PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

RELACIÓN ENTRE LOS MARCADORES INMUNOLÓGICOS Y LAS MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2015 A DICIEMBRE 2017

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DE TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

AUTOR: CHAMORRO NAVARRETE EDWARD ROBERTO

DIRECTOR: DR. JAIRO ANTONIO VILLARRAGA

TUTOR METODOLÓGICO: DR. ÁLVARO VILLACRÉS

QUITO, NOVIEMBRE 2018

DEDICATORIA

A mi esposa, mi amiga, mi colega, mi pilar y fortaleza en la vida. Por todo lo vivido y lo que nos espera por vivir juntos.

A mis hijos, mi ilusión y alegría, el regalo de la vida, la oportunidad de ser un mejor ser humano a su lado.

A mis padres y hermana por su amor y apoyo incondicional, sus consejos y compañía en este largo camino.

Edward R. Chamorro Navarrete

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el amor infinito de mi familia, mi esposa e hijos, por su ternura y paciencia en este largo camino, cada paso dado ha sido gracias a su cariño, confianza y respaldo.

A mis maestros y a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por darme la oportunidad de seguir creciendo como profesional, más allá de un título, su entrega y excelencia han abierto mi horizonte hacia nuevos desafíos.

Al Hospital Eugenio Espejo, mi segundo hogar, en sus paredes he logrado crecer como ser humano y profesional.

A mis pacientes, la razón de ser del sacrificio hasta hoy entregado.

A mi Director, Dr. Jairo Villarraga, gran médico y excelente ser humano, por el conocimiento, la paciencia y el cariño demostrado hacia mí, sus colegas y sobretodo sus pacientes, el hospital y la universidad no serán lo mismo sin usted.

A mis tutores, Dr. Álvaro Villacrés y Dra. Rosa Terán, su entrega y profesionalismo me han dado la guía para finalizar esta etapa de manera exitosa.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ACL	Anticuerpo anticardiolipina
aFL	Anticuerpos Antifosfolípido
AHA	Anemia Hemolítica Autoinmune
ANA	Anticuerpos antinucleares
ANCA	Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo
ANuA	Anticuerpos anti-nucleosoma
AR	Artritis Reumatoidea
ARN	Ácido ribonucleico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
CD	Cluster of Diferentiation (Grupo de Diferenciación)
ENA	Antígeno Extraíble del Núcleo
Gp	Glicoproteína
IFI	Inmunofluorescencia
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
MPO	Mieloperoxidasa
PR3	Proteinasa 3
PTI	Púrpura Trombocitopénica Inmune
SAF	Síndrome Antifosfolípido

SLICC	Colaboración Internacional de Clínicos en Lupus Sistémico
Sm	Smith
SNC	Sistema Nervioso Central

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA iii

AGRADECIMIENTOS iv

GLOSARIO DE TÉRMINOS v

TABLA DE CONTENIDO vii

ÍNDICE DE TABLAS xi

ÍNDICE DE GRÁFICOS xiv

RESUMEN xvi

ABSTRACT xviii

JUSTIFICACIÓN xx

CAPÍTULO I 1

INTRODUCCIÓN 1

CAPÍTULO II 3

MARCO TEÓRICO 3

2.1. Definición de lupus eritematoso sistémico 3

2.2. Epidemiología 3

2.2.1. Influencia del área geográfica en la epidemiología de la enfermedad. 4

2.2.2. Influencia del sexo en la epidemiología de la enfermedad. 4

2.2.3. Influencia étnica en la epidemiología de la enfermedad. 5

2.2.4. Influencia socio- económica de la epidemiología de la enfermedad. 5

2.3. Marcadores Inmunológicos 6

2.3.1. Anticuerpos Antinucleares (ANA). 7

2.3.2. Anticuerpos Anti-DNA. 9

2.3.3. Anticuerpos anti-Sm y anti-RNP. 10

2.3.4. Anticuerpos anti-Ro y anti-La. 10

2.3.5. Anticuerpos anti-histona. 12

2.3.6. Sistema de complemento. 12

2.3.7. Síndrome Antifosfolípido (SAF) y anticuerpos antifosfolípido. 15

2.4. Manifestaciones hematológicas 19

2.4.1. Anemia. 20

2.4.2. Leucopenia. 22

2.4.3. Neutropenia. 22

2.4.4. Linfopenia. 24

2.4.5. Trombocitopenia. 25

CAPITULO III 27

MATERIALES Y MÉTODOS 27

3.1. Problema de investigación 27

3.2. Pregunta de Investigación 27

3.3. Objetivo de Investigación 28

Objetivo general 28

Objetivos específicos 28

3.4. Hipótesis de estudio 28

3.5. Tipo de Estudio 29

3.6. Universo y muestra 29

3.7. Criterios de inclusión y exclusión 29

3.8. Operacionalización de variables 30

3.9. Matriz de variables 34

3.10. Procedimiento de recolección de información 34

3.11. Plan de análisis de la información 35

3.12. Aspectos bioéticos 36

3.12.1. Valor. 36

3.12.2. Validez científica. 36

3.12.3. Selección equitativa de los sujetos 37

3.12.4. Proporción favorable riesgo beneficio. 37

3.12.5. Evaluación independiente. 37

3.12.6. Confidencialidad de la información. 38

CAPÍTULO IV 39

RESULTADOS 39

4.1 Análisis Descriptivo 39

4.1.1. Variables demográficas. 39

4.1.2. Variables clínicas. 40

4.1.3. Variables inmunológicas. 41

4.1.4. Variables Hematológicas. 42

4.2. Descripción de alteraciones hematológicas y marcadores inmunológicos 43

4.2.1. Descripción de las alteraciones hematológicas. 43

4.2.2. Descripción de las marcadores inmunológicos en los pacientes con LES. 51

4.3. Asociación entre marcadores inmunológicos y manifestaciones hematológicas. 61

Alteraciones Hematológicas y marcadores inmunológicos. 61

Anemia y marcadores inmunológicos. 62

Leucopenia y marcadores inmunológicos. 65

Linfopenia y marcadores inmunológicos 66

Trombocitopenia y marcadores inmunológicos 68

CAPÍTULO V 70

Discusión 70

Limitaciones del estudio 80

Conclusiones 82

Recomendaciones 83

BIBLIOGRAFÍA 84

ANEXOS 92

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Distribución de los pacientes lúpicos (n=179) por género y etnia atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017..... 39

Tabla 2 Relación entre anemia con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 43

Tabla 3 Relación entre leucopenia con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 44

Tabla 4 Relación entre linfopenia con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 45

Tabla 5 Relación entre trombocitopenia con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017..... 46

Tabla 6 Relación entre las alteraciones hematológicas severas (anemia severa, linfopenia severa y trombocitopenia severa) con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 50

Tabla 7 Relación entre el anticuerpo antinuclear (ANA) con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017..... 51

Tabla 8 Relación entre el anticuerpo anti-DNA con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017..... 52

Tabla 9 Relación entre el anticuerpo anti-Sm con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=73) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017..... 53

Tabla 10 Relación entre el anticuerpo anti-Ro con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=28) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017..... 54

Tabla 11 Relación entre anticuerpos antifosfolípido con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=153) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017..... 55

Tabla 12 Relación entre el C3 con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=150) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 56

Tabla 13 Relación entre el C4 con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=151) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 57

Tabla 14 Relación entre anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, C3, C4 y anticuerpos antifosfolípido con la presencia de alteraciones hematológicas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017..... 62

Tabla 15 Relación entre anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro y anticuerpos antifosfolípido con la presencia de anemia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 64

Tabla 16 Relación entre anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, C3, C4 y anticuerpos antifosfolípido con la presencia de leucopenia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017..... 66

Tabla 17 Relación entre anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, C3, C4 y anticuerpos antifosfolípido con la presencia de linfopenia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017..... 67

Tabla 18 Relación entre ANA, anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, C3 y C4con la presencia de trombocitopenia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 69

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Distribución de los pacientes lúpicos (n=179) por el grado de actividad de la enfermedad atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 40

Gráfico 2 Marcadores inmunológicos realizados en los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 41

Gráfico 3 Relación del resultado positivo y negativo según el tipo de marcador inmunológico de los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 42

Gráfico 4 Prevalencia de las alteraciones hematológicas encontradas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 42

Gráfico 5 Relación entre las alteraciones hematológicas y el género de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 47

Gráfico 6 Relación entre las alteraciones hematológicas y la etnia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 48

Gráfico 7 Relación entre las alteraciones hematológicas y el grado de actividad de la enfermedad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 49

Gráfico 8 Relación entre los marcadores inmunológicos y el género de los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 58

Gráfico 9 Relación entre los marcadores inmunológicos y la etnia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 59

Gráfico 10 Relación entre los marcadores inmunológicos y la actividad lúpica de los pacientes con LES atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 60

Gráfico 11 Relación entre el anticuerpo antinuclear (ANA) y la presencia de alteraciones hematológicas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 61

Gráfico 12 Relación entre el anticuerpo antinuclear (ANA) y anemia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 63

Gráfico 13 Relación entre C3 y anemia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=150) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 63

Gráfico 14 Relación entre C4 y anemia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=151) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 64

Gráfico 15 Relación entre el anticuerpo antinuclear (ANA) y leucopenia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 65

Gráfico 16 Relación entre el anticuerpo antinuclear (ANA) y linfopenia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 67

Gráfico 17 Relación entre anticuerpos antifosfolípido (aFL) y trombocitopenia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=153) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017. 68

RESUMEN

Antecedente- El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad de naturaleza autoinmune, con expresión clínica e inmunológica heterogénea. Los factores que determinan el comportamiento de la enfermedad en un individuo en particular son variables, sin embargo, existen marcadores inmunológicos que han demostrado asociación con las manifestaciones clínicas encontradas, dentro de ellas las alteraciones hematológicas.

Objetivo- Establecer la relación que existe entre la presencia de alteraciones hematológicas y la expresión de determinados auto anticuerpos en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

Materiales y métodos- Mediante un estudio analítico observacional de corte transversal se evaluó a 179 pacientes con diagnóstico de LES del Hospital Eugenio Espejo durante el periodo 1 de enero 2015 – 31 de diciembre 2017, mediante la revisión de historia clínica y consolidado laboratorial. Se tabuló la información para realizar el análisis descriptivo e inferencial de asociación entre los marcadores inmunológicos y el compromiso hematológico en dicha población.

Resultados- Se encontró una prevalencia de compromiso hematológico del 81%, siendo la manifestación más frecuente la anemia en un 71,5%. Existe asociación entre la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y las manifestaciones hematológicas (p=0,008; OR=3,91; 95% IC 1,34-11,4); entre ANA y anemia (p=0,01; OR=3,7; 95% IC 1,29-10,56); ANA y leucopenia (p=0,01; OR=5,4; 95% IC 1,18-24,54); ANA y linfopenia (p=0,03; OR=4,64; 95% IC 1,02-21,1); entre C3 y anemia (p=0,01; OR=2,53; 95% IC 1,23-5,2); C4 y anemia (p=0,02; OR=2,29; 95% IC 1,12-4,68); y entre anticuerpos antifosfolípido y trombocitopenia (p=0,01; OR=2,7; 95% IC 1,2-6,07).

Conclusión- Existe una relación estadísticamente significativa entre la expresión de los marcadores inmunológicos en el lupus eritematoso sistémico y las alteraciones hematológicas encontradas en este grupo de pacientes.

Palabras clave- Lupus eritematoso sistémico, marcadores inmunológicos, manifestaciones hematológicas.

ABSTRACT

Background- Systemic lupus erythematosus is a disease of autoimmune nature, with heterogeneous clinical and immunologic expression. Factors that determine the behavior of the disease in a particular individual are variable; however, there are immunological markers which have shown associations with clinical manifestations, including hematological alterations.

Objective- Establish the relationship between the presence of hematological alterations and the expression of autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus.

Methods- An analitic, observational, cross-sectional study was conducted. 179 patients with a diagnosis of SLE were evaluated at Eugenio Espejo Hospital during 1 January 2015 – 31 December 2017, through medical record reviews and laboratorial findings. Information was tabulated to carry out a descriptive and inferential analysis of associations between immunological markers and hematological involvement in said population.

Results- The prevalence of hematological involvement was 81%, the most frequent manifestation being anemia with 71, 5%. There was a positive association between the presence of antinuclear antibodies (ANA) and hematological manifestations (p = 0,008; OR = 3,91; 95% CI 1,34-11,4); between ANA and anemia (p = 0,01; OR = 3,7; 95% CI 1,29-10,56); ANA and leukopenia (p = 0,01; OR = 5,4; 95% CI 1,18-24,54); ANA and lymphopenia (p = 0,03; OR = 4,64; 95% CI 1,02-21,1); between C3 and anemia (p = 0,01; OR = 2,53; 95% CI 1,23-5,2); C4 and anemia (p = 0,02; OR = 2,29; 95% CI 1,12-4,68); and between antiphospholipid antibodies and thrombocytopenia (p = 0,01; OR = 2,7; 95% CI 1,2-6,07).

Conclusion- There is a statistically significant association between the expression of immunological markers in SLE and hematological alterations found in this group of patients.

Keywords- Systemic lupus erythematosus, immunological markers, hematologic manifestations.

JUSTIFICACIÓN

El lupus eritemotoso sistémico es una enfermedad heterogénea, de manifestaciones clínicas diversas y severidad variable, capaz de afectar a ambos sexos con un predominio marcado en las mujeres, cuyo curso crónico ha llevado a los investigadores a la búsqueda de asociaciones entre la presencia de los biomarcadores característicos de la enfermedad y la expresión clínica de los pacientes, con el fin de tratar de predecir el comportamiento de la enfermedad e intervenir de manera oportuna en las complicaciones posteriores.

Son varios los marcadores inmunológicos que han probado ser útiles en el momento del diagnóstico y en la aproximación del grado de actividad de la enfermedad, por lo que, en la actualidad no se detienen los esfuerzos por identificar biomarcadores tempranos, con el objetivo de intervenir en los pacientes desde la fase preclínica de esta patología y así ofrecer a los mismos una mejor calidad de vida.

Por otro lado, la alteración hematológica constituye la manifestación más frecuente en el lupus eritematosos sistémico (Bashal, 2013), la misma que de acuerdo a la línea celular que afecta y la intensidad con la que lo hace, presenta un abanico de complicaciones que van desde el aumento del riesgo de infecciones secundaria a la leucopenia y linfopenia, hasta los trastornos hemorrágicos asociados a la trombocitopenia.

Es por esta gama de alteraciones asociadas a la enfermedad autoinmune, que el determinar una relación entre los marcadores inmunológicos y las manifestaciones hematológicas en este grupo de pacientes, cobra valor, proporciona al clínico una visión más amplia de su paciente desde el momento del diagnóstico, dándole herramientas que le permitan influir de forma oportuna en la evolución de la enfermedad y así modificar la terapéutica de ser requerido.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune y de comportamiento heterogéneo, caracterizado por el compromiso de múltiples órganos y sistemas como consecuencia de la expresión de determinados auto anticuerpos (Mireles, González, Quiñonez, León, & Pacheco, 2018). Desde su descubrimiento y caracterización hasta la actualidad se han identificado cerca de 100 auto anticuerpos expresados como biomarcadores de la enfermedad (Herbst, Liu, Jallal, & Yao, 2012), con grados de sensibilidad y especificidad variables, algunos de ellos con participación constatada en la inmuno patogenia de la enfermedad.

Dentro de las manifestaciones clínicas y analíticas de la enfermedad, la alteración hematológica constituye la más frecuente (Bashal, 2013), la misma que, de acuerdo a la línea celular que afecta presenta un abanico de complicaciones que van desde el aumento del riesgo de infecciones secundaria a la leucopenia y linfopenia, hasta los trastornos hemorrágicos asociados la trombocitopenia.

Son múltiples los estudios que han buscado una relación entre la expresión de los marcadores inmunológicos del lupus eritematoso sistémico y las manifestaciones clínicas de la enfermedad; pese a que, el análisis individual de las manifestaciones sistémicas fijan la prevalencia del compromiso hematológico en torno al 80% de los casos (Pons, Catoggio, Cardiel, Soriano, & Gentiletti, 2004), en cualquiera de sus expresiones, el intento de hallar su relación con la actividad inmunológica de la enfermedad continúa siendo un desafío.

Es por la amalgama de alteraciones asociadas a la enfermedad autoinmune, que el determinar una posible asociación entre los marcadores inmunológicos y las manifestaciones

hematológicas en este grupo de pacientes es fundamental, proporciona al clínico una visión más amplia de su paciente, desde el momento del diagnóstico y lo dota de herramientas que le permiten influir de forma oportuna en la evolución del proceso, además de mantener un seguimiento prudente de las complicaciones esperadas y de esta manera modificar la terapéutica si así lo requiere.

En Ecuador no existen datos acerca del perfil inmunológico o su asociación con las alteraciones hematológicas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico. El presente estudio busca encontrar la relación entre los marcadores inmunológicos y las alteraciones hematológicas expresadas por los pacientes con lupus eritematoso sistémico en nuestra población, en el diagnóstico o el seguimiento de la enfermedad, a través de una cohorte retrospectiva conformada por 180 pacientes atendidos en el Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito-Ecuador en el periodo de enero 2015 a diciembre del 2017.

El presente trabajo de investigación se encuentra organizado de la siguiente manera:

El primer capítulo presenta la información introductoria del tema central, el tipo de estudio y el objetivo planteado en el desarrollo del proyecto.

El segundo capítulo presenta el estado del arte, los conceptos pertinentes al tema central, la epidemiología, los parámetros inmunológicos y la descripción teórica de las manifestaciones hematológicas de los pacientes lúpicos.

El tercer capítulo explica la metodología empleada, la especificación de las variables, los criterios de inclusión y exclusión utilizados, así como el marco bioético del trabajo.

El cuarto capítulo expone los resultados obtenidos, el análisis descriptivo univariado, multivariado y el análisis estadístico inferencial.

El quinto capítulo incluye la discusión de los resultados obtenidos, las limitaciones del trabajo, conclusiones y recomendaciones acerca del tema.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Definición de lupus eritematoso sistémico

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad sistémica de curso crónico y de origen autoinmune (Kenji & Tatsuya, 2018). Se caracteriza por una alteración inmunológica multifactorial que tiene como consecuencia la formación de auto anticuerpos y depósitos de complejos inmunes en cualquier tejido u órgano, lo que determina su expresión clínica heterogénea (X. García, Roé, Corella, Barco, & Dalmau, 2007).

El lupus es considerado una enfermedad compleja en cuya patogenia interactúan factores epigenéticos, genéticos, hormonales y ambientales, lo que ocasiona que su expresión clínica sea variable y sujeta a las características particulares de cada individuo, por lo que, aún en la actualidad resulta impredecible establecer su aparición, evolución y comportamiento.

2.2. Epidemiología

Los datos epidemiológicos del LES muestra una gran heterogeneidad dependiente de las característica demográficas poblacionales y la variabilidad de la presentación clínica de los pacientes (Alarcón, Calvo, Gwin, & Uribe, 2006).

La sospecha clínica de los profesionales de la salud, en conjunto con la aplicación de criterios clínicos y laboratoriales aprobados por su alta sensibilidad han permitido en los últimos años incrementar la detección de casos.

El lupus eritematoso sistémico presenta una distribución variable a nivel mundial, se estima que aproximadamente cinco millones de personas padecen esta enfermedad en todo el mundo y que cada año se presentan cerca de 100.000 nuevos casos (Bermúdez & Vizcaino, 2017).

2.2.1. Influencia del área geográfica en la epidemiología de la enfermedad.

La prevalencia de la enfermedad depende de la población evaluada, así tenemos que a nivel de Europa, Asia y Estados Unidos se presentan 40 pacientes por cada 100.000 habitantes, con una incidencia de 1 a 10 casos por millón predominando en personas de etnia afroamericana e hispana. A nivel de latinoamérica la heterogeneidad étnica y económica constituyen variables que vuelven difícil la estandarización de un perfil epidemiológico, sin embargo, en países con una distribución más homogénea, las cohortes realizadas colocan la prevalencia de la enfermedad en rangos similares a los de la distribución mundial (Bermúdez & Vizcaino, 2017).

2.2.2. Influencia del sexo en la epidemiología de la enfermedad.

El sexo representa un factor de riesgo fuerte para el desarrollo de lupus eritematoso sistémico, el cual afecta con mayor frecuencia al sexo femenino, sobretodo en edad reproductiva, con una relación 9,3:1 con respecto al sexo masculino (Alonso, Martínez, Riancho, Díaz, & Miranda, 2013). Esta distribución parece tener su explicación en al menos dos pilares: el primero es la expresión de por lo menos tres variantes genéticas localizadas en el cromosoma X, las cuales se hallan asociadas al receptor de Il-1, al receptor 7 tipo toll, y la proteína 2 de unión a Metil CpG; el segundo pilar es la participación del factor hormonal en la patogenia de la enfermedad, tomando en cuenta que la exposición a estrógeno y progesterona constituye un factor de riesgo para el desarrollo de LES en individuos predispuestos (Boodhoo, Liu, & Zuo, 2016).

El sexo del individuo parece tener influencia en la expresión clínica e inmunológica de la enfermedad. Así se ha notado por ejemplo, que en los pacientes de sexo masculino, la presentación clínica tiende a ser más severa que en las mujeres de la misma edad.

2.2.3. Influencia étnica en la epidemiología de la enfermedad.

En poblaciones multiétnicas se observa una mayor incidencia de la enfermedad en personas de etnia no caucásica, principalmente en la raza negra y mestiza. En pacientes no caucásicos la ausencia de marcadores genéticos como el HLA-DRBI 0301, y la expresión de HLA-DRBI 01, se relacionan con mayor actividad de la enfermedad (Alarcón et al., 2006).

Existe evidencia de que individuos de la misma raza que viven en diferentes partes del mundo presentan incidencia variable en la presentación de la enfermedad, lo que corrobora que al ser el lupus una enfermedad de etiología multifactorial, existen muchas otras variables que influyen en la expresión de la misma.

En cuanto a la influencia étnica y el comportamiento clínico e inmunológico de la enfermedad, la cohorte LUMINA, 2006, con 578 pacientes lúpicos, demostró que la población afro-americana e hispana, presentan manifestaciones más agudas de la enfermedad, un mayor compromiso renal y tardan menos tiempo en reunir al menos 4 criterios diagnósticos de acuerdo a la clasificación del ACR, con relación a la población caucásica (Alarcón et al., 2006).

2.2.4. Influencia socio- económica de la epidemiología de la enfermedad.

Otro factor a considerarse en el análisis epidemiológico del LES es el perfil socio económico y el acceso a la atención médica de los pacientes. De acuerdo a la cohorte GLADEL, 2004 que incluye más de 1500 participantes latinoamericanos, los pacientes que viven en estado de pobreza, o aquellos que no tienen acceso a los servicios de salud presentan cuadros más severos, mayor compromiso orgánico y una peor respuesta al tratamiento instaurado que aquellos pacientes de un estrato social mayor (Pons et al., 2004). De acuerdo a ello, los pacientes de etnias afro americana y mestiza, presentan cuadros clínicos de mayor severidad, que aquellos pacientes considerados de ascendencia caucásica.

2.3. Marcadores Inmunológicos

El fenómeno de autoinmunidad fue descrito desde principios del siglo XX, con la hipótesis de que el sistema inmunitario podía reaccionar contra tejidos del propio individuo, acuñando así el concepto de auto reactividad inmunológica (Díaz, Rodríguez, Cantera, & Zamarrón, 2017).

Desde los hallazgos descritos por Kunkel, 1958, quien pensaba que el fenómeno patológico era mediado por la interacción de determinados factores séricos circulantes contra determinados elementos del núcleo celular, el estudio de los marcadores inmunológicos se ha convertido en uno de los pilares fundamentales para tratar de entender la aparición, el comportamiento y el pronóstico de los pacientes que padecen enfermedades de carácter autoinmune (Fonollosa, Labrador, & Vilardell, 2002).

Son complejas las alteraciones inmunitarias, tanto innatas como adaptativas; en el desarrollo de las enfermedades de naturaleza autoinmune y las vías que participan en la producción de la misma puede depender tanto de linfocitos T, con la activación de mediadores celulares, como de linfocitos B a través de la producción de anticuerpos; aunque comúnmente estas vías suelen participar de forma conjunta y complementaria (Zepeda, 2002).

Los anticuerpos son proteínas solubles generadas por los linfocitos B, que en el contexto de la autoinmunidad, pueden ser dirigidos hacia tejidos u órganos específicos, en patologías inmunitarias delimitadas a dicho órgano (tiroiditis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1, hepatitis autoinmune) (Díaz et al., 2017) o pueden dirigirse a componentes celulares de todos los tejidos como en las patologías autoinmunes de carácter sistémico (lupus eritematoso sistémico, miositis inflamatoria idiopática, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo) (Fonollosa et al., 2002).

Son varias las enfermedades sistémicas de carácter autoinmune que cuentan con marcadores considerados sensibles o específicos, sin embargo, son muy pocas las asociaciones

de causalidad identificadas entre la expresión de un anticuerpo en particular y el compromiso orgánico o la manifestación clínica sindrómica secundaria a dicha expresión.

En el lupus eritematoso sistémico se han identificado cerca de 100 auto anticuerpos considerados biomarcadores, motivo por el cual, los estudios diagnósticos se han centrado a lo largo del tiempo, en tratar de constatar la expresión de aquellos que cuentan con mayor sensibilidad o especificidad (Herbst et al., 2012).

Existen varios consensos para definir los criterios y los biomarcadores a incluirse en el momento de realizar una aproximación diagnóstica en un paciente con clínica sugestiva de lupus eritematoso sistémico, esto con la finalidad de captar la mayor cantidad de casos, incluyendo entre ellos, aquellos de manifestación atípica. La Colaboración Internacional de Clínicos en Lupus Sistémico (SLICC) incluyó como criterios inmunológicos en el 2012, los auto anticuerpos con mayor sensibilidad y especificidad, teniendo entre ellos: los anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anti-Sm, el consumo del complemento, la presencia de anticuerpos antifosfolípido, y el COOMBS directo en ausencia de anemia hemolítica (Petri et al., 2012)

La prevalencia de dichos marcadores en la población lúpica es variable, y depende de factores poblacionales como la edad, el género y la etnia, es así que por ejemplo: el anticuerpo antinuclear (ANA) se presenta en más del 95% de los pacientes con LES, constituyéndose por tal, como un marcador inmunológico sensible; mientras que, aunque existen anticuerpos que se expresan con mucha menos frecuencia, algunos como el anti-Smith son considerados diagnósticos de la enfermedad por su alta especificidad (Tomer, Buskila, & Shonfeld, 1993).

2.3.1. Anticuerpos Antinucleares (ANA).

Los Anticuerpos antinucleares (ANA) constituyen un grupo amplio de auto anticuerpos dirigidos contra elementos nucleares o citoplasmáticos de diferentes tejidos y órganos, por lo

cual se expresan usualmente en pacientes con enfermedades de origen autoinmune de carácter sistémico, con alta sensibilidad pero baja especificidad (Fernández, Sánchez, & Junco, 2016).

Los ANA pueden encontrarse en una gran gama de afecciones e incluso en individuos sanos dependiente de la edad y sexo de los mismos. Se piensa que participan de manera fisiológica en el barrido inmunológico de los productos celulares residuales a la apoptosis, como lo hacen las proteínas de complemento de la mano del sistema inmunológico celular, es por ello que, individualmente no cuentan con un valor diagnóstico, es decir, por la gran gama de entidades en las que pueden estar presentes (procesos inmunes sistémicos, órgano específicos, procesos neoplásicos) deben ser evaluados ante la sospecha clínica de una conectivopatía específica (Fonollosa et al., 2002) .

Su interpretación adecuada va de la mano del título de la dilución y los patrones de inmunofluorescencia (IFI). En los pacientes con lupus eritematoso sistémico no existe un consenso acerca de la titulación avalada, sin embargo, la mayoría de autores aceptan títulos por encima de 1:160 como positivos(Adams & Mutasim, 2000); en cuanto a los patrones de inmunofluorescencia (IFI), podemos encontrar el patrón moteado, homogéneo, periférico y nucleolar, considerándose al patrón homogéneo o periférico como típico de LES (Cabiedes, 2010), tomando en cuenta que un patrón moteado puede ser causado por la presencia de anticuerpos anti-Sm o anti-Ro (Fonollosa et al., 2002).

La identificación del patrón de inmunofluorescencia se consideraba de gran valor en el momento de dar una aproximación diagnóstica a una colagenopatía específica, sin embargo en los últimos años, la inmunofluorescencia ha perdido peso, pues se ha visto reemplazada por la constatación directa del anticuerpo que genera la positividad del ANA.

Se estima que más del 95% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan anticuerpos ANA positivos, por lo que su sensibilidad ante la sospecha clínica de la patología

es cercana al 100%, mientras que su especificidad gira en torno al 86% (Adams & Mutasim, 2000).

2.3.2. Anticuerpos Anti-DNA.

Los anticuerpos Anti-DNA fueron los primeros anticuerpos descritos en los pacientes con LES, son capaces de reconocer el DNA en su forma naive, es decir como una doble cadena, o en su forma denaturalizada (monocatenaria), aunque este último no es específico de lupus (Fonollosa et al., 2002). Los anti DNA reconocen epítopes específicos como las uniones ribosa-fosfato, mientras que otros identifican la estructura tridimensional específica del ADN (Tomer et al., 1993).

Existen hipótesis que postulan su aparición como consecuencia del reconocimiento inmunológico cruzado originado por antígenos virales símiles a proteínas propias del huésped. Otros autores postulan la posibilidad de que es la estructura de la cadena levógira del ADN y la cromatina densa que posee, la responsable de la pérdida de tolerancia inmunológica en organismos susceptibles, generando de esta forma auto anticuerpos con afinidad a la cadena dextrógira complementaria del ADN, cuyos antígenos símiles se exponen con menos tensión que su par (Rekvig, 2015a).

El anticuerpo anti-DNA representa un marcador diagnóstico y pronóstico, que presenta asociación con la actividad de la enfermedad, así como con el desarrollo de múltiples manifestaciones sistémicas; sin embargo, pese a que han sido varios los estudios acerca de su participación en la patogénesis del compromiso neurológico o las manifestaciones hematológicas, la única asociación que se ha validado por respaldo teórico convincente es el compromiso renal secundario al depósito de inmunocomplejos a nivel glomerular (Rekvig, 2015b).

El anticuerpo anti DNA, posee una especificidad superior al 95% en los pacientes lúpicos, y tiene una prevalencia en este grupo de pacientes superior al 80%, motivo por el cual, suele ser utilizado como un biomarcador diagnóstico de LES.

2.3.3. Anticuerpos anti-Sm y anti-RNP.

Los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP son anticuerpos dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo (ENA), consistentes en proteínas de pequeño tamaño asociados a fragmentos cortos de RNA nuclear ricos en uridina (antígeno Smith) (Tomer et al., 1993). Su frecuencia es ha sido reportada entre el 9% y 49% dependiendo de las características étnicas y la distribución demográfica de los pacientes lúpicos, por ejemplo, se ha visto una prevalencia elevada de la positividad del anticuerpo en pacientes de etnia afroamericana, con una prevalencia de 49,4%, un 24,9% en cohortes europeas, mientras que en la población hispana varía entre el 10,7% a 11,6% (McGwin G., Arroyo M., 2017).

En la cohorte PROFILE, 2017 en 2322 pacientes con lupus se constató la asociación existente entre la presencia de anticuerpos anti-Sm y anemia hemolítica de manera consistente, por otro lado se evidenció que, además de la anemia hemolítica, existía una asociación de estos anticuerpos con manifestaciones como serositis, enfermedad renal, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, fenómeno de Raynaud y alteraciones neurológicas como la psicosis (McGwin G., Arroyo M., 2017).

En la población lúpica general el anti-Sm se presenta con una frecuencia del 20% al 30% y se lo considera junto al anticuerpo anti-DNA específicos de LES, debido a que su positividad es infrecuente en otro tipo de conectivopatías.

2.3.4. Anticuerpos anti-Ro y anti-La.

Los anticuerpos anti Ro y anti La, son ribonucleoproteínas asociadas a la transcripción y el transporte de proteínas (Fonollosa et al., 2002), fueron aislados como anticuerpos SSA y SSB respectivamente, en el año de 1958, en la saliva de pacientes con síndrome de Sögren, y

en 1969 en el suero de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Se los considera como auto anticuerpos secundarios, hallados usualmente en los pacientes "ANA negativos", y han mostrado una relación no del todo establecida con las manifestaciones cutáneas y la transmisión vertical con repercusión neonatal de la enfermedad (Novak et al., 2017).

En la actualidad se conoce que los sustratos utilizados en las técnicas de enzimo inmuno ensayo (ELISA) provenientes de hígado y riñón murino, no expresan el antígeno Ro, por lo cual la búsqueda de estos anticuerpos y la constatación del "ANA negativo" se realizan en sustrato humano a partir de células neoplásicas esofágicas (Hep-2) (Vindas, Salazar, Beita, & Valverde, 2016).

El anti-Ro se ha identificado con una prevalencia que varía entre 17% a 63%, y el anti-La entre 6% a 35% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, dependiendo de las características demográficas de la población (Tomer et al., 1993).

Existe una asociación entre la presencia del anticuerpo anti-Ro y la expresión de trombocitopenia autoinmune, de hecho, se ha visto la presencia de los mismos en pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune que posteriormente progresa a LES. Esta asociación se encuentra mediada por la expresión del complejo antigénico Ro, conformado por dos diferentes isotipos proteicos de 60 y 52 kDa, asociados al menos a cuatro tipos de RNA mensajero citoplasmáticos, expresados en una cantidad variable en diferentes tejidos y células, incluyendo eritrocitos y plaquetas. La sobreexpresión de este complejo antigénico al exterior del núcleo tendría como factores desencadenantes a la luz ultravioleta o infecciones víricas, desencadenando la pérdida de inmunotolerancia del huésped y el inicio de la cascada autoinmune (González et al., 2015).

Algunos autores consideran el antígeno Ro un cofactor de la función del La, aunque su acción no está del todo esclarecida (Wang, Ooi, & Wang, 1996). En la actualidad se considera

que no puede existir positividad del anticuerpo anti-La sin encontrarse anticuerpos anti-Ro de forma conjunta.

2.3.5. Anticuerpos anti-histona.

Los anticuerpos anti-histona tienen como antígeno a las proteínas de bajo peso molecular unidas al ADN nuclear. Se han identificado 5 grupos en los seres humanos (H1, H2A, H2B, H3 y H4), encontrándose asociación, principalmente de los H2A y H2B con el lupus inducido por medicamentos, mientras que el H1, suele tener asociación con conectivopatías como la artritis reumatoide, la esclerosis sistémica y la vasculitis (Fonollosa et al., 2002).

Existen estudios que ubican su prevalencia en pacientes con lupus eritematoso sistémico, en torno al 50%, encontrando asociación entre la expresión elevada de los anticuerpos con la presencia de nefropatía (Romero, Vélez, Gómez, Santos, & Valle, 1997), sin embargo, los datos se limitan a poblaciones de pequeño tamaño, por lo que no ha sido posible extrapolar dichos resultados con fines prácticos en el manejo de la enfermedad.

2.3.6. Sistema de complemento.

El sistema del complemento constituye un sistema funcional de proteínas plasmáticas que forman parte del sistema innato de defensa, aunque algunos autores consideran al mismo como un puente entre la inmunidad innata y la adquirida (Jiménez, Pérez, Fernández, & Camejo, 2013).

Está compuesto por aproximadamente 50 proteínas zimógenas, que interactúan en el plasma con la finalidad de generar una cascada proteolítica, cuyo fin es la formación del complejo de ataque de membrana, con la consiguiente destrucción del patógeno o célula afectada a través de la alteración osmótica de la misma (Hajishengallis, Reis, Mastellos, Ricklin, & Lambris, 2017).

El sistema del complemento tiene cuatro funciones efectoras fundamentales:

- La *lisis osmótica* es la función reconocida más estudiada del complemento, se genera a través de la cascada proteolítica, por cualquiera de sus tres vías de activación, las cuales finalizan con la formación del complejo de ataque de membrana en las células patógenas o en las membranas de las células afectadas, generando su destrucción (Ichuta & Loza, 2011). Si bien se sabe que esta cualidad es clave dentro del sistema innato de inmunidad, no es su única función, ni constituye la más efectiva.
- La *opsonización*, es uno de los principales mecanismos de defensa mediados por complemento. Durante la formación de las convertasas proteolíticas, existen fragmentos de complemento que se adhieren a las membranas de las células afectas o los patógenos circulantes, generando reconocimiento inmunológico, y dirigiendo el ataque celular de monocitos y neutrófilos. Esta es posiblemente una de las funciones más potentes del complemento dentro del sistema inmune innato (Ichuta & Loza, 2011).
- La *potenciación de la inflamación*, es otro mecanismo mediado por el complemento, los fragmentos como el C3a y el C5a, son considerados anafilotoxinas endógenas, que estimulan la degranulación de basófilos y mastocitos, generando aumento en la concentración de aminas activas y actuando como sustancias quimiotácticas a células mononucleares y polimorfonucleares (Jiménez et al., 2013).
- La *eliminación de inmunocomplejos circulantes*, es tal vez la función fisiológica más importante del complemento. Se genera a través del marcaje de los complejos antígeno-anticuerpo, con la finalidad de que los mismos sean destruidos por el sistema retículo endotelial (Jiménez et al., 2013), modulan de esta forma la respuesta inmunitaria e impiden que los complejos inmunes se depositen en otros órganos, como el riñón, donde son capaces de generar lesión in situ.

Las vías de activación del sistema de complemento son la vía clásica, la vía alterna y la vía de las lectinas, todas ellas tienen un punto de confluencia en común en la formación de la convertasa de C3. Estas vías tienen diferencias claves en cuanto a activación y proteínas iniciadoras, es así que, en la vía clásica el mecanismo detonador lo constituyen los complejos antígeno-anticuerpo, la vía alterna no depende de la detección de complejos inmunes, por lo cual es un participante potente de la inmunidad innata, mientras que la vía de las lectinas se activa a través de la identificación de azúcares orgánicos como el manano, compuesto presente en la mayor parte de las membranas celulares bacterianas, aunque se sabe que este no es el único estímulo que puede detonar esta vía (Jiménez et al., 2013).

Estudios recientes han demostrado la participación de C3, proteína típicamente activada en la vía alterna, como un mediador inflamatorio y de daño tisular in situ. La alteración en la regulación de C3 en la vía alterna ha mostrado participación en pacientes con glomerulonefritis inmuno mediada, glomerulopatía pauci-inmune y glomerulopatía membranosa primaria (Lukawska, Polcyn, & Zofia, 2018). Otros autores han encontrado asociación entre la alteración de la respuesta del sistema del complemento con distintas entidades patológicas de naturaleza inmunológica como el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, y la artritis juvenil inmune.

El complemento se ha visto implicado en la fisiopatología de enfermedades mediadas por el sistema inmune como por ejemplo la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) y la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Se cree que su principal mecanismo de acción es la potenciación de la respuesta inmune ante glóbulos rojos marcados con inmunoglobulinas, sin embargo se ha visto también que al igual que la trombocitopenia autoinmune existe una disminución de la expresión del CD 59 y CD 55, proteínas reguladoras de la expresión del complemento, cuyo déficit vuelve susceptibles a estas células a la lisis mediada por el mismo (Ruiz & Llorente, 2007).

Es conocido que la alteración en la regulación de la respuesta del complemento empeora la afección de órganos diana en las patologías sistémicas de origen autoinmune, sin embargo, aún no se conoce con exactitud su participación en el inicio de la enfermedad o la respuesta de los pacientes a su inhibición directa.

2.3.7. Síndrome Antifosfolípido (SAF) y anticuerpos antifosfolípido.

El Síndrome antifosfolípido (SAF), es una enfermedad de origen autoinmune de manifestación sistémica, se halla catalogado como uno de los estados protrombóticos adquiridos más frecuentes y se caracteriza por la presencia de trombosis a nivel arterial, venoso o de pequeño vaso y/o complicaciones de carácter obstétrico (abortos a repetición o partos prematuros relacionados a patologías como eclampsia, preclampsia o insuficiencia placentaria), todos ellos asociados a la positividad de anticuerpos antifosfolípido (Cuesta et al., 2015).

La prevalencia del síndrome antifosfolípido se sitúa en torno a 40-50 casos por cada 100.000 habitantes, y su incidencia es cercana a 5 casos nuevos por cada 100.000 habitantes siendo más frecuente en el sexo femenino con una frecuencia de 4 a 1 (Cuesta et al., 2015).

La positividad de los anticuerpos anticardiolipina se pueden observar hasta en un 10% de personas sanas y se puede encontrar la presencia de anticoagulante lúpico hasta en un 1% de personas sin afección, predominantemente en mujeres, aumentando su frecuencia según la edad de la población estudiada, aunque no hay estudios concluyentes acerca de este tema (D. García & Erkam, 2018).

Si bien la etiología del SAF es incierta, hay evidencia que apunta a que dentro del grupo de las enfermedades de carácter inmunológico, esta entidad es la que mayor relación guarda con los procesos infecciosos y neoplásicos. Distintas hipótesis sostienen que existen procesos virales agudos o crónicos (virus de la hepatitis C), lesiones tumorales sólidas (cáncer de piel, pulmón, mama, ovario, gástrico) o hematológicas (linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin),

que producen positividad de los anticuerpos antifosfolípidos, aunque no todos llegan a reunir criterios de síndrome antifosfolípido (Cuesta et al., 2015).

El diagnóstico del síndrome antifosfolípido se basa en los criterios de SAPPORO, estandarizados en el año 1999 con el objetivo de normatizar y clasificar de forma homogénea a este grupo de pacientes para su participación en estudios subsecuentes, motivo por el cual su especificidad es alta pero su sensibilidad no lo es. Los criterios fueron revisados en el 2006 por un grupo de expertos quienes validaron los mismos para el diagnóstico del síndrome con la inclusión del anti beta 2 glicoproteína dentro de los anticuerpos diagnósticos y la separación de al menos 12 semanas de dos test analíticos positivos para el cumplimiento del parámetro laboratorial (Santor, Galiana, & Paredes, 2007). Los criterios del síndrome antifosfolípido son los siguientes:

Criterios clínicos:

- Uno o más eventos trombóticos arterial, venoso o de pequeño vaso constatado por imagen o histología (descartando la presencia de vasculitis), sin incluir la trombosis venosa superficial. Historia obstétrica de: a) Una o más muertes fetales de más de 10 semanas de gestación descartando causas morfológicas, cromosómicas u hormonales; b) Uno o más partos de menos de 34 semanas de gestación asociado a signos de insuficiencia placentaria, preclampsia o eclampsia descartando otras causas morfológicas, cromosómicas u hormonales y c) Tres o más muertes fetales de menos de 10 semanas de gestación descartando los parámetros antes mencionados (Santor et al., 2007).

Criterios de laboratorio:

- Anticoagulante lúpico positivo en dos test separados por al menos 12 semanas de acuerdo a los criterios de la Sociedad Internacional de trombosis y hemostasia. Anti cardiolipina positivo en títulos altos o intermedios, en su isotipo Ig G o Ig M, en test de ELISA dependiente de Beta 2 Glicoproteína, en dos test separados por al menos 12 semanas. Anti

beta 2 glicoproteína positivo en títulos superiores al percentil 99, en su isotipo Ig G o Ig M, en dos test de ELISA separados por al menos 12 semanas (Santor et al., 2007).

El estudio de la etiología del SAF diferencia a esta entidad entre SAF primario, definido como aquel que no se halla asociado a otro tipo de enfermedades autoinmunes, con una frecuencia estimada del 53% de los casos, y SAF secundario, cuando se halla asociado a otras conectivopatías, dentro de las cuales las más frecuentes son el Lupus eritematoso sistémico en una 35%, el síndrome de Sögren en un 2%, la artritis reumatoide en 1,8%, las miopatías inflamatorias inmunes, la esclerosis sistémica y las vasculitis autoinmunes en menos de 1% respectivamente (Cuesta et al., 2015).

Los anticuerpos antifosfolípido encuentran su principal objetivo en los fosfolípidos de carga aniónica que constituyen estructuralmente las membranas celulares, usualmente durante el proceso de apoptosis o de división celular, en la cual estos componentes se encuentran expuestos. Las células que se encuentran afectadas por este tipo de anticuerpos son en primer lugar la célula endotelial seguida de la plaqueta y el monocito (D. García & Erkam, 2018).

Existe una serie de mecanismos fisiopatológicos propuestos en el síndrome antifosfolípido, cuyo fin es el desarrollo de eventos trombóticos arteriales o venosos, dentro de los cuales podemos citar:

- La disfunción endotelial secundaria a la expresión de anticuerpos dirigidos contra componentes de membrana ocasiona la unión de complejos antígeno anticuerpo específicos mediados por beta 2 glicoproteína I, lo que genera un aumento en la expresión de moléculas de adhesión celular como E-selectina y factor tisular. Estudios murinos demuestran que la anexina A2 (receptor anticoagulante) juega un papel importante como intermediario en este mecanismo, lo cual, sumado a la disminución en la producción de prostaciclinas, favorece en la formación de medio protrombótico (D. García & Erkam, 2018).

- La disfunción plaquetaria y su activación patológica mediada por la interacción antígeno anticuerpo con el receptor de adhesión plaquetaria Iba, y el receptor de lipoproteína de baja densidad asociado a la proteína 8, lo cual inicia la cascada de adhesión plaquetaria, facilitada por la alteración endotelial previamente descrita (Santamaría, 2013).
- Alteración de la activación monocitaria, la cual se halla regulada por los mismos receptores de membrana de la célula endotelial, esta activación genera una respuesta de retroalimentación positiva en la producción del factor tisular (D. García & Erkam, 2018).
- Alteración de las vías fibrinolíticas y anticoagulantes, dentro de los cuales podemos citar la inhibición mediada por anticuerpos de la proteína C, proteína S y antitrombina, sumado al aumento de los niveles plasmáticos del inhibidor del activador de plasminógeno, lo que favorece el estado protrombótico (Santamaría, 2013).

Existen varios tipos de anticuerpo antifosfolípido, dentro de los cuales podemos mencionar el anticoagulante lúpico, anti-cardiolipina, anti beta 2 glucoproteína 1, el anti-fosfatidilserina, anti-fosfatidilcolina, anti-fosfatidilinositol, anti-fosfatidilglicerol, con sus respectivas isoformas Ig G, Ig M o Ig A, así como anticuerpos dirigidos contra otros factores hemostáticos como la proteína C, proteína S, factor tisular, anexina V, trombomodulina, y protrombina entre otras (Cuesta et al., 2015).

Los anticuerpos que han demostrado utilidad diagnóstica e influencia directa en el perfil trombótico del paciente, son el anticoagulante lúpico, anti-cardiolipina y anti beta 2 glucoproteína 1, con sus isoformas Ig G o Ig M, sin embargo, estudios realizados a partir del año 2015, han encontrado que los pacientes que expresan anticuerpos anti-trombina presentan un perfil trombótico alto, y que aquellos pacientes con alta sospecha clínica de SAF y anticuerpos negativos, deberían ser dosados para el isotipo Ig A del anti-cardiolipina para constatación analítica del síndrome, sin embargo, todavía no se cuenta con suficientes estudios que validen su búsqueda dentro de los criterios analíticos clásicos del síndrome antifosfolípido.

Las manifestaciones hematológicas como la anemia hemolítica inmuno mediada (sin esquistocitos) y microangiopática (con esquistocitos), así como la trombocitopenia con o sin microangiopatía trombótica son catalogadas como manifestaciones clínicas no diagnósticas del síndrome antifosfolípido (D. García & Erkam, 2018).

La trombocitopenia suele ser una manifestación usual en los pacientes con SAF, la cual suele presentarse en grados variables, siendo la expresión leve y moderada asintomática la más frecuente. La fisiopatología no se encuentra del todo dilucidada, sin embargo se cree que tiene relación con la activación y agregación plaquetaria al endotelio por mecanismos mediados por tromboxano A2, ácido araquidónico y la sobreexpresión de glucoproteína IIb/IIIa. Los pacientes con grados severos de trombocitopenia suelen encontrase asociados a patologías de carácter autoinmune como el lupus eritematoso (Cruz, 2016).

2.4. Manifestaciones hematológicas

El compromiso hematológico es uno de los más frecuentes en el lupus eritematoso sistémico (Bashal, 2013). Se ha constatado que los pacientes con LES manifiestan alteración en al menos una de las líneas celulares al diagnóstico o en algún momento durante la evolución de su enfermedad (Aleem, Saud, Arfaj, & Alarfaj, 2014).

El análisis individual de las manifestaciones sistémicas fijan la prevalencia del compromiso hematológico en torno al 82,7% de los casos (Bashal, 2013), en cualquiera de sus expresiones: anemia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia.

Los componentes inmuno patogénicos son variables y pueden encontrarse directamente asociados con la expresión de la enfermedad o estar relacionados con procesos de sobreposición, en especial con el síndrome antifosfolípido (SAF).

En el lupus eritematoso sistémico, las vías de alteración inmunológica pueden determinar una desregulación periférica o central del conteo celular, pudiendo estar

relacionadas con la producción de anticuerpos específicos en contra de antígenos presentados en la membrana celular de cualquiera de las líneas, lo cual puede deberse a la pérdida de inmunotolerancia secundaria a la disminución de la expresión de las proteínas de membrana, a la falta de regulación del sistema de complemento o estar directamente asociada con la disminución en la producción medular de los componentes hematopoyéticos debido a infiltración de linfocitos T citotóxicos a nivel central (González et al., 2015).

La implicación multifactorial de anticuerpos, citocinas, sistema de complemento e inmunidad celular determinan la expresión de una u otra alteración hematológica, siendo variable el número de líneas afectadas y tornando complejo el abordaje o manejo de este tipo de manifestación.

Son múltiples los estudios desarrollados a partir de este tema, sin embargo, han sido pocos los avances que nos permitan determinar con un margen aceptable de significancia estadística, que paciente desarrollará alguna alteración específica y cómo influirá esta expresión en la evolución y pronóstico de la enfermedad.

2.4.1. Anemia.

De acurdo a la OMS (2011), la anemia se define como un trastorno en el cual el número de eritrocitos es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo. Los valores normales de hemoglobina a nivel del mar son de 12g/L para mujeres adultas no embarazadas y de 13 g/L para hombres adultos, con un ajuste de 1,3 g/L correspondiente a 2600 metros de altura, los valores normales de hemoglobina en nuestro medio son de 13,3 g/L para mujeres adultas no embarazadas y de 14,3 g/L para hombres adultos, considerándose como anemia a rangos inferiores a estos (Organización Mundial de la Salud, 2011).

La anemia es considerada por algunos autores, la alteración hematológica más frecuente en los pacientes con LES, dentro de su etiología se ha establecido a la anemia de enfermedad crónica (60-80%) como la principal causante; sin embargo son también frecuentes

la anemia por deficiencia de hierro, la anemia hemolítica autoinmune, la anemia de enfermedad renal crónica y la secundaria a mielotoxicidad inducida por fármacos (Bashal, 2013).

Dentro de las causas de anemia no inmuno mediadas, la anemia de enfermedad crónica y la anemia por deficiencia de hierro constituyen la etiología más frecuente, sin embargo su prevalencia es variable y depende de la población estudiada y los métodos empleados para categorizarlas, debido a que, en las enfermedades inflamatorias de naturaleza autoinmune, la ferritina puede actuar como un reactante de fase aguda y verse falsamente elevada, por lo que Salony et al., 2016 plantea que la diferenciación real de este tipo de anemias debería realizarse con marcadores como el receptor soluble de transferrina, lo que permitiría una aproximación real de la prevalencia de estas entidades (Salony, Preeti, Anupam, & Ashutosh, 2016).

Las alteraciones fisiopatogénicas implicadas en el desarrollo de la anemia de enfermedad crónica son múltiples, aparte de la alteración en la homeostasis del hierro generada por citoquinas proinflamatorias como IL-1 o TNF, y mediadas por proteínas como la ferroportina y la hepcidina (Feldman, Najle, Rivero, Rodríguez, & Estein, 2017) , existen otros mecanismos identificados en los pacientes con enfermedades autoinmunes como la reducción en la actividad de eritropoyetina (EPO), la resistencia de las células eritroides a la actividad de la EPO y la formación de anticuerpos anti-EPO, los cuales se cree participan en la resistencia a la EPO de las células eritroides (Voulgarelis et al., 2000).

Por otro lado, la anemia hemolítica se ha encontrado con una prevalencia variable de entre 5% a 14%, está mediada por anticuerpos calientes Ig G anti-eritrocitarios y se encuentra con mayor frecuencia en aquellos pacientes portadores de anticuerpos anti-cardiolipina e individuos de raza negra, se la considera en conjunto con la trombocitopenia autoinmune como un marcador de mortalidad y puede estar asociada a otras manifestaciones clínicas como renales, serositis, convulsiones, linfopenia y trombocitopenia (González et al., 2015).

Otros causas de anemia encontradas en los pacientes con LES con frecuencia variable constituyen aquellas secundarias a aplasia de la serie roja, anemia sideroblástica, anemia secundaria a mielofibrosis, síndrome hemofagocitario y la microangiopatía trombótica (Voulgarelis et al., 2000).

2.4.2. Leucopenia.

La leucopenia se define como un conteo de leucocitos menor a 4 x 10^9/L en dos o más ocasiones y constituye un hallazgo típico en los pacientes con actividad de la enfermedad no controlada. Su prevalencia en los pacientes con LES es de 50% a 60%, mientras que la leucopenia severa definida por un conteo de leucocitos menor de 1 x 10^9/L se encuentra únicamente en un 17% de los pacientes (Fayyaz et al., 2015).

En el LES la leucopenia puede darse como resultado de la linfopenia y/o neutropenia. Si bien la causa de esta citopenia no se encuentra del todo dilucidada, es importante recalcar que la leucopenia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico se halla asociada no solo a la sobre expresión de la actividad inmunológica, sino también a la medicación empleada para el control de la enfermedad o a las infecciones sobreañadidas al cuadro inmunológico de base, por lo cual, la determinación de su etiología suele ser compleja (Martínez, Crispín, Lazo, & Sánchez, 2006).

2.4.3. Neutropenia.

La neutropenia se define como un conteo total de neutrófilos por debajo de 1,5 x 10^9/L. La neutropenia es un hallazgo frecuente en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, con una prevalencia aproximada del 47% , pese a ello la neutropenia severa es un hallazgo infrecuente en esta población (Bashal, 2013).

De acuerdo a Fayyaz et al., 2015 la neutropenia en los pacientes con LES, se encuentra directamente relacionada con tres mecanismos: el aumento en la destrucción periférica de los

granulocitos, los cambios en el pool retículo endotelial y la diminución de la producción a nivel medular (Fayyaz et al., 2015).

En pacientes con patologías autoinmunes, el aumento de la velocidad de destrucción granulocítica se halla mediada por la presencia de anticuerpos anti-neutrófilo, los cuales tienen como dianas diferentes componentes celulares, por ejemplo, en los pacientes lúpicos se han identificado anticuerpos dirigidos contra componentes de membrana del neutrófilo, IgG e IgM, cuya acción desencadena la activación del sistema inmune o la aglutinación celular dando como resultado la diminución del conteo celular en sangre periférica, mientras que en los pacientes con vasculitis ANCA positivas, los anticuerpos tienen como objetivos diferentes componentes citoplasmáticos como la proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO) (Newman & Akhtari, 2011).

En el lupus eritematoso sistémico, el ataque hacia los antígenos de membrana mediado por inmunoglobulinas, usualmente IgG, generan la formación de complejos inmunes en la superficie del neutrófilo, los cuales son eliminados de la circulación básicamente por dos vías, la primera es el barrido esplénico de los inmunocomplejos por parte del sistema retículo endotelial y la segunda corresponde a la activación del sistema de complemento, con la respectiva formación del complejo de ataque de membrana en la superficie del neutrófilo (Newman & Akhtari, 2011) (Fayyaz et al., 2015).

Otras hipótesis plantean la posibilidad de que es la alteración de la actividad intrínseca del neutrófilo, en el contexto de una enfermedad inflamatoria crónica, la responsable de la auto reactividad y aglutinación de la población circulante.

Por otro lado, en pacientes con LES, se ha constatado a nivel medular una disminución del número de unidades formadoras de colonias granulocíticas (UFC) (Fayyaz et al., 2015). Se cree que la reducción en la producción central de esta línea celular se encuentra mediada por una apoptosis acelerada de las células hematopoyéticas secundario a la alteración del CD 95 y

CD 34 (Newman & Akhtari, 2011), mientras que otras hipótesis plantean que es la infiltración de células linfocíticas citotóxicas a nivel de médula ósea las responsables de la disminución de las células progenitoras (Fayyaz et al., 2015).

2.4.4. Linfopenia.

La linfopenia se define como un conteo total de linfocitos por debajo de 1,5 x 10^9/L en dos o más ocasiones de acuerdo a los criterios de SLICC. La prevalencia de linfopenia en pacientes con LES se sitúa entre el 20% y 93%, variación asociada probablemente al grado de actividad de la enfermedad (Fayyaz et al., 2015).

En los pacientes con LES, la expresión de linfopenia se ha visto asociada a la producción de anticuerpos anti linfocitarios, los cuales generan la destrucción linfocítica a través de mecanismos mediados por el sistema de complemento. Esta reacción inmuno mediada afecta tanto a los linfocitos T como B, los cuales se hallan típicamente disminuidos, viéndose principalmente disminuidos los linfocitos T con marcador CD4+, sin alteración constatada del radio CD4/CD8, mientras que el conteo de células Natural Killer suele verse conservado e incluso incrementado (Fayyaz et al., 2015).

Por otro lado, independientemente de la expresión de anticuerpos anti-linfocitarios, la presencia de linfopenia en los pacientes con lupus se ha visto asociada a la expresión de biomarcadores como los anticuerpos antifosfolípido y el anticuerpo anti-Ro (Silva, Garcia, & Donadi, 2002), mientras que Vila et al., constato su asociación con la expresión de anticuerpos anti-DNA, relación teóricamente respaldada en la presencia de antígenos nucleares que desencadenan una reacción inmunológica cruzada con los componentes de membrana celular del linfocito (Vila, Gwin, & Bastian, 2006).

La presencia de linfopenia no ha demostrado por si sola una asociación franca con el incremento de procesos infecciosos en los pacientes con LES, puesto que, el tipo de terapia inmunosupresora parece tener una participación marcada en este tipo de complicaciones, sin

embargo, su presencia parece guardar relación pronóstica con los brotes de actividad de la enfermedad (Fayyaz et al., 2015).

2.4.5. Trombocitopenia.

En la población lúpica, la trombocitopenia se define como un conteo total de plaquetas por debajo de 150000 / mm^3 sin otra causa subyacente identificable. La trombocitopenia puede ser la primera manifestación del lupus eritematoso en un 3% al 15% de pacientes durante años, su prevalencia en la población lúpica es del 7% al 30%, sin embargo, algunos autores consideran que aproximadamente el 50% de los pacientes presentarán en algún momento de la enfermedad esta manifestación, siendo severa (plaquetas < 20000 / mm^3) únicamente en un 10% de los casos (Bashal, 2013).

Existen tres mecanismos fundamentales implicados en la expresión de trombocitopenia en los pacientes con lupus: el primero es la destrucción plaquetaria en la circulación periférica, el segundo es el secuestro esplénico plaquetario secundario a hiperesplenismo, comúnmente observado en pacientes con enfermedades inflamatorias de naturaleza autoinmune y el tercero es la alteración medular de la línea megacariocítica (Fayyaz et al., 2015).

De los mecanismos fisiopatológicos implicados en la trombocitopenia, la destrucción plaquetaria en la circulación periférica constituye el más importante, se debe principalmente a dos vías, la primera y más estudiada es de naturaleza inmuno mediada, teniendo como efector principal la presencia de anticuerpos anti-plaquetarios, encontrados en un 60% de los casos, cuya diana principal son las glicoproteínas de membrana (GP IIb / IIIa), junto a la presencia de anticuerpos anti- HLA, cuya participación no se encuentra del todo dilucidada (Fayyaz et al., 2015); la segunda vía se encuentra asociada a la lesión microangiopática traumática de los cuerpos formes sanguíneos, lo que se expresa clínicamente como trombocitopenia en grados variables y anemia hemolítica.

En cuanto a la inmuno patogenia de esta manifestación, en los pacientes lúpico con trombocitopenia, se ha constatado la presencia de otros biomarcadores como los anticuerpos antifosfolípido, anticuerpos anti-trombopoyetina, anticuerpos contra el receptor de trombopoyetina c-Mpl y anticuerpos anti CD40 (Bashal, 2013). El consumo del complemento, tanto C3 como C4, han probado tener relación con esta expresión, mientras que, el porcentaje de linfocitos B presentan una correlación negativa con la presencia de trombocitopenia, lo que confirma su participación en la patogénesis de la trombocitopenia autoinmune (Liu et al., 2016).

La alteración en la producción medular de plaquetas no se encuentra del todo dilucidada, a parte de la infiltración linfocítica a nivel medular y la alteración del receptor de trombopoyetina inmuno mediada, el uso de medicamentos citotóxicos en el tratamiento del lupus eritematosos sistémico juega un papel fundamental en este aspecto.

La importancia clínica de la expresión de trombocitopenia en los pacientes lúpicos es fundamental, en esta subpoblación se ha constatado un aumento de la morbi-mortalidad, mediada no solo por las complicaciones hemorrágicas secundarias al conteo absoluto plaquetario, sino también a la sobreexpresión de manifestaciones renales, neuro-psiquiátricas, hematológicas (anemia hemolítica) y la presencia de síndrome antifosfolípido (Jung et al., 2016) (Fayyaz et al., 2015).

CAPITULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Problema de investigación

El lupus eritematosos sistémico es el prototipo de enfermedad autoinmune con compromiso sistémico, por lo cual, varios han sido los intentos por conocer el comportamiento de la enfermedad y determinar la evolución de la misma de acuerdo a las diferentes características clínicas y demográficas de los pacientes.

Está claro que el primer paso para comprender el comportamiento de una patología autoinmune en una población definida, es conocer el perfil inmunológico de la misma. En nuestro medio no existen estudios referentes acerca del tema. De forma general, pese a que se han logrado establecer algunas asociaciones entre la expresión de determinados biomarcadores y el compromiso orgánico inmuno-mediado, son pocos los estudios que se han llevado a cabo con el objetivo de determinar si existe o no relación entre los marcadores inmunológicos que expresa el paciente y las múltiples manifestaciones sistémicas encontradas.

Al ser la manifestación hematológica, en todas sus formas, la alteración más frecuente de la enfermedad (Bashal, 2013), este estudio tiene como objetivo determinar si existe o no una asociación con los marcadores inmunológicos en la población estudiada.

3.2. Pregunta de Investigación

¿Existe relación entre los marcadores inmunológicos expresados por los pacientes con diagnóstico del lupus eritematoso sistémico y la presencia de alteraciones hematológicas?

3.3. Objetivo de Investigación

Objetivo general

Establecer la relación que existe entre la presencia de alteraciones hematológicas y la expresión de determinados auto anticuerpos en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

Objetivos específicos

- Identificar el tipo de marcadores inmunológicos expresados por los pacientes con lupus eritematoso sistémico en el Hospital Eugenio Espejo
- Caracterizar el comportamiento de los marcadores inmunológicos en los pacientes con lupus eritematoso sistémico del Hospital Eugenio Espejo.
- Definir el tipo y prevalencia de alteraciones hematológicas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico del Hospital Eugenio Espejo.
- Encontrar la relación entre la positividad de determinados auto anticuerpos lúpicos y la presencia de alteraciones hematológicas identificadas en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Eugenio Espejo.

3.4. Hipótesis de estudio

Existe una relación entre los marcadores inmunológicos expresados por los pacientes con diagnóstico del lupus eritematoso sistémico y la presencia de alteraciones hematológicas.

3.5. Tipo de Estudio

El diseño del estudio es analítico observacional de corte transversal

3.6. Universo y muestra

El estudio incluyó a 179 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de acuerdo a los criterios de SLICC 2012, atendidos tanto en hospitalización como en consulta externa del servicio de medicina interna del Hospital Eugenio Espejo desde el 1 de enero del año 2015 hasta el 31 de diciembre del año 2017 y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

3.7. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de SLICC 2012.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes de 18 años de edad o mayores.
- Pacientes atendidos en la consulta externa u hospitalización del servicio de medicina interna del Hospital Eugenio Espejo durante el periodo 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2017.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con sepsis.
- Pacientes en quimioterapia secundaria a malignidad asociada.
- Enfermedad Hematológica previamente diagnosticada.
- Cirrosis hepática.

3.8. Operacionalización de variables

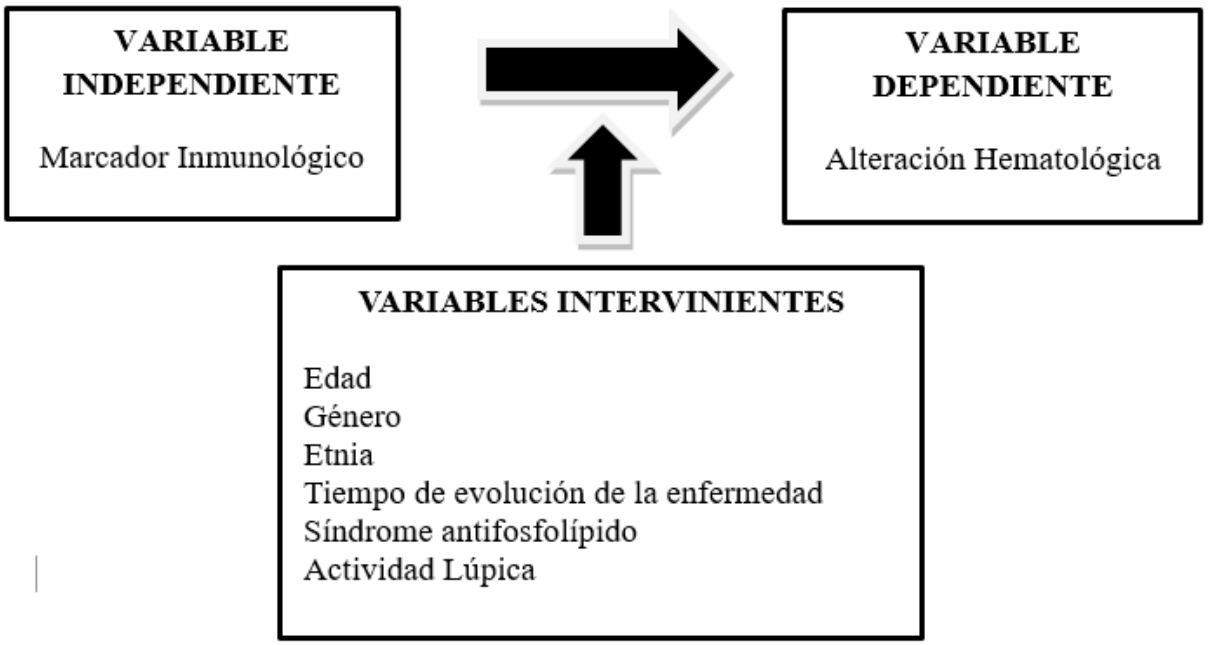
Variable	Definición conceptual	Dimensión	Escala	Tipo de variable	Medida estadística
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento de un individuo hasta la fecha actual	Rango de edad tomado en cuenta a partir de la fecha de nacimiento del individuo.	Años	Cuantitativa continua	Media Mediana Moda Frecuencia
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Presencia de caracteres sexuales masculinos o femeninos/ presentación en la Historia Clínica.	0. Femenino 1. Masculino	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia y Porcentaje
Etnia	Comunidad humana que comparten un conjunto de rasgos de tipo sociocultural, al igual que afinidad racial.	Auto identificación racial	1. Blanco 2. Mestizo 3.Afrodescendiente 4. Indígena 5. Otros	Cualitativa nominal Politómica	Frecuencia Porcentaje
Tiempo de evolución de la enfermedad	Años transcurridos desde el momento del diagnóstico del paciente hasta la actualidad	Rango de tiempo establecido en años desde el momento del diagnóstico hasta la actualidad	Años	Cuantitativa continua	Media Mediana Moda Frecuencia
Alteración Hematológica	Recuento bajo de leucocitos, linfocitos,	Conteo en biometría hemática de:	0. Ausente 1. Presente	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia Porcentaje

	hemoglobina o plaquetas en sangre, que no esté en relación al uso de medicamentos o la presencia de enfermedades infecciosas.	Leucocitos < 4000 /mm3 Linfocitos < 1,5 x 10 9 /L Hemoglobina en mujeres < 13,3 y en Hombres <14,3 ajustado a la altura de Quito Plaquetas < 150000			
Leucopenia	Recuento bajo de leucocitos en sangre	Conteo de Leucocitos en biometría hemática < 4000 /mm3	0. Ausente 1. Presente	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia Porcentaje
Linfopenia	Recuento bajo de linfocitos en sangre	Conteo de Linfocitos en biometría hemática < 1,5 x 10 9 /L	0. Ausente 1. Presente	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia Porcentaje
Anemia	Concentración baja de hemoglobina en sangre	Hemoglobina registrada en la biometría Hemática En mujeres < 13,3 y en Hombres <14,3 ajustado a la altura de Quito	0. Ausente 1. Presente	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia Porcentaje
	Recuento bajo de plaquetas en sangre	Conteo de plaquetas registrado en la	0. Ausente 1. Presente	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia Porcentaje

Trombocitopenia		biometría hemática Normal 150000 – 450000 Trombocitopenia leve 100000 – 149000 Moderada 20000-99999 Severa < 20000			
Anticuerpos antinucleares	Anticuerpos que tienen como objetivo epítopes del contenido nuclear de la célula huésped	Negativo: 0 - 1.2 Positivo: > 1.	0. Negativo 1. Positivo	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia Porcentaje
Anticuerpos anti-DNA	Anticuerpos que tienen como objetivo el ADN intranuclear	Negativo: <20 UI/ml Positivo: mayor o igual a 20 UI/ml	0. Negativo 1. Positivo	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia Porcentaje
Anticuerpos anti-SM	Anticuerpos dirigidos contra los fragmentos de ARN nuclear	Negativo: <25 UI/ml Positivo: >25 UI/ml	0. Negativo 1. Positivo	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia Porcentaje
Anticuerpos anti-Ro	Anticuerpos dirigidos contra los fragmentos terminales del	Negativo: <25 UI/ml Positivo: >25 UI/ml	0. Negativo 1. Positivo	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia Porcentaje

	ARN mensajero intranuclear				
C3	Proteína del complemento	Normal 0,9-1,8 g/L Bajo < 0,9 g/L	0. Normal 1. Bajo	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia Porcentaje
C4	Proteína del complemento	Normal 0,1-0,4 g/L Bajo < 0,1 g/L	0. Normal 1. Bajo	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia Porcentaje
Anticuerpos Antifosfolípido	Positividad de al menos un anticuerpo antifosfolípido con o sin evento trombótico previo o patología obstétrica constatada	Anticuerpos antifosfolípido Anticoagulante lúpico Anti beta 2 glicoproteína Anticardiolipina	0. Negativo 1. Positivo	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia Porcentaje
Actividad lúpica	Es el grado de afección de la enfermedad en un momento dado, definido por parámetros clínicos y bioquímicos que contribuyen a la definición de la estrategia terapéutica en ese momento determinado.	Criterios de SLEDAI Remisión 0-2 puntos Leve 3-4 puntos Moderada 4-8 puntos Severa > 8 puntos	1. Ninguna 2. Leve 3. Moderada 4. Severa	Cualitativa ordinal	Frecuencia Porcentaje

3.9. Matriz de variables



3.10. Procedimiento de recolección de información

Previa autorización de las autoridades pertinentes del Hospital Eugenio Espejo y la aprobación del comité de bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, se realizó la revisión de la historia clínica física, electrónica y del consolidado informático laboratorial de 179 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico recabados desde el 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2017.

De la historia física y electrónica se extrajo los datos demográficos y clínicos expuestos en la matriz de variables, estos son edad del paciente, auto identificación étnica, tiempo de evolución de la enfermedad y grado de actividad lúpica durante el diagnóstico o la evolución de la enfermedad.

Del consolidado informático laboratorial y de los exámenes impresos se obtuvo los marcadores inmunológicos divididos en anticuerpos (anticuerpo antinuclear, anti-DNA, anti-

Sm, anti-Ro, anticoagulante lúpico, anticardiolipina Ig G e Ig M, B2GP1 Ig G e Ig M y anticuerpos antifosfolípido) y componentes del complemento (c3 y c4).

Se agrupo los resultados en variables dicotómicas de acuerdo a la expresión o no del anticuerpo, o el consumo o no de los componentes del complemento.

Por otro lado, se buscó la biometría hemática coincidente con el momento de realización de los marcadores inmunológicos o posteriores, incluyendo en el estudio las manifestaciones hematológicas encontradas de acuerdo a la matriz de variables (anemia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia). La información se agrupo en variables dicotómicas de ausente y presente con la finalidad de elaborar tablas de dos por dos.

Los datos fueron codificados con la finalidad de que únicamente el investigador tenga referencia del paciente y los datos extraídos.

3.11. Plan de análisis de la información

Los datos recolectados fueron procesados en una matriz de Microsoft Excel y tabulados en el Programa Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS), versión 25.0.

El análisis descriptivo univariado de las variables cuantitativas se realizó en función de la media, mediana y frecuencia. Para las variables cualitativas nominales y ordinales se determinó la frecuencia y porcentaje. Las variables cualitativas fueron representadas en diagramas de barra o gráfico de sectores.

El análisis descriptivo multivariado se realizó en base a las variables dependientes (anemia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia) y las variables intervinientes (edad, tiempo de evolución de la enfermedad, auto identificación étnica, grado de actividad lúpica). Con la finalidad de caracterizar el comportamiento de los marcadores inmunológicos en la población recolectada, se realizó un análisis descriptivo multivariado de las variables independientes (ANA, anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, anticuerpos antifosfolípido, C3 y C4) y las variables

intervinientes. Los datos fueron representados en tablas, diagrama de barras y gráfico de sectores.

Finalmente el análisis estadístico inferencial se realizó para determinar la relación entre la expresión de los marcadores inmunológicos y la presencia alteraciones hematológicas en el paciente con lupus eritematoso sistémico mediante el empleo de ***"chi cuadrado"***, y posteriormente el ***"odds ratio"*** como medida estadística de asociación. El nivel de significación estadística se realizó con un valor de $p < 0,05$ y un intervalo de confianza del 95%.

3.12. Aspectos bioéticos

3.12.1. Valor.

No existe en nuestro medio un estudio de caracterización de los marcadores inmunológicos del lupus eritematoso sistémico y las manifestaciones hematológicas expresadas por los mismos; tampoco se ha buscado la asociación entre estas dos manifestaciones. La alteración hematológica es la más frecuente y se encuentra implicada como factor predictor de morbi-mortalidad en esta población.

Es por ello que al describir la asociación de los marcadores inmunológicos y la expresión hematológica de la enfermedad, se pretende ampliar nuestra comprensión acerca del lupus y generar intervención oportuna en nuestros pacientes.

3.12.2. Validez científica.

Mediante un estudio analítico observacional de corte transversal, se buscó determinar cuál es la relación que existe entre los marcadores inmunológicos del lupus eritematoso sistémico y las manifestaciones hematológicas de la enfermedad.

Se recolectó la información de la base de datos del Hospital Eugenio Espejo previa aprobación de las autoridades pertinentes, con la finalidad de tabular los datos, y realizar el análisis descriptivo univariado, multivariado e inferencial.

3.12.3. Selección equitativa de los sujetos

Se trabajó con 179 pacientes con lupus eritematoso sistémico, recolectados desde el 1 de enero del año 2015 hasta el 31 de diciembre del año 2017, en quienes se evaluó los autoanticuerpos presentes al momento del diagnóstico y la presencia o no de alteraciones hematológicas en el diagnóstico o el curso de su enfermedad.

3.12.4. Proporción favorable riesgo beneficio.

El presente trabajo de investigación no representó riesgo significativo para los pacientes, tomando en cuenta el modelo del estudio; el riesgo se halla relacionado a la violación de la confidencialidad, por lo que la información fue manejada con absoluto cuidado y conocimientos de las normas bioéticas.

Por otro lado, los beneficios de esta investigación son importantes y están evocados a toda la comunidad, pues busca en definitiva un mejor manejo clínico del paciente con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, así como el disminuir la morbi-mortalidad secundaria a la expresión hematológica de la enfermedad.

3.12.5. Evaluación independiente.

El presente trabajo cuenta con la revisión y aprobación de los coordinadores de Posgrado de Medicina Interna, el respaldo y supervisión del Dr. Jairo Antonio Villarraga Médico tratante de medicina interna del Hospital Eugenio Espejo, actual director de tesis, y la tutoría metodológica del Dr. Álvaro Villacrés Médico Tratante de Cardiología del Hospital de los Valles y docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador en el área de investigación.

La jefatura de docencia del Hospital Eugenio Espejo ha revisado y autorizado el desarrollo del trabajo investigativo catalogándole como factible y de utilidad.

Finalmente, se entregó la documentación completa al comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador para su valoración de forma integral, el mismo que aprobó el estudio en cuestión.

3.12.6. Confidencialidad de la información.

La investigación utilizó para su desarrollo la revisión de la historia clínica física y electrónica, así como el consolidado de datos laboratoriales del Hospital Eugenio Espejo.

La información recopilada durante la investigación es confidencial, cada paciente fue representado por un código numérico, de manejo exclusivo del investigador, con el fin de preservar la intimidad de cada individuo.

La investigación tiene como objetivo publicar los resultados obtenidos para que otras personas interesadas puedan aprender de ella respetando la intimidad y dignidad de los pacientes.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1 Análisis Descriptivo

4.1.1. Variables demográficas.

Edad, género y etnia.

El estudio incluyó a 179 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico comprendidos en edades entre 18 y 63 años con una media de 32,5 años, de los cuales la mayor proporción fueron mujeres en una relación 8,9:1 con respecto a los hombres; el grupo étnico mayoritario en la población de estudio fueron mestizos (*Tabla 1*).

Tabla 1 Distribución de los pacientes lúpicos (n=179) por género y etnia atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Categorías	Número	Porcentaje
Género		
Femenino	161	89,90%
Masculino	18	10,10%
Etnia		
Mestiza	153	85,50%
Negra	13	7,30%
Blanca	9	5%
Indígena	4	2,20%

Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

4.1.2. Variables clínicas.

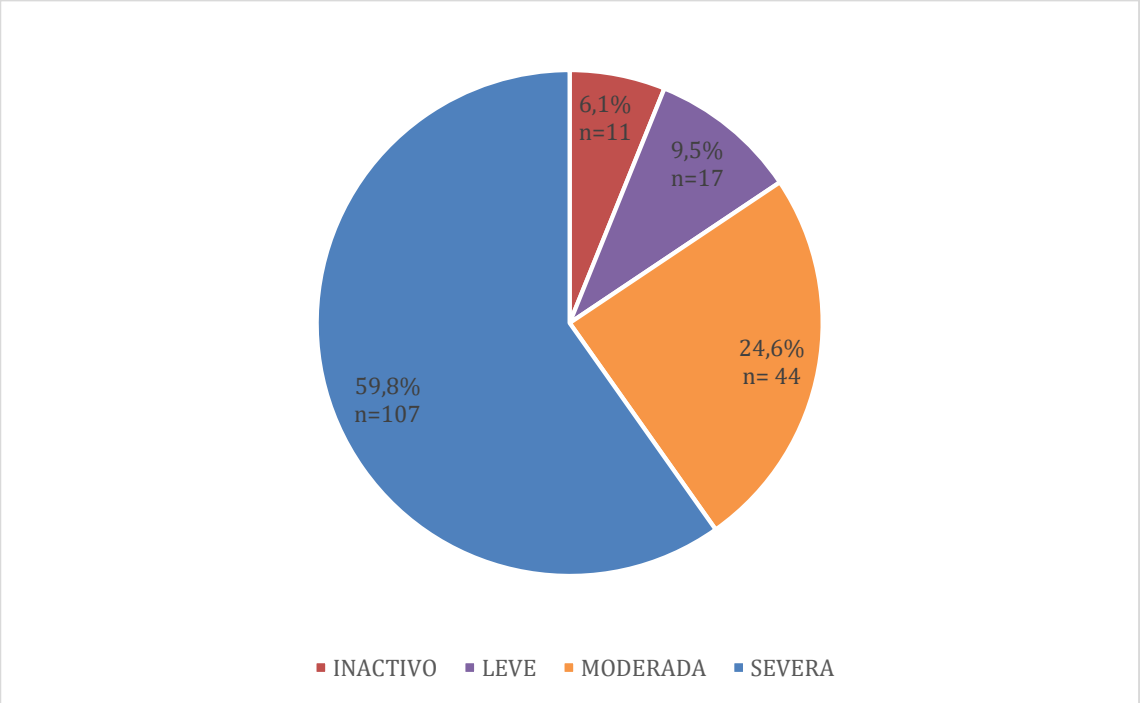
Tiempo de evolución de la enfermedad.

El tiempo de evolución de la enfermedad varía en la población desde aquellos detectados al momento del debut de la enfermedad hasta 28 años de evolución de la misma, con una media de 4,59 años.

Actividad Lúpica.

Los pacientes fueron captados en diversos grados de actividad de la enfermedad, siendo el grupo mayoritario aquellos en actividad lúpica severa, seguidos de los pacientes con actividad moderada, leve e inactivos (*Gráfico 1*).

Gráfico 1 Distribución de los pacientes lúpicos (n=179) por el grado de actividad de la enfermedad atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



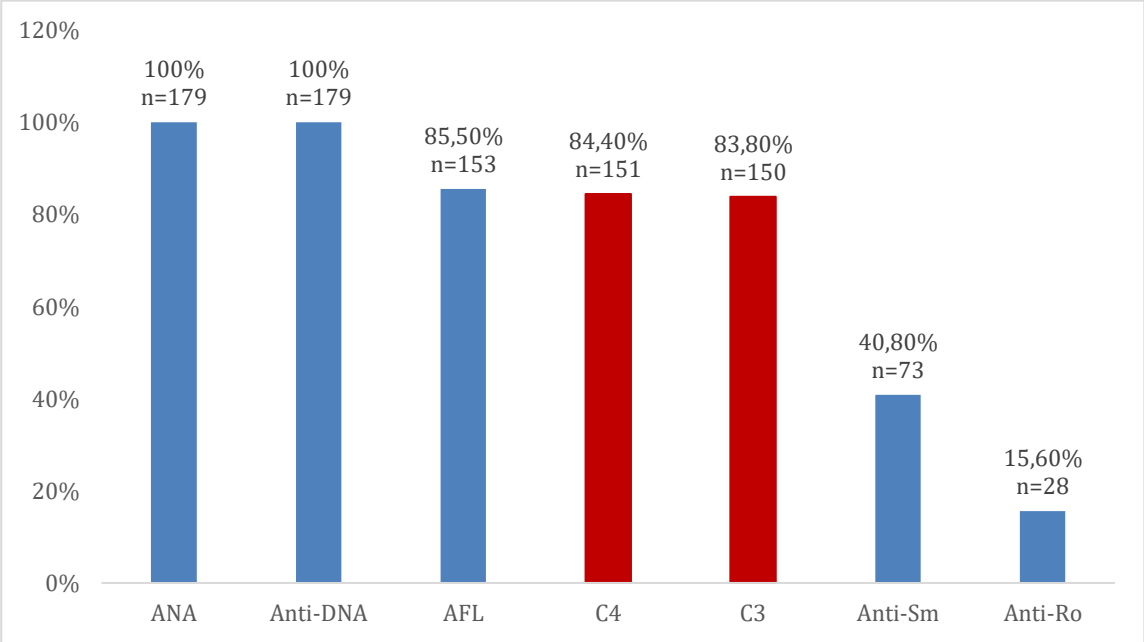
Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

4.1.3. Variables inmunológicas.

El anticuerpo antinuclear (ANA) y el anti-DNA fueron realizados en todos los pacientes del estudio (n=179), seguidos de los anticuerpos antifosfolípido, los componentes del complemento y por último el anti-Sm y anti-Ro (*Gráfico 2*).

Gráfico 2 Marcadores inmunológicos realizados en los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



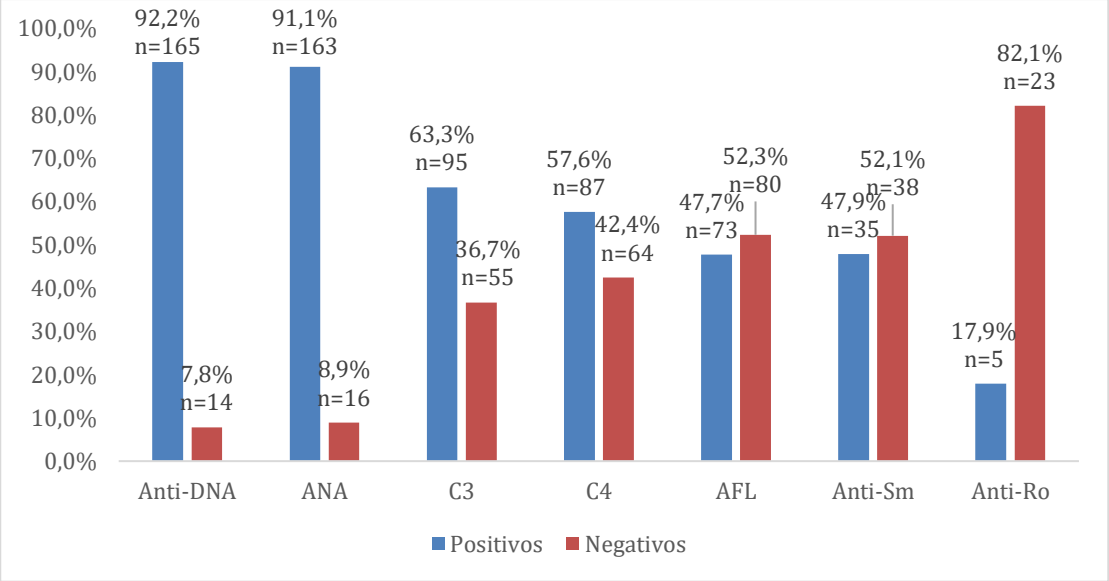
Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

El anti-DNA fue el marcador que se encontró positivo en la mayor parte de la población de estudio seguido del anticuerpo antinuclear (ANA), el anti-Ro fue positivo únicamente en un 17,9% (n=5) (*Gráfico 3*).

Los anticuerpos antifosfolípido se encontraron positivos en un 47,7% (n=73) de la población lúpica (*Gráfico 3*).

Gráfico 3 Relación del resultado positivo y negativo según el tipo de marcador inmunológico de los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



Fuente: Historias clínicas

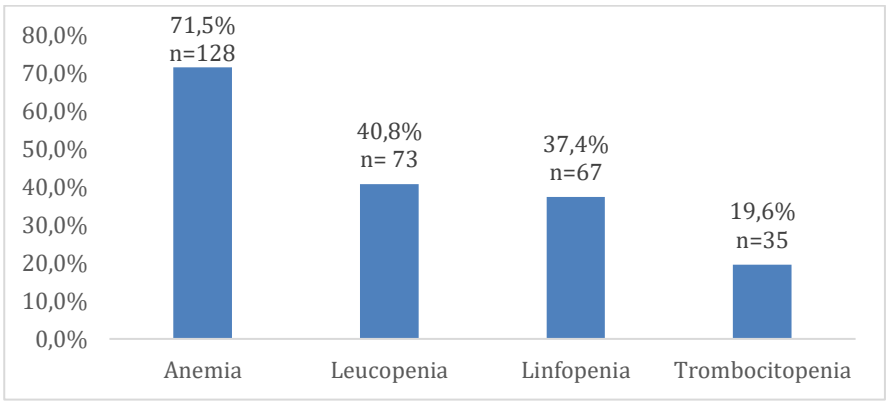
Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

4.1.4. Variables Hematológicas.

La prevalencia de alteraciones hematológicas en la población de estudio fue 81% (n=145).

La alteración hematológica que se encontró con mayor frecuencia fue la anemia, seguida de leucopenia, linfopenia y trombocitopenia (*Gráfico 4*).

Gráfico 4 Prevalencia de las alteraciones hematológicas encontradas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

4.2. Descripción de alteraciones hematológicas y marcadores inmunológicos

4.2.1. Descripción de las alteraciones hematológicas.

Anemia.

La anemia fue la alteración hematológica más frecuente en ambos sexos, con predominio en el sexo femenino (*Tabla 2*), se presentó con mayor frecuencia que las otras manifestaciones hematológicas en todos los grupos étnicos (*Gráfico 6*) y en todos los grados de actividad lúpica (*Tabla 2*).

Tabla 2 Relación entre anemia con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Variable	Total	Anemia	*p*
Edad	179	32,14 (30,4-33,9)	0,47
Tiempo de Evolución	179	4,38 (3,5- 5,22)	0,31
Sexo			
Masculino	18	11 (61,1%)	0,3
Femenino	161	117 (72,7%)	
Etnia			
Mestiza	153	108 (70,6%)	0,23
Negra	13	8 (61,5%)	
Blanca	9	9 (100%)	
Indígena	4	3 (75%)	
Actividad Lúpica			
Inactiva	11	6 (54,5%)	0,47
Leve	17	11 (64,7%)	
Moderada	44	31 (70,5%)	
Severa	107	80 (74,8%)	

Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Leucopenia

La leucopenia se presentó con mayor frecuencia en los pacientes de sexo masculino, con predominio en la etnia indígena y mestiza (*Tabla 3*).

Tabla 3 Relación entre leucopenia con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Variable	Total	Leucopenia	*p*
Edad	179	31,9 (29,6-34,3)	0,44
Tiempo de Evolución	179	4,1 (3,12-5,08)	0,48
Sexo			
Masculino	18	10 (55,6%)	0,17
Femenino	161	63 (39,1%)	
Etnia			
Mestiza	153	63 (41,2%)	0,94
Negra	13	5 (38,5%)	
Blanca	9	3 (33%)	
Indígena	4	2 (50%)	
Actividad Lúpica			
Inactiva	11	6 (54,5%)	0,21
Leve	17	4 (23,5%)	
Moderada	44	15 (34,1%)	
Severa	107	48 (44,9%)	

Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Linfopenia

La linfopenia se presentó de forma mayoritaria en pacientes de sexo masculino y raza negra (*Tabla 4*).

Tabla 4 Relación entre linfopenia con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Variable	Total	Linfopenia	*p*
Edad	179	33,3 (30,7-35,9)	0,54
Tiempo de Evolución	179	4,81 (3,6-5,9)	0,24
Sexo			
Masculino	18	8 (44,4%)	0,51
Femenino	161	59 (36,6%)	
Etnia			
Mestiza	153	57 (37,3%)	0,86
Negra	13	6 (46,2%)	
Blanca	9	3 (33,3%)	
Indígena	4	1 (25%)	
Actividad Lúpica			
Inactiva	11	5 (45,5%)	0,19
Leve	17	3 (17,6%)	
Moderada	44	14 (31,8%)	
Severa	107	45 (42,1%)	

Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Trombocitopenia.

La trombocitopenia se presentó principalmente en pacientes de sexo masculino y etnia indígena y negra (*Tabla 5*).

Tabla 5 Relación entre trombocitopenia con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Variable	Total	Trombocitopenia	*p*
Edad	179	31,83 (28-35,6)	0,41
Tiempo de Evolución	179	4,26 (2,64-5,88)	0,52
Sexo			
Masculino	18	5 (27,8%)	0,35
Femenino	161	30 (18,6%)	
Etnia			
Mestiza	153	30 (19,6%)	0,9
Negra	13	3 (23,1%)	
Blanca	9	1 (11,1%)	
Indígena	4	1 (25%)	
Actividad Lúpica			
Inactiva	11	3 (27,3%)	0,14
Leve	17	4 (23,5%)	
Moderada	44	13 (29,5%)	
Severa	107	15 (14%)	

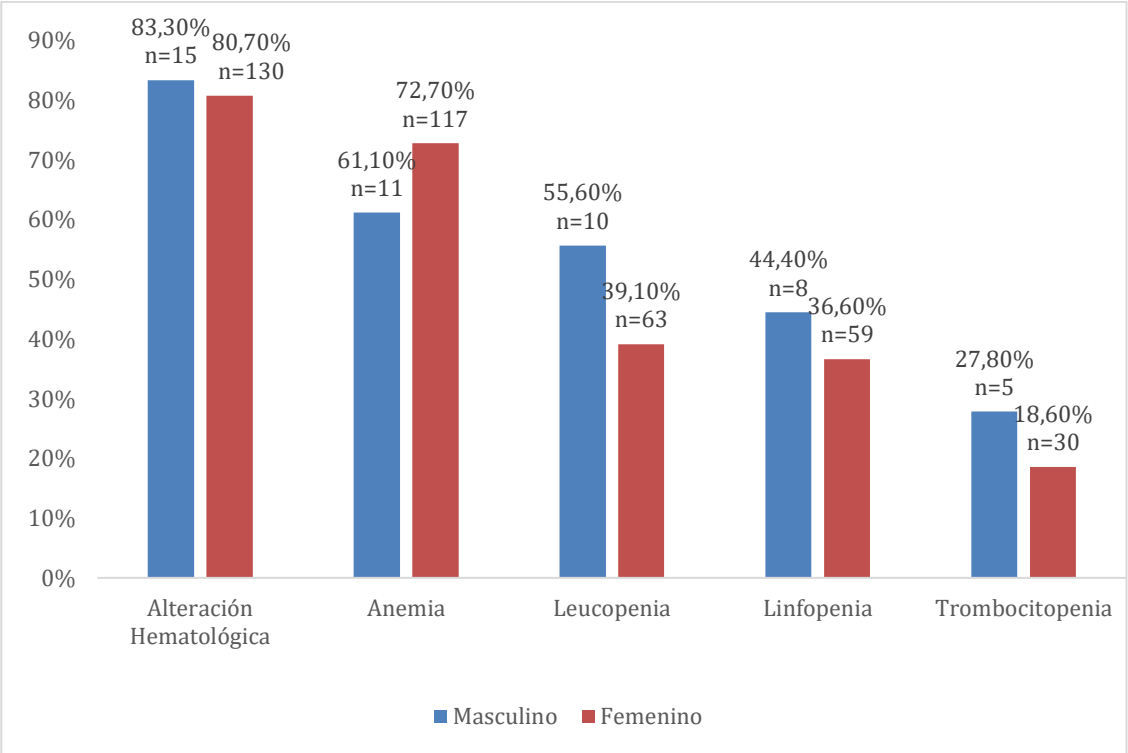
Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Manifestaciones hematológicas y género

Las alteraciones hematológicas fueron más frecuentes en el sexo masculino en quienes se presentó leucopenia, linfopenia y trombocitopenia con mayor frecuencia que las mujeres; la anemia se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino (*Gráfico 5*).

Gráfico 5 Relación entre las alteraciones hematológicas y el género de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



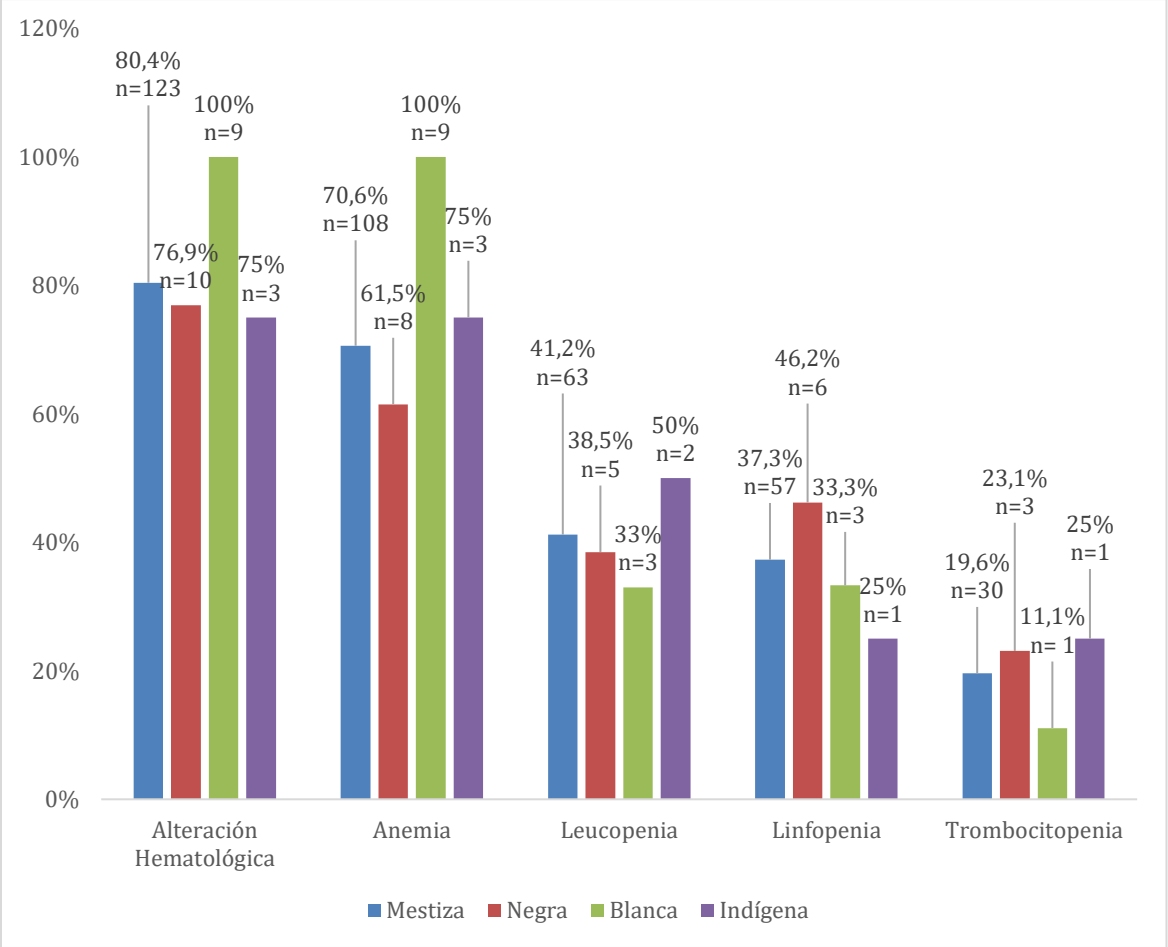
Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Manifestaciones hematológicas y etnia.

Las alteraciones hematológicas tuvieron una distribución similar en todas las etnias, la anemia fue más frecuente en los blancos, seguido de los pacientes indígenas; la leucopenia y trombocitopenia fue más frecuente en los indígenas y la linfopenia fue más frecuente en los pacientes negros (*Gráfico 6*).

Gráfico 6 Relación entre las alteraciones hematológicas y la etnia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



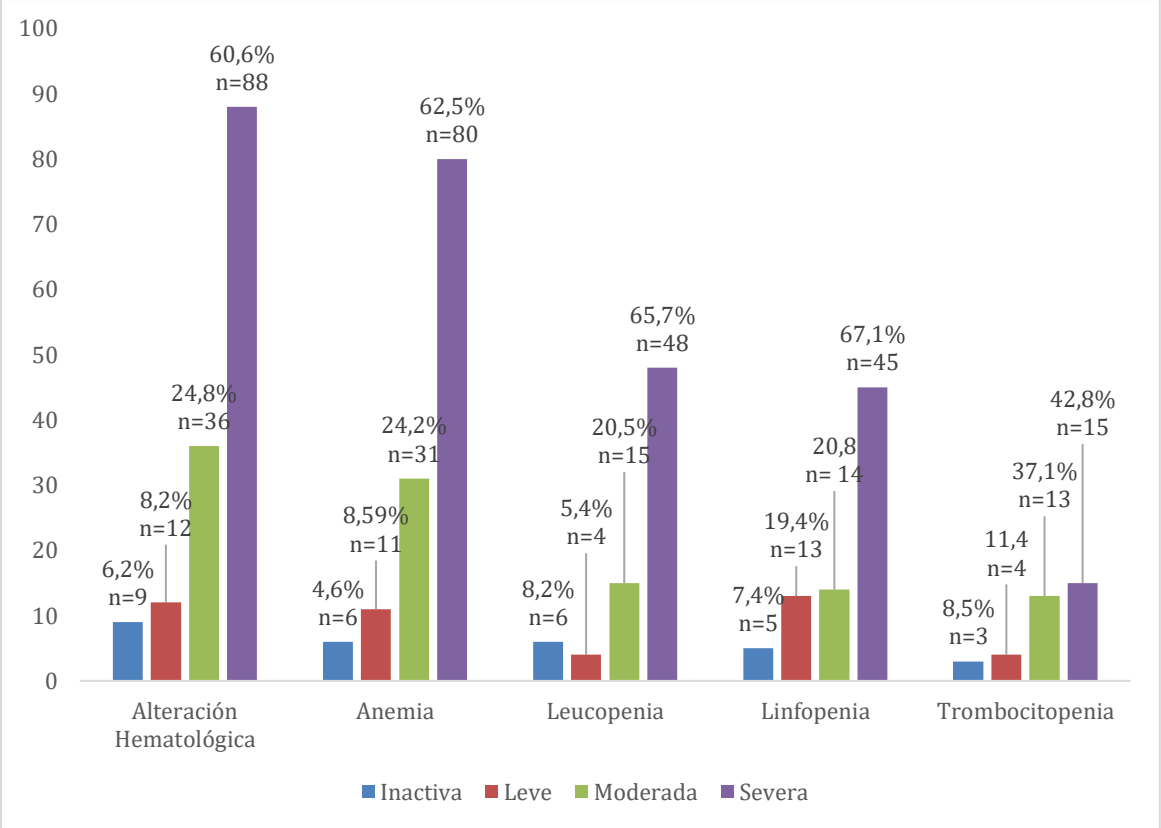
Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Manifestaciones Hematológicas y actividad lúpica.

El mayor número de alteraciones hematológicas se presentó en los pacientes en actividad lúpica severa; la manifestación más frecuente en los pacientes inactivos fueron la anemia y la leucopenia; la linfopenia fue la alteración más frecuente en los pacientes en actividad leve; la anemia fue la alteración más frecuente en los pacientes en actividad moderada y severa (*Gráfico 7*).

Gráfico 7 Relación entre las alteraciones hematológicas y el grado de actividad de la enfermedad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Manifestaciones Hematológicas severas.

Las manifestaciones severas se presentaron en 12,2% (n=22) de los pacientes del estudio, siendo en este grupo la trombocitopenia severa la manifestación más frecuente en un 68% (n=15), la linfopenia severa se presentó en 22,7% (n=5) y la anemia severa en un 18,1% (n=4).

La anemia severa fue más frecuente en las mujeres; la linfopenia y trombocitopenia severas fueron más frecuentes en los hombres; la mayor proporción de manifestaciones hematológicas severas se encontraron en los pacientes de etnia mestiza (*Tabla 6*).

Los marcadores inmunológicos que se expresaron con mayor frecuencia en los pacientes con manifestaciones severas fueron el anticuerpo antinuclear (ANA) y el anti-DNA en un 86,36% (n=19).

Tabla 6 Relación entre las alteraciones hematológicas severas (anemia severa, linfopenia severa y trombocitopenia severa) con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Variable	**Total**	**Anemia**	***p***	**Linfopenia**	***p***	**Trombocitopenia**	***p***
Edad		28,25 (23,2-33,2)	0,5	32,8 (21,1-44,5)	0,91	33,8 (28-39,6)	0,63
Tiempo de Evolución		3,25 (1,75-4,75)	0,74	3,2 (2,04-4,36)	0,68	4,93 (2,07- 7,79)	0,59
Sexo							
Masculino	18	0	0,5	1 (5,6%)	0,8	2 (11,1%)	0,62
Femenino	161	4 (2,5%)		4 (2,5%)		13 (8,1%)	
Etnia							
Mestiza	153	4 (2,6%)	0,65	5 (3,3%)	0,92	13 (8,5%)	0.07
Negra	13	0		0		1 (7,7%)	
Blanca	9	0		0		1 (11,1%)	
Indígena	4	0		0		0	
Actividad							
Inactiva	11	1 (9,1%)	0,44	1 (9,1%)	0,44	0	0,63
Leve	17	0		0		3 (17,6%)	
Moderada	44	0		1 (2,3%)		6 (13,6%)	
Severa	107	3 (2,8%)		3 (2,8%)		6 (5,6%)	

Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

4.2.2. Descripción de las marcadores inmunológicos en los pacientes con LES.

Anticuerpos Antinucleares (ANA).

El ANA se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino; se asoció con mayor frecuencia a la etnia mestiza (χ^2= 9,57; p=0,02) y a la actividad lúpica severa (χ^2= 11,1; p=0,01) (*Tabla 7*).

Tabla 7 Relación entre el anticuerpo antinuclear (ANA) con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Variable	Total	ANA	*P*
Edad	179	32,8 (31,1 -34,4)	0,28
Tiempo de Evolución	179	4,5 (3,74 -5,2)	0,44
Sexo			
Masculino	18	15 (83,3%)	0,2
Femenino	161	148 (91,9%)	
Etnia			
Mestiza	153	142 (92,8%)	0,02
Negra	13	11 (84,6%)	
Blanca	9	8 (88,8%)	
Indígena	4	2 (50%)	
Actividad Lúpica			
Inactiva	11	7 (63%)	0,01
Leve	17	16 (94,11%)	
Moderada	44	40 (90,9%)	
Severa	107	100 (93,4%)	

Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Anticuerpos Anti-DNA.

El anticuerpo anti-DNA se presentó con mayor frecuencia en las mujeres, en pacientes blancos y en actividad lúpica moderada y severa (*Tabla 8*).

Tabla 8 Relación entre el anticuerpo anti-DNA con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Variable	Total	Anti-DNA	*p*
Edad	179	32,4 (30,8- 33,9)	0,72
Tiempo de Evolución	179	4,5 (3,76 - 5,24)	0,37
Sexo			
Masculino	18	16 (88,9%)	0,58
Femenino	161	149 (92,5%)	
Etnia			
Mestiza	153	141 (92,2%)	0,49
Negra	13	12 (92,3%)	
Blanca	9	9 (100%)	
Indígena	4	3 (75%)	
Actividad Lúpica			
Inactiva	11	8 (72,7%)	0,08
Leve	17	16 (94,1%)	
Moderada	44	42 (95,5%)	
Severa	107	99 (92,5%)	

Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Anticuerpo anti-Sm.

El anti-Sm se presentó con mayor frecuencia en los pacientes masculinos de raza mestiza y negra (*Tabla 9*).

Tabla 9 Relación entre el anticuerpo anti-Sm con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=73) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Variable	Total	Anti-Sm	*P*
Edad	73	34,14 (30,5 - 37,7)	0,67
Tiempo de Evolución	73	4,54 (3,16 - 5,92)	0,32
Sexo			
Masculino	11	6 (54,5%)	0,63
Femenino	62	29 (46,8%)	
Etnia			
Mestiza	62	32 (51,6%)	0,25
Negra	7	3 (42,9%)	
Blanca	3	0	
Indígena	1	0	
Actividad Lúpica			
Inactiva	5	2 (40%)	0,87
Leve	5	2 (40%)	
Moderada	18	10 (55,6%)	
Severa	45	21 (46,7%)	

Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Anticuerpo anti-Ro.

El anticuerpo anti-Ro se presentó con mayor frecuencia en los pacientes de sexo masculino, únicamente en la población mestiza (*Tabla 10*).

Tabla 10 Relación entre el anticuerpo anti-Ro con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=28) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Variable	Total	Anti-Ro	*p*
Edad	28	24,6 (21 - 28,2)	0,14
Tiempo de Evolución	28	4,2 (1,02 - 7,38)	0,7
Sexo			
Masculino	5	1 (20%)	0,89
Femenino	23	4 (17,4%)	
Etnia			
Mestiza	26	5 (19,2%)	0,79
Negra	1	0	
Blanca	1	0	
Indígena	0	0	
Actividad Lúpica			
Inactiva	3	1 (33,3%)	0,26
Leve	2	0	
Moderada	9	0	
Severa	14	4 (28,6%)	

Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Anticuerpos Antifosfolípido.

Los anticuerpos antifosfolípido se presentaron más en los pacientes de sexo masculino, en la población indígena y mestiza; se asoció a los pacientes sin actividad lúpica (χ^2=13,9; p=0,003) (*Tabla 11*).

Tabla 11 Relación entre anticuerpos antifosfolípido con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=153) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Variable	Total	AFL	*p*
Edad	153	32,6 (30 - 35,1)	0,79
Tiempo de Evolución	153	4,16 (3,12 - 5,2)	0,84
Sexo			
Masculino	18	11 (61,1%)	0,22
Femenino	135	62 (45,9%)	
Etnia			
Mestiza	130	64 (49,2%)	0,61
Negra	11	5 (45,5%)	
Blanca	8	2 (25%)	
Indígena	4	2 (50%)	
Actividad Lúpica			
Inactiva	8	7 (87,5%)	0,003
Leve	14	11 (78,6%)	
Moderada	37	19 (51,4%)	
Severa	94	36 (38,3%)	

Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Componente del complemento C3.

Se encontró consumo de C3 con mayor frecuencia en los pacientes femeninos, en pacientes indígenas y en actividad lúpica leve y severa (*Tabla 12*).

Tabla 12 Relación entre el C3 con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=150) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Variable	Total	C3	*P*
Edad	150	31,67 (29,8 - 33,5)	0,09
Tiempo de Evolución	150	4,12 (3,22 - 5,02)	0,08
Sexo			
Masculino	15	9 (60%)	0,77
Femenino	135	86 (63,7%)	
Etnia			
Mestiza	125	80 (64%)	0,19
Negra	13	8 (61,5%)	
Blanca	8	3 (37,5%)	
Indígena	4	4 (100%)	
Actividad Lúpica			
Inactiva	9	3 (33%)	0,208
Leve	14	10 (71,4%)	
Moderada	37	22 (59,5%)	
Severa	90	60 (66,7%)	

Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Componente del complemento C4

Se encontró consumo de C4 con mayor frecuencia en el sexo femenino, se asoció al incremento de actividad lúpica (χ^2= 11,1; p=0,011) (*Tabla 13*).

Tabla 13 Relación entre el C4 con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, género, etnia y grado de actividad lúpica de los pacientes con LES (n=151) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Variable	Total	C4	*p*
Edad	151	30,8 (28,9 - 32,7)	0,051
Tiempo de Evolución	151	3,94 (3,04 - 4,8)	0,19
Sexo			
Masculino	15	7 (46,7%)	0,36
Femenino	136	80 (58,8%)	
Etnia			
Mestiza	126	74 (58,7%)	0,69
Negra	13	6 (46,2%)	
Blanca	8	4 (50%)	
Indígena	4	3 (75%)	
Actividad Lúpica			
Inactiva	9	1 (11,1%)	0,011
Leve	14	10 (71,4%)	
Moderada	38	19 (50%)	
Severa	90	57 (63,3%)	

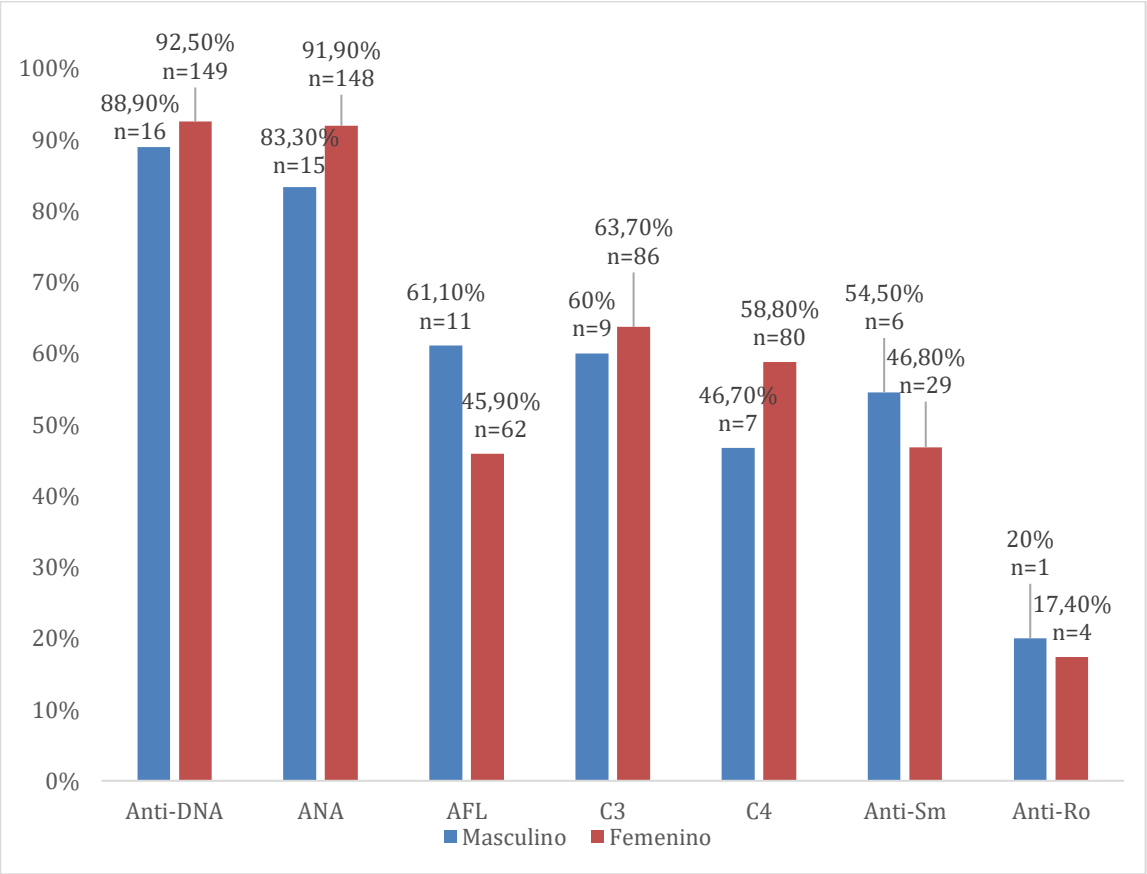
Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Marcadores Inmunológicos y género.

Se evidencia una distribución homogénea de la expresión de los marcadores inmunológicos en ambos sexos; el anti-DNA es el anticuerpo que se encuentra con mayor frecuencia en ambos grupos; los anticuerpos antifosfolípido se presentaron con mayor frecuencia en el sexo masculino (*Gráfico 8*).

Gráfico 8 Relación entre los marcadores inmunológicos y el género de los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



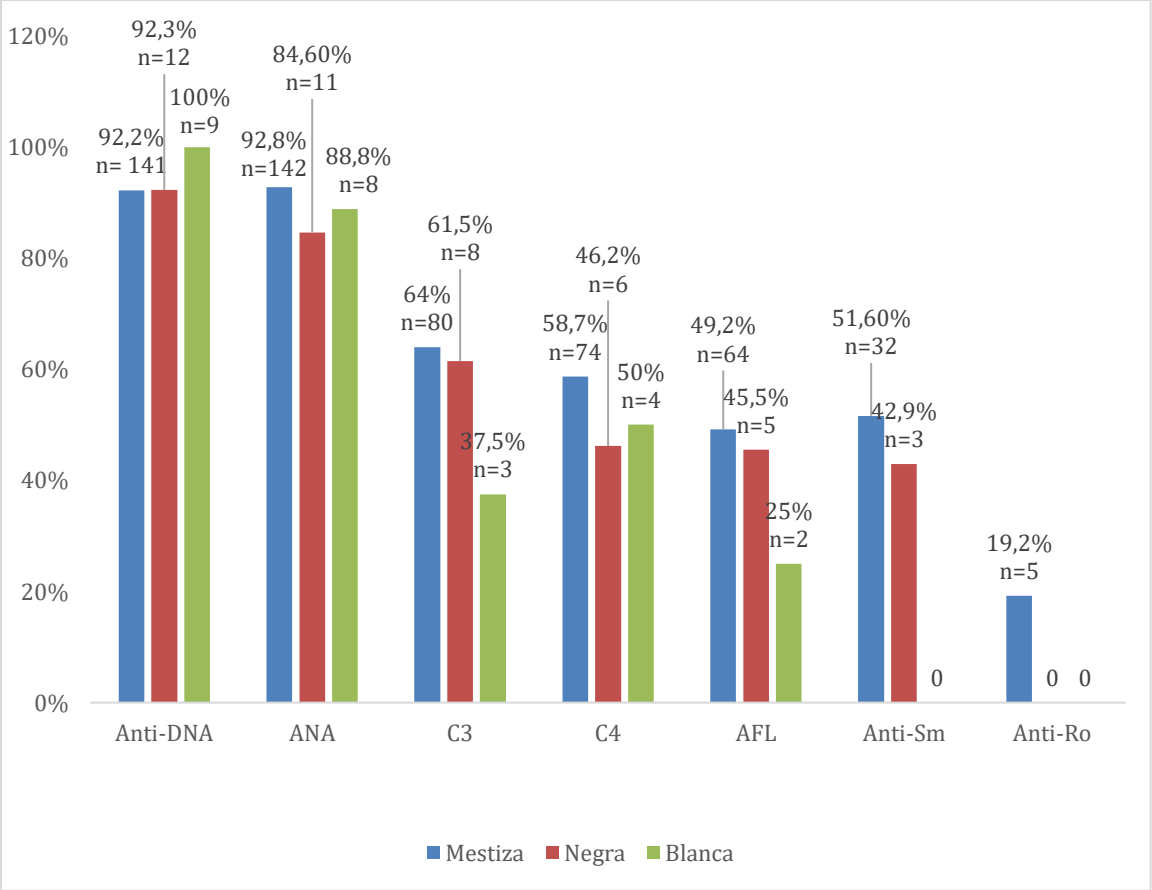
Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Marcadores inmunológicos y etnia.

Anti-DNA y ANA se presentaron con frecuencia similar en los pacientes mestizos, negros y blancos; los anticuerpos antifosfolípido y anti-Sm se presentaron con mayor frecuencia en la población mestiza, el anti-Ro se encontró únicamente en la población mestiza (*Grafico 9*).

Gráfico 9 Relación entre los marcadores inmunológicos y la etnia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



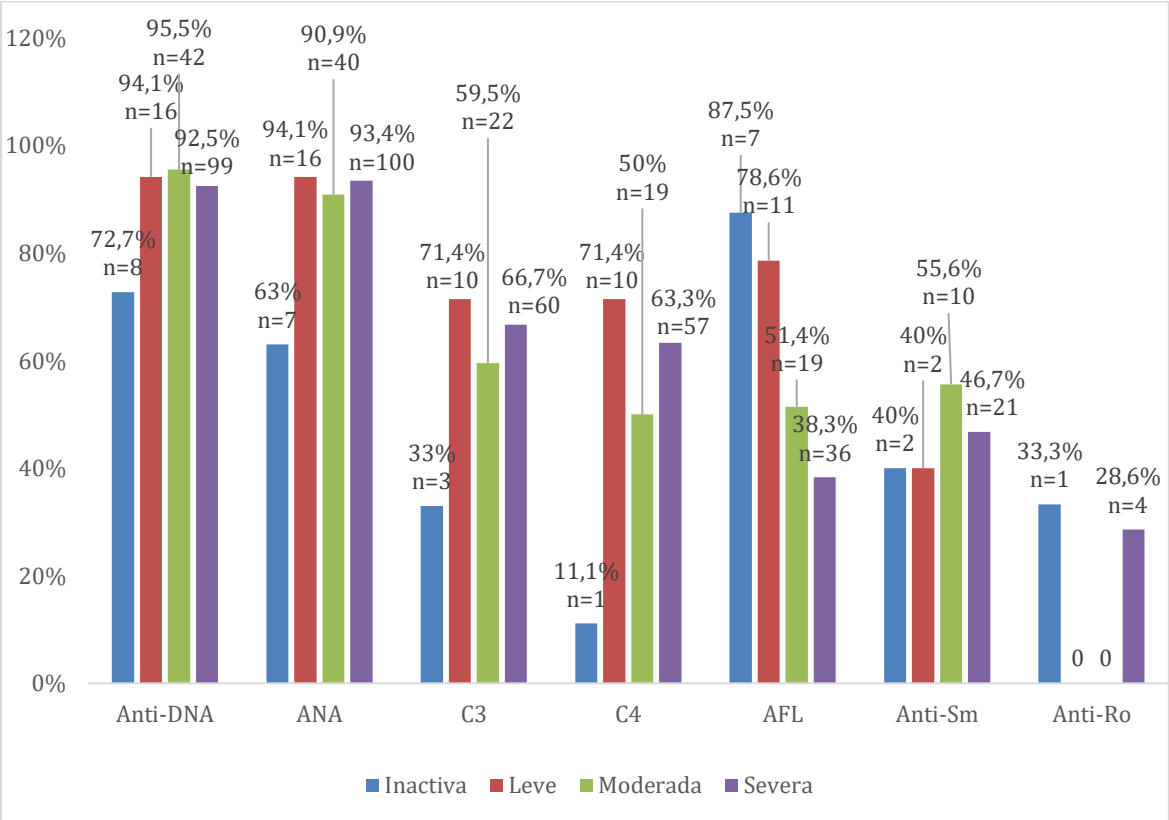
Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Marcadores inmunológicos y actividad lúpica

ANA y anti-DNA se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes con actividad severa, moderada y leve; los anticuerpos antifosfolípido se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes con actividad leve; el C4 se presentó de forma mayoritaria en pacientes con actividad severa y moderada (*Gráfico 10*).

Gráfico 10 Relación entre los marcadores inmunológicos y la actividad lúpica de los pacientes con LES atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

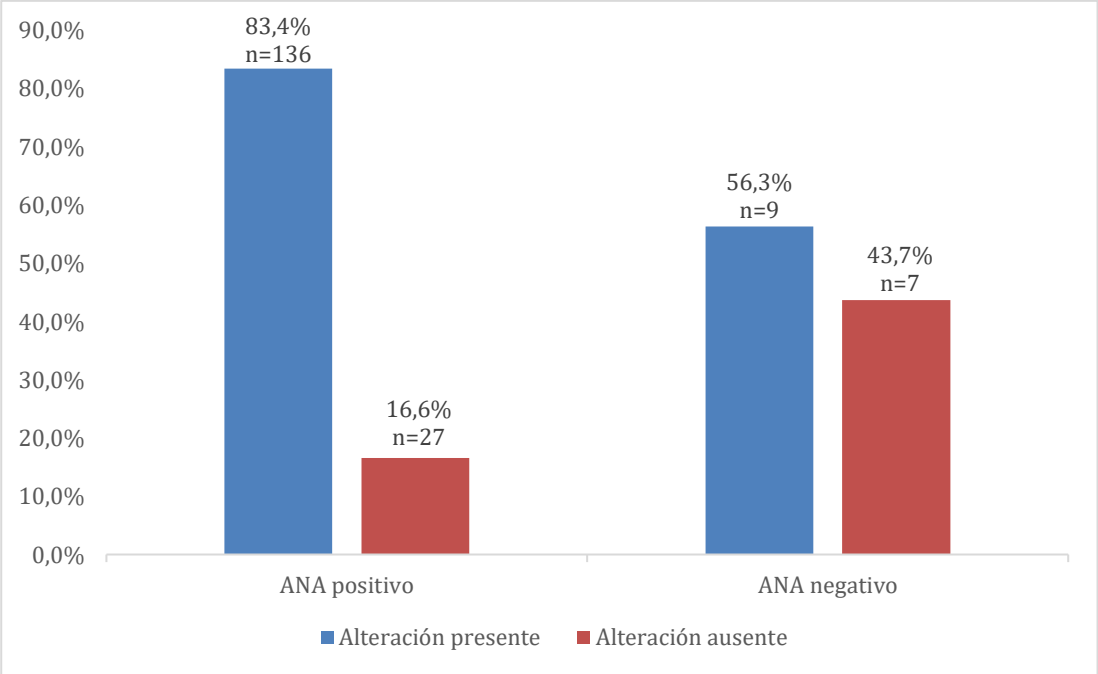
4.3. Asociación entre marcadores inmunológicos y manifestaciones hematológicas.

Alteraciones Hematológicas y marcadores inmunológicos.

Los pacientes ANA positivo tienen 3,9 veces más posibilidades de presentar alteración hematológica (χ^2= 6,998; p=0,008; OR=3,91; 95% IC 1,34-11,4) (*Gráfico 11*).

No se encontró asociación entre el anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, anticuerpos antifosfolípidos (AFL) y los componentes del complemento con la presencia de alteraciones hematológicas (*Tabla 14*).

Gráfico 11 Relación entre el anticuerpo antinuclear (ANA) y la presencia de alteraciones hematológicas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Tabla 14 Relación entre anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, C3, C4 y anticuerpos antifosfolípido con la presencia de alteraciones hematológicas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Marcador Inmunológico	Total	Alteración Hematológica Presente	χ^2	*p*
Anticuerpo Anti-DNA				
Positivo	165	135 (81,8%)	0,905	0,341
Negativo	14	10 (71,4%)		
Anticuerpo Anti-Sm				
Positivo	35	29 (82,9%)	0,18	0,672
Negativo	38	30(78,9%)		
Anticuerpo Anti-Ro				
Positivo	5	3 (60%)	2,035	0,154
Negativo	23	20 (87%)		
Complemento C3				
Bajo	95	80 (84,2%)	1,413	0,235
Normal	55	42 (76,4%)		
Complemento C4				
Bajo	87	75 (86,2%)	3,066	0,08
Normal	64	48 (75%)		
Anticuerpos Antifosfolípido (AFL)				
Positivo	73	61 (83,6%)	0,03	0,861
Negativo	80	66 (82,5%)		

Fuente: Historias clínicas

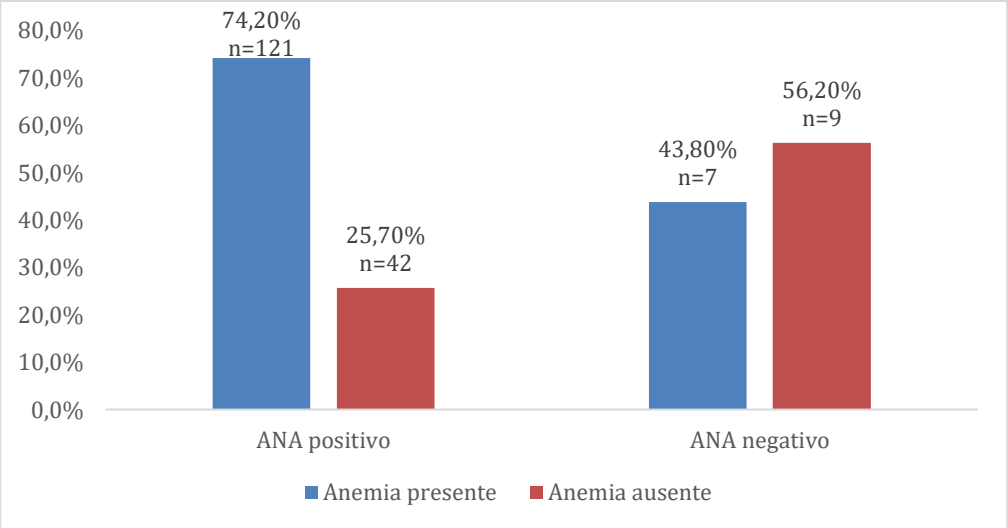
Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Anemia y marcadores inmunológicos.

Los pacientes ANA positivo tienen 3,7 veces más posibilidades de presentar anemia que los pacientes ANA negativo (χ^2= 6,64; p=0,01; OR=3,7; 95% IC 1,29-10,56) (*Gráfico 12*); los pacientes con C3 consumido presentan 2,53 veces más posibilidades de presentar anemia (χ^2= 6,53; p=0,01; OR=2,53; 95% IC 1,23-5,2) (*Gráfico 13*) ; y los pacientes con consumo de C4 mostraron 2,29 veces más posibilidades de presentar anemia (χ^2=5,29; p=0,02; OR=2,29; 95% IC 1,12-4,68) (*Gráfico 14*).

No se encontró asociación entre la presencia de anticuerpos anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro y antifosfolípidos (AFL) con la presencia de anemia (*Tabla 15*).

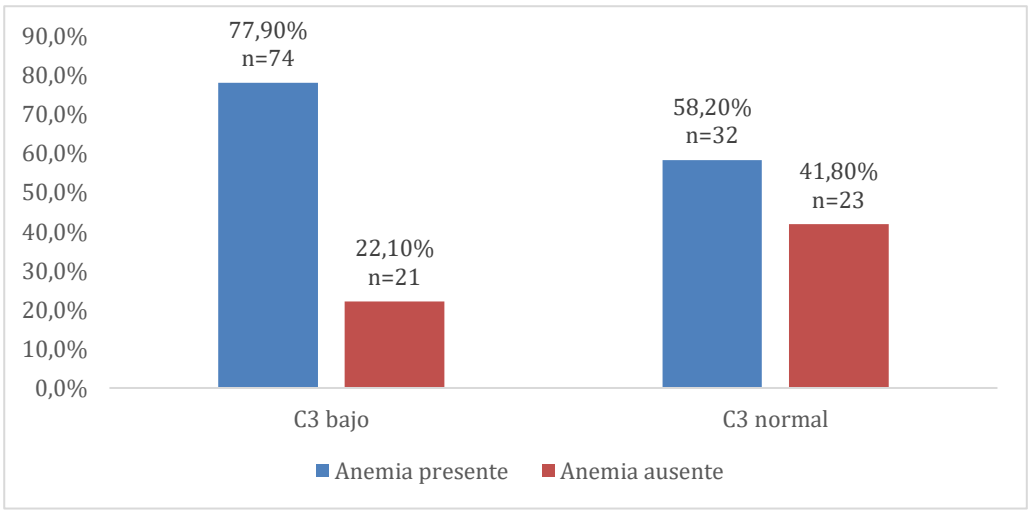
Gráfico 12 Relación entre el anticuerpo antinuclear (ANA) y anemia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

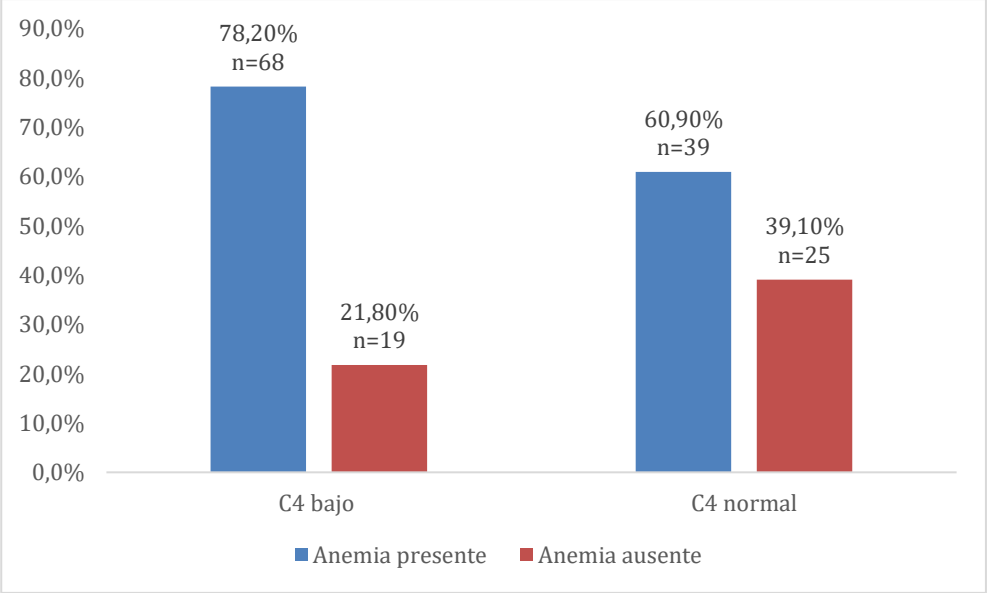
Gráfico 13 Relación entre C3 y anemia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=150) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Gráfico 14 Relación entre C4 y anemia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=151) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Tabla 15 Relación entre anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro y anticuerpos antifosfolípido con la presencia de anemia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Marcador Inmunológico	Total	Anemia Presente	χ^2	*p*
Anticuerpo Anti-DNA				
Positivo	165	119 (72,1%)	0,389	0,533
Negativo	14	9 (64,3%)		
Anticuerpo Anti-Sm				
Positivo	35	28 (80%)	0,785	0,376
Negativo	38	27(71,1%)		
Anticuerpo Anti-Ro				
Positivo	5	3 (60%)	0,73	0,393
Negativo	23	18 (78,3%)		
Anticuerpos Antifosfolípido (AFL)				
Positivo	73	50 (68,5%)	2,08	0,149
Negativo	80	63 (78,8%)		

Fuente: Historias clínicas

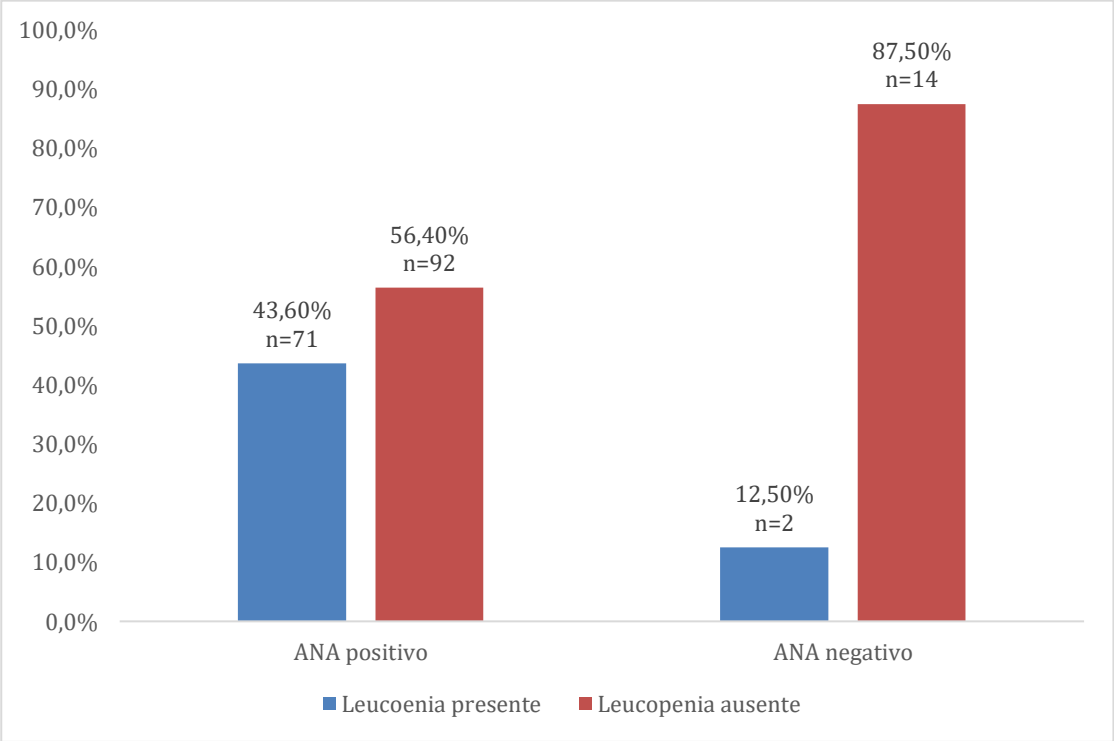
Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Leucopenia y marcadores inmunológicos.

Los pacientes ANA positivo presentaron 5,4 veces más posibilidad de presentar leucopenia que los pacientes ANA negativo (χ^2= 5,82; p=0,01; OR=5,4; 95% IC 1,18-24,54) (*Gráfico 15*).

No se encontró asociación entre el anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, anticuerpos antifosfolípido (AFL) o los componentes del complemento con la presencia de leucopenia (*Tabla 16*).

Gráfico 15 Relación entre el anticuerpo antinuclear (ANA) y leucopenia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Tabla 16 Relación entre anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, C3, C4 y anticuerpos antifosfolípido con la presencia de leucopenia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Marcador Inmunológico	Total	Leucopenia Presente	χ^2	*p*
Anticuerpo Anti-DNA				
Positivo	165	69 (41,8%)	0,938	0,33
Negativo	14	4 (28,6%)		
Anticuerpo Anti-Sm				
Positivo	35	16 (45,7%)	0,592	0,44
Negativo	38	14 (36,8%)		
Anticuerpo Anti-Ro				
Positivo	5	2 (40%)	0,001	0,97
Negativo	23	9 (39,1%)		
Complemento C3				
Bajo	95	40 (42,1%)	0,001	0,973
Normal	55	23 (41,8%)		
Complemento C4				
Bajo	87	41 (47,1%)	2,466	0,116
Normal	64	22 (34,4%)		
Anticuerpos Antifosfolípido (AFL)				
Positivo	73	33 (45,2%)	0,243	0,622
Negativo	80	33 (41,3%)		

Fuente: Historias clínicas

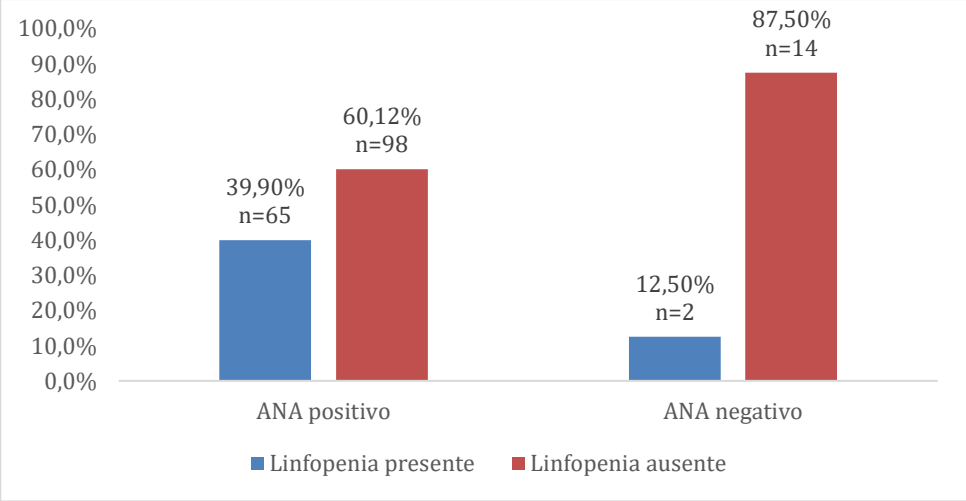
Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Linfopenia y marcadores inmunológicos.

Los pacientes ANA positivo tienen 4,64 veces más posibilidades de presentar linfopenia que los pacientes lúpicos ANA negativo (χ^2= 4,66; p=0,03; OR=4,64; 95% IC 1,02-21,1) (*Gráfico 16*).

No se encontró asociación entre anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro o los componentes del complemento con la presencia linfopenia (*Tabla 17*).

Gráfico 16 Relación entre el anticuerpo antinuclear (ANA) y linfopenia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=179) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Tabla 17 Relación entre anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, C3, C4 y anticuerpos antifosfolípido con la presencia de linfopenia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Marcador Inmunológico	Total	Linfopenia Presente	χ^2	*p*
Anticuerpo Anti-DNA				
Positivo	165	63 (38,2%)	0,509	0,47
Negativo	14	4 (28,6%)		
Anticuerpo Anti-Sm				
Positivo	35	14 (40%)	1,546	0,214
Negativo	38	10 (26,3%)		
Anticuerpo Anti-Ro				
Positivo	5	1 (20%)	0,41	0,52
Negativo	23	8 (34,8%)		
Complemento C3				
Bajo	95	34 (35,8%)	0,264	0,607
Normal	55	22 (40%)		
Complemento C4				
Bajo	87	35 (40,2%)	0,869	0,35
Normal	64	21 (32,8%)		
Anticuerpos Antifosfolípido (AFL)				
Positivo	73	22 (30,1%)	4,827	0,028
Negativo	80	38 (47,5%)		

Fuente: Historias clínicas

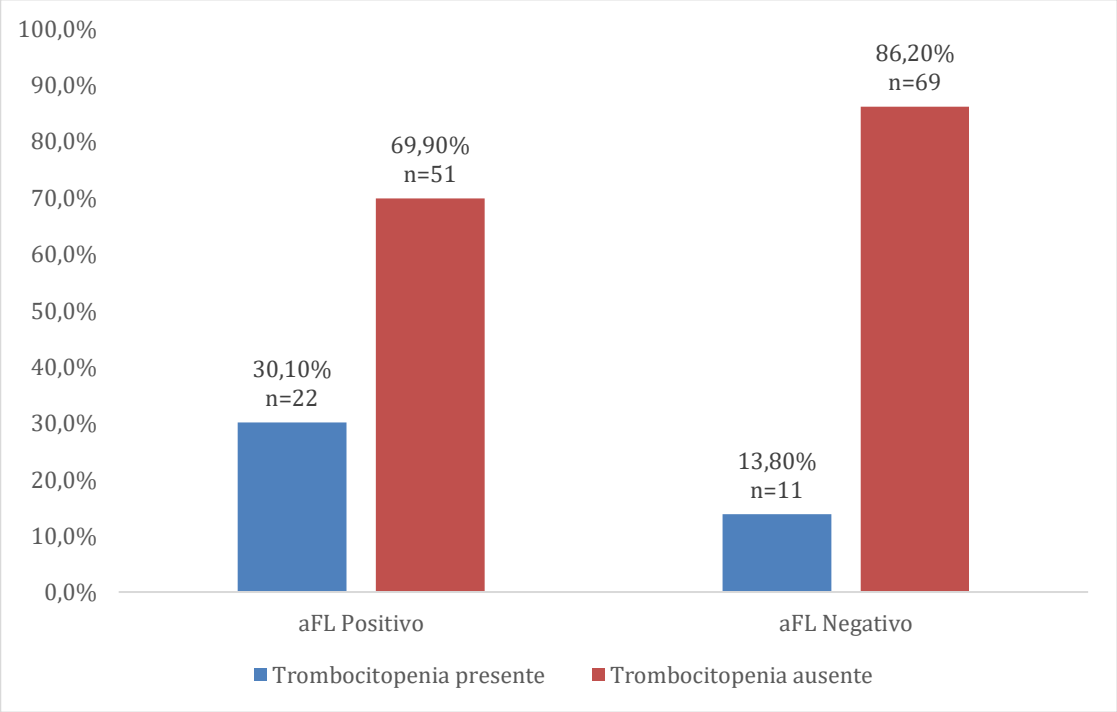
Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Trombocitopenia y marcadores inmunológicos

Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (AFL) presentan 2,7 veces más posibilidades de presentar trombocitopenia que los pacientes lúpicos sin anticuerpos antifosfolípido (χ^2= 6,05; p=0,01; OR=2,7; 95% IC 1,2-6,07) (*Gráfico 17*); el anti-Ro mostró una asociación con la presencia de trombocitopenia no estadísticamente significativa (χ^2= 2,435; p=0,1; OR=1,33; 95% IC 1,03-1,72).

No se encontró asociación entre ANA, anti-DNA, anti-Sm o los componentes del complemento con la presencia de Trombocitopenia (*Tabla 18*).

Gráfico 17 Relación entre anticuerpos antifosfolípido (aFL) y trombocitopenia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=153) atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.



Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

Tabla 18 Relación entre ANA, anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, C3 y C4con la presencia de trombocitopenia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico atendidos en el Hospital Eugenio Espejo durante el periodo del 1 de enero 2015 al 31 de diciembre 2017.

Marcador Inmunológico	Total	Trombocitopenia Presente	χ^2	*p*
Anticuerpo Antinuclear (ANA)				
Positivo	163	31 (19%)	0,331	0,56
Negativo	16	4 (25%)		
Anticuerpo Anti-DNA				
Positivo	165	35 (20,6%)	1,487	0,22
Negativo	14	1 (7,1%)		
Anticuerpo Anti-Sm				
Positivo	35	9 (25,7%%)	0,222	0,638
Negativo	38	8 (21,1%)		
Complemento C3				
Bajo	95	21 (22,1%)	0,047	0,829
Normal	55	13 (23,6%)		
Complemento C4				
Bajo	87	20 (23%)	0,026	0,871
Normal	64	14 (21,9%)		

Fuente: Historias clínicas

Elaboración: Edward Roberto Chamorro Navarrete

CAPÍTULO V

Discusión

Las manifestaciones hematológicas son frecuentes y diversas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, pueden presentarse en el momento del diagnóstico o el seguimiento de la enfermedad como consecuencia del daño acumulado o el tratamiento farmacológico instaurado.

El presente estudio encontró que existe una asociación entre los marcadores inmunológicos expresados por los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y las diversas manifestaciones hematológicas observadas en el diagnóstico o seguimiento de la enfermedad.

Pese a que el lupus constituye una enfermedad de etiología multifactorial, y por ende la asociación de un único marcador inmunológico con una alteración celular puntual es improbable, son varios los marcadores inmunológicos que han demostrado de manera consistente su influencia en la expresión hematológica del LES.

Asociación entre marcadores inmunológicos y alteraciones hematológicas

Los pacientes lúpicos con anticuerpos antinucleares (ANA) positivo presentan mayor posibilidad de presentar anemia, leucopenia y linfopenia; hallazgos asociados a la sensibilidad del marcador inmunológico, debido a que, a diferencia de marcadores como el anti-DNA o el complemento, el ANA se expresa de forma constante en los pacientes con LES, de forma independiente al grado de actividad lúpica o el tratamiento instaurado.

En nuestro estudio se constató que los pacientes lúpicos con anticuerpos antinucleares (ANA) positivo tienen más posibilidades de presentar anemia, resultado que difiere con estudios europeos como Fatou (2011) o Teke (2017). La asociación de este marcador con las causas de anemia inmuno-mediadas (anemia hemolítica autoinmune) es frecuente en los

pacientes con LES, sin embargo, la ausencia de caracterización de la etiología de la anemia en nuestro estudio y la diferencia en la prevalencia del ANA en las distintas poblaciones, limita la comparación de este hallazgo (Fatou, 2011) (Teke, Cansu, & Korkmaz, 2017).

Dentro de la línea leucocitaria, la relación del anticuerpo antinuclear y la leucopenia contrasta con los hallazgos descritos por de Skare (2015), cohorte brasileña que constató asociación de la misma únicamente con el anticuerpo anti-DNA (p=0,03; OR=1,6; 95% IC=1,02-2,54) (Skare, Damin, & Hofius, 2015), mientras Teke (2017) encontró asociación entre leucopenia y consumo de C4 (p=0,01; OR=2,34 ; 95% IC = 1,22-4,47), sin constatar relación significativa entre leucopenia y el anticuerpo antinuclear (ANA).

La leucopenia constituye un hallazgo frecuente en los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Si bien su etiología no se encuentra del todo dilucidada, se conoce que su expresión está relacionada con el grado de actividad lúpica, el uso de medicación citotóxica y los procesos infecciosos sobreañadidos (Martínez et al., 2006); características que difieren entre las cohortes citadas y el presente estudio.

Por otro lado, la asociación existente entre el ANA y la linfopenia difiere con Skare (2015) y Teke (2017), quienes no encontraron asociación de este anticuerpo con la presencia de la misma, en cambio sí, con la expresión de anti-DNA (p=0,03; OR= 2,68; 95% IC= 1,1-6,55), consumo de C3 (p=0,03; OR=2,24 ; 95 IC= 1,08-4,67) y anticoagulante lúpico (OR= 2,2; 95% IC= 1,16-4,39) (Teke et al., 2017) (Skare et al., 2015).

La linfopenia en los pacientes con LES se encuentra inmuno-mediada por reactividad cruzada entre compuestos intranucleares con capacidad antigénica y los componentes de la membrana linfocitaria (Shoenfeld, Tiqva, Aviv, Tiqva, & Aviv, 1986). Los hallazgos mencionados en la línea blanca se ven influenciados por el grado de actividad lúpica de los

pacientes evaluados y la diferencia en la prevalencia del marcador inmunológico en nuestra población y los estudios comparados.

Dentro de la línea megacariocítica, el estudio encontró asociación entre la expresión de anticuerpos antifosfolípido y trombocitopenia. Este resultado es coincidente con Chock (2015), meta-análisis que incluyó a 11877 pacientes con LES, encontrando un riesgo de trombocitopenia moderada y severa en los pacientes portadores de aFL ($p < 0,05$; OR = 3,4; 95% IC =2,6-4,5)(Chock, Wahl, & Zuily, 2015), riesgo similar al observado en la población latinoamericana (OR= 3,1; 95% IC= 1,28-7,87) (Skare et al., 2015).

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan una incidencia de trombocitopenia que oscila entre el 7% y 30%. La expresión de anticuerpos antifosfolípido (aFL) en pacientes lúpicos se asocia a un aumento de 2 a 4 veces más riesgo de presentar esta manifestación (Unlu, Zuily, & Erkan, 2016). Existe una asociación fisiopatológica entre la presencia de anticuerpos antifosfolípido y trombocitopenia, mediada por la lesión endotelial y plaquetaria de carácter inmunológico, alteración que desencadena daño micro y macroangiopático acompañado de activación y agregación plaquetaria. La trombocitopenia ha sido catalogada junto a la anemia hemolítica y la endocarditis como complicaciones no trombóticas asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípido (Deák, Bocskai, & Burcsa, 2014).

En cuanto a los componentes del complemento, los pacientes lúpicos con consumo de C3 y C4 presentaron mayor riego de presentar anemia. Los resultados son afines a estudios europeos en donde se constató la asociación entre anemia de cualquier etiología con el consumo de C3 (Teke et al., 2017) y anemia inmuno-mediada con hipocomplementemia C3 y C4 (Ramos et al., 2004), sin embargo, estudios latinoamericanos como el LUMINA y GLADEL centran

su investigación a la anemia de etiología autoinmune, por lo cual, la comparación con los mismos se encuentra limitada.

La asociación entre estas proteínas y la expresión de anemia en el LES se relaciona a la participación de la vía del complemento en la fisiopatología de la anemia en los pacientes lúpicos; alteración mediada por la desregulación de receptores de membrana eritrocitarios como el CD55 y CD 59, lo que conlleva a la lisis celular a través de la formación del complejo de ataque de membrana (Ruiz & Llorente, 2007).

En nuestro estudio no se encontró asociación entre la presencia de alteraciones hematológicas y anticuerpos como el anti-DNA o el anti-Sm, hallazgo coincidente con Faddah (2014); sin embargo, estudios con un mayor número de pacientes demuestran una asociación significativa de estos marcadores y la expresión de alteraciones sanguíneas. Así tenemos que, en el estudio LUMINA (2006) se encontró asociación entre los anticuerpos anti-DNA y linfopenia (χ^2= 6,06; p=0,0001) (Vila et al., 2006); hallazgo justificado por el autor bajo la hipótesis de reactividad cruzada previamente descrita (Shoenfeld et al., 1986).

Por otro lado, la cohorte PROFILE (2017), que incluyó a 2322 pacientes con LES, constató una asociación entre la expresión de anti-Sm con anemia inmuno-mediada (p=0,001; OR 1,73; 95% IC= 1,28-2,35), leucopenia (p=0,01; OR=1,56; 95% IC=1,28-1,91) y linfopenia (p=0,001; OR 1,76; 95% IC= 1,43-2,16) (McGwin G., Arroyo M., 2017), hallazgos similares a los descritos por Skare (2015).

Ambos anticuerpos son considerados específicos de la enfermedad, y su expresión es usualmente dependiente del grado de actividad; así tenemos que el anti-DNA es un marcador asociado a enfermedad activa, el cual llega incluso a negativizarse en los pacientes controlados; por otro lado, el anti-Sm se presenta únicamente en un 24%- 30% de los pacientes

lúpicos, siendo más frecuente en pacientes de raza negra (p=0,001) (McGwin G., Arroyo M., 2017); características clínicas y demográficas que difieren de nuestro estudio.

Acerca de la asociación de anticuerpos antifosfolípido (aFL) y anemia, en la población latinoamericana se describe una relación del anticuerpo anticardiolipina Ig M (p=0,002; OR 5,1; 95% IC 1,7-14,9) y del anticoagulante lúpico (p=0,001; OR 3,7; 95% IC 1,7-8,1) con la misma (Skare et al., 2015). Pese a la evidencia de esta asociación, en nuestro estudio no se encontró una relación entre estos marcadores y la presencia de anemia. Los resultados se encuentran relacionados a la ausencia de caracterización de esta manifestación en los pacientes evaluados.

Finalmente, el estudio no encontró una asociación significativa entre la presencia de anticuerpos anti-Ro y trombocitopenia (p=0,11; OR= 1,33; 95% IC 1,03-1,72), lo cual difiere a lo descrito por Gonzalez (2015), quien constató asociación de este anticuerpo con la expresión de trombocitopenia en pacientes lúpicos (p=0,023; OR= 1,8; 95% IC 1,08-2,98)(González et al., 2015).

Anti-Ro ha sido evaluado previamente en pacientes con trombocitopenia de etiología autoinmune, llegando a sugerirse su realización en los pacientes con sospecha de LES ANA negativo y en aquellos pacientes con trombocitopenia autoinmune en estudio (Anderson, Peebles, McMillan, & Curd, 1985) . Fisiopatológicamente se conoce que el complejo Ro, constituido por una cadena proteica y un RNA citoplasmático se expresa en muchas células y tejidos (especialmente plaquetas), lo que sumado a un factor desencadenante (infecciones, rayos ultravioleta) genera una translocación del complejo a la membrana celular desencadenando la respuesta inmune (Yoshimi, Ueda, Ozato, & Ishigatsubo, 2012).

Marcadores inmunológicos

Los marcadores inmunológicos encontrados con mayor frecuencia fueron el anticuerpo antinuclear (ANA) y el anticuerpo anti-DNA. El ANA es considerado el anticuerpo más sensible en los pacientes con lupus eritematoso sistémico y se encuentra presente en más del 95% de los casos, mientras que el anticuerpo anti-DNA es considerado el anticuerpo más específico de la enfermedad, presentándose en más del 80% de los pacientes con esta patología, por lo cual la expresión de estos anticuerpos por encima de los otros marcadores inmunológicos es esperable; anti-DNA ha mostrado asociación a con varias manifestaciones clínicas de la enfermedad, sin embargo es su relación con la nefropatía lúpica la que se ha constatado de manera convincente. Ambos anticuerpos mostraron una distribución homogénea en todos los grupos etarios y étnicos, con un discreto repunte en su presentación asociado al aumento de actividad lúpica.

El anticuerpo anti-Sm se presentó únicamente en pacientes de etnia mestiza y negra, similar a lo observado en la cohorte PROFILE (2017), sin embargo, en esta cohorte se evidenció una asociación significativa en el análisis multivariado con respecto a la presentación del anticuerpo anti-Sm y el grupo étnico, encabezando este grupo los pacientes de raza negra, con una prevalencia de 49,4%, mientras que los pacientes de raza mestiza expresaron este marcador únicamente en un 10,7% ($p<0,001$) (McGwin G., Arroyo M., 2017). Pese a que su asociación con la anemia inmuno-mediada y trombocitopenia ha sido probada, en el estudio no hubo relaciones significativas de este anticuerpo. Al ser un anticuerpo que guarda relación con el grupo étnico, es posible que la diferencia en los resultados expuestos estén sujetos a las características étnicas y demográficas de nuestro estudio.

Anti-Ro, fue el anticuerpo que se presentó con menor frecuencia, encontrándose positividad del mismo únicamente en los pacientes de etnia mestiza, con una media de edad de

24 años, por debajo de la media de edad de los otro grupos evaluados. Si bien es cierto, se ha postulado su utilidad en pacientes con sospecha clínica o analítica de enfermedad lúpica, su sensibilidad y especificidad continúan siendo bajas, por lo que no es considerado en la actualidad como un marcador inmunológico diagnóstico, salvo en los pacientes denominados ANA negativos (Billaut, Cocude, Kolesnitchenko, Truong, & Chan, 2001). Al constituir un grupo minoritario dentro de los marcadores inmunológicos en pacientes con lupus en este estudio, no muestra suficiente peso estadístico para caracterizar su comportamiento o posibles asociaciones descritas en otras cohortes.

Los anticuerpos antifosfolípido (aFL) fueron identificados en un 47,7% de los pacientes, siendo predominante en la etnia mestiza. En nuestro medio se encontró una presentación de anticuerpos antifosfolípido superior a lo establecido en estudios previos donde su expresión se fijó en torno al 30-40% de los pacientes (Li et al., 2018), cercano a la media de asociación LES más SAF que oscila en 30% de acuerdo a la literatura mundial, lo que sugiere que en nuestro medio dicha asociación podría ser mayor.

Por su parte, los factores del complemento se presentaron con una distribución homogénea en todos los grupos étnicos, encontrando en el análisis multivariado, que el consumo de C4 guarda relación directa con el grado de actividad lúpica ($p=0,01$), por encima del consumo de C3 e inclusive de la expresión del anticuerpo anti-DNA. Si bien el algunos estudios han postulado la asociación del consumo de complemento con la presencia de actividad lúpica, la cohorte de Ramos (2004) describió su comportamiento en 597 paciente con LES, sin encontrar asociación entre la hipocomplementemia y los brotes o la mortalidad de los pacientes en un seguimiento aproximado de 5 años. Pese a ello, manifestaciones como la fiebre ($p=0,021$), la nefropatía ($p< 0,001$) y la crioglobulinemia ($p<0,001$) parecen guardar asociación con el consumo de estos componentes (Ramos et al., 2004).

Alteraciones hematológicas

El estudio encontró una prevalencia de manifestaciones hematológicas de 81% en la población lúpica estudiada. La alteración hematológica en los pacientes con LES constituye la manifestación más frecuente (Bashal, 2013); el estudio GLADEL (2004) coincide en una prevalencia de 80% (Pons et al., 2004), al igual que en poblaciones europeas con un 82,7%, superior inclusive a las manifestaciones cutáneas y articulares (Aleem et al., 2014).

Se encontró una prevalencia de anemia del 71,5%, leucopenia 40,8%, linfopenia 37,4% y trombocitopenia en un 19,6%. En el estudio GLADEL (2004), se encontrón una prevalencia de anemia hemolítica autoinmune de 12,5%, leucopenia en 51,4%, linfopenia en 66,3% y trombocitopenia en un 24,1% (Pons et al., 2004), mientras que el estudio LUMINA (2004) encontró una prevalencia de anemia hemolítica autoinmune de 10,4%, linfopenia en 81,9% y trombocitopenia de 10,4% en el trascurso de la enfermedad (Alarcón et al., 2006), se debe considerar que la única anemia evaluada en estos dos estudios fue la autoinmune, por lo cual su prevalencia sumada a las causas no inmunológicas debe ser mucho mayor.

En nuestro estudio la alteración más frecuente fue la anemia, presente principalmente en la población femenina, blanca y mestiza. En la población latinoamericana la prevalencia de anemia oscila entre el 50% y 80%, siendo predominante en individuos de raza negra y mestiza (Servioli, Facal, Consani, Maciel, & Fernandez, 2014), en quienes la etiología más frecuente es la secundaria a enfermedad crónica seguida de ferropenia, muy por encima de la anemia inmuno-mediada.

En la población caucásica la anemia ocupa el tercer peldaño en prevalencia por detrás de las alteraciones de tipo leucocitario (Voulgarelis et al., 2000). La diferencia en los resultados expuestos y el presente trabajo están sujetos al tipo de estudio y la auto identificación étnica

encontrada en la revisión del historial clínico de los pacientes, datos que no son evidenciados directamente por el autor.

En segundo lugar se encontraron las manifestaciones de tipo leucocitario, siendo predominantes en individuos de raza mestiza y negra. La población latinoamericana presenta datos variables al respecto, sin embargo, los estudios GLADEL (2004) y LUMINA (2006), presentan datos que oscilan entre el 50% y 80% en cuanto a su prevalencia (Pons et al., 2004) (Alarcón et al., 2006), concordando en que los pacientes de etnia mestiza y negra presentan una mayor frecuencia de este tipo de manifestaciones. Los pacientes caucásicos por otro lado presentan resultados afines al estudio con una prevalencia en torno al 30% - 40% (Aleem et al., 2014).

Por último la trombocitopenia fue la alteración menos frecuente presentándose en mayor proporción en poblaciones de etnia indígena y negra. La prevalencia en cohortes con población latina oscila en torno al 10% y 20% (Skare et al., 2015), concordante con los datos obtenidos en nuestro estudio, coincidiendo en que la raza negra es usualmente la más afectada, sin evaluaciones previas en poblaciones indígenas (Pons et al., 2004). En la población caucásica se observa una incidencia aproximada de esta manifestación de 10% (Aleem et al., 2014).

Cabe recalcar que la trombocitopenia fue la alteración hematológica severa más frecuente, presente predominantemente en pacientes de sexo masculino; al respecto Alonso (2013), describió que los hombres tienden a presentar manifestaciones clínicas atípicas y muchas veces severas, incluyendo la trombocitopenia profunda (Alonso et al., 2013). Li (2018) encontró que la trombocitopenia severa representa un factor independiente de morbi-mortalidad en los pacientes lúpicos, aumentando el riesgo de fallecimiento por sangrado, aunque en su cohorte dicha manifestación fue más frecuente en las mujeres con una proporción

23:1 (Li et al., 2018). La literatura en general describe una mayor frecuencia de manifestaciones severas en pacientes negros y mestizos.

La discrepancia de los resultados en general es multifactorial, el estudio GLADEL (2004) observó que los países en desarrollo presentan pacientes con característica demográficas y étnicas heterogéneas, con un nivel socio económico menor, acceso limitado a los servicios de salud y con menor adherencia al tratamiento (Pons et al., 2004), lo que determina que las manifestaciones clínicas y analíticas en estas poblaciones sean variables.

Limitaciones del estudio

En el presente estudio existieron las siguientes limitaciones:

- Al ser un estudio de tipo retrospectivo, no se tuvo contacto directo con los pacientes, por lo cual no fue posible la constatación de la información obtenida a través de la revisión de la historia clínica.
- Al ser el lupus una enfermedad de comportamiento fluctuante, caracterizado por remisiones y exacerbaciones, la evaluación de un mismo paciente, incluyendo sus marcadores inmunológicos y el compromiso hematológico son variables, es decir, la obtención de datos e interpretación de los resultados se ven influenciados por el grado de actividad de la enfermedad.
- La falta de datos en el sistema laboratorial no nos permitió definir las causas de las alteraciones hematológicas, fundamentalmente en lo referente a anemia.
- Al requerirse únicamente la expresión de dos marcadores inmunológicos para el diagnóstico de la enfermedad de acuerdo a los criterios de SLICC 2012, no en todos los pacientes se realizó la búsqueda de todos los anticuerpos incluidos en este estudio.
- Al ser la población ecuatoriana una población heterogénea, es probable que existan otros factores de riesgo que influyan en la expresión y complicaciones de la enfermedad, no incluidos en el estudio.
- El tratamiento farmacológico instaurado en los pacientes con lupus es diverso, si bien muchos de los datos fueron obtenidos del momento del diagnóstico, el uso de medicación antimalárica y los corticoides en los pacientes en seguimiento influyen en la expresión inmunológica y hematológica de los mismos.

- El estudio fue realizado en la población perteneciente al servicio de atención pública, por lo que existe la posibilidad de que su realización en entidades privadas expresen resultados diferentes.

Conclusiones

1. El 81% de los pacientes lúpicos del Hospital Eugenio Espejo presentaron alteraciones hematológicas, siendo la anemia la manifestación más frecuente.
2. Existe una asociación entre la presencia del anticuerpo antinuclear (ANA), los anticuerpos antifosfolípido y el consumo del complemento con la expresión de alteraciones hematológicas en los pacientes lúpicos del Hospital Eugenio Espejo.
3. El anticuerpo anti-DNA es el marcador inmunológico que se halló con mayor frecuencia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico del Hospital Eugenio Espejo, por lo que la evaluación de daño orgánico asociado a este marcador como la nefropatía debe ser evaluada de manera exhaustiva en esta población.
4. Los anticuerpos antifosfolípido se presentaron casi en la mitad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico del Hospital Eugenio Espejo, por encima de los valores descritos en la literatura actual.
5. La trombocitopenia severa fue la alteración hematológica grave más frecuente en nuestra población, encontrándose principalmente en la etnia mestiza con ANA y anti-DNA positivos.

Recomendaciones

1. Realizar un perfil inmunológico completo a los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, así como una búsqueda de afección de órgano diana una vez captado el caso.
2. Extender los estudios de asociación inmunológica con la expresión de otras manifestaciones sistémicas en los pacientes lúpicos en nuestra población.
3. Extender los estudios de asociación hematológica con otras manifestaciones clínicas y analíticas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico.
4. Realizar estudios prospectivos para definir la influencia de las manifestaciones hematológicas con la supervivencia de los pacientes lúpicos en nuestra población.
5. Evaluar el uso de medicamentos inmuno moduladores con acción hematológica como primera línea de tratamiento en nuestro medio dada la alta prevalencia de esta alteración en nuestra población.
6. Caracterizar la asociación de síndrome antifosfolípido y los marcadores diagnósticos del mismo en los pacientes con LES, con la finalidad de determinar su prevalencia y participación en la evolución de la enfermedad en nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA

Adams, B., & Mutasim, D. (2000). Importancia diagnóstica de la determinación de los anticuerpos antinucleares, 887–891.

Alarcón, G., Calvo, J., Gwin, G., & Uribe, A. (2006). Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort :, 1168–1174. https://doi.org/10.1136/ard.200X.046896

Aleem, A., Saud, A., Arfaj, A., & Alarfaj, H. (2014). Haematological abnormalities in systemic lupus erythematosus, 236–241.

Alonso, M., Martínez, F., Riancho, L., Díaz, T., & Miranda, J. (2013). Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain. https://doi.org/10.1007/s00296-013-2798-9

Anderson, M., Peebles, C., McMillan, R., & Curd, J. (1985). Antibodies, Fluorescent Antinuclear Developing, Thrombocytopenia Subsequently Erythematosus, Systemic Lupus, *103*(4), 4–6.

Bashal, F. (2013). Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *The Open Rheumatology Journal*, *7*, 87–95. https://doi.org/10.2174/1874312901307010087

Bermúdez, W., & Vizcaino, Y. (2017). Lupus eritematoso sistémico, *11*(1), 82–95.

Billaut, O., Cocude, C., Kolesnitchenko, V., Truong, M., & Chan, E. (2001). SS-56 , a novel cellular target of autoantibody responses in Sjögren syndrome and systemic lupus erythematosus, *108*(6). https://doi.org/10.1172/JCI200113469.Introduction

Boodhoo, K. D., Liu, S., & Zuo, X. (2016). Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, *95*(29), e4272. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004272

Cabiedes, J. (2010). Anticuerpos antinucleares, *6*(4), 224–230. https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.10.004

Chock, Y., Wahl, D., & Zuily, S. (2015). Increased Risk of Thrombocytopenia Associated with Antiphospholipid Antibodies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus : A Systematic Review and Meta- Analysis, *76*(Figure 1), 5–8.

Cruz, D. (2016). Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos ; patogénesis , diagnóstico y tratamiento, *17*(4), 256–261.

Cuesta, J. A. C., Gallego, A. B., Biot, C. C., Carpio, E. G., Esteban, E. E., & Interna, S. D. M. (2015). Síndrome Antifosfolípido, (1), 111–131.

Deák, M., Bocskai, M., & Burcsa, S. (2014). Non-thromboembolic risk in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid syndrome, 913–918.

Díaz, M., Rodríguez, H., Cantera, M., & Zamarrón, L. (2017). Autorreactividad y autoinmunidad Palabras Clave : Keywords : *Revista de La Educación Superior*, *12*(24), 1418–1427. https://doi.org/10.1016/j.med.2016.12.011

Fatou, D. (2011). Étude originale Les manifestations hématologiques et immunologiques de la maladie lupique : l â€™ expérience du centre hospitalo-universitaire, *21*, 143–148.

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 & Medicine*, *2*(1), e000078–e000078. https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000078

Feldman, L., Najle, R., Rivero, M., Rodríguez, E., & Estein, S. (2017). *Anemia Inflamatoria: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. *Acta bioquímica clínica latinoamericana* (Vol. 51). [Federacíon de Especialistas de Análisis Biológicos de la Provincia de Buenos Aires].

Retrieved from http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572017000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Fernández, T., Sánchez, C., & Junco, R. (2016). Importancia diagnóstica de los anticuerpos antinucleares, 192–195.

Fonollosa, V., Labrador, M., & Vilardell, M. (2002). A ctualizaciones Anticuerpos antinucleares en la práctica clínica, *9*(10).

García, D., & Erkam, D. (2018). Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome, 2010–2021. https://doi.org/10.1056/NEJMra1705454

García, X., Roé, E., Corella, F., Barco, D., & Dalmau, J. (2007). Lupus eritematoso sistémico. *Elsevier*.

González, L., Betancur, O., Alarcón, G., Ugarte-gil, M., Jaramillo, D., Wojdyla, D., & Rondón, F. (2015). Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus : Data from a multiethnic Latin American cohort. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.003

Hajishengallis, G., Reis, E. S., Mastellos, D. C., Ricklin, D., & Lambris, J. D. (2017). Novel mechanisms and functions of complement, (November). https://doi.org/10.1038/ni.3858

Herbst, R., Liu, Z., Jallal, B., & Yao, Y. (2012). Biomarkers for systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*, *15*(5), 433–444. https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2012.01764.x

Ichuta, R., & Loza, C. (2011). SISTEMA DEL COMPLEMENTO, 658–662.

Jiménez, M., Pérez, L., Fernández, M., & Camejo, Y. (2013). Vías de activación y funciones

biológicas del sistema complemento ., *19*(1).

Jung, J., Soh, M., Ahn, Y., Um, Y., Jung, J., Suh, C., & Kim, H. (2016). Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*, *95*(6), e2818. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002818

Kenji, O., & Tatsuya, A. (2018). Systemic Lupus Erythematosus: nothing stale her infinite variety. *Modern Rheumatology*, *0*(0), 000. https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1494239

Li, J., Pan, Z., Liu, H., Ding, F., Shu, Q., & Li, X. (2018). Retrospective analysis of the risk of hemorrhage associated with moderate and severe thrombocytopenia of 173 patients with systemic lupus erythematosus, *0*(January).

Liu, Y., Chen, S., Sun, Y., Lin, Q., Liao, X., Zhang, J., … Shi, G. (2016). Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease A retrospective study, 1–6. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005565

Lukawska, E., Polcyn, M., & Zofia, A. (2018). The role of the alternative pathway of complement activation in glomerular diseases. *Clinical and Experimental Medicine*, *18*(3), 297–318. https://doi.org/10.1007/s10238-018-0491-8

Martínez, D., Crispín, J. ., Lazo, A., & Sánchez, J. (2006). Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*, *45*(8), 994–998. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel016

McGwin G., Arroyo M., S. Y. (2017). Clinical associations of anti-Smith antibodies in PROFILE: a multi-ethnic lupus cohort, *55*(1), 237–246. https://doi.org/10.1007/s00394-015-0841-1.A

Mireles, M., González, S., Quiñonez, C., León, E., & Pacheco, C. (2018). Review Article DNA Damage and Deficiencies in the Mechanisms of Its Repair : Implications in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus, *2018*. https://doi.org/10.1155/2018/8214379

Newman, K. A., & Akhtari, M. (2011). Autoimmunity Reviews Management of autoimmune neutropenia in Felty â€™ s syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, *10*(7), 432–437. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.01.006

Novak, G. V., Marques, M., Balbi, V., Gormezano, N. W. S., Kozu, K., Sakamoto, A. P., … Silva, C. A. (2017). Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies: Association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, *16*(2), 132–135. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.12.004

Organización Mundial de la Salud. (2011). Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. *Who/Nmh/Nhd/Mnm/11.1*, 1–7. https://doi.org/10.1007/SpringerReference_31774

Petri, M., Orbai, A., Alarco, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., … Magder, L. S. (2012). Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus, *64*(8), 2677–2686. https://doi.org/10.1002/art.34473

Pons, B., Catoggio, L., Cardiel, M., Soriano, E., & Gentiletti, S. (2004). The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1 , 214 Patients With Systemic Ethnic and Disease Heterogeneity Among “‘ Hispanics ,’” *83*, 1–18. https://doi.org/10.1097/01.md.0000104742.42401.e2

Ramos, M., Campoamor, M., Chamorro, A., Salvador, G., Segura, S., Botero, J., … Font, J.

(2004). Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients. https://doi.org/10.1191/0961203304lu1080oa

Rekvig, O. (2015a). Anti-dsDNA antibodies as a classification criterion and a diagnostic marker for systemic lupus erythematosus: Critical remarks. *Clinical and Experimental Immunology*, *179*(1), 5–10. https://doi.org/10.1111/cei.12296

Rekvig, O. (2015b). The anti-DNA antibody: origin and impact, dogmas and controversies. *Nature Reviews Rheumatology*, *11*(9), 530–540. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.69

Romero, M., Vélez, P., Gómez, C., Santos, M., & Valle, O. (1997). Determinación de anticuerpos anti-histonas en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea y artritis reumatoidea juvenil del Hospital Militar Central, (30), 9–16.

Ruiz, A., & Llorente, L. (2007). The role of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in the pathogenesis of autoimmune hemocytopenias, *6*, 155–161. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.09.008

Salony, M., Preeti, A., Anupam, W., & Ashutosh, K. (2016). Anaemia in systemic lupus Erythematosus based on iron studies and soluble transferrin receptor levels. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *10*(6), EC08-EC11. https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17930.7961

Santamaría, Y. (2013). Mecanismos fisiopatológicos del síndrome antifosfolípidos.

Santor, J. E. A., Galiana, L. I., & Paredes, G. P. (2007). Síndrome antifosfolípido , estado actual, *24*, 242–248.

Servioli, L., Facal, J., Consani, S., Maciel, G., & Fernandez, A. (2014). Blood cytopenias in

systemic autoimmune conditions Citopenias hematológicas en enfermedades autoinmunes sistémicas, *36*(3), 101–109.

Shoenfeld, Y., Tiqva, P., Aviv, T., Tiqva, P., & Aviv, T. (1986). The Detection of a Common Idiotype of Anti-DNA Antibodies in the Sera of Patients with Monoclonal Gammopathies, *6*(3), 2–3.

Silva, L. M., Garcia, A. B., & Donadi, E. A. (2002). Increased lymphocyte death by neglect-apoptosis is associated with lymphopenia and autoantibodies in lupus patients presenting with neuropsychiatric manifestations. *Journal of Neurology*, *249*(8), 1048–1054. https://doi.org/10.1007/s00415-002-0781-6

Skare, T., Damin, R., & Hofius, R. (2015). Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia Original article Prevalence of the American College of Rheumatology hematological classification criteria and associations with serological and clinical variables in 460 systemic lupus erythematosus patients. *Revista Brasileira de Hematologia E Hemoterapia*, *37*(2), 115–119. https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.01.006

Teke, H., Cansu, D., & Korkmaz, C. (2017). Detailed features of hematological involvement and medication-induced cytopenia in systemic lupus erythematosus patients : single center results of 221 patients, (December 2015), 87–92. https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.160086

Tomer, Y., Buskila, D., & Shonfeld, Y. (1993). Pathogenic Significance and diagnostic value of lupus antibodies. *Archivos de Alergologia E Inmunologia*.

Unlu, O., Zuily, S., & Erkan, D. (2016). The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *European Journal of Rheumatology*, *3*(2), 75–84. https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2015.0085

Vila, L., Gwin, G., & Bastian, H. (2006). Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic US Cohort , XXXVII : Association of Lymphopenia With Clinical Manifestations , Serologic Abnormalities , Disease Activity , and Damage, *55*(5), 799–806. https://doi.org/10.1002/art.22224

Vindas, G., Salazar, N., Beita, J., & Valverde, M. (2016). Lupus Eritematoso Sistémico con Anticuer- pos Antinucleares Negativos : Revisión de Tema, *6*(Iii), 11–17.

Voulgarelis, M., Kokori, S. I., Ioannidis, J. P., Tzioufas, A. G., Kyriaki, D., & Moutsopoulos, H. M. (2000). Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *59*(3), 217–222. https://doi.org/10.1136/ard.59.3.217

Wang, C., Ooi, L., & Wang, F. (1996). Prevalence and clinical significance of antibodies to ribonucleoproteins in systemic lupus erythematosus in Malaysia. *British Journal of Rheumatology*, *35*(2), 129–32. https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.2.129

Yoshimi, R., Ueda, A., Ozato, K., & Ishigatsubo, Y. (2012). Clinical and Pathological Roles of Ro / SSA Autoantibody System, *2012*. https://doi.org/10.1155/2012/606195

Zepeda, J. (2002). Anticuerpos anti-nucleares Una familia diversa, 189–193.

ANEXOS

Anexo 1 Criterios de SLICC 2012 para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

Criterios Clínicos		
1.- Lupus cutáneo agudo	- Rash malar lúdico - Lupus bulloso - Variante lúpica de la necrolisis epidérmica tóxica - Rash lúpico maculopapular - Rash lúpico fotosensible	
	Lupus cutáneo subagudo (forma psoriasiforme no indurada y/o lesiones anulares policíclicas que se resuleven sin cicatriz aunque con despigmentación postinflamatoria o telangiectasias)	(*en ausencia de desmatomiositis*)
2.- *Lupus cutáneo crónico*	- Rash discoide clásico (localizado encima del cuello o generalizado tanto encima como debajo del cuello) - Lupus hipertrófico (verrucoso) - Paniculitis lúpica (profunda) - Lupus mucoso - Lupus eritematoso tumidus - Sabañones lúpicos - Overlap entre lupus discoide y lichen plano	
3.- Úlceras orales/nasales	- Paladar, boca, lengua - Nariz	(*en ausencia de otra causa como vasculitis, Behçet, infección herpética, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comida ácida*)
4.- Alopecia no cicatricial	- Adelgazamiento difuso - Fragilidad capilar con pelos rotos visibles	(*en ausencia de otras causas como alopecia areata, drogas, ferropenia o alopecia androgénica*)
5.- Sinovitis	- Inflamación de ≥ 2 articulaciones - Artralgias de ≥ 2 articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina	
6.- Serositis	- Dolor pleurítico típico más de 1 día / líquido pleural / roce pleural - Dolor pericárdico típico más de 1 día / líquido pericárdico / roce pericárdico / pericarditis en el ECG	(*en ausencia de otras causas como infección, uremia, pericarditis de Dressler*)
7.- Nefropatía lúpica	- Indice Albumina/creatinina en orina (u orina de 24 horas) equivalente a más de 500 mg/24 h - Cilindros hemáticos en orina	
8.- Neurolupus	- Convulsiones - Psicosis - Mononeuritis múltiple - Mielitis - Neuropatía periférica o craneal - Estado contusional agudo	(*en ausencia de otras causas como vasculitis, primaria del SNC, infecciones, diabetes mellitus, uremia, drogas, intoxicación*)

9.- Anemia hemolítica		
10.- Leucopenia < 4.000/mm^3 - Linfopenia < 1.000/mm^3		(*en ausencia de otras causas como corticoterapia, infecciones, síndrome de Felty, drogas o hipertensión portal*)
11.- Trombocitopenia < 100.000/mm^3		(*en ausencia de otras causas como drogas, hipertensión portal, púrpura trompetica trombocitopénica*)
Criterios inmunológicos		
1.- ANA positivo	(*según el límite de referencia del laboratorio local*)	
2.- Anti-DNAds positivo	(*según el límite de referencia del laboratorio local o > 2 veces el rango de referencia si testado con ELISA*)	
3.- Anti-Sm positivo		
4.- Anticuerpos antifosfolípido positivos	- Anticoagulante lúdico positivo - RPR luético falso positivo - Niveles de anticuerpos anticardiolipina medios o altos (IgA, IgG, IgM) - Anti-β_2-glicoproteína positiva (IgA, IgG, IgM)	
5.- Hipocomplementemia	- C3 bajo - C4 bajo - CH50 bajo	
6.- Test de Coombs directo positivo		(*en ausencia de anemia hemolítica*)

Anexo 2 Criterios de SLEDAI para definir el grado de actividad lúpica

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, 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 I. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras 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	> 38ºC. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		*Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.*	