inactivo (20.0% vs. 3.8%; p<0.01).

Al comparar las distintas características según la severidad de la enfermedad, los pacientes con un estadio inactivo, leve o moderado alcanzaron un puntaje SLEDAI promedio de 5.1 ± 1.8 puntos; mientras que aquellos con un estadio grave (SLEDAI ≥ 9 puntos) tuvieron un valor de 15.8 ± 4.8 puntos. Se encontró mayor porcentaje de pacientes afroamericanos con un estadio grave, lo cual fue estadísticamente significativo (11.2% vs. 1.5%; p<0.01). Tabla 13.

En los pacientes con estadio grave de la actividad lúpica presentaron un promedio mayor de manifestaciones clínicas (3.1 ± 1.4 vs. 1.8 ± 0.9 ; p=ns), siendo más común la coexistencia de al menos cuatro (16.8% vs. 2.9%; p<0.01). Mientras que los hallazgos inmunológicos fue igual entre el estadio grave y los de menor severidad (3.2 ± 1.2 vs. 3.2 ± 1.1 ; p=ns).

Tabla 13: Características demográficas de los pacientes con LES, según severidad de la enfermedad. Hospital Eugenio Espejo

Características demográficas	Total N=175 (100%)	Estadio Grave N=107 (61.1%)	Otros estadios N=68 (38.9%)	p
Sexo (masculino)	15 (8.6)	12 (11.2)	3 (4.4)	Ns
(femenino)	160 (91.4)	95 (88.8)	65 (95.6)	Ns
Edad	29.3 ± 9.10	28.7 ± 8.5	27.6 ± 9.6	Ns
Etnia				
Mestiza	150 (85.7)	87 (81.3)	63 (92.6)	Ns
Indígena	4 (2.3)	3 (2,8)	1 (1.5)	Ns
Blanca	8 (4.6)	5 (4.7)	3 (4.4)	Ns
Negra	13 (7.4)	12 (11.2)	1 (1.5)	0.01
Procedencia				
Sierra	137 (78.3)	83 (77.6)	54 (79.6)	Ns
Costa	31 (17.7)	19 (17.8)	12 (17.6)	Ns
Oriente	7 (4.0)	5 (4.7)	2 (2.9)	Ns

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre subgrupos.

Ns: no estadísticamente significativo.

Fuente: Datos del estudio.

Elaborado: Mascote M. (2018)

Las manifestaciones clínicas generales en los pacientes con un estadio grave, fueron similares a las observadas en los sujetos con menor severidad; tabla 14. En las manifestaciones músculo-esqueléticas solamente se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de artritis, la cual fue mayor entre los pacientes con estadio grave (27.1% vs. 13.2%; $p=0.03$). Las manifestaciones mucocutáneas se encontraron con mayor frecuencia en los pacientes con estadio grave, particularmente la alopecia (29.9% vs. 14.7%; $p=0.02$).

Un patrón similar de frecuencias estadísticamente mayores en el estadio grave se observó para las manifestaciones neuro-psiquiátricas (25.2% vs. 4.4%; $p<0.001$), renales (78.5% vs. 22.1%; $p<0.001$) y hematológicas; de entre estas últimas fueron mayores la leucopenia (35.5% vs. 19.1%; $p=0.02$) y la linfopenia (43.0% vs. 26.5%; $p=0.02$). Tabla 14.

Las manifestaciones vasculares predominaron en los pacientes con menores estadios de severidad (8.4% vs. 20.6%; $p=0.02$), excepto el fenómeno de Raynaud que se identificó en proporciones similares. No existieron diferencias en las frecuencias de las manifestaciones pulmonares, cardíacas, digestivas, oculares y otros posibles hallazgos. Tabla 14.

Tabla 14: Hallazgos clínicos, laboratoriales generales y de radio-imagen, agrupados según sistema orgánico comprometido, identificados en los pacientes con LES y según severidad de la enfermedad. Hospital Eugenio Espejo

Tipo de Hallazgo	Total N=175 (100%)	Estadio Grave N=107 (61.1%)	Otros estadios N=68 (38.9%)	P
Generales	89 (50.9)	54 (50.5)	35 (51.5)	Ns
Astenia	63 (36.0)	36 (33.6)	27 (39.7)	Ns
Fiebre	46 (26.3)	32 (29.9)	14 (20.6)	Ns
Pérdida de peso	9 (5.1)	6 (5.6)	3 (4.4)	Ns
Musculo esqueléticos	122 (69.7)	77 (72.0)	45 (66.2)	Ns
Artralgias	119 (68.0)	74 (69.2)	45 (66.2)	Ns
Artritis	38 (21.7)	29 (27.1)	9 (13.2)	0.03
Mialgias	7 (4.0)	3 (2.8)	4 (5.9)	Ns
Mucocutáneos	83 (47.4)	57 (53.3)	26 (38.2)	Ns
Alopecia	42 (24.0)	32 (29.9)	10 (14.7)	0.02
Eritema malar	41 (23.4)	30 (28.0)	11 (16.2)	Ns
Ulceras bucales	21 (12.0)	16 (15.0)	5 (7.4)	Ns
Exantema generalizado	5 (2.9)	4 (3.7)	1 (1.5)	Ns
Púrpura	9 (5.1)	4 (3.7)	5 (7.4)	Ns
Lívido reticularis	2 (1.1)	1 (0.9)	1 (1.5)	Ns
Vasculares	23 (13.1)	9 (8.4)	14 (20.6)	0.02
Edema unilateral	13 (7.4)	3 (2.8)	10 (14.7)	<0.01
Fenómeno de Raynaud	11 (6.3)	6 (5.6)	5 (7.4)	Ns
Trombosis venosa profunda	11 (6.3)	2 (1.9)	9 (13.2)	<0.01
Tromboflebitis	8 (4.6)	2 (1.9)	6 (8.8)	0.03
Vasculitis cerebral	8 (4.6)	7 (6.5)	1 (1.5)	Ns
Isquemia cerebral	3 (1.7)	3 (2.8)	---	NA
Neuropsiquiátricos	30 (17.1)	27 (25.2)	3 (4.4)	<0.001
Cefalea	18 (10.3)	17 (15.9)	1 (1.5)	<0.01
Convulsiones	12 (6.9)	11 (10.3)	1 (1.5)	0.02
Polineuritis	6 (3.4)	5 (4.7)	1 (1.5)	Ns
Psicosis	4 (2.3)	3 (2.8)	1 (1.5)	Ns
Urinarias y renales	99 (56.6)	84 (78.5)	15 (22.1)	<0.001
Proteinuria	89 (50.9)	76 (71.0)	13 (19.2)	<0.001
Edema miembros inferiores	61 (34.9)	49 (45.8)	12 (17.6)	<0.001
Cilindruria	38 (21.7)	36 (33.6)	2 (2.9)	<0.001
Creatinina elevada	34 (19.4)	29 (27.1)	5 (7.4)	<0.01
Orina espumosa	18 (10.3)	14 (13.1)	4 (5.9)	Ns
Edema facial	17 (9.7)	10 (9.3)	7 (10.3)	Ns
Anasarca	7 (4.0)	6 (5.6)	1 (1.5)	Ns
Hematuria macroscópica	1 (0.6)	---	1 (1.5)	NA
Pulmonares	33 (18.9)	22 (20.6)	11 (16.2)	Ns
Disnea	31 (17.7)	20 (18.7)	11 (16.2)	Ns
Derrame pleural	13 (7.4)	9 (8.4)	4 (5.9)	Ns
Dolor pleural	5 (2.9)	3 (2.8)	2 (2.9)	Ns
Hemoptisis	4 (2.3)	3 (2.8)	1 (1.5)	Ns
Tromboembolia Pulmonar	1 (0.6)	---	1 (1.5)	NA
Cardíacas	17 (9.7)	13 (12.1)	4 (5.9)	Ns
Derrame pericárdico	16 (9.1)	12 (11.2)	4 (5.9)	Ns
Dolor torácico	15 (8.6)	11 (10.3)	4 (5.9)	Ns
Palpitaciones	6 (3.4)	4 (3.7)	2 (2.9)	Ns
Digestivas	6 (3.4)	2 (1.9)	4 (5.9)	Ns
Dolor abdominal	4 (2.3)	1 (0.9)	3 (4.4)	Ns
Ascitis	3 (1.7)	1 (0.9)	2 (2.9)	Ns
Vómito	1 (0.6)	---	1 (1.5)	NA
Oculares	6 (3.4)	3 (2.8)	3 (4.4)	Ns
Sequedad ocular	4 (2.3)	1 (0.9)	3 (4.4)	Ns
Dolor ocular	2 (1.1)	2 (1.9)	---	NA
Amaurosis	1 (0.6)	1 (0.9)	---	NA
Hematológicas	175 (100.0)	107 (100.0)	68 (100.0)	Ns
Anemia crónica	84 (48.0)	56 (52.3)	28 (41.2)	Ns
Linfopenia	64 (36.6)	46 (43.0)	18 (26.5)	0.02
Leucopenia	51 (29.1)	38 (35.5)	13 (19.1)	0.02
Trombocitopenia	24 (13.7)	14 (13.1)	10 (14.7)	Ns
Anemia hemolítica auto.	21 (12.0)	11 (10.3)	10 (14.7)	Ns
Otras manifestaciones	8 (4.6)	5 (4.7)	3 (4.4)	Ns
Adenopatías	6 (3.4)	5 (4.7)	1 (1.5)	Ns
Hepatomegalia	2 (1.1)	1 (0.9)	1 (1.5)	Ns
Esplenomegalia	1 (0.6)	1 (0.9)	---	NA

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre subgrupos.

Ns: no estadísticamente significativo. **NA**: no analizable.

Fuente: Datos del estudio.

Elaboración: Mascote M. (2018)

En cuanto a los marcadores inmunológicos fue notorio el hallazgo de más resultados positivos para anticuerpos anti-fosfolipídicos (28.1% vs. 62.5%; $p=0.01$) y anti-cardiolipina (32.9% vs. 60.5%; $p<0.01$) en el subgrupo de pacientes con menor severidad de la enfermedad. Tabla 15.

Tabla 15: Frecuencia de resultados positivos en pruebas inmunológicas realizadas a los pacientes con LES, según severidad de la enfermedad. Hospital Eugenio Espejo

Marcador inmunológico	Total N=175 (100%)	Estadio Grave N=107 (61.1%)	Otros estadios N=68 (38.9%)	P
ANA (+)	161 (92.0)	99 (92.5)	62 (91.2)	Ns
Anti-DNA (+)	161 (92.0)	99 (92.5)	62 (91.2)	Ns
Anti-SM (+)	35 /61 (57.4)	22 /40 (55.0)	13 /21 (61.9)	Ns
Anti-fosfolipídico (+)	24 /56 (42.9)	9 /32 (28.1)	15 /24 (62.5)	0.01
Anti-coag. Lúpico (+)	22 /60 (36.7)	14 /37 (37.8)	8 /23 (34.8)	Ns
Anti-cardiolipina (+)	50 /116 (43.1)	24 /73 (32.9)	26 /43 (60.5)	<0.01
Anti-beta2 glic (+)	15 /41 (36.6)	8 /23 (34.8)	7 /18 (38.9)	Ns
C3 disminuido	96 /150 (64.0)	62 /92 (67.4)	34 /58 (58.6)	Ns
C4 disminuido	84 /147 (57.1)	57 /91 (62.6)	27 /56 (48.2)	Ns
Coombs directo	35 /56 (62.5)	19 /31 (61.3)	16 /25 (64.0)	Ns
VDRL (+)	11 /87 (12.6)	4 /54 (7.4)	7 /33 (21.2)	Ns

Datos se presentan como número de pruebas positivas / total de pruebas (porcentaje).

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre subgrupos.

Ns: no estadísticamente significativo. **NA**: no analizable.

Fuente: Datos del estudio.

Elaborado por: Mascote, M. (2018)

4.1.4 Complicaciones del LES y severidad de la enfermedad

La presencia de una o más complicaciones fue similar en los pacientes con estadio grave y aquellos con estadios menores (74.8% vs. 77.9%; $p=ns$). Las complicaciones de tipo neuro-psiquiátricas (30.8% vs. 10.3%; $p<0.01$) y nefrológicas (73.8% vs. 27.9%; $p<0.001$) fueron estadísticamente significativo más comunes en el estadio grave; y, las complicaciones vasculares en los estadios menores (15.0% vs. 29.4%; $p=0.02$); no se observó diferencia para las complicaciones infecciosas, pulmonares, cardíacas y hematológicas. Tabla 16.

4.1.5 Asociación entre características clínicas y severidad de la enfermedad

Se observó que hubo una mayor probabilidad de que los pacientes tuvieran manifestaciones renales (OR= 12.9; IC95= 5.79 – 29.1; $p<0.001$), principalmente edema de miembros inferiores (OR= 3.94; IC95%= 1.79 – 8.83; $p<0.001$) cuando presentaban un estadio grave. La asociación también fue fuerte para los problemas

neuro-psiquiátricos, especialmente la cefalea y las convulsiones. La artritis, la alopecia, la leucopenia y la linfopenia, mostraron una probabilidad de presentación del doble en aquellos con mayor estadio de la enfermedad. Tabla 17.

Finalmente, hubo una tendencia de asociación, pero no estadísticamente significativa, entre las manifestaciones cardíacas y pulmonares, con el estadio grave. La presencia de edema unilateral y la tromboflebitis, se asociaron significativamente con estadios menos severos de la enfermedad (Tabla 17). No existieron otras relaciones de interés con los demás hallazgos clínicos o laboratoriales de los pacientes. Finalmente, fue significativamente más probable que los pacientes en estado grave tuvieran algún tipo de complicación nefrológica (OR= 7.28; $p<0.001$) o neuro-psiquiátrica (OR= 3.89; $p<0.01$).

Tabla 16: Complicaciones relacionadas con la enfermedad, identificadas en los pacientes con LES, según severidad de la enfermedad. Hospital Eugenio Espejo

Tipo de complicación	Total N=175 (100%)	Estadio Grave N=107 (61.1%)	Otros estadios N=68 (38.9%)	<i>p</i>
Infecciosa	86 (49.1)	58 (54.2)	28 (41.2)	Ns
Pulmonar	63 (36.0)	42 (39.3)	21 (30.9)	Ns
Neuro-psiquiátrica	40 (22.9)	33 (30.8)	7 (10.3)	<0.01
Vascular	36 (20.6)	16 (15.0)	20 (29.4)	0.02
Cardíaca	33 (18.9)	24 (22.4)	9 (13.2)	Ns
Hematológica	15 (8.6)	8 (7.5)	7 (10.3)	Ns
Nefrológica	98 (56.0)	79 (73.8)	19 (27.9)	<0.001
<i>Biopsia renal</i>				
Nefropatía lúpica G-I	1 /98 (1.0)	---	1 /19 (5.3)	NA
Nefropatía lúpica G-II	11 /98 (11.2)	8 /79 (10.1)	3 /19 (15.8)	Ns
Nefropatía lúpica G-III	12 /98 (12.2)	10 /79 (12.7)	2 /19 (10.5)	Ns
Nefropatía lúpica G-IV	24 /98 (24.5)	19 /79 (24.1)	5 /19 (26.3)	Ns
Nefropatía lúpica G-V	3 /98 (3.1)	3 /79 (3.8)	---	NA
Sin biopsia efectuada	47 /98 (48.0)	39 /79 (49.4)	8 /19 (42.1)	Ns
Con biopsia efectuada	51 /98 (52.0)	40 /79 (50.6)	11 /19 (56.9)	Ns
Con una o más complicaciones	133 (76.0)	80 (74.8)	53 (77.9)	Ns

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre subgrupos.

Ns: no estadísticamente significativo. **NA:** no analizable.

Fuente: Datos del estudio.

Elaboración: Mascote M. (2018)

Tabla 17: Asociación entre hallazgos clínicos, de laboratorio y radio-imagen, con la severidad de la enfermedad. Pacientes con diagnóstico de LES. Hospital Eugenio Espejo

Hallazgo	Estadio Grave N=107 (61.1%)	Otros estadios N=68 (38.9%)	OR (IC95%)	<i>p</i>
Musculo-esqueléticas	77 (72.0)	45 (66.2)	1.31 (0.64 – 2.68)	Ns
Artritis	29 (27.1)	9 (13.2)	2.44 (1.00 – 6.08)	0.03
Muco-cutáneas	57 (53.3)	26 (38.2)	1.84 (0.94 – 3.61)	Ns
Alopecia	32 (29.9)	10 (14.7)	2.47 (1.05 – 5.94)	0.02
Vasculares	9 (8.4)	14 (20.6)	0.35 (0.13 – 0.95)	0.02
Edema unilateral	3 (2.8)	10 (14.7)	0.17 (0.03 – 0.70)	<0.01
Tromboflebitis	2 (1.9)	6 (8.8)	0.20 (0.03 – 0.97)	0.03
Trombosis venosa prof.	2 (1.9)	9 (13.2)	0.12 (0.02 – 0.66)	<0.01
Neuro-psiquiátricas	27 (25.2)	3 (4.4)	7.31 (1.97 – 32.1)	<0.001
Cefalea	17 (15.9)	1 (1.5)	12.6 (1.6 – 265.8)	<0.01
Convulsiones	11 (10.3)	1 (1.5)	7.68 (1.25 – 169.1)	0.02
Urinarias y renales	84 (78.5)	15 (22.1)	12.9 (5.79 – 29.1)	<0.001
Edema Ms Inferiores	49 (45.8)	12 (17.6)	3.94 (1.79 – 8.83)	<0.001
Pulmonares	22 (20.6)	11 (16.2)	1.34 (0.56 – 3.24)	Ns
Cardíacas	13 (12.1)	4 (5.9)	2.21 (0.63 – 8.55)	Ns
Digestivas	2 (1.9)	4 (5.9)	0.30 (0.04 – 2.04)	Ns
Oculares	3 (2.8)	3 (4.4)	0.63 (0.10 – 4.08)	Ns
Hematológicas	107 (100.0)	68 (100.0)	No analizable	Ns
Leucopenia	38 (35.5)	13 (19.1)	2.33 (1.06 – 5.16)	0.02
Linfopenia	46 (43.0)	18 (26.5)	2.09 (1.02 – 4.31)	0.02

p: nivel de significancia estadística de la diferencia entre subgrupos.

Ns: no estadísticamente significativo. **NA:** no analizable.

Fuente: Datos del estudio.

Elaboración: Mascote, M. (2018)

CAPÍTULO V

5.1 Discusión

En este estudio se describen las manifestaciones clínicas, inmunológicas y epidemiológicas, así como también las complicaciones y el índice de actividad SLEDAI en 175 pacientes con diagnóstico de LES admitidos en el Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito.

La acusada desproporción entre hombres y mujeres sugiere que el sexo femenino es un factor clave en la enfermedad debido no solamente a la influencia de las hormonas sexuales (estrógenos, progesterona, andrógenos y prolactina), sino también a factores genéticos e inmunes (Tedeschi, Bermas, & Costenbader, 2013) (M Petri, 2008) (Alonso, 2017). La mayoría de los pacientes en este estudio fueron mujeres (91.4%) en relación mujer:hombre 10.6:1, similar a lo revisado en otros estudios retrospectivos en Túnez y Egipto con un 92%-91.8%, relación mujer:hombre 11,5:1 y 11.2:1 respectivamente (Houman, Smiti-Khanfir, Ghorbell, & Miled, 2004) (Mahmoud, Shahin, Zayed, Moghazy, & Eissa, 2018).

Más de las dos terceras partes de los pacientes lúpicos fueron procedentes de provincias de la región Sierra del Ecuador (78.3%), dado a que la localización del Hospital Eugenio Espejo es en la ciudad de Quito, con una afluencia de pacientes que en su mayoría serán del centro norte del país. La etnia se encuentra dentro de los factores no genéticos que juegan un papel muy importante dentro de la patogénesis de LES, siendo más frecuente y con complicaciones menos favorables en poblaciones no blancas o no caucásicas (González et al., 2013).

Los datos de la presente serie concuerda con lo observado por Pons-Estel et al., (2004) en el estudio GLADEL, en el que un predominio de pacientes con raza mestiza a nivel de Latinoamérica (44%), principalmente Guatemala, México y Perú; lo que contrasta con lo que sucede en Argentina y Cuba en donde predominan los de raza blanca, al igual que en algunos países Europeos los caucásicos(85,6) presentan LES con mayor frecuencia (Canora et al., 2017). El 85.7% de los pacientes lúpicos en este

estudio se identificaron como mestizos, este alto porcentaje se debe a que según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) en el 2010 el 71.9% de los Ecuatorianos pertenece a esta etnia.

Clásicamente se considera al LES como una enfermedad que afecta principalmente a mujeres en edad fértil 15 – 45 años, lo que sugiere un papel importante de los estrógenos en el desarrollo de esta enfermedad, aunque también se ha propuesto las exposiciones ocupacionales (Simard & Costenbader, 2018) (O'Neill & Cervera, 2010); lo que concuerda con lo observado en este estudio en donde la edad media \pm SD al momento del diagnóstico fue de 29.3 ± 9.1 años.

En países de Latinoamérica como Colombia y Puerto Rico (31 ± 10 y 32 ± 12 años), y en países Asiáticos como Korea (27.5 ± 10.4 años) la media de edad al diagnóstico fue parecida al presente estudio (Severiche et al., 2014) (Vilá, Mayor, Valentín, García-Soberal, & Vilá, 1999) (Joo & Bae, 2015). Nuestros datos son bajos al compararse con lo observado por Rees et al., (2014) en Reino Unido donde la mayor incidencia fue de 48.9 ± 16.9 años y las mujeres eran significativamente más jóvenes que los hombres al momento del diagnóstico (48.3 ± 16.8 vs. 52.1 ± 17.2 ; $p < 0.0001$); esta discrepancia se debe a que la pirámide poblacional es diferente en este país que en Latinoamérica, y que es una población predominantemente caucásica.

En cuanto a los criterios de diagnóstico de SLICC, encontramos que el número de manifestaciones clínicas tuvo una mediana de 2 (Q1-Q3) e inmunológica de 3 (Q2-Q4), con una media de 6.2 ± 1.2 en el presente estudio. Similar a lo observado en Jamaica en donde el 73% de los pacientes tenían de 5 – 9 criterios SLICC, en Canadá y Korea la media mediante los criterios ACR fue 5.5 ± 1.4 y 5.3 ± 1.2 respectivamente (Maloney, Ferguson, Stewart, Myers, & De Ceulaer, 2017) (J. Lee et al., 2013) (Joo & Bae, 2015).

Por lo tanto estos pacientes pueden presentar compromiso generalizado o específico sobre un órgano, y a largo plazo lesiones crónicas irreversibles que alteran la calidad de vida y productividad del paciente (Caroline Gordon et al., 2013). El óptimo reconocimiento de las manifestaciones clínicas e inmunológicas por el personal médico de cualquier nivel salud es vital para una correcta derivación y manejo específico del paciente.

Cabe resaltar que en los hombres con cuatro manifestaciones clínicas simultáneas fueron significativamente mayores respecto a las mujeres (33.3% vs. 9.4%; $p < 0.01$) y tres manifestaciones inmunológicas simultáneas fue más frecuente para los hombres pero no estadísticamente significativo en comparación con las mujeres. Lo que podría explicar el hecho de que esta enfermedad en el sexo masculino es más agresiva y por lo tanto muestra más manifestaciones al momento del diagnóstico.

Está claro que debido a la afectación multisistémica del LES, las manifestaciones de debut y sus frecuencias son muy diversas lo que influye en la dificultad para su diagnóstico y hace que se confunda con otras enfermedades. Los desórdenes inmunológicos, hematológico, musculoesqueléticos y renales se produjeron con una de frecuencia de 100%, 100%, 69.7% y 56% respectivamente, similar a lo observado por Severiche et al., (2014) en Colombia en donde las principales manifestaciones fueron inmunológicas (95,6%), hematológicas (71%), renales (68.7%) y artritis (68.7%). A pesar que la etnia es bien conocida por afectar la expresión de la enfermedad no se encontró diferencia con lo reportado en una población Asiática por Joo & Bae (2015), siendo el orden de frecuencia de las manifestaciones igual al nuestro (93%, 93%, 66% y 50%).

Es probable que los hombres con LES tengan diferencias en la frecuencia de algunas manifestaciones clínica respecto a las mujeres. Tan, Fang, Magder y Petri, (2012) y Aranow et al., (2018) observaron que los hombres son más propensos a tener eventos trombóticos, lo que concuerda con el presente estudio (edema de miembros inferiores 26.7%, tromboflebitis 26.7% y trombosis venosa profunda 20%). La TVP debida a SAF suele ser más común en mujeres, sin embargo es más agresivo en los hombres con predominio de afectación arterial (Rand & Wolgast, 2018), lo que discrepa con nuestro estudio en el que se observa un predominio de trombosis venosa.

También se vio mayor frecuencia de manifestaciones cardiacas como palpitations (13.3 vs. 2.5; $p: 0.02$), derrame pericárdico y dolor torácico pero sin significancia estadística. Esta mayor frecuencia de compromiso cardiaco y vascular va acorde con el hecho de que el sexo masculino es un factor de riesgo a estos eventos (Ballocca et al., 2015); además el estado procoagulante que conlleva esta enfermedad,

los factores metabólicos e inmunológicos también suelen estar involucrados (Lewandowski & Kaplan, 2016) (Borba & Bonfá, 1997).

Al igual que en otras poblaciones (TAN et al., 2012) (Zhang et al., 2015), en el presente estudio se observó una mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas en hombres, principalmente la cefalea y la polineuritis, sin diferencia significativa. En otras series tuvieron también mayor prevalencia en varones la nefropatía, síntomas digestivos y mucocutáneas (Stefanidou et al., 2011) (Faezi et al., 2014), sin embargo en nuestro estudio no se evidenció esta diferencia.

Aún no se ha logrado determinar con exactitud la patogenia de la diferencia de frecuencias en las manifestaciones en hombres. Si bien se ha asociado la alteración de la función inmune con los estrógenos y otras hormonas gonadales (M Petri, 2008), no es suficientes para explicar esta discrepancia en la presentación clínica de la enfermedad; también se involucra al polimorfismos genético (Hughes et al., 2013), alteraciones dentro de los receptores Toll (Shen et al., 2010), y la vía del interferón (Kariuki et al., 2009), por lo que se requiere de mayores trabajos para aclarar estas diferencias en el sexo masculino.

Los anticuerpos anti-DNADs son marcadores claves para el diagnóstico y actividad de la enfermedad, por lo tanto desempeñan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad (Pisetsky, 2015) (Riboldi et al., 2005). Se encontraron títulos positivos de anticuerpos anti-ADNds en casi la totalidad de los pacientes (92%); esta frecuencia es mayor que la reportada por Tang et al., (2010) en un cohorte asiático (75.6%), Moss, Ioannou, Sultan, Haq, y Isenberg, (2002) en Reino Unido donde predominan los caucásicos (58%), y Maloney, Ferguson, Stewart, Myers, & De Ceulaer, (2017) en Jamaica donde su población es mayoritariamente afro-caribeña (63.3%).

De igual manera, el porcentaje de pacientes con anti-ADNds positivo en hispanos o mestizos de la cohorte GLADEL fue ligeramente menor (74.6% vs. 92%) (Pons-Estel et al., 2004). No se observó diferencias inmunológicas significativas entre ambos sexos, sin embargo existen estudios contradictorios (Alonso et al., 2014)(Font et al., 1992).

Esta discrepancia entre los diversos estudios está en probable relación con la diferente metodología en la valoración, definición de las características clínicas y disponibilidad de las pruebas inmunológicas, así como la composición demográfica y étnica de las poblaciones. Otro factor es el número relativamente bajo de pacientes de sexo masculino que incluye esta serie, lo que dificulta la valoración precisa de la diferencia significativa entre ambos sexos al igual que lo observado en otros estudios (Alonso, 2017).

La afectación renal es una de las complicaciones más desbastadora de LES, lo cual es debido al papel importante de las células plasmáticas, citoquinas y factores epigenéticos en la producción constante de auto anticuerpos e inflamación intrarenal persistente (Schwartz, Goilav, & Putterman, 2014). En el estudio PROFILE se mostró diferencia significativa en la frecuencia de la afectación renal según la etnia, así los pacientes hispanos/mestizos (59%) y afroamericanos (54.4%) tuvieron al menos dos veces mayor frecuencia de enfermedad renal que la observada en los de descendencia europea (22.7%) (G. S. Alarcón et al., 2002); lo que concuerda con nuestro estudio en donde predominan los pacientes mestizos, siendo las complicaciones nefrológicas las más frecuentes 56%.

De los 98 pacientes con NL, el 62% contaban con biopsia renal. Las diferentes clases de NL en este grupo de enfermos tuvieron una distribución parecida a las reportadas en la literatura (Al Arfaj, Khalil, & Al Saleh, 2009) (Pinto Peñaranda, Castro Mercado, Duque Caballero, Márquez Hernández, & Velásquez Franco, 2014) (Wen, 2011), siendo la NL grado IV (24.5%) y III (12.2%) las más frecuentes. Teh et al, (2018) observó que la clase de NL no fueron predictores de mortalidad; sin embargo cabe recalcar la que NL tipo III puede llegar a convertirse en tipo IV la cual compromete más del 50% de los glomérulos, además que la progresión de daño dependerá esencialmente de la presencia de necrosis fibrinoide, semilunas y fibrosis intersticial con atrofia tubular en la biopsia (Appel, Radhakrishnan, & D'Agati, 2018).

Otras de las complicaciones comunes en los pacientes lúpicos de esta serie fueron las infecciosas (49.1%), predominaron las infecciones de vías urinarias (41%) y respiratorias (35%) principalmente de origen bacteriano. En una gran cohorte multicéntrica RELESSER observaron que las infecciones respiratorias fueron las más

comunes (Í. Rúa-Figueroa et al., 2017), mientras que Feldman et al., (2015) indicaron que la neumonía, celulitis y bacteriemia afectaban con mayor frecuencia a los pacientes lúpicos. Este aumento de riesgo de infección es el resultado alteraciones en el sistema inmune como la deficiencia de complemento, deficiencia de lectina unión a manosa, inflamación crónica y daño tisular persistente, y también a la terapia inmunosupresora (Navarra & Leynes, 2010).

Las complicaciones pulmonares que se evidenciaron en nuestro pacientes alcanzaron el 36%, desarrollando principalmente hipertensión pulmonar diagnosticada por ecocardiograma; en China se vio una prevalencia menor de HP (23.3%) diagnosticada mediante el cateterismo cardiaco derecho (Xia et al., 2013), existiendo una gran diferencia entre los 2 estudios, cuya razón probable sea el método diagnóstico utilizado y por diferencia de definición de HP. La supervivencia a largo plazo de los pacientes lúpicos con esta afectación es pobre (Qian et al., 2016), por lo que el reconocimiento temprano de los mecanismos patológicos desencadenantes es primordial para sus sospecha diagnóstica (Palomo, Pereira, & Palma, 2009).

Más de la mitad de los pacientes de este estudio debutaron con índice de actividad de la enfermedad alto, lo cual vaya en relación con el desconocimiento de la enfermedad por parte de la población, y el fenómeno que existe en el país de acudir a consulta médica de manera tardía. Existen varias índices para medirla, sin embargo su aplicación en la rutina clínica es difícil debido a la limitación de tiempo de atención para cada paciente. En este estudio hemos utilizado el SLEDAI-2K por lo que es de vital importancia que los médicos se familiaricen con características clínicas e inmunológicas que se encuentran involucrados en ella; ya que la determinación del grado o intensidad de la enfermedad no sólo establece criterios terapéuticos, sino también a largo plazo identifica el grado de daño progresivo, por lo tanto es de gran ayuda para el pronóstico (Lattanzi et al., 2011).

Además en el presente estudio se evidenció una frecuencia significativamente mayor de pacientes de etnia negra con estadio grave (11.2% vs. 1.5%; $p < 0.01$), similar a lo observado en la cohorte GLADEL en donde el índice de actividad de la enfermedad más alto fue para el grupo de pacientes afroamericanos (Pons-Estel et al., 2004). Se ha identificado que las mujeres afroamericanas tienen niveles séricos significativamente

más altos de IL-6 y TNF-alfa y receptores tipo Toll (Lyn-Cook et al., 2014), lo podría contribuir a una mayor inflamación de la enfermedad y por ende mayor actividad.

Varias características permiten identificar si el paciente se encuentra o no en actividad. Una alta actividad se encuentra asociada con una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud (Chaigne et al., 2017), mayor compromiso de órganos vitales, menor supervivencia y mayor mortalidad (Wu, Jia, Gao, & Zhao, 2014) (Lopez, Davidson, Beeby, Egger, & Isenberg, 2012). En el presente estudio existió relación estadísticamente significativa entre la actividad estadio grave de la enfermedad y algunas manifestaciones clínicas como: alopecia, artritis, manifestaciones neuropsiquiátricas, renales, linfopenia y leucopenia.

En un grupo de 66 pacientes con lesiones cutáneas específicas e inespecíficas de LES, se observó que el aumento de número de lesiones en la piel fue paralelo a un aumento de la actividad de la enfermedad, así aquellos pacientes con más de tres lesiones cutáneas tenían una media de SLEDAI de 18.5 ± 7.91 , de igual manera mientras hayan más lesiones no específica, mucha mayor actividad tendrá el paciente (Zečević et al., 2001). La alopecia forma parte de las lesiones no específicas de LES, no se ha encontrado una explicación fisiopatológicas de su relación con la actividad lúpica.

Con lo revisado en la literatura la mayoría de los pacientes lúpicos con manifestaciones renales se encuentran en un estado de actividad sostenido (Feng et al., 2014). En una cohorte Iraní de 71 pacientes con nefritis lúpica tuvieron un puntaje de SLEDAI-2K de 25.5 ± 12.3 (Shariati-Sarabi, Monzavi, Ranjbar, Esmaily, & Etemadrezaie, 2013). En nuestro estudio, dentro de las manifestaciones renales que se asocian a mayor actividad está el edema de miembros inferiores y la proteinuria, esta última es un marcador muy sensible de daño glomerular debido al depósito constate de inmunocomplejos e infiltración de células inflamatorias en el glomérulo (Maroz & Segal, 2013).

En cuando a las manifestaciones neuropsiquiátricas, la cefalea y las convulsiones estuvieron significativamente presente en los pacientes con actividad alta en nuestro grupo de pacientes. En una revisión prospectiva de pacientes con NPSLE registró que

más de la mitad de la población (79.6%) tuvieron SLEDAI más de 15, con una media de 19.9 ± 6.9 (Zhou et al., 2008). Lo que se podría explicar principalmente debido a la participación de citoquinas y quimiocinas pro inflamatorias (IL-10 e IL-6) en la producción de anticuerpos intratecales y su relación con la actividad de la enfermedad y niveles elevados de anti-DNAs (Trysberg, Carlsten, & Tarkowski, 2000) (Okamoto, Kobayashi, & Yamanaka, 2010).

En los pacientes lúpicos la leucopenia es muy frecuente, guarda relación con la gravedad del proceso y generalmente ocurre durante el LES activo (J F Molina-Restrepo, 2007), esto es debido que en el LES se produce una reducción de linfocitos T y B secundario a la acción de los anticuerpos antilinfocíticos de clase IgM, además de niveles elevados de IFN-alfa lo que conlleva a niveles bajos de leucocitos (Hepburn, Narat, & Mason, 2010) (Rönblom, 2010). Se registró que la linfopenia <1500 vs linfopenia marcada <500 se asoció a una alta actividad de la enfermedad (17.8 ± 4.5 vs. 13.18 ± 7.36 ; $p < 0.0001$) (H. H. Yu et al., 2007).

CAPÍTULO VI

6.1 Conclusiones

- El presente estudio mostró cómo las características epidemiológicas de un grupo de pacientes con LES del Hospital Eugenio Espejo son similares a las descritas en diferentes estudios internacionales.
- Las manifestaciones hematológicas, inmunológicas, musculoesqueléticas, renales y generales fueron las más frecuentes. Además se evidenció un porcentaje más alto de títulos positivos de anticuerpos ANA y anti-DNAs a lo reportado en otros cohortes.
- Las manifestaciones vasculares, cardíacas y pulmonares fueron más frecuentes en los hombres que en las mujeres.
- Las principales complicaciones de este grupo fueron nefrológicas principalmente NL estadio IV y III, infecciosas y neuropsiquiátricas, que difieren con lo descrito en caucásicos y simulan lo descrito en mestizos, afro descendientes y asiáticos.
- Más de la mitad de los pacientes con LES debutaron con un grado de actividad alto, con una frecuencia significativamente mayor en pacientes afro descendientes.
- Se identificó una fuerte asociación entre estadio grave de la enfermedad y las manifestaciones renales (edema de miembros inferiores, proteinuria), neuropsiquiátricas (convulsiones y cefalea), musculoesqueléticas (artritis), mucocutáneas (alopecia) y hematológicas (leucopenia y linfopenia).

6.2 Recomendaciones

- Para estudios posteriores se sugiere determinar la edad en el momento de inicio de los síntomas.
- Mejorar la anamnesis en las historias clínicas, colocando pertinentes positivos y negativos de las manifestaciones clínicas e inmunológicas.
- Continuar con la base de datos de pacientes con diagnóstico de LES e introducir a los pacientes menores de 18 años.
- Realizar biopsia renal a aquellos pacientes que cumplan con los criterios de afectación renal, ya que su detección temprana influirá en el manejo terapéutico y evitar posibles complicaciones futuras.
- Obtener la actividad de la enfermedad no sólo al momento del diagnóstico, sino también en controles posteriores.
- Dar a conocer las características clínicas e inmunológicas de esta serie a las diversas áreas clínicas y quirúrgicas del HEE, para que nuestros médicos sepan identificar tempranamente esta enfermedad y proporcionar una adecuada derivación y tratamiento.

6.3 Limitaciones del estudio

- Al igual que en otros estudios, el tamaño de la población puede limitar la interpretación de algunos datos. Sobre todo en lo que respecta a la diferencias entre sexo y edad.
- No se pudo realizar revisión de pacientes menores de 18 años que componte el grupo de LES juvenil (<16 años), por considerarse grupo de riesgo por el Comité de Bioética del HEE.

- Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, la obtención de determinados datos es limitada, principalmente de las características inmunológicas y renales secundarias a la falta de reactivos o materiales en el momento del diagnóstico.
- El tiempo largo de espera para las citas y derivaciones a otras especialidades o estudios diagnósticos necesarios para determinar con exactitud las complicaciones, se convierte en factor que limitan la realización índice de daño al momento del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Agmon-Levin, N., Mosca, M., Petri, M., & Shoenfeld, Y. (2012). Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmunity Reviews*, *11*(8), 593–595. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.020>
- Aguilera-Pickens, G., & Abud-Mendoza, C. (2013). Manifestaciones neuropsiquiátricas en lupus eritematoso generalizado: Bases fisiopatogénicas y terapéuticas. *Reumatología Clínica*, *9*(6), 331–333. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.02.007>
- Al Arfaj, A. S., Khalil, N., & Al Saleh, S. (2009). Lupus nephritis among 624 cases of systemic lupus erythematosus in Riyadh, Saudi Arabia. *Rheumatology International*, *29*(9), 1057–1067. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0905-8>
- Al Dhanhani, A. M., Agarwal, M., Othman, Y. S., & Bakoush, O. (2017). Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus among the native Arab population in UAE. *Lupus*, *26*(6), 664–669. <https://doi.org/10.1177/0961203316678677>
- Alamoudi, O. S. B., & Attar, S. M. (2015). Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: Association with disease activity. *Respirology*, *20*(3), 474–480. <https://doi.org/10.1111/resp.12473>
- Alarcón, G. S., McGwin, Jr., G., Bastian, H. M., Roseman, J., Lisse, J., Fessler, B. J., ... Reveille, J. D. (2001). Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VIII. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. *Arthritis &*

Rheumatism, 45(2), 191–202. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200104\)45:2<191::AID-ANR173>3.3.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200104)45:2<191::AID-ANR173>3.3.CO;2-U)

Alarcón, G. S., McGwin, G., Petri, M., Reveille, J. D., Ramsey-Goldman, R., Kimberly, R. P., ... Cunanan, S. (2002). Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus*, 11(2), 95–101. <https://doi.org/10.1191/0961203302lu155oa>

Aljohani, R., Gladman, D. D., Su, J., & Urowitz, M. B. (2017). Disease evolution in late-onset and early-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 26(11), 1190–1196. <https://doi.org/10.1177/0961203317696593>

Allen, D., Fischer, A., Bshouty, Z., Robinson, D. B., Peschken, C. A., Hitchon, C., ... Mittoo, S. (2012). Evaluating systemic lupus erythematosus patients for lung involvement. *Lupus*, 21(12), 1316–1325. <https://doi.org/10.1177/0961203312454343>

Almaani, S., Meara, A., & Rovin, B. H. (2017). Update on lupus nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(5), 825–835. <https://doi.org/10.2215/CJN.05780616>

Alonso, M. D., Llorca, J., Martinez-Vazquez, F., Miranda-Filloo, J. A., Diaz De Teran, T., Dierssen, T., ... Gonzalez-Gay, M. A. (2011). Systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: A 20-year epidemiologic study. *Medicine*, 90(5), 350–358. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31822edf7f>

- Alonso, M. D., Martínez-Vázquez, F., Riancho-Zarrabeitia, L., Díaz De Terán, T., Miranda-Filloo, J. A., Blanco, R., ... González-Gay, M. A. (2014). Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain. *Rheumatology International*, 34(1), 11–24. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2798-9>
- Alonso, M. (2017). *Lupus Eritimatoso Sistémico. Epidemiología y presentación clínica en el noroeste de España*. Tesis doctoral, Universidad de Cantabria, Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Recuperado el 2018 de Agosto, de <http://docplayer.es/59839022-Tesis-doctoral-lup...oeste-de-espana.html>
- Appel, G. B., Radhakrishnan, J., & D'Agati, V. (2018). *Enfermedades glomerulares secundarias. Brenner & Rector. El riñón* (Tenth Edition). Elsevier España S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-217-2/00033-9>
- Aranow, C., Diamond, B., & Mackay, M. (2018). 51 - Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Immunology* (Fifth Edit). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00051-X>
- Araújo-Fernández, S., Ahijón-Lana, M., & Isenberg, D. A. (2014). Drug-induced lupus: Including anti-tumour necrosis factor and interferon induced. *Lupus*, 23(6), 545–553. <https://doi.org/10.1177/0961203314523871>
- Aulestia, C., De Zubiría, A., Granados, C., Suárez, J., & Cervera, R. (2016). Prolactin and estradiol profile in a cohort of Colombian women with systemic lupus Erythematosus. *Israel Medical Association Journal*, 18(9), 537–541.

- Baechler, E. C., Batliwalla, F. M., Karypis, G., Gaffney, P. M., Ortmann, W. a, Espe, K. J., ... Behrens, T. W. (2003). Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(5), 2610–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0337679100>
- Ballocca, F., D'Ascenzo, F., Moretti, C., Omedè, P., Cerrato, E., Barbero, U., ... Gaita, F. (2015). Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(11), 1435–1441. <https://doi.org/10.1177/2047487314546826>
- Barile-Fabris, L., Hernández-Cabrera, M. F., & Barragan-Garfias, J. A. (2014). Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Current Rheumatology Reports*, 16(9). <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0440-9>
- Bashal, F. (2013). Hematological Disorders in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Open Rheumatology Journal*, 7(1), 87–95. <https://doi.org/10.2174/1874312901307010087>
- Bernatsky, S., Boivin, J. F., Joseph, L., Manzi, S., Ginzler, E., Gladman, D. D., ... Ramsey-Goldman, R. (2006). Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 54(8), 2550–2557. <https://doi.org/10.1002/art.21955>
- Boddaert, J., Huong, D. L. T., Amoura, Z., Wechsler, B., Godeau, P., & Piette, J. C. (2004). Late-onset systemic lupus erythematosus: A personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine*, 83(6), 348–359. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000147737.57861.7c>

- Bombardier, C., Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Caron, D., & Chang, C. H. (1992). Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis and Rheumatism*, 35(6), 630–640. <https://doi.org/10.1002/art.1780350606>
- Borba, E. F., & Bonfá, E. (1997). Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: Influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus*, 6(6), 533–539. <https://doi.org/10.1177/096120339700600610>
- Borba, V., Zandman-Goddard, G., & Shoenfeld, Y. (2018). Prolactin and Autoimmunity. <https://doi.org/doi:10.3389/fimmu.2018.00073>
- Bosch, X., Formiga, F., & López-Soto, A. (2012). Lupus eritematoso sistémico en el anciano. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*, 47(2), 71–75. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2011.11.005>
- Brewer, B. N., & Kamen, D. L. (2018). Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 44(1), 165–175. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.09.011>
- Canora, J., García, M., Mitjavila, F., Espinosa, G., Suárez, S., González-León, R., ... Ruiz-Irastorza, G. (2017). Características clínicas al diagnóstico de una cohorte prospectiva de pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en servicios de Medicina Interna españoles: estudio RELES. *Revista Clinica Espanola*, 217(1), 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2016.09.006>

- Cao, L., Tong, H., Xu, G., Liu, P., Meng, H., Wang, J., ... Jin, J. (2015). Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: A meta-analysis. *PLoS ONE*, *10*(4), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122964>
- Castrejón, I., Rúa-Figueroa, I., Rosario, M. P., & Carmona, L. (2014). Índices Compuestos Para Evaluar La Actividad De La Enfermedad Y El Daño Estructural En Pacientes Con Lupus Eritematoso: Revisión Sistemática De La Literatura. *Reumatología Clínica*, *10*(5), 309–320. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.01.012>
- Castro, M., Manuel, W., Marrero, B., Vizcaino, Y., Ii, L., Fusté, C., ... Mesa, E. (2016). Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatología, Revista Cubana De*, *18*(2), 182–191.
- Catalunya, G. De. (2012). *Tratamiento Del Lupus Eritematoso Sistémico. Butlletí d'informació terapèutica* (Tenth Edition, Vol. 23). Elsevier España#241;a, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-307-0/00081-3>
- Caza, T., Oaks, Z., & Perl, A. (2014). Interplay of infections, autoimmunity, and immunosuppression in systemic lupus erythematosus. *International Reviews of Immunology*, *33*(4), 330–363. <https://doi.org/10.3109/08830185.2013.863305>
- Cervera, R., Doria, A., Amoura, Z., Khamashta, M., Schneider, M., Guillevin, F., ... Boucot, I. (2014). Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. *Autoimmunity Reviews*, *13*(6), 621–629. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.11.007>

- Chaigne, B., Chizzolini, C., Perneger, T., Trendelenburg, M., Huynh-Do, U., Dayer, E., ... Ribi, C. (2017). Impact of disease activity on health-related quality of life in systemic lupus erythematosus - a cross-sectional analysis of the Swiss Systemic Lupus Erythematosus Cohort Study (SSCS). *BMC Immunology*, *18*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12865-017-0200-5>
- Chakravarty, E. F., Bush, T. M., Manzi, S., Clarke, A. E., & Ward, M. M. (2007). Prevalence of Adult Systemic Lupus Erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: Estimates Using Hospitalization Data. *Arthritis and Rheumatism*, *56*(6), 2092–2094. <https://doi.org/10.1002/art.22641>. Prevalence
- Chandra, S. R., Issac, T. G., & Ayyappan, K. (2015). New Onset Psychosis as The First Manifestation of Neuro-Psychiatric Lupus. A Situation Causing Diagnostic Dilemma. *Indian Journal of Psychological Medicine*, *37*(3), 333–338. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.162949>
- Cohen, C. (1972). Criteria for the Classification of Systemic Lupus-Statys 1972. *Arthritis Rheum*, *15*(5), 540–543.
- Cortés, F y Ureña, J. Dicciomed.eusal.es. Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico. Disponible en: <https://dicciomed.usal.es>
- Crow, M. K. (2018a). 266 - *Lupus eritematoso sistémico*. *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* (25th Editi). Elsevier Espa8#241;a, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-033-8/00266-4>

Crow, M. K. (2018b). *Etiología y patogenia del lupus eritematoso sistémico. Kelley y Firestein. Tratado de reumatología* (Tenth Edition). Elsevier España#241;a, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-307-0/00079-5>

Dall'Era, M. (2013). Lupus & Related Autoimmune Disorders. In J. Imboden, D. Hellmann, & J. Stone (Eds.), *Current Diagnosis & Treatment Rheumatology* (Third Edition, pp. 187–197). New York: LANGE.

Danchenko, N., Satia, J. A., & Anthony, M. S. (2006). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comparison of worldwide disease burden. *Lupus*, 15(5), 308–318. <https://doi.org/10.1191/0961203306lu2305xx>

Doria, A., Iaccarino, L., Ghirardello, A., Zampieri, S., Arienti, S., Sarzi-Puttini, P., ... Todesco, S. (2006). Long-Term Prognosis and Causes of Death in Systemic Lupus Erythematosus. *American Journal of Medicine*, 119(8), 700–706. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.11.034>

Duró, Juan C. (2010). *REUMATOLOGIA CLINICA*. España. Elsevier. 2010

Ebert, E. C., & Hagspiel, K. D. (2011). Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 45(5), 436–441. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31820f81b8>

Efe, C., Purnak, T., Ozaslan, E., Ozbalkan, Z., Karaaslan, Y., Altiparmak, E., ... Wahlin, S. (2011). Autoimmune liver disease in patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective analysis of 147 cases. *Scandinavian Journal of*

Egner, W. (2000). The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *Journal of Clinical Pathology*, 53(6), 424–432. <https://doi.org/10.1136/jcp.53.6.424>

Erkan, D., Salmon, J. E., & Lockshin, M. D. (2018). *Síndrome Antifosfolipídico. Kelley y Firestein. Tratado de reumatología* (Tenth Edition). Elsevier Espa8#241;a, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-307-0/00082-5>

Faezi, S. T., Hosseini Almodarresi, M., Akbarian, M., Gharibdoost, F., Akhlaghi, M., Jamshidi, A., ... Davatchi, F. (2014). Clinical and immunological pattern of systemic lupus erythematosus in men in a cohort of 2355 patients. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 17(4), 394–399. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12268>

Fayyaz, A., Igoe, A., Kurien, B. T., Danda, D., James, J. A., Stafford, H. A., & Scofield, R. H. (2015). Haematological manifestations of lupus. *Lupus Science and Medicine*, 2(1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000078>

Feldman, C. H., Hiraki, L. T., Winkelmayr, W. C., Marty, F. M., Franklin, J. M., Kim, S. C., & Costenbader, K. H. (2015). Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67(6), 1577–85. <https://doi.org/10.1002/art.39070>

- Feng, M., Lv, J., Fu, S., Liu, B., Tang, Y., Wan, X., ... Xu, A. (2014). Clinical features and mortality in Chinese with lupus nephritis and neuropsychiatric lupus: A 124-patient study. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(5), 414–419. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4116572/>
- Ferretti, C., & La Cava, A. (2016). *Overview of the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus*. *Systemic Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801917-7.00008-5>
- Ferri, F. (2018). *2019 Ferri's Clinical Advisor*. Philadelphia: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-28049-5.00793-5>
- Ferro, R., Medina, F., & Serracín, D. (2006). A NTI - dsDNA, ANTI - SMITH Y ANTI - LA : Factores de Riesgo y Pronóstico de Nefritis Lúpica, 11(2), 67–71.
- Font, J., Cervera, R., Navarro, M., Pallarés, L., López-Soto, A., Vivancos, J., & Ingelmo, M. (1992). Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 51(9), 1050–2. <https://doi.org/10.1136/ard.51.9.1050>
- Formica, M. K., Palmer, J. R., Rosenberg, L., & McAlindon, T. E. (2003). Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *The Journal of Rheumatology*, 30(6), 1222 LP-1226. Retrieved from <http://www.jrheum.org/content/30/6/1222.abstract>

- Franchin, G., Son, M., Kim, S. J., Ben-Zvi, I., Zhang, J., & Diamond, B. (2013). Anti-DNA antibodies cross-react with C1q. *Journal of Autoimmunity*, *44*(2013), 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.06.002>
- Freemer, M. M., King, T. E., & Criswell, L. A. (2006). Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *65*(5), 581–584. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.039438>
- Furst, D. E., Clarke, A. E., Fernandes, A. W., Bancroft, T., Greth, W., & Iorga, S. R. (2013). Incidence and prevalence of adult systemic lupus erythematosus in a large US managed-care population. *Lupus*, *22*(1), 99–105. <https://doi.org/10.1177/0961203312463110>
- Gladman, B. (1992). *Indice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico SLEDAI*. Obtenido de Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/CUESTIONARIO_ES.pdf
- García, M. A., Marcos, J. C., Marcos, A. I., Pons-Estel, B. A., Wojdyla, D., Arturi, A., ... Alarcon-Segovia, D. (2005). Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus*, *14*(12), 938–946. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2245oa>
- García Tello, a., Villegas Martínez, a., & González Fernández, a. F. (2002). Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Anales de Medicina Interna*, *19*(10), 539–543. <https://doi.org/10.4321/S0212-71992002001000011>

- Gatto, M., Zen, M., Ghirardello, A., Bettio, S., Bassi, N., Iaccarino, L., ... Doria, A. (2013). Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. *Autoimmunity Reviews*, 12(4), 523–536. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.09.003>
- Gheita, T. A., Abaza, N. M., Sayed, S., El-Azkalany, G. S., Fishawy, H. S., & Eissa, A. H. (2017). Cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus patients: potential key players and implications. *Lupus*, 096120331773913. <https://doi.org/10.1177/0961203317739134>
- Ghodke-Puranik, Y., & Niewolld, T. (2015). Immunogenetics of Systemic Lupus Erythematosus: A Comprehensive Review. *J Autoimmun*, 64, 125–36. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.004>. Immunogenetics
- Gladman, D. D., Ibañez, D., & Urowitz, M. B. (2002). Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of Rheumatology*, 29(2), 288 LP-291. Retrieved from <http://www.jrheum.org/content/29/2/288.abstract>
- Goldberg, H. J., & Dellaripa, P. F. (2012). Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus Erythematosus*, 115–125. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1189-5_9
- Golder, V., & Hoi, A. (2017). Systemic lupus erythematosus: An update. *Medical Journal of Australia*, 206(5), 215–220. <https://doi.org/10.5694/mja16.01229>
- Gómez-León Mandujano, A., & Amezcua-Guerra, L. M. (2008). Manifestaciones cardiovasculares en el lupus eritematoso generalizado. *Archivos de Cardiología de Mexico*, 78(4), 421–430.

- Gómez-Puerta, J., & Cervera, R. (2008). Lupus eritematoso sistémico. *Colegio Estadunidense de Reumatología*, 14, 211–223. <https://doi.org/10.1016/B978-84-8086-959-1/00152-8>
- González, L. A., Toloza, S. M., McGwin, G., & Alarcón, G. S. (2013). Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): its influence on susceptibility and outcomes. *Lupus*, 22(12), 1214–1224. <https://doi.org/10.1177/0961203313502571>
- González León, R., Castillo Palma, M. J., García Hernández, F. J., & Sánchez Román, J. (2010). Infecciones graves en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Medicina Clínica*, 135(8), 365–367. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.03.026>
- Gordon, C., Isenberg, D., Lerstrøm, K., Norton, Y., Nikaï, E., Pushparajah, D. S., & Schneider, M. (2013). The substantial burden of systemic lupus erythematosus on the productivity and careers of patients: A European patient-driven online survey. *Rheumatology (United Kingdom)*, 52(12), 2292–2301. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket300>
- Govoni, M., Bortoluzzi, A., Padovan, M., Silvagni, E., Borrelli, M., Donelli, F., ... Trotta, F. (2016). The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *Journal of Autoimmunity*, 74(2016), 41–72. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.013>
- Grönhagen, C., & Nyberg, F. (2014). Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatology Online Journal*, 5(1), 7. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.126020>

- Gupta, S., & Kaplan, M. (2019). Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In M. Hochberg, E. Gravallese, A. Silman, J. Smolen, M. Weinblatt, & M. Weisman (Eds.), *Rheumatology* (Seventh Ed, pp. 1154–1159). Philadelphia: Elsevier Inc.
- Hahn, B. H. (2016). Lupus eritematoso sistémico. In D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. L. Jameson, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e*. New York, NY: McGraw-Hill Education. Retrieved from harrisonmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1137941620
- Hanly, J. G. (2014). Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nature Reviews Rheumatology*, *10*(6), 338–347. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.15>
- Hanly, J. G., Omisade, A., & Fisk, J. D. (2012). *Psychopathology, Neurodiagnostic Testing, and Imaging. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes: Eighth Edition* (Eighth Edition). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00030-3>
- Hepburn, A. L., Narat, S., & Mason, J. C. (2010). The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, *49*(12), 2243–2254. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq269>
- Ho, R. C., Thiaghu, C., Ong, H., Lu, Y., Ho, C. S., Tam, W. W., & Zhang, M. W. (2016). A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, *15*(2), 124–138. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.10.003>

- Hochberg, M. (2001). Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: Addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma [1] (multiple letters). *Arthritis and Rheumatism*, 44(3), 735–736. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200103\)44:3<550::AID-ANR103>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200103)44:3<550::AID-ANR103>3.0.CO;2-5)
- Houman, M. H., Smiti-Khanfir, M., Ghorbell, I. B., & Miled, M. (2004). Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus*, 13(3), 204–211. <https://doi.org/10.1191/0961203303lu530xx>
- Hughes, T., Adler, A., Merrill, J. T., Kelly, J. A., Kaufman, K. M., Williams, A., ... Martin, J. (2013). NIH Public Access, 71(5), 694–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200385.Analysis>
- İlgen, U., Yayla, M. E., Ateş, A., Okatan, İ. E., Yurteri, E. U., Torgutalp, M., ... Kınıklı, G. (2018). Antiphospholipid antibodies and non-thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27(4), 1–5. <https://doi.org/10.1177/0961203317734924>
- J F Molina-Restrepo. (2007). *El laboratorio en las enfermedades reumáticas. Balcells. La clínica y el laboratorio* (Vol. 13). Elsevier España, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-458-2585-3/00035-X>
- Jeltsch-David, H., & Muller, S. (2014). Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Pathogenesis and biomarkers. *Nature Reviews Neurology*, 10(10), 579–596. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.148>

- Joo, Y. Bin, & Bae, S. C. (2015). Assessment of clinical manifestations, disease activity and organ damage in 996 Korean patients with systemic lupus erythematosus: Comparison with other Asian populations. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 18(2), 117–128. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12462>
- Jouhikainen, T., Pohjola-Sintonen, S., & Stephansson, E. (1994). Lupus anticoagulant and cardiac manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 3(3), 167–172. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1177/096120339400300307>
- Jung, J. Y., & Suh, C. H. (2017). Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare. *Korean Journal of Internal Medicine*, 32(3), 429–438. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.234>
- Kariuki, S. N., Moore, J. G., Kirou, K. A., Crow, M. K., Utset, T. O., & Niewold, T. B. (2009). Age- and gender-specific modulation of serum osteopontin and interferon- α by osteopontin genotype in systemic lupus erythematosus. *Genes And Immunity*, 10, 487. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/gene.2009.15>
- Kasitanon, N., Magder, L., & Petri, M. (2006). Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine*, 85(3), 147–156. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000224709.70133.f7>
- Kuhn, A., & Landmann, A. (2014). The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, 48–49, 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.021>

- Kuhn, A., Sticherling, M., & Bonsmann, G. (2007). Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematosus. *Jddg*, 5(12), 1124–1137. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06554.x>
- Lattanzi, B., Consolaro, A., Solari, N., Ruperto, N., Martini, A., & Ravelli, A. (2011). Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Di. *Arthritis Care & Research*, 63(S11), S112–S117. <https://doi.org/10.1002/acr.20623>
- Lech, M., & Anders, H.-J. (2013). The Pathogenesis of Lupus Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(9), 1357–1366. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013010026>
- Lee, H. C., Huang, K. T. L., Wang, X. L., & Shen, W. K. (2011). Autoantibodies and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*, 8(11), 1788–1795. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.06.032>
- Lee, J., Peschken, C. A., Muangchan, C., Silverman, E., Pineau, C., Smith, C. D., ... Pope, J. (2013). The frequency of and associations with hospitalization secondary to lupus flares from the 1000 Faces of Lupus Canadian cohort. *Lupus*, 22(13), 1341–1348. <https://doi.org/10.1177/0961203313505689>
- Lee, L. & Werth, V. (2018). *41 - Lupus Erythematosus. Dermatology: 2-Volume Set* (Fourth Edition). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6275-9.00041-6>

- Lehmann, P., & Homey, B. (2009). Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 8(6), 456–461. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.12.012>
- Lerang, K., Gilboe, I., Garen, T., Thelle, D. S., & Gran, J. T. (2012). High incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Norway. *Lupus*, 21(12), 1362–1369. <https://doi.org/10.1177/0961203312458168>
- Levine, A. B., & Erkan, D. (2011). Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients. *Current Rheumatology Reports*, 13(4), 291–299. <https://doi.org/10.1007/s11926-011-0179-5>
- Lewandowski, L. B., & Kaplan, M. J. (2016). Update on cardiovascular disease in lupus. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(5), 468–476. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000307>
- Li, Z., Xu, D., Wang, Z., Wang, Y., Zhang, S., Li, M., & Zeng, X. (2017). Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 26(11), 1127–1138. <https://doi.org/10.1177/0961203317707825>
- Liang, M. H., Corzillius, M., Bae, S. C., Lew, R. A., Fortin, P. R., Gordon, C., ... Winer, J. B. (1999). The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and Rheumatism*, 42(4), 599–608. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F)

- Lloyd, P., Doaty, S., & Bevra, H. (2016). *Aetiopathogenesis of systemic lupus erythematosus*. (C. Gordon & D. Isenberg, Eds.), *Systemic Lupus Erythematosus* (First). New York: Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1080/00325481.1995.11945982>
- Lopez, R., Davidson, J. E., Beeby, M. D., Egger, P. J., & Isenberg, D. A. (2012). Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology*, *51*(3), 491–498.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker368>
- Lorenz, G., Desai, J., & Anders, H. J. (2014). Lupus nephritis: Update on mechanisms of systemic autoimmunity and kidney immunopathology. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, *23*(3), 211–217.
<https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000444816.57378.21>
- Lyn-Cook, B. D., Xie, C., Oates, J., Treadwell, E., Word, B., Hammons, G., & Wiley, K. (2014). Increased expression of Toll-like receptors (TLRs) 7 and 9 and other cytokines in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Ethnic differences and potential new targets for therapeutic drugs. *Molecular Immunology*, *61*(1), 38–43.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.05.001>
- Mahmoud, G. A., Shahin, A. A., Zayed, H. S., Moghazy, A., & Eissa, B. M. (2018). Clinical and immunological pattern and outcome of Egyptian systemic lupus erythematosus patients: a single center experience. *Lupus*, 1–8.
<https://doi.org/10.1177/0961203318776085>
- Maloney, K., Ferguson, T., Stewart, H., Myers, A. & De Ceulaer, K. (2017). Clinical and immunological characteristics of 150 systemic lupus erythematosus patients

in Jamaica: A comparative analysis. *Lupus*, 26(13), 1448–1456.
<https://doi.org/10.1177/0961203317707828>

Malpas, S. & Maling, T. (1990). Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes*, 39, 1177–1181.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.39.10.1177>

Maroz, N., & Segal, M. S. (2013). Lupus nephritis and end-stage kidney disease. *American Journal of the Medical Sciences*, 346(4), 319–323.
<https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31827f4ee3>

Medlin, J. L., Hansen, K. E., McCoy, S. S., & Bartels, C. M. (2018). Pulmonary manifestations in late versus early systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.010>

Melgarejo Paniagua, P. A., Denis Doldán, A. E., Ferreira Gaona, M. I., & Díaz Reissner, C. V. (2016). Complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Del Nacional*, 7(2), 15–19.
<https://doi.org/10.18004/rdn2015.0007.02.015-019>

Men, K., Chen, Y., Zhang, J., & Wei, D. (2017). The evaluation of cellular immune function in elderly patients with systemic lupus erythematosus. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 0–5. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.224>

- Merola, J., Bermas, B., Lu, B., Karlson, E., Massarotti, E., Shur, P., & Costenbader, K. (2015). Systemic Lupus Erythematosus according to Age at Diagnosis, *23*(8), 778–784. <https://doi.org/10.1177/0961203314526291.Clinical>
- Michel, M., & Jäger, U. (2018). *Autoimmune Hemolytic Anemia. Hematology* (Seventh Edition). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00046-9>
- Miner, J. J., & Kim, A. H. J. (2014). Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, *40*(1), 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2013.10.003>
- Miyakis, S., Lockshin, M. D., Atsumi, T., Branch, D. W., Brey, R. L., Cervera, R., ... Krilis, S. A. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *4*(2), 295–306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
- Mohammed, A. G., Alghamdi, A. A., ALjahlan, M. A., & AL-Homood, I. A. (2017). Echocardiographic findings in asymptomatic systemic lupus erythematosus patients. *Clinical Rheumatology*, *36*(3), 563–568. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3486-4>
- Mok, C. C. (2003). Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Pathology*, *56*(7), 481–490. <https://doi.org/10.1136/jcp.56.7.481>

- Mok, C., Kwok, R. , & Yip, P. S. F. (2013). Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 65(8), 2154–2160. <https://doi.org/10.1002/art.38006>
- Monov, S., Hristova, R., Dacheva, R., Toncheva, R., Shumnalieva, R., Shoumnaieva-ivanova, V., & Monova, D. (2017). Acute necrotizing retinal vasculitis as onset of systemic lupus erythematosus, (October 2014), 1–5.
- Moss, K. E., Ioannou, Y., Sultan, S. M., Haq, I., & Isenberg, D. A. (2002). Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(5), 409–413. <https://doi.org/10.1136/ard.61.5.409>
- Mühlen, C. A. von, & Nakamura, R. M. (2011). Clinical and laboratory evaluation of systemic rheumatic diseases. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 973–990. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0974-2.00051-8>
- Muñoz-Grajales, C., Pinto Peñaranda, L. F., Velásquez Franco, C. J., Márquez Hernández, J. D., & Restrepo Escobar, M. (2013). Complicaciones infecciosas en lupus eritematoso sistémico. *Revista Colombiana de Reumatología*, 20(3), 141–147. [https://doi.org/10.1016/S0121-8123\(13\)70126-9](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(13)70126-9)
- Navarra, S., & Leynes, M. (2010). Infections in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 19(12), 1419–1424. <https://doi.org/10.1177/0961203310374486>

- Nikpour, M., Gladman, D. D., & Urowitz, M. B. (2013). Premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: what risk factors do we understand? *Lupus*, 22(12), 1243–1250. <https://doi.org/10.1177/0961203313493031>
- Nossent, J. C. (1993). Course and prognostic value of systemic lupus erythematosus disease activity index in black Caribbean patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 23(1), 16–21. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(05\)80023-X](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(05)80023-X)
- O’Neill, S., & Cervera, R. (2010). Systemic lupus erythematosus. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 24(6), 841–855. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.006>
- Okamoto, H., Kobayashi, A., & Yamanaka, H. (2010). Cytokines and chemokines in neuropsychiatric syndromes of systemic lupus erythematosus. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/268436>
- Palomo, I., Pereira, J., & Palma, J. (2009). *Hematología: Fisiopatología y Diagnóstico*. Talca, Chile: Editorial Universidad de Talca. Recuperado el Agosto de 2018, de <https://vdocuments.site/documents/hematologia-56242f7ca29cb.html>
- Paredes, N., Torres, E., & Motiel-Jorolín, D. (2012). Lupus eritematoso sistémico de inicio tardío Late onset systemic lupus erythematosus, 1–11.
- Paz, E., Muñoz, C., Yuste, J. R., & Melero, I. (2017). *Inmunobiológico. Balcells. La clínica y el laboratorio* (22.a Edici). Elsevier España, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-458-2585-3/00003-8>

- Pedraz, P., Bernabeu P, & Vela, P. (2010). Lupus Eritematoso Sistémico. *Semin Arthritis Rheum*, 5(10), 100–110. <https://doi.org/10.1016/B978-84-8086-959-1/00152-8>
- Peñaranda-Parada, E., Quintana, G., Yunis, J. J., Mantilla, R., Rojas, W., Panqueva, U., De Jesús Iglesias-Gamarra, A. (2015). Clinical, serologic, and immunogenetic characterization (HLA-DRB1) of late-onset lupus erythematosus in a Colombian population. *Lupus*, 24(12), 1293–1299. <https://doi.org/10.1177/0961203315588576>
- Peng, S., & Craft, J. (2018). ANTICUERPOS ANTINUCLEARES. In *Kelley y Firestein. Tratado de reumatología* (Tenth Edit, pp. 817–830). Barcelona, España: Elsevier España S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-307-0/00055>
- Pereira Vilar, M. J., & Sato, E. I. (2002). Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*, 11(8), 528–532. <https://doi.org/10.1191/0961203302lu244xx>
- Pérez, D., Gilburd, B., Azoulay, D., Shovman, O., Bizzaro, N., & Shoenfeld, Y. (2018). Antinuclear antibodies: Is the indirect immunofluorescence still the gold standard or should be replaced by solid phase assays? *Autoimmunity Reviews*, 17(6), 548–552. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.12.008>
- Pérez Gómez, A., Ruiz Gutiérrez, L., Moruno Cruz, H., Sánchez Atrio, A. I., & Cuende Quintana, E. (2013). Lupus eritematoso sistémico (I). *Medicine (Spain)*, 11(32), 1955–1965. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(13\)70563-8](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70563-8)

- Petri, M. (2008). Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 17(5), 412–415. <https://doi.org/10.1177/0961203308090026>
- Petri, M., Orbai, A. M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. Magder, L. S. (2012). Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 64(8), 2677–2686. <https://doi.org/10.1002/art.34473>
- Pinto Peñaranda, L. F., Castro Mercado, I. L., Duque Caballero, V., Márquez Hernández, J. D., & Velásquez Franco, C. J. (2014). Factores de riesgo predictores de falla a la terapia de inducción de nefritis lúpica en una cohorte de pacientes colombianos. *Reumatología Clínica*, 10(3), 147–151. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.09.005>
- Pisetsky, D. S. (2015). Anti-DNA antibodies — quintessential biomarkers of SLE. *Nature Reviews Rheumatology*, 12, 102. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.151>
- Pistiner, M., Wallace, D. J., Nessim, S., Metzger, A. L., & Klinenberg, J. R. (1991). Lupus erythematosus in the 1980s: A survey of 570 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 21(1), 55–64. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(91\)90057-7](https://doi.org/10.1016/0049-0172(91)90057-7)
- Pons-Estel, B. A., Catoggio, L. J., Cardiel, M. H., Soriano, E. R., Gentiletti, S., Villa, A. R., ... Alarcón-Segovia, D. (2004). The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Ethnic and Disease Heterogeneity among “Hispanics.” *Medicine*, 83(1), 1–17. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000104742.42401.e2>

- Preble, J. M., Silpa-Archa, S., & Foster, C. S. (2015). Ocular involvement in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Ophthalmology*, 26(6), 540–545. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000209>
- Pretel, M., Marquès, L., & España, A. (2014). Lupus eritematoso inducido por fármacos. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 105(1), 18–30. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.09.007>
- Qian, J., Wang, Y., Huang, C., Yang, X., Zhao, J., Wang, Q., ... Zeng, X. (2016). Survival and prognostic factors of systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, 15(3), 250–257. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.11.012>
- Rahman, A., & Isenberg, D. A. (2016). Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16040. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.40>
- Rand, J. H., & Wolgast, L. R. (2018). *The Antiphospholipid Syndrome. Hematology* (Seventh Edition). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00141-4>
- Rees, F., Doherty, M., Grainge, M., Davenport, G., Lanyon, P., & Zhang, W. (2014). The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999 – 2012, 1–6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206334>

- Reeves, W., Li, Y., & Zhuang, H. (2015). *Autoantibodies in systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology (vol.2)* (Seventh Edition). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6865-2.00139-1>
- Restrepo, J., & Torres, C. (s.f.). Consideraciones morfológicas sobre el aparato respiratorio. En *Neumología de los paisas*. Recuperado el Septiembre de 2018, de <https://vdocuments.mx/documents/2659508-neumologia-de-los-paisas.html>
- Reveille, J. D., Bartolucci, A., & Alarcon, G. S. (1990). Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum*, 33(1), 37–48. <https://doi.org/10.1002/art.1780330105>
- Riboldi, P., Gerosa, M., Moroni, G., Radice, A., Allegri, F., Sinico, A., ... Meroni, P. L. (2005). Anti-DNA antibodies: A diagnostic and prognostic tool for systemic lupus erythematosus? *Autoimmunity*, 38(1), 39–45. <https://doi.org/10.1080/08916930400022616>
- Rivera, F., Anaya, S., & Vozmediano, C. (2016). Nefropatía lúpica.
- Roca, R., Smith, V., Paz, E., Losada, J., Serrete, B., & Llanos, M. (2002). *Temas de Medicina Interna* (4a.ed. ed.). La Habana: CIP-Editorial de Medicina. Recuperado el Agosto de 2018, de <https://vdocuments.mx/documents/roca-temas-de-medicina-interna-tomo-ii.html>
- Romero-Díaz, J., Isenberg, D., & Ramsey-Goldman, R. (2011). Measures of adult systemic lupus erythematosus: Updated Version of British Isles Lupus

Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K). *Arthritis Care and Research*, 63(SUPPL. 11). <https://doi.org/10.1002/acr.20572>

Rönnblom, L. (2010). Potential role of IFNalpha in adult lupus. *Arthritis Research & Therapy*, 12 Suppl 1(Suppl 1), S3. <https://doi.org/10.1186/ar2884>

Roper, G. (2012). Lupus awareness Survey for the Lupus Foundation of America [Executive Report]. *Lupus Foundation of America, Washington, DC*, (October), 7.

Rúa-Figueroa, I., & Erausquin, C. (2008). Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. *Seminarios de La Fundacion Espanola de Reumatologia*, 9(4), 219–234. [https://doi.org/10.1016/S1577-3566\(08\)75215-1](https://doi.org/10.1016/S1577-3566(08)75215-1)

Rúa-Figueroa, Í., López-Longo, J., Galindo-Izquierdo, M., Calvo-Alén, J., Del Campo, V., Olivé-Marqués, A., ... Pego-Reigosa, J. M. (2017). Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 47(1), 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.01.010>

Ruiz-Irastorza, G., Espinosa, G., Frutos, M. A., Jiménez-Alonso, J., Praga, M., Pallarés, L., ... Quereda, C. (2012). Diagnosis and treatment of Lupus nephritis: Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish society of internal medicine (SEMI) and the Spanish society of

nephrology (S.E.N.). *Nefrologia*, 32(SUPPL. 1), 1–45.
<https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11298>

Ruperto, N., Hanrahan, L. M., Alarcón, G. S., Belmont, H. M., Brey, R. L., Brunetta, P., ... Merrill, J. T. (2011). International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus*, 20(5), 453–462.
<https://doi.org/10.1177/0961203310388445>

Schwartz, N., Goilav, B., & Putterman, C. (2014). The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 26(5), 502–509.
<https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000089>

Scolnik, M., Marin, J., Valeiras, S. M., Marchese, M. F., Talani, A. S., Avellaneda, N. L., ... Soriano, E. R. (2014). Incidence and prevalence of lupus in Buenos Aires, Argentina: A 11-year health management organisation-based study. *Lupus Science and Medicine*, 1(1), 1–7. <https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000021>

Segura, R. C., Campo, A., & Mir, S. A. (2005). Dermatomiositis y polimiositis. *Medicine*, 9(30), 1965–1973. [https://doi.org/10.1016/S0211-3449\(05\)73583-9](https://doi.org/10.1016/S0211-3449(05)73583-9)

Severiche, D., Restrepo, M., González, L., Vanegas, A., Muñoz, C., & Vásquez, G. (2014). Ciento quince pacientes con lupus eritematoso sistémico: características clínicas e inmunológicas. *Revista Colombiana de Reumatología*, 1(4), 183–192.
<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2014.10.002>

Shanmugam, V. K. (2018). *NONATHEROSCLEROTIC ARTERIAL DISEASES Vasculitis and Other Uncommon Arteriopathies*. *Rutherford's Vascular Surgery*

and Endovascular Therapy, 2-Volume Set (Ninth Edition). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42791-3.00137-7>

Shariati-Sarabi, Z., Monzavi, S. M., Ranjbar, A., Esmaily, H., & Etemadrezaie, H. (2013). High disease activity is associated with high disease damage in an Iranian inception cohort of patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*, *31*(1), 69–75.

Shen, N., Fu, Q., Deng, Y., Qian, X., Zhao, J., Kaufman, K. M., ... Tsao, B. P. (2010). Sex-specific association of X-linked Toll-like receptor 7 (TLR7) with male systemic lupus erythematosus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(36), 15838–15843. <https://doi.org/10.1073/pnas.1001337107>

Shim, J.-S., Sung, Y.-K., Joo, Y. Bin, Lee, H.-S., & Bae, S.-C. (2014). Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea. *Rheumatology International*, *34*(7), 909–917. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2915-9>

Silpa-Archa, S., Lee, J. J., & Stephen Foster, C. (2016). Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *British Journal of Ophthalmology*, *100*(1), 135–141. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306629>

Simard, J. F., & Costenbader, K. H. (2018). *122 - Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology* (Seventh Edition). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-06551-1.00122-6>

Smith, E. L., & Shmerling, R. H. (1999). The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: Strengths,

weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus*, 8(8), 586–595.
<https://doi.org/10.1191/096120399680411317>

Somers, EC Marder, W Cagnoli, P Lewis, E., & Deguire, P Gordon, C. (2014). Population-Based Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.*, 66(2), 369–378.
<https://doi.org/10.1002/art.38238.Population-Based>

Stefanidou, S., Benos, A., Galanopoulou, V., Chatziyannis, I., Kanakoudi, F., Aslanidis, S., ... Garyfallos, A. (2011). Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: A male:female comparison. *Lupus*, 20(10), 1090–1094.
<https://doi.org/10.1177/0961203311403640>

Tamaki, K., Morishima, S., Nakachi, S., Kitamura, S., Uchibori, S., Tomori, S., ... Masuzaki, H. (2017). An atypical case of late-onset systemic lupus erythematosus with systemic lymphadenopathy and severe autoimmune thrombocytopenia/neutropenia mimicking malignant lymphoma. *International Journal of Hematology*, 105(4), 526–531. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2126-8>

Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F., Masi, A. T., Mcshane, D. J., Rothfield, N. F., ... Winchester, R. J. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 25(11), 1271–1277.
<https://doi.org/10.1002/art.1780251101>

TAN, T. C., FANG, H., MAGDER, L. S., & PETRI, M. A. (2012). Differences between Male and Female Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic

- Population. *The Journal of Rheumatology*, 39(4), 759–769.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.111061>
- Tang, X., Huang, Y., Deng, W., Tang, L., Weng, W., & Zhang, X. (2010). Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: A retrospective review of 917 patients in South China. *Medicine*, 89(1), 62–67. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181cb449c>
- Tarrés, M. V., & Ros, J. O. (2018). *Capítulo 123 - Lupus eritematoso sistémico. Farreras Rozman. Medicina Interna + StudentConsult en español* (18th Editi). Elsevier España; S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9022-996-5/00123-X>
- Tedeschi, S., Bermas, B., & Costenbader, K. (2013). Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clinical Immunology*, 149(2), 201–210. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.03.005>
- Teh, C. L., Phui, V. E., Ling, G. R., Ngu, L. S., Wan, S. A., & Tan, C. H. H. (2018). Causes and predictors of mortality in biopsy-proven lupus nephritis: The Sarawak experience. *Clinical Kidney Journal*, 11(1), 56–61. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx063>
- Toledano, E., Candelas, G., Rosales, Z., Martínez Prada, C., León, L., Abásolo, L., ... Jover, J. ángel. (2012). A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatología Clínica*, 8(6), 334–341. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.05.006>

- Torre, O., & Harari, S. (2011). Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Presse Medicale*, 40(1 PART2). <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.11.004>
- Trysberg, E., Carlsten, H., & Tarkowski, A. (2000). Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus*, 9(7), 498–503. <https://doi.org/10.1177/096120330000900704>
- Tsokos, G. C., Lo, M. S., Reis, P. C., & Sullivan, K. E. (2016). New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 12, 716. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2016.186>
- Unterman, A., Nolte, J. E. S., Boaz, M., Abady, M., Shoenfeld, Y., & Zandman-Goddard, G. (2011). Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 41(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.08.001>
- Vaglio, A., Grayson, P. C., Fenaroli, P., Gianfreda, D., Boccaletti, V., Ghiggeri, G. M., & Moroni, G. (2018). Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. *Autoimmunity Reviews*, #pagerange#. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.016>
- Velo-García, A., Castro, S. G., & Isenberg, D. A. (2016). The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *Journal of Autoimmunity*, 74, 139–160. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.07.001>

- Vilá, L. M., Mayor, A. M., Valentín, A. H., García-Soberal, M., & Vilá, S. (1999). Clinical and immunological manifestations in 134 Puerto Rican patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 8(4), 279–286. <https://doi.org/10.1191/096120399678847803>
- Vilardell Tarrés, M., & Ordi Ros, J. (2018). *Lupus eritematoso sistémico*. Farreras Rozman. *Medicina Interna* (18th Editi). Elsevier Espa8#241;a, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9022-996-5/00123-X>
- Vincze, K., Odler, B., & Müller, V. (2016). A szisztémás lupus erythematosus pulmonalis manifesztációi. *Orvosi Hetilap*, 157(29), 1154–1160. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30482>
- Walling, H. W., & Sontheimer, R. D. (2009). Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, 10(6), 365–381. <https://doi.org/10.2165/11310780-000000000-00000>
- Ward, M. M., Pyun, E., & Studenski, S. (1996). Mortality Risk Associated With Specific Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Intern Med*, 156, 1337–1344.
- Washio, M., Horiuchi, T., Kiyohara, C., Kodama, H., Tada, Y., Asami, T., ... Nagai, M. (2006). Smoking, drinking, sleeping habits, and other lifestyle factors and the risk of systemic lupus erythematosus in Japanese females: Findings from the KYSS study. *Modern Rheumatology*, 16(3), 143–150. <https://doi.org/10.1007/s10165-006-0474-6>

- Weening, J. J., D'Agati, V. D., Schwartz, M. M., Seshan, S. V., Alpers, C. E., Appel, G. B., ... Nagata, M. (2004). The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International*, 65(2), 521–530. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x>
- Weissman, B. N., Ersoy, H., Hsu, L., Braver, J., & Hunsaker, A. (2009). Systemic Lupus Erythematosus and Related Conditions and Vasculitic Syndromes. *Imaging of Arthritis and Metabolic Bone Disease*, 376–409. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04177-5.00022-7>
- Wen, Y.-K. (2011). Renal biopsy findings in new-onset systemic lupus erythematosus with clinical renal disease. *International Urology and Nephrology*, 43(3), 801–806. <https://doi.org/10.1007/s11255-011-9911-3>
- Wu, G., Jia, X., Gao, D., & Zhao, Z. (2014). Survival rates and risk factors for mortality in systemic lupus erythematosus patients in a Chinese center. *Clinical Rheumatology*, 33(7), 947–953. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2596-0>
- Xia, Y. K., Tu, S. H., Hu, Y. H., Wang, Y., Chen, Z., Day, H. T., & Ross, K. (2013). Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: A systematic review and analysis of 642 cases in Chinese population. *Rheumatology International*, 33(5), 1211–1217. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2525-y>
- Xiwei Zheng, Cong Bi, Marissa Brooks, and D. S. H. (2015). HHS Public Access. *Anal Chem.*, 25(4), 368–379. <https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2010.08.003>. Personal

- Xu, D., You, X., Wang, Z., Zeng, Q., Xu, J., Jiang, L., Zeng, X. (2015). Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research group registry VI: Effect of cigarette smoking on the clinical phenotype of Chinese patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS ONE*, *10*(8), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134451>
- Y. Emad, T. Gheita, H. Darweesh, P. Klooster, R. Gamal, H. Fathi, N. El-Shaarawy, M. Gamil, M. Hawass, R.M. El-Refai, H. Al-Hanafí, S. Abd-Ellatif, A. Ismail, J. (2018). Antibodies to extractable nuclear antigens (ENAS) in systemic lupus erythematosus patients: correlations with clinical manifestations and disease activity, *70*(2), 85–91. <https://doi.org/https://doi.org/10.4081/reumatismo.2018.1027>
- Yu, C., Gershwin, M. E., & Chang, C. (2014). Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *Journal of Autoimmunity*, *48–49*, 10–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.004>
- Yu, H. H., Wang, L. C., Lee, J. H., Lee, C. C., Yang, Y. H., & Chiang, B. L. (2007). Lymphopenia is associated with neuropsychiatric manifestations and disease activity in paediatric systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology*, *46*(9), 1492–1494. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem182>
- Zapata-Cárdenas, A., Pinto Peñaranda, L. F., Saldarriaga Giraldo, C., Velásquez Franco, C. J., & Márquez Hernández, J. D. (2013). El corazón en lupus eritematoso sistémico: Revisión estructurada de la literatura. *Revista Colombiana de Reumatología*, *20*(3), 148–154. [https://doi.org/10.1016/S0121-8123\(13\)70127-0](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(13)70127-0)

Zečević, R. D., Vojvodić, D., Ristić, B., Pavlović, M. D., Stefanović, D., & Karadaglić, D. (2001). Skin lesions - an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus*, 10(5), 364–367. <https://doi.org/10.1191/096120301675962535>

Zhang, S., Su, J., Li, X., Zhang, X., Liu, S., Wu, L., Zeng, X. (2015). Chinese SLE treatment and research group registry: Prevalence and clinical significance of serositis in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 18, 29. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=72004670>

Zhou, H. Q., Zhang, F. C., Tian, X. P., Leng, X. M., Lu, J. J., Zhao, Y., Dong, Y. (2008). Clinical features and outcome of neuropsychiatric lupus in Chinese: Analysis of 240 hospitalized patients. *Lupus*, 17(2), 93–99. <https://doi.org/10.1177/0961203307085671>

Zoma, A. (2010). Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. *Science*, 851–853. <https://doi.org/10.1191/0961203303lu2021oa>

ANEXOS

Anexo 1. Formulario para la recolección de datos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS DE LES					
HISTORIA CLINICA		EDAD		PROCEDENCIA	
SEXO		RAZA		SLEDAI	
MANIFESTACIONES CLÍNICAS					
LUPUS CUTÁNEA AGUDO	Eritema malar		LUPUS CUTÁNEO CRÓNICO	Rash discoide clásico localizado o generalizado	
	Lupus ampolloso			Lupus hipertrófico (verrucoso)	
	Necrosis epidérmica tóxica			Paniculitis lúpica (lupus profundus)	
	Rash fotosensible asociado a LES			Lupus “mucoso”	
Fiebre	Pérdida de peso			Lupus eritematoso “tumidus”	
Ulceras orales	Alopecia			Lupus “chillblains”	
Astenia	Artralgia/ artritis			Lupus discoide/líquén plano “overlap”	
Edema de MI	Disnea		OTROS SÍNTOMAS		
SEROSITIS	Pleuritis		RENAL	Proteínas > 500 mg en 24 h o mas de 3+	
	Pericarditis			Cilindros hemáticos, granulosos, tubulares o mixtos	
	Ascitis			Creatinina > 1.5 mg/dl	
				Biopsia renal	
NEUROLOGICAS	Convulsiones		HEMATOLOGICAS	Anemia hemolítica o coombs directo positivo	
	Cefalea			Leucopenia < 4000	
	Psicosis			Linfopenia < 1000	
	Confusión			Trombocitopenia < 100000	
	Neuropatía central o periférica				
MANIFESTACIONES INMUNOLOGICAS					
ANA		ANTIFOSFOLIPIDCOS	VDRL falsamente positivo		
Anti -DNAds			Anticardiolipinas		
Anti- SM			Anti B2 glicoproteína I		
			Anticogulante Lúpico		
Hipocomplementemia (C3/C4)			Coombs Directo Positivo		

COMPLICACIONES		MARQUE CON X
Nefrológicas	Grado de Nefropatía	
Neurológicas	Centrales Periférico Psiquiátricos	
Infeciosas	Urinarias Pulmonares Gastrointestinales Otras	
Hematológicas	Anemia hemolítica Trombocitopenia autoinmune otras	
Cardiacas	Valvulares Miocárdicas Pericárdicas Conducción	
Pulmonares	neumonitis Lúpica hemorragia pulmonar hipertensión pulmonar	
Vasculares	Síndrome Antifosfolípido Secundario Trombosis Venosa Profunda Tromboembolia Pulmonar	

Elaborado: Mascote M (2018)

Anexo 2. Fotografías



