

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE MEDICINA

“CARACTERÍSTICAS Y FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE  
SINDROME DE OVERLAP EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO  
SISTÉMICO EN LA CLÍNICA DE AUTOINMUNES DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN DURANTE EL PERÍODO  
ENERO 2015 A ABRIL 2018”

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
CIRUJANO

AUTORES:

CALDERÓN PASQUEL GABRIELA SORAYA

GÁNDARA BROOS MARCELA

DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN:

DR. HUGO MIRANDA

QUITO, 2019

## **Dedicatoria**

*Es pues la fe certeza de lo que se espera, convicción de lo que no se ve. Con eterno agradecimiento al creador y autor de todo lo existente, el Dios Supremo que ha guiado mi camino y abierto las puertas para que los anhelos de mi corazón se hagan realidad. A la ayuda idónea y sabia de mis padres que con su amor y esfuerzo apoyan mis decisiones y me dan alas para volar cada vez más alto. A mi hermano que con su cariño, paciencia y ejemplo me ha enseñado que la mejor satisfacción es la de aquel que lucha cada día por un mejor porvenir. Familiares que con sus experiencias vividas y muestras de amor en cada etapa fueron aliento para no desmayar en esta larga travesía. Al mejor regalo que me pudo dejar mi querida facultad, mi mejor amiga con quien hemos construido juntas un sueño que empezó hace ya seis años. Para todas esas amistades que de una u otra forma han creído en mi potencial y han alimentado la fortaleza para lograr esta gran meta. Gracias a los ejemplares profesionales que forman parte de nuestra facultad y que con sus enseñanzas diarias en las aulas y medios hospitalarios forjan el carácter holístico*

*del médico de la PUCE*

*Gabriela*

*A Dios, por darme esta vocación desde joven y siempre bendecirme con personas excepcionales en mi camino.*

*A mis padres, por amarme incondicionalmente, siempre creer en mí y apoyarme incluso en los momentos en los que creía que algunas cosas eran imposibles. Sin ustedes jamás me hubiera creído capaz de lograr lo que hasta ahora he logrado.*

*A mi familia que siempre me ha dejado saber lo orgullosos que están de mí y que a pesar de la distancia; siempre estarán ahí para mí con abrazos que se sienten más cerca de lo que en realidad están.*

*A mí abuelo y bisabuelo que siempre quisieron ser médicos y espero que hoy desde el cielo estén viéndome lograrlo por mí y por ellos.*

*A todos los docentes con los que he tenido la oportunidad de trabajar y formarme, por enseñarme que la medicina es más que ciencia y libros y que la empatía y el amor es la esencia de nuestra profesión.*

*A mi mejor amiga de la carrera Gaby, por siempre mostrarme el lado bueno de las cosas y enseñarme a ser una mejor persona cada día. Y finalmente a su familia por transmitirme que el amor y la confianza en Dios, son la mejor respuesta a todas las adversidades y por quererme como un miembro más de su casa.*

*Marcela*

## **Agradecimientos**

*A nuestras familias por habernos enseñado que el trabajo duro siempre trae sus recompensas y por habernos inculcado con amor los valores que hemos podido poner en práctica con nuestros pacientes. Gracias por el tiempo dedicado a nuestro crecimiento personal durante toda nuestra vida.*

*Al Doctor Hugo Miranda, director de nuestro trabajo de titulación por habernos animado a realizar nuestro internado en el HECAM y por el acompañamiento durante nuestro último año de carrera y durante la realización de esta investigación.*

*Gracias por aconsejarnos para obtener los mejores resultados siempre.*

*Al Servicio de Reumatología del HECAM por habernos permitido obtener los datos que nos permitieron realizar este trabajo.*

*A la Facultad de Medicina de la PUCE por habernos dotado de todos los conocimientos que hemos podido poner en práctica no solo durante la elaboración de la tesis; sino también en nuestras prácticas clínicas.*

## **Tabla de contenido**

<b>Dedicatoria</b> .....	2
<b>Agradecimientos</b> .....	4
<b>Tabla de contenido</b> .....	5
<b>Lista de Tablas</b> .....	7
<b>Lista de Figuras</b> .....	7
<b>Lista de Gráficos</b> .....	8
<b>Resumen</b> .....	10
<b>Abstract</b> .....	12
<b>Capítulo I: Introducción</b> .....	14
<b>Capítulo II: Marco Teórico</b> .....	19
2.1 Inmunidad y Respuesta Inmune.....	19
2.2 Inmunidad Innata y Adquirida.....	21
2.3 Autoinmunidad:.....	23
2.4 Enfermedades Autoinmunes:.....	31
2.5 Lupus Eritematoso Sistémico.....	31
2.5.1 Definición.....	31
2.5.2 Epidemiología.....	32
2.5.3 Etiología.....	34
2.5.4 Fisiopatología.....	35
2.5.5 Cuadro Clínico:.....	39
2.5.6 Poblaciones especiales con LES:.....	61
2.5.7 Diagnóstico:.....	64
2.5.8 Sistemas de clasificación de LES:.....	68
2.5.9 Tratamiento:.....	74
2.5.10 Pronóstico:.....	80
2.6 Síndromes De Superposición (OVERLAPs):.....	81
2.6.1 Síndrome de Rhupus:.....	82
2.6.2 Síndrome de Superposición LES/Síndrome de Sjögren:.....	87
2.6.3 Síndrome de Superposición LES-ES.....	92
2.6.4 Síndrome de Superposición de LES-MI.....	94
2.6.5 Síndrome de Superposición LES/Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidicos:.....	97

<b>Capítulo III: Métodos</b> .....	102
3.1 Justificación.....	102
3.2 Problema de Investigación .....	103
3.3 Objetivos .....	103
3.3.1 Objetivo General.....	103
3.3.2 Objetivos Específicos .....	103
3.4 Hipótesis.....	104
3.5 Metodología.....	104
3.5.1 Diseño del estudio .....	104
3.5.2 Muestra.....	104
3.5.3 Operacionalización de Variables .....	105
3.5.4 Procedimientos de Recolección de la Información .....	110
3.5.5 Plan de Análisis de Datos .....	111
3.6 Aspectos Bioéticos .....	113
3.7 Aspectos Administrativos.....	113
3.7.1 Recursos Utilizados .....	113
3.7.2 Cronograma de Trabajo .....	114
<b>Capítulo IV: Resultados</b> .....	115
4.1 Análisis Univariado Y Descriptivo .....	115
4.1.1 Prevalencia de Síndrome de OVERLAP .....	115
4.1.2 Características Demográficas .....	115
4.1.3 Características Diagnósticas .....	118
4.1.4 Características Terapéuticas .....	123
4.1.5 Complicaciones Clínicas.....	127
4.2 Análisis Bivariado E Inferencial .....	130
4.2.1 Diferencia De Medias .....	130
4.2.2 Razón de Momios de Prevalencia De Factores Demográficos, Clínicos, Inmunológicos Y Sistémicos .....	131
<b>Capítulo V: Discusión</b> .....	133
<b>Capítulo VI: Conclusiones y Recomendaciones</b> .....	145
6.1 Conclusiones .....	145
6.2 Recomendaciones.....	146
<b>Bibliografía</b> .....	149

## **Lista de Tablas**

<b>Tabla 1:</b> Clasificación de la Nefropatía lúpica (ISN/RPS) .....	45
<b>Tabla 2:</b> Criterios diagnósticos para Lupus Eritematoso Sistémico ACR 1997 .....	69
<b>Tabla 3:</b> Criterios SLICC 2012 para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico .....	71
<b>Tabla 4:</b> Operacionalización de las Variables de Estudio.....	105
<b>Tabla 5:</b> Cronograma de Trabajo .....	114
<b>Tabla 6:</b> Análisis descriptivo de características demográficas de la población con LES.....	116
<b>Tabla 7:</b> Análisis descriptivo de características demográficas de pacientes con OVERLAP .....	118
<b>Tabla 8:</b> Tratamiento con DMARDs biológicos en grupo de LES y OVERLAP ..	126
<b>Tabla 9:</b> Diferencia de medias de las variables demográficas, clínicas, inmunológicas y de manifestaciones sistémicas en pacientes con LES y OVERLAP. ....	130
<b>Tabla 10:</b> Razón de Momios de prevalencia De Factores Demográficos, Clínicos, Inmunológicos Y Sistémicos.....	132

## **Lista de Figuras**

<b>Figura 1:</b> Inmunidades innata y adaptativa .....	22
<b>Figura 2:</b> Tipos de inmunidad adaptativa .....	23
<b>Figura 3:</b> Selección del repertorio linfocitario .....	27
<b>Figura 4:</b> Mecanismos propuestos de autoinmunidad.....	28

**Figura 5:** Contribución celular para el desarrollo de LES ..... 38

**Figura 6:** Lesiones características de LES ..... 74

### **Lista de Gráficos**

**Gráfico 1:** Frecuencia por género de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico ..... 116

**Gráfico 2:** Frecuencia relativa por género de los pacientes con Síndrome de Superposición..... 117

**Gráfico 3:** Frecuencia de criterios clínicos SLICC en pacientes con LES..... 119

**Gráfico 4:** Frecuencia de criterios clínicos SLICC en pacientes con Síndrome de superposición ..... 119

**Gráfico 5:** Frecuencia de criterios inmunológicos SLICC en pacientes con LES .. 120

**Gráfico 6:** Frecuencia de criterios inmunológicos SLICC al diagnóstico de LES en pacientes con Síndrome de superposición..... 121

**Gráfico 7:** Frecuencia de patología sobreañadida en pacientes con OVERLAP .... 122

**Gráfico 8:** Frecuencia de marcadores inmunológicos al diagnóstico de Síndrome de Overlap..... 123

**Gráfico 9:** Frecuencia de tratamiento suministrado a pacientes con LES..... 124

**Gráfico 10:** Frecuencia de tratamiento suministrado a pacientes con Síndrome de OVERLAP ..... 124

**Gráfico 11:** Frecuencia de Submodalidad de tratamiento suministrado a pacientes con LES..... 125

**Gráfico 12:** Frecuencia de Submodalidad de tratamiento suministrado a pacientes con OVERLAP ..... 126

<b>Gráfico 13:</b> Frecuencia de Nefropatía Lúpica por rangos de edad en pacientes con LES.....	127
<b>Gráfico 14:</b> Frecuencia de Nefropatía en pacientes con Síndrome de OVERLAP.	128
<b>Gráfico 15:</b> Frecuencia de lesión de órgano diana extrarrenal en pacientes con LES .....	129
<b>Gráfico 16:</b> Frecuencia de lesión de órgano diana extrarrenal en pacientes con OVERLAP .....	129

## Resumen

**Antecedentes:** La aparición de Síndrome de Superposición o Solapamiento (OVERLAP) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un trastorno que no ha sido caracterizado en nuestro país.

**Objetivo:** Cuantificar la prevalencia de Síndrome de OVERLAP en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

**Métodos:** Se realizó un estudio de prevalencia analítico en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) a través del cual se estableció la prevalencia de Síndrome de OVERLAP. A continuación, se analizaron diferencias y riesgos entre características demográficas, diagnósticas, terapéuticas y de complicaciones entre lúpicos puros y pacientes con superposición. Los sujetos de estudio corresponden a atenciones médicas digitales en las dependencias de consulta externa de clínica de autoinmunes y reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín (HECAM) entre enero de 2015 a abril de 2018.

**Resultados:** Se contó con un total de 308 registros médicos (190 LES vs. 118 OVERLAP). Obtuvimos una prevalencia global de Síndrome de Superposición de 38.3%; siendo las prevalencias específicas por patología de 43.2% para LES con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolipídicos (LES-SAAF), 16.9% para LES con Síndrome de Sjögren (LES-SS), 16.1% para el caso de LES con Artritis Reumatoidea (Síndrome de Rhupus) y 5.9% y 2.5% para LES con Miopatías Inflamatorias (LES-MI) y Esclerosis sistémica (LES-ES) respectivamente. Se pudo diferenciar que la población con superposición presenta un mayor porcentaje diagnóstico en mujeres, edad mayor al diagnóstico de LES, mayores manifestaciones articulares y cutáneas así como porcentajes mayores de positividad de anti-DNA e hipocomplementemia al

diagnóstico de LES ( $p < 0.05$ ). No obstante, esta población presenta menos complicaciones como la nefropatía lúpica, alteraciones hematológicas y neuropsiquiátricas ( $p < 0.05$ ). La valoración de riesgo mediante la obtención de la Razón de Momios de Prevalencia (RMP) permitió establecer de forma estadísticamente significativa que la edad temprana al diagnóstico de LES (menor a 50 años) [RMP=0,51 (IC 95% (0,26-0,98))] y la nefropatía lúpica [RMP=0,45 (IC 95% (0,23-0,86))] se constituyen como factores protectores para desarrollo de Síndrome de Superposición. Finalmente, no existieron diferencias significativas entre la mortalidad y el puntaje SLICC al diagnóstico de ambos grupos.

**Conclusión:** La prevalencia de overlap en la población estudiada es similar a aquella reportada en estudios internacionales. Son factores protectores para desarrollo de OVERLAP la edad temprana al diagnóstico de LES y la nefropatía lúpica en los pacientes de la Clínica de Autoinmunes del HECAM.

## Abstract

**Background:** The appearance of Superposition or Overlapping Syndrome (OVERLAP) in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a disorder that has not been characterized in our country.

**Objective:** Quantify the prevalence of OVERLAP syndrome in patients with systemic lupus erythematosus.

**Methods:** A prevalence analytical study was performed in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) through which the prevalence of OVERLAP syndrome was established. Next, differences and risks were analyzed between demographic, diagnostic, therapeutic and complications characteristics between pure lupus and patients with overlap. The subjects of the study correspond to digital medical care at the outpatient clinics of the autoimmune and rheumatology clinic of the Carlos Andrade Marín Hospital (HECAM) between January 2015 and April 2018.

**Results:** There were a total of 308 medical records (190 SLE vs. 118 OVERLAP). We obtained a global prevalence of Superposition Syndrome of 38.3%; the specific prevalences were 43.2% for SLE with Antiphospholipid Antibody Syndrome (SLE-SAAF), 16.9% for SLE with Sjögren's Syndrome (SLE-SS), 16.1% for the case of SLE with Rheumatoid Arthritis (Rheupus Syndrome) and 5.9% and 2.5% for SLE with Inflammatory Myopathies (SLE-MI) and Systemic Sclerosis (SLE-ES) respectively. It was possible to differentiate that the population with overlap presents a higher diagnostic percentage in women, older age at diagnosis of SLE, greater joint and skin manifestations as well as higher percentages of anti-DNA positivity and hypocomplementemia at the diagnosis of SLE ( $p < 0.05$ ). However, this population presents fewer complications such as lupus nephropathy, haematological and

neuropsychiatric disorders ( $p < 0.05$ ). The risk assessment by means of prevalence Odds Ratio (POR) allowed establishing in a statistically significant way that the early age at diagnosis of SLE (less than 50 years) [POR = 0.51 (95% CI (0.26-0.98)) ] and lupus nephropathy [POR = 0.45 (95% CI (0.23-0.86))] are protective factors for the development of Superposition Syndrome. Finally, there were no significant differences between mortality and the SLICC score at the diagnosis of both groups.

**Conclusion:** The prevalence of overlap in the studied population is similar to that reported in international studies. Protective factors for the development of OVERLAP are the early age at diagnosis of SLE and lupus nephropathy in patients at the HECAM Autoimmune Clinic.

## **Capítulo I: Introducción**

Las Patologías Autoinmunes se definen como condiciones causadas por una respuesta anormal del Sistema Inmune en la que se genera tolerancia a los antígenos propios y se producen autoanticuerpos, causando daños variables en extensión a los distintos órganos y tejidos del ser humano. En lo que respecta a las teorías de la Autoinmunidad, se sabe que este tipo de enfermedades involucran a las células B y T por igual y se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos que pueden encontrarse en el organismo inclusive años antes de que se desarrolle el trastorno. Actualmente se han identificado más de ochenta enfermedades autoinmunes. Este grupo de trastornos es predominantemente más común en personas de género femenino; aunque dependiendo de la patología estudiada pueden existir variaciones en proporción de pacientes de cada género afectados y así mismo dependiendo de la patología de base se pueden encontrar varios factores ambientales y genéticos relacionados (Berczi & Szentivanyi, 2003)

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un trastorno autoinmune y multisistémico que afecta al tejido conectivo y que se caracteriza por presentar un alto rango de variabilidad de manifestaciones clínicas entre pacientes. La causa de esta patología es desconocida; pero se han postulado teorías sobre defectos en el clearance de células apoptóticas que ocasionan a su vez una aberrante presentación de antígenos intracelulares a linfocitos T y B; lo que causa finalmente la autoinmunidad. Así mismo, el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (HLA II) y mutaciones en este se encuentran directamente relacionados con una función aberrante de Linfocitos T y de igual forma déficits en el complemento; sobre todo de C1 y excesivos niveles de factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) se han asociado a un 93% de riesgo de padecer la

patología antes mencionada a través de alteraciones en la regulación de la inmunidad y presentación antigénica a células dendríticas y linfocitos T y B. Por otro lado y entre los factores de riesgo para padecer LES se debe tener en cuenta el género (se ha encontrado una prevalencia de 9:1 en mujeres versus hombres), la edad (principalmente entre los 30-40 años), la etnia (es más prevalente y más grave en mujeres afrodescendientes y en asiáticas) y factores ambientales como la exposición a mayor radiación, niveles incrementados de estrógenos (actualmente se descarta el uso de anticonceptivos orales como factor de riesgo para desarrollar esta Enfermedad Autoinmune) e infecciones virales previas como el Virus de Epstein Barr el cual causa hiperactividad de Linfocitos B. Clínicamente, se sabe que el patrón más prevalente de manifestación de la enfermedad es una mezcla de sintomatología constitucional (Astenia, pérdida de peso, fiebre, malestar general), con manifestaciones cutáneas (exantema facial sobre todo en alas de mariposa, fotosensibilidad, úlceras bucales, alopecia y vasculitis), osteoarticulares (poliartritis inflamatoria, migratoria simétrica y no erosiva que suele ser el primer signo de alarma para llegar al diagnóstico de esta patología), hematológicas moderadas (Anemia crónica, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia en hasta el 50% de pacientes) y serológicas (sobre todo la presencia de Anticuerpos Antinucleares (ANA) , Anticuerpos Anti DNA de doble cadena (Anti-DNAs y Anticuerpos Anti Smith (Anti-SM)). Actualmente el diagnóstico de LES requiere que se cumplan 4 o más de los 17 criterios diagnósticos del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) establecidos en 2012 o que se confirme la nefropatía lúpica por biopsia. El tratamiento se basa en el uso de antimaláricos y corticoides, adicionando otros fármacos en casos -de LES grave. (C. C. Liu, Kao,

Manzi, & Ahearn, 2013; Pons-estel et al., 2015; Rojas et al., 2015; Terroso, Romão, & Rúa-figueroa, 2015)

No obstante, y aunque en la actualidad existen varias enfermedades autoinmunes ya definidas, alrededor de 25% de pacientes con estas patologías, no satisfacen criterios diagnósticos de una sola de las entidades; lo cual ocasiona que permanezcan hasta 5-10 años sin diagnóstico ni tratamiento. En el pasado se clasificaba a todos estos pacientes como portadores de enfermedades del tejido conectivo no especificadas. Sin embargo, en la actualidad ha surgido el término de Síndrome de Overlap o de Superposición para definir a aquellos individuos en los que se satisfacen criterios diagnósticos de al menos dos enfermedades del tejido conectivo. Estas dos o más patologías pueden ser diagnosticadas simultáneamente o desarrollarse posteriormente en el transcurso de la patología principal. Así mismo y aunque antiguamente se pensaba que las combinaciones posibles dentro del Síndrome de Overlap constituían enfermedades separadas; actualmente se han encontrado anticuerpos y marcadores serológicos propios de las distintas combinaciones de enfermedades autoinmunes, dando lugar a que este síndrome sea considerado como una entidad clínica diferenciada con manifestaciones clínicas y pronóstico distinto. (Lockshin, Levine, & Erkan, 2015; Varga, 2017)

Dentro de los Síndromes de Superposición destacan la superposición Lupus Eritematoso Sistémico-Artritis Reumatoidea (LES-AR) conocida como Síndrome de Rhupeus, la asociación Lupus Eritematoso Sistémico-Síndrome de Sjögren (LES-SS), el solapamiento Lupus Eritematoso Sistémico-Síndrome de Anticuerpos

Antifosfolipídicos (LES-SAAF), la superposición Lupus Eritematoso Sistémico-Esclerosis Sistémica (LES-ES) y la asociación Lupus Eritematoso Sistémico-Miopatías inflamatorias (LES-MI); los cuales en general presentan mejor pronóstico que los casos de enfermedad pura y son incluso más frecuentes que las patologías autoinmunes sin superposiciones en el género femenino. Así mismo, estos Síndromes suelen conllevar manifestaciones sistémicas más leves y no se encuentran asociados a tantos casos de nefropatía lúpica como en el caso del LES en su forma pura. El diagnóstico incluye serología propia del LES combinada con marcadores autoinmunes propios de cada patología como los Anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (Anti-CCP) o Factor Reumatoideo (FR) en el caso de AR, los anticuerpos antifosfolipídicos en el SAAF y los Anti-Ro y Anti-La para el Sjögren. En cuanto al pronóstico, este depende del tipo de asociación; pero generalmente es menos agresivo que en el caso de los pacientes lúpicos. (Cervera, Boffa, Kamashta, & Hughes, 2009; Dayal & Isenberg, 2002; Hernandez-Molina et al., 2013; Iaccarino et al., 2013; T. Liu et al., 2014; Suwannaroj, Foocharoen, Nanagara, Mahakkanukrauh, & Netwijitpan, 2016)

El presente estudio de prevalencia analítico tiene como finalidad establecer la prevalencia global y específica de los síndromes de superposición en los pacientes con LES atendidos en la clínica de autoinmunes del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín durante el período enero 2015 a abril 2018; para que estos datos sirvan como base para cuantificar la verdadera frecuencia de este trastorno en nuestro medio. Así mismo, se busca caracterizar a la población con Síndrome de Overlap en cuanto a variables demográficas, clínicas, inmunológicas, terapéuticas y de complicaciones; hallando concomitantemente asociaciones de riesgo que permitan a los médicos

generales y especialistas del país mejorar el diagnóstico oportuno y el manejo de las posibles complicaciones de los Síndrome de superposición.

## Capítulo II: Marco Teórico

### 2.1 Inmunidad y Respuesta Inmune

Definir a la *Inmunidad* desde su contexto etimológico implica conocer su origen en la palabra latina *immunitas* que hace referencia a la protección ante cualquier injuria legal a la que hayan podido ser sujetos los senadores romanos en el ejercicio de sus funciones. Desde entonces y a lo largo de la historia la inmunidad ha sido comprendida como aquella ciencia que estudia la protección ante la enfermedad y de manera más específica ante agentes infecciosos (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2015). Es el reconocimiento y la diferenciación de lo propio ante lo extraño lo que brinda al sistema inmunológico su capacidad de barrera al individuo ante infecciones a la vez que trae la homeostasis al cuerpo depurando células transformadas y células muertas (Pavón, Jiménez, & Garcés, 2016).

Esta magnífica labor de defensa no sería viable sin la existencia de células y moléculas altamente específicas responsables de los procesos de inmunidad las cuáles conforman el *sistema inmunitario*. A su vez la labor coordinada de respuesta ante agentes extraños a un organismo es conocida como *respuesta inmunitaria*. Es pertinente aclarar que el sistema inmune no solo combate microorganismos de carácter infeccioso sino que también reconoce a sustancias extrañas no infecciosas como macromoléculas, proteínas, polisacáridos y pequeñas sustancias químicas ante las cuales igualmente crea una respuesta inmune. (Abbas et al., 2015).

Los efectores de esta cadena de respuestas moleculares llamada inmunidad corresponden, en el cuerpo humano, a los órganos linfoides y vasos linfáticos. Los órganos linfoides primarios como la médula ósea y el timo son los encargados del desarrollo de estirpes celulares mientras que en órganos linfoides secundarios como lo

son los ganglios linfáticos tienen lugar los mecanismos mediadores de la respuesta inmunológica. A su vez los representantes celulares del sistema inmunológico son los glóbulos blancos los cuales están divididos en 2 grandes líneas desde un precursor hematopoyético común. Así la estirpe mieloide es progenitora de neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos y por su parte la línea linfoide da lugar a los linfocitos B, linfocitos T, células *Natural Killer*, linfocitos NKT y células linfoides innatas (Pavón et al., 2016).

La defensa contra agentes extraños está mediada por las reacciones inmunes innata y adaptativa. Conocemos como innata a aquella respuesta inmune que toma lugar inmediatamente tras el primer contacto con un patógeno externo y a su vez aquella que se manifiesta al no lograr eliminar el agente agresor o ante un segundo contacto toma el nombre de respuesta inmune adquirida (Rojas, Anaya, Aristizábal, et al., 2015). Adicional a esta forma de concebir la respuesta inmunológica esta también puede clasificarse como:

- a) Respuesta inmune activa natural: Es aquella que permite generar células de memoria ante el ingreso del agente patógeno a través de un vector o por su presencia en el medio ambiente tras padecer una enfermedad.
- b) Respuesta inmune activa artificial: Se logra a través de la vacunación exponiendo al individuo de forma controlada a agentes vivos atenuados o muertos para generar células de memoria sin necesidad de atravesar el proceso de enfermedad.
- c) Respuesta inmune pasiva natural: Corresponde al traspaso de anticuerpos que ocurre de madre a hijo mediante la lactancia materna para promover la maduración inmunológica progresiva del neonato.

- d) Respuesta inmune pasiva artificial: Se logra a través de la administración de anticuerpos específicos obtenidos de otro individuo o especie previamente protegido ante la enfermedad, este mecanismo se utiliza en los antivenenos (Pavón et al., 2016).

Cabe recalcar que todas las modalidades de respuesta inmune enlistadas previamente corresponden a inmunidad adquirida (Rojas, Anaya, Aristizábal, et al., 2015).

## **2.2 Inmunidad Innata y Adquirida**

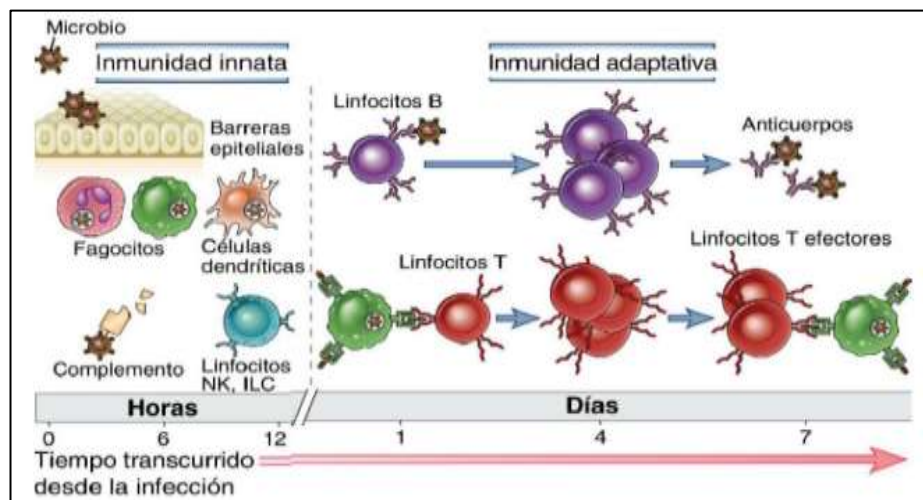
La *Inmunidad Innata*, o también conocida como natural o nativa, corresponde al conjunto de mecanismos efectores que acuden como primera línea de defensa ante la presencia de agentes externos patógenos en el hospedero. Su carácter de acción es inmediato y carece de especificidad ya que no reconoce clase o especie de agresor y por tanto no contará con la capacidad de dejar memoria inmunológica del contacto con el microbio (Abbas et al., 2015; Rojas, Anaya, Aristizábal, et al., 2015).

Los principales componentes de la inmunidad innata son: 1) barreras físicas y químicas, como el epitelio y las sustancias químicas antimicrobianas producidas en las superficies epiteliales; 2) células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), células dendríticas, y linfocitos citolíticos naturales (NK) y otras células linfocíticas innatas, y 3) proteínas sanguíneas, incluidos miembros del sistema del complemento y otros mediadores de la inflamación. (Abbas et al., 2015)

Existen ciertos estímulos patógenos que no podrán ser controlados completamente por la respuesta innata por tanto se llevarán a cabo una serie de procesos que introducirán al panorama a la inmunidad adquirida.

La *Inmunidad Adquirida* o adaptativa entra en acción al serle presentado una molécula extraída de un patógeno y que le permite iniciar una respuesta de defensa específica contra el mismo. Los principales efectores de esta función son los Linfocitos quienes son los encargados de reconocer y desarrollar mecanismos contra los microbios de los cuales la inmunidad innata no pudo eliminar. Una vez combatido el microorganismo se crean linfocitos con la información necesaria para combatir al mismo patógeno de forma rápida, eficiente y específica en una nueva ocasión lo que se conoce como memoria inmunológica (Rojas, Anaya, Aristizábal, et al., 2015). Las principales células efectoras se reflejan en la figura a continuación

**Figura 1:** Inmunidades innata y adaptativa

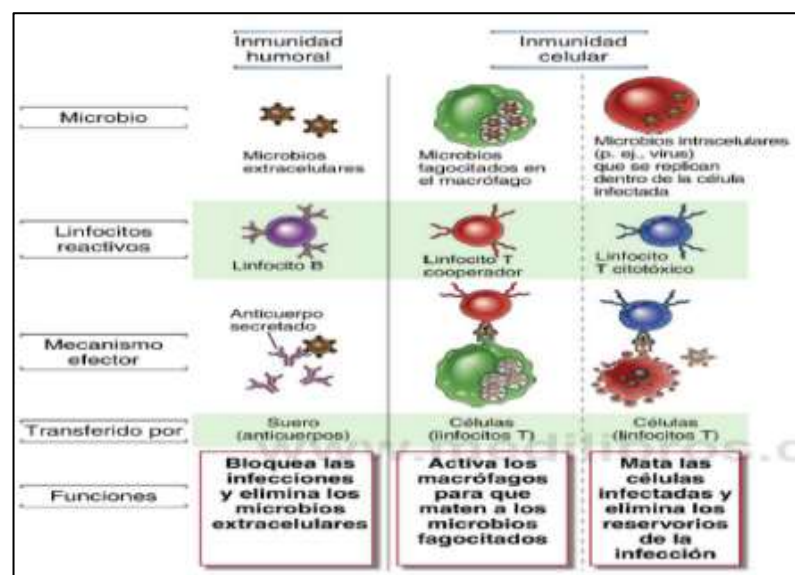


**Fuente:** (Abbas et al., 2015)

Hay dos tipos de modalidades de respuesta en la Inmunidad Adquirida pudiendo ser esta de tipo humoral o celular. La *Inmunidad Humoral* actúa en sangre y mucosas a través de anticuerpos producidos por *Linfocitos B*, corresponden a moléculas encargadas del reconocimiento de antígenos de patógenos. Posteriormente neutralizan la infecciosidad del microorganismo y ponen en marcha mecanismos para su

eliminación. Debido a estas características los principales objetivos de ataque de este tipo de inmunidad son los microorganismos extracelulares y sus toxinas. Por su parte la *Inmunidad Celular* está representada por los *Linfocitos T* que tienen como blanco de acción virus y bacterias que sobreviven y proliferan en el interior de los fagocitos y en células del hospedero. Su acción se realiza a través de la destrucción de las células infectadas para así suprimir los reservorios de la infección. Adicionalmente tienen la capacidad contribuir a la eliminación de organismos extracelulares llamando a leucocitos al sitio de infección y puliendo la especificidad de generación de anticuerpos por parte de los linfocitos B (Abbas et al., 2015). Esta interacción de inmunidades se resume en la siguiente figura.

**Figura 2:** Tipos de inmunidad adaptativa



**Fuente:** (Abbas et al., 2015)

### 2.3 Autoinmunidad:

La Autoinmunidad se define como la alteración de la respuesta inmunológica fisiológica en la que se ocasiona una destrucción de tejidos del huésped al dirigirse la inmunidad contra antígenos análogos. (Abbas et al., 2015; Pavón et al., 2016). La

misma, fue reconocida por primera vez por Paul Ehrlich; quien en 1920 denominó como "*Horror autotoxicus*" a la tendencia del sistema inmune de atacar lo propio. No obstante, posteriormente se descubrió que en condiciones fisiológicas, la homeostasis de proliferación linfocitaria requiere respuestas inmunes con producción de autoanticuerpos y células autorreactivas similares a las que suceden en el caso de la Enfermedades Autoinmunes. Así, para que se ocasionen las llamadas Patologías Autoinmunes es necesario que adicionalmente se alteren los circuitos de regulación de la autoinmunidad que posee el organismo normalmente; lo cual en última instancia genera la activación de los Linfocitos autorreactivos que han sido eliminados en gran parte durante el desarrollo del Sistema Inmunológico. (Pavón et al., 2016)

Las patologías autoinmunes constituyen la décima causa de muerte en países desarrollados y aunque la prevalencia varía de acuerdo a la región geográfica y enfermedad de la que se esté hablando, se sabe que alrededor de un 7.6-9.4% de la población mundial padece alteraciones en los sistemas reguladores inmunológicos ocasionando estos trastornos. (Pavón et al., 2016) Adicionalmente, estadísticas a nivel de Estados Unidos afirman que hasta el 2-5% de la población local padece estas patologías y se conoce de la misma forma que el 80% de los afectados por este grupo de patologías se trata de mujeres en edad reproductiva. (Abbas et al., 2015).

En cuanto a la etiología de este grupo de trastornos, se sabe que se requieren varios factores que desencadenen el daño local o sistémico propio de la enfermedad; aunque la causa directa continúa siendo desconocida. Así, existen genes y factores específicos que se han identificado en las distintas Enfermedades autoinmunes que son capaces de alterar los circuitos de regulación inmunológica; ocasionando una enfermedad con autoanticuerpos específicos de un tejido como en el caso de la Diabetes Mellitus tipo

o una patología con formación de inmunocomplejos que afectan a todo el organismo como en el caso del Lupus Eritematoso Sistémico (LES). (Abbas et al., 2015; Rojas, Anaya, Cano, et al., 2015). A continuación se analizarán las anomalías inmunitarias que conducen a la autoinmunidad, así como su correlación con la genética y los factores ambientales que son trascendentales para el desenlace en una o varias Patologías Autoinmunes.

- **Tolerancia inmunológica Central y periférica:**

La respuesta autoinmunitaria es desde la etapa embrionaria fisiológica y necesaria para la depuración de autoantígenos que provienen de la apoptosis celular normal y protegen al organismo. Para que el timo pueda mantener una homeostasis son necesarios los Antígenos leucocitarios humanos clase I y II (HLA) con los cuales interaccionan los Linfocitos T y B; ya que en este órgano se seleccionan positivamente para apoptosis a los Linfocitos que no hayan reaccionado con el HLA y negativamente a aquellos que deben ser destruidos por su alta afinidad hacia las moléculas de HLA (Linfocitos autorreactivos). Así, la selección negativa requiere que el antígeno específico con el que reacciona la célula esté presente en el timo y además que exista afinidad con el receptor TCR de los Linfocitos T; ya que este induce la apoptosis mediante activación mitocondrial. En esta fase de selección positiva y negativa es de vital importancia el gen AIRE, ya que este permite que en el timo se presenten una serie de antígenos periféricos que permitirán en última instancia seleccionar a los Linfocitos que deben sufrir apoptosis. Simultáneamente a la selección positiva y negativa en el timo, se generan en este órgano Linfocitos T reguladores (Treg) provenientes de Linfocitos CD4+ supervivientes; los cuales constituyen la segunda línea de defensa a aquellos Linfocitos que hayan reaccionado de manera exagerada al

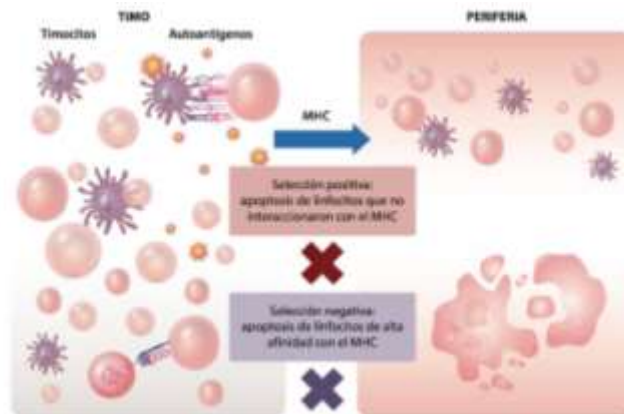
HLA y hayan escapado de la selección negativa y se encuentren a nivel periférico. No obstante, conforme los Linfocitos T maduran a CD4+ y CD8+, algunos Linfocitos autorreactivos son enviados a circulación periférica y la respuesta se controla mediante la anergia o la pérdida de la capacidad de respuesta a ciertos antígenos por la disminución de las señales del receptor TCR. (Pavón et al., 2016)

En este momento, es esencial la función de los receptores inhibidores CTLA-4 y PD-1. El primero es familia del receptor activador CD28 y se une al igual que este último a moléculas B7; ocasionando graves enfermedades autoinmunes y proliferación excesiva de clones autorreactivos cuando se carece de la molécula inhibidora ya que la misma desencadena generación de fosfatasa que impiden la activación de CD28 acabando así con la respuesta a antígenos. Cabe resaltar que además de esta función, este receptor inhibidor captura moléculas B7 haciendo que estas no puedan ser presentadas por las células presentadoras de antígeno a los Linfocitos T CD28+. Finalmente, esta molécula es de vital importancia para la función de los Linfocitos T reguladores y de los Linfocitos T CD4+. Por su parte la molécula PD-1 se encarga de frenar sobre todo a los Linfocitos T CD8+ a nivel periférico. (Abbas et al., 2015)

En cuanto a la Tolerancia a los Linfocitos B, esta se realiza en primera instancia determinando aquellas células que tengan afinidad mayor por antígenos presentes en altas cantidades en la médula ósea. Así, se procede a una edición del receptor encaminada a que el Linfocito B sea menos autorreactivo. No obstante, si esta edición falla se procede a la eliminación por apoptosis. En el caso de los Linfocitos B que no presentan grados altos de autorreactividad el organismo realiza anergia para que su respuesta sea frenada. (Abbas et al., 2015)

A continuación, se expone un diagrama explicativo de la selección positiva y negativa detallada previamente:

**Figura 3:** Selección del repertorio linfocitario

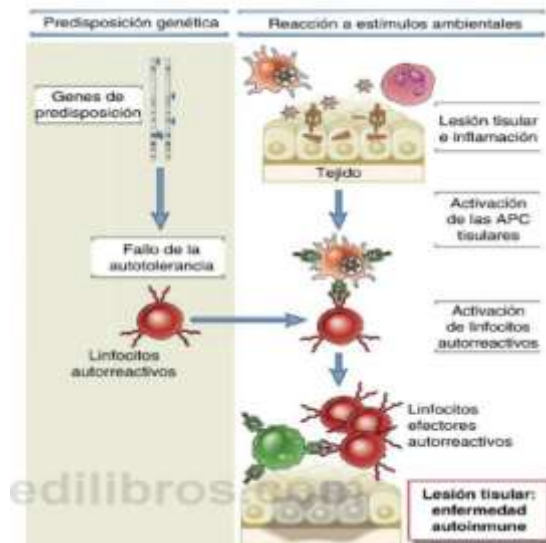


**Fuente:** (Pavón et al., 2016)

- **Factores que influyen en la pérdida de tolerancia inmunológica:**

Adicionalmente a una presentación excesiva de autoantígenos a los Linfocitos por parte de las células presentadoras, existen varios factores genéticos y ambientales que inciden en la alteración de la tolerancia inmunológica y debutan en una predisposición hacia enfermedades autoinmunes; las mismas que se exponen en el diagrama siguiente y que serán detalladas a continuación:

**Figura 4:** Mecanismos propuestos de autoinmunidad



**Fuente:** (Abbas et al., 2015)

En primer lugar, se encuentra la predisposición genética y los factores epigenéticos. En cuanto a estos aspectos, es importante resaltar que la herencia que podría causar una enfermedad autoinmune es poligénica. Así, se han identificado más de veinte mutaciones en enfermedades como el LES. Sin embargo, los principales polimorfismos asociados con una autoinmunidad descontrolada se encuentran codificados por el brazo corto del cromosoma seis y tienen que ver con alteraciones en el HLA; siendo algunas como el HLA-DR2 y DR3 del LES más importantes que otros. Adicionalmente existen alteraciones en genes de activación de Linfocitos T y de apoptosis que se ligan con alguna de las patologías autoinmunes. En lo que respecta a la epigenética se ha demostrado DNA con metilación aberrante en patologías como AR y LES y en patologías causadas por un excesivo estímulo de Linfocitos B. Adicionalmente los micro RNA son parte clave de la epigenética ya que ciertas partículas como miR-146 a y 182 son responsables de alteraciones no solo en la

respuesta inmune innata; sino en la adquirida. (Pavón et al., 2016; Rojas, Anaya, Cano, et al., 2015)

En segundo lugar, se establece la importancia de la respuesta inmune innata, sobre todo en patologías como el LES ya que se han identificado patrones asociados a patógenos o PAMP que inducen receptores tipo TOLL que a su vez generan una respuesta inflamatoria prolongada con reclutamiento de Linfocitos. Así, las locales generan una activación por vecindad, no solo de los Linfocitos específicos para el antígeno; sino de aquellos que no lo son rompiendo la tolerancia inmune. Además, ciertos microorganismos realizan un mimetismo molecular con los antígenos propios ocasionando que las células del sistema inmune reaccionen también contra los antígenos del propio cuerpo. (Abbas et al., 2015)

En lo que respecta al Sistema Inmune adaptativo, además del papel de los Linfocitos T reguladores mencionados anteriormente, se ha evidenciado el papel protagonista de los Linfocitos T ayudadores o Linfocitos Th. Así los Linfocitos Th1 secretan IFN $\gamma$  lo que modula la inflamación y la respuesta celular; mientras que los Linfocitos Th2 se encargan de secretar moléculas como la IL 4, 5 y 13 que modulan la inmunidad de tipo humoral. Sin embargo, en años recientes se ha identificado a la subpoblación de Linfocitos Th17 los cuales inducen reacciones tisulares masivas y reclutan a células inflamatorias cuando es necesario convirtiéndolos en los principales responsables de la destrucción tisular propia de las enfermedades autoinmunes articulares. (Abbas et al., 2015)

Adicionalmente, se encuentran las inmunodeficiencias primarias que cursan con linfopenia y la presencia de ciertas hormonas y neuropéptidos. En el primer caso debido a que el número de linfocitos decreciente o una vida media corta es crucial en

la generación de una mayor población de clones autorreactivos como se ha mencionado anteriormente y en el segundo dado que existen hormonas como los glucocorticoides y androstendiona que se encuentran bajos en el caso de pacientes artríticos o lúpicos. Así mismo, ciertas enfermedades dependientes de la sobreproducción de Linfocitos B autorreactivos, como el LES, miastenia gravis y tiroiditis se correlacionan a niveles altos de estradiol en presencia de exceso de estos Linfocitos B; fenómeno que explica el desarrollo de estas enfermedades inmediatamente posterior a la grávides en ciertas pacientes. (Abbas et al., 2015; Pavón et al., 2016)

Finalmente, cabe decir que se ha demostrado que el estrógeno y la prolactina poseen efectos pleiotrópicos sobre el Sistema Inmune. De esta forma, el estrógeno aumenta la inmunidad humoral pero actúa causando una retroalimentación negativa a la respuesta inmunológica celular y la prolactina, por su parte, se encarga de modular ambos tipos de respuesta. Así, la prolactina suele estimular y aumentar las probabilidades de padecer una Enfermedad Autoinmune. No obstante, no todos los individuos con hiperprolactinemia o con niveles de estrógeno alto debutan con una Patología Autoinmune; lo que refuerza el conocimiento de que estas enfermedades tienen diversas causas. (Berczi & Szentivanyi, 2003)

En conclusión, se puede decir que la autoinmunidad es un proceso que inicialmente es fisiológico y no causa ningún daño al individuo mientras se mantengan inalterables los mecanismos de control y de tolerancia inmunológica. Adicionalmente, se puede afirmar que la génesis de las Enfermedades Autoinmunes depende de múltiples factores que muchas veces son ajenos a la persona; dándole a estas patologías la complejidad que poseen.

## **2.4 Enfermedades Autoinmunes:**

Como se ha explicado anteriormente, las Patologías Autoinmunes se definen como condiciones causadas por una respuesta anormal del Sistema Inmune en la que se genera tolerancia a los antígenos propios y se producen autoanticuerpos, causando daños variables en extensión a los distintos órganos y tejidos del ser humano. En lo que respecta a las teorías de la Autoinmunidad, se sabe que este tipo de enfermedades involucran a las células B y T por igual y se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos que pueden encontrarse en el organismo inclusive años antes de que se desarrolle el trastorno. Actualmente se han identificado más de ochenta enfermedades autoinmunes. Este grupo de trastornos es predominantemente más común en personas de género femenino; aunque dependiendo de la patología estudiada pueden existir variaciones en proporción de pacientes de cada género afectados y así mismo dependiendo de la patología de base se pueden encontrar varios factores ambientales y genéticos relacionados. A continuación, se realizará un análisis del Lupus Eritematoso Sistémico; el cual constituye la Enfermedad base de este estudio de esta investigación. (Berczi & Szentivanyi, 2003).

## **2.5 Lupus Eritematoso Sistémico**

### **2.5.1 Definición**

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) corresponde a un trastorno autoinmunitario de carácter inflamatorio crónico con afectación multisistémica debido al depósito de autoanticuerpos (especialmente de tipo antinucleares) y complejos inmunitarios en órganos diana lo cual confiere a la enfermedad manifestaciones clínicas heterogéneas de leves a fatales (E. Henderson & M. de Fer, 2015, Chapter Lupus Eritematoso

Sistémico; Ecuador, 2013b; Mikuls, Camella, et al., 2014, Chapter Lupus Eritematoso Sistémico).

### **2.5.2 Epidemiología**

Las cifras epidemiológicas referentes a LES mayoritariamente han sido obtenidas de estudios observacionales, descriptivos o experimentales que posteriormente permiten validar información para estudios poblacionales. De manera general al utilizar los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* (ACR) se han emitido cifras mundiales de LES donde la incidencia oscila entre 0.3-23.7 por 100.000 personas/año y la prevalencia se encuentra entre 6.5-178 por 100.000 personas/año. Estos rangos tan amplios se deben a las diferencias de raza, género, edad y estatus socioeconómico que modifican la aparición de la enfermedad en diversas regiones (G. J. Pons-Estel, Ugarte-Gil, & Alarcón, 2017). Este trastorno se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino con una relación 10:1 respecto a los hombres (Ecuador, 2013b) y reportándose cifras en Latinoamérica que llegan a semejar a cifras mundiales con una relación 9:1 representando mayor compromiso renal, severidad y mortalidad en el sexo masculino (B. A. Pons-Estel et al., 2015) siendo su afectación más frecuente conforme incrementen en edad (Ecuador, 2013b). Estudios referentes a LES en Latinoamérica asocian al sexo masculino con menor sintomatología de sinovitis y mayor frecuencia de síntomas hematológicos y serositis. Asimismo los varones tienen mayor riesgo de compromiso renal, cardiovascular, trombosis, SAF e hipertensión pero todos estos factores no se han relacionado con un peor pronóstico (G. J. Pons-Estel et al., 2017) sin embargo sí mayor mortalidad (4.1% vs. 2.7%) (B. A. Pons-Estel et al., 2015).

Referente a la edad el LES afecta predominantemente en un rango de edad entre los 30 y los 50 años (Ecuador, 2013b). La aparición del LES se modifica en edades pediátricas donde el cociente mujeres varones es del 3:1 (E. Henderson & M. de Fer, 2015) o en mujeres ancianas llegando a ser del 2:1 (Mikuls, Camella, et al., 2014). Cifras de incidencia anual de LES pediátrico ( $\leq 16$  a 18 años) son de menos de 1 caso por 100.000 personas en estudios de Europa y Norteamérica mientras que en China puede llegar a ser de 6.3 casos por 100.000 habitantes. Los infantes con esta enfermedad tendrán un mayor riesgo de compromiso neurológico, hematológico y renal, este último pudiendo llegar a estar presente en 81% de casos en los dos primeros años de diagnóstico. Por su parte el lupus de aparición tardía (mayores a 50 años) tendrá una aparición insidiosa con clínica inespecífica, menor compromiso multiorgánico y menor actividad de la enfermedad pero peor pronóstico y mortalidad (G. J. Pons-Estel et al., 2017).

La raza o grupo étnico es un factor más que modifica la incidencia y prevalencia del LES en distintas poblaciones es así que de forma general es más frecuente en no-caucásicos (asiáticos, afroamericanos, afrocaribeños y latinos) que en caucásicos (E. Henderson & M. de Fer, 2015; G. J. Pons-Estel et al., 2017). Esta enfermedad es de escasa aparición en África (E. Henderson & M. de Fer, 2015), se cree que esto se debe a que los descendientes de africanos presentan un antecedente genético y exposición ambiental que es diferente al de sus países de origen lo que los predispone al desarrollo de LES y en la contraparte los habitantes africanos reducen la incidencia de LES por una baja supervivencia ante el trastorno por mal tratamiento así como otras etiologías más frecuentes en su mortalidad (G. J. Pons-Estel et al., 2017). En Latinoamérica los

pacientes afectos de etnia mestiza predominan en Guatemala, México y Perú y los caucásicos en Argentina y Cuba. Asimismo en nuestra región un diagnóstico e instauración a más temprana edad está relacionado con la raza mestiza y afrodescendiente (B. A. Pons-Estel et al., 2015). La mortalidad por esta enfermedad también se ve modificada por la etnia dónde en cifras por 100.000 habitantes los valores más altos se registran en indios americanos (27.52), caucásicos (20.17), afroamericanos (24.13) y las más bajas en hispanos (7.12) y asiáticos(5.18) (Stojan & Petri, 2018). La raza hispana, afrodescendiente y asiática son las que presentan con mayor frecuencia compromiso renal (G. J. Pons-Estel et al., 2017). Cifras referentes a nuestro país no están disponibles.

### **2.5.3 Etiología**

El origen del desarrollo de LES aún permanece indeterminado sin embargo se han identificado ciertos factores que confieren susceptibilidad para el desarrollo de la misma. Uno de los más trascendentales es el factor genético el cual se ha estudiado tanto para antecedentes familiares como para mutaciones específicas que significan un mayor riesgo y severidad de expresión de LES. La concordancia entre gemelos monocigóticos llega a ser de 25 a 50% (Mikuls, Camella, et al., 2014). Estudios afirman que las proporciones de riesgo de LES son altas entre familiares de primer grado (10.3) y segundo/tercer grado (3.60) lo cual también se manifestaba para otras enfermedades autoinmunes tanto para el primer grado de consanguinidad (2.08) y segundo/tercer grado (1.38) (Stojan & Petri, 2018). En el estudio latinoamericano GLADEL el grado de consanguinidad se ve reflejado en la prevalencia de LES en familiares de primer, segundo y tercer grado el cual corresponde a 2.7%, 1.9% y 1.1%

respectivamente donde la agregación familiar (riesgo de hermanos de pacientes de presentar LES) se calculó tan alto como 29. El trastorno autoinmune mayoritariamente relacionado en LES familiar fue la Artritis Reumatoide (AR) (B. A. Pons-Estel et al., 2015). En cuanto a alteraciones genéticas el LES se ha asociado con los alelos HLA-R2, HLA-DR3 y genes con mayor respuesta a interferón gamma (STAT4, PTPN22 e IRF5) (E. Henderson & M. de Fer, 2015; Mikuls, Camella, et al., 2014).

La asociación hormonal del sexo femenino con el LES ha sido sugerida en base a sustentos fisiopatológicos que las relacionan con la modulación del sistema inmunitario. Es así que el uso de anticonceptivos estrogénicos representan un riesgo relativo 1.5 mayor de presentar LES así como el riesgo se duplica con la administración de estrógenos en la posmenopausia y menarquia temprana (menor a 10 años). Infecciones recurrentes por el virus de Epstein-Barr ha sido asociada con mayor riesgo de LES. La exposición solar se ha descrito como un desencadenante de los síntomas cutáneos del lupus y ciertos fármacos (clorpromacina, diltiazem, hidralazina, interferón gamma, isoniacida, metildopa, minociclina, penicilamina, practolol, procainamida, tratamientos contra TNF alfa) se han vinculado con la aparición de la enfermedad (E. Henderson & M. de Fer, 2015).

#### **2.5.4 Fisiopatología**

La patogénesis del LES es de compleja explicación dado que hasta el momento se ha descubierto la asociación de factores ambientales, hormonales, genéticos, epigenéticos e inmunológicos que se conjugan para desencadenar el proceso de autoinmunidad crónica en este trastorno (Pérez Gómez, Ruiz Gutiérrez, Moruno Cruz, Sánchez Atrio, & Cuende Quintana, 2013). De manera resumida se puede comprender a la

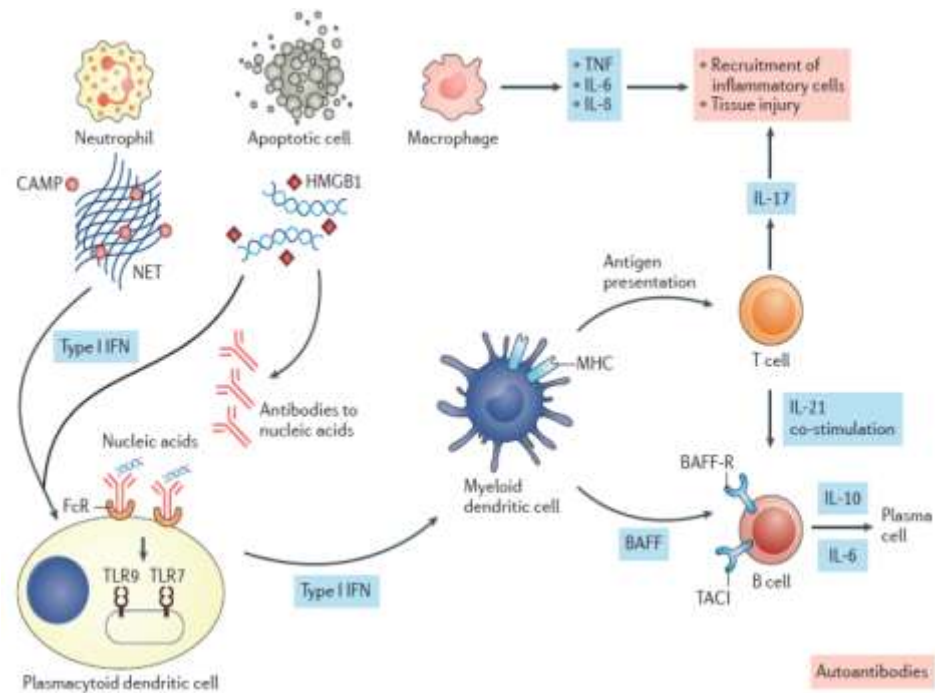
fisiopatología del LES como la pérdida de tolerancia inmunitaria y producción sostenida de autoanticuerpos ante el desbalance entre producción y desecho celular de restos apoptóticos (Tsokos, Lo, Reis, & Sullivan, 2016). Por tanto el punto de partida desde el ámbito inmunológico es la apoptosis, proceso de muerte celular programada (Pérez Gómez et al., 2013) que forma ampollas apoptóticas a través de nucleosomas que contienen ácidos nucleicos con otros ligandos endógenos. Estas ampollas se convierten en una fuente de autoantígenos ya que al no ser eliminadas eficazmente promueven la activación de células B y células dendríticas (DC), rompen tolerancia e inducen autoinmunidad a través del acumulo de células T autorreactivas responsables de la producción de IFN- $\alpha$  y autoanticuerpos que activan receptores tipo Toll (TLR) (Moulton et al., 2018). Los autoantígenos nucleares (dsDNA, SM, RNP y Sm-RNP) son activadores específicos para los TLR7 y TLR9 al ser inducidos por IFN tipo I y otras citoquinas proinflamatorias, es así que el TLR7 es responsable de la formación de los anti-Sm y anti-RNA mientras que el TLR9 se ha relacionado a la producción de autoanticuerpos antinucleosoma y anticromatina (Y. Liu, Seto, Carmona-Rivera, & Kaplan, 2018).

La inmunidad innata interviene en esta enfermedad al observarse que los pacientes con LES presentan un menor número de DCs circulantes pero mayor número de DCs plasmocitoides las cuales son responsables de la secreción de IFN-I ante ácidos nucleicos por la vía de TLR7 y TLR9. Los neutrófilos también se encuentran afectados ya que realizan una fagocitosis defectuosa lo cual contribuye a un mayor riesgo de infecciones, adicionalmente presentan una menor capacidad de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) lo cual altera la adecuada apoptosis incidiendo en la severidad y daño terminal a órganos, finalmente su morfología se ve afectada al

presentar gránulos de menor densidad con mayor tendencia a la NETosis (extrusión de cromatina y otros restos nucleares del compartimento celular). Los monocitos sobreexpresan la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) lo cual es regulado por polisacáridos e IFNs promoviendo la infiltración de estas células en el riñón causando nefritis y en vasos sanguíneos provocando aterosclerosis (Tsokos et al., 2016).

La inmunidad adaptativa también se ve comprometida en el LES ya que las células plasmáticas productoras de autoanticuerpos persisten activadas gracias al estímulo del factor activador de células B (BAFF) que proviene de neutrófilos y monocitos/macrófagos y por la producción de IL-6 o IL-10 por las células T-helper. Es así que estos factores promueven la persistencia de células B de memoria. A su vez estas últimas no son debidamente inhibidas por células T CD8+ supresoras ni por células T reguladoras (Pérez Gómez et al., 2013). Adicionalmente las células B se encuentran considerablemente disminuidas en número y son altamente reactivas debido a un incumplimiento de los procesos de selección y tolerancia lo que libera estirpes celulares aún inmaduras a circulación. Referente a las células T estas resultan más efímeras ya que debido a una hiperpolarización mitocondrial persistente, depleción de antioxidantes celulares y reducción de síntesis de ATP presentan una funcionalidad aberrante y apoptosis espontánea (Moulton et al., 2018). La interacción entre las principales células mencionadas en los párrafos anteriores se puede observar en la figura.

**Figura 5:** Contribución celular para el desarrollo de LES



**Fuente:** (Tsokos et al., 2016)

El factor genético se acredita como responsable del 18% de susceptibilidad a la enfermedad siendo la deficiencia homocigota de los componentes tempranos del complemento (C1q, r, s; C2; C4) y la mutación del TREX1 en el cromosoma X los defectos de un solo gen que atribuyen un riesgo de 5 a 25 veces mayor a quienes los expresan (Kasper et al., 2015, Chapter Systemic Lupus Erythematosus) pues están altamente involucrados en la competencia para degradación de los productos apoptóticos (Pérez Gómez et al., 2013). La epigenética (mecanismos heredables y reversibles que modifican la expresión genética sin alterar la secuencia de DNA subyacente) también desempeña un rol importante en este trastorno autoinmune ya que la metilación de DNA es inhibida por ciertos fármacos (procaïnámida) lo que sobreexpresa genes para alteraciones específicas como la nefritis y la hiperacetilación de histona H4 incrementa la expresión de genes diana de LES así como la

funcionalidad de monocitos lo que contribuye a la cronicidad de la enfermedad (Hedrich, 2017). Finalmente refiriéndonos al factor hormonal podemos acreditarlo como un potente modificador de expresión de la misma en el sexo femenino pues tiene la capacidad de modular el sistema inmunitario, efecto que se puede observar en la toma de anticonceptivos con estrógenos, menarquia temprana, terapias de sustitución hormonal y el embarazo. Es así que el estrógeno ha demostrado incrementar la actividad de células T y B, macrófagos y expresión de HLA mientras que el estradiol reduce la apoptosis de células B autorreactivas, los niveles de andrógenos en sujetos con LES se encuentran disminuidos aminorando su efecto inmunosupresor, la progesterona favorece la producción de anticuerpos por células Th2 y la prolactina se encuentra incrementada estimulando respuestas inmunes en diversos lugares del organismo (Pérez Gómez et al., 2013).

### **2.5.5 Cuadro Clínico:**

El LES es una patología multisistémica que presenta sintomatología variada, tanto en su inicio como en su evolución; acompañándose inicialmente de síntomas sistémicos como astenia, pérdida de peso o adinamia. Así, no existe un cuadro clínico específico del paciente con esta patología y muchas de las manifestaciones clínicas de los pacientes pueden deberse más que al LES, a efectos secundarios de los fármacos empleados para su tratamiento o a enfermedades concomitantes que no se relacionan a esta patología de base. Sin embargo, es importante denotar que las manifestaciones cutáneas y articulares son las más prevalentes encontrándose en el 83% de pacientes, seguidas por las hematológicas que llegan a presentarse en el 75% de pacientes y finalmente por las renales que atacan a entre el 35-60% de diagnosticados con LES. A

continuación, se detallan los principales signos y síntomas de esta patología dependiendo del órgano o sistema afectado. (E. Henderson & M. de Fer, 2012, Chapter 12: Lupus eritematoso sistémico; Rojas, Anaya, Cano, et al., 2015)

#### **2.5.5.1 Signos y Síntomas mucocutáneos:**

Los signos y síntomas cutáneos aquejan hasta al 1/4 de individuos con LES al momento de su diagnóstico y se presentan en la mayoría de los enfermos en algún momento durante el curso de la enfermedad. Los mismos, comprenden tanto lesiones inespecíficas (fenómeno de Raynaud, tromboflebitis e inclusive telangiectasias); así como específicas que poseen un sustrato histopatológico que las hace propias de esta enfermedad autoinmune y que varían de acuerdo a si el lupus cutáneo es agudo, subagudo o crónico. Cabe resaltar que la apoptosis anómala de los queratinocitos constituye la base fisiopatológica de la aparición de lesiones a nivel de la piel; puesto que estas células son incapaces de presentar proteínas que frenen la muerte celular o generan citocinas que llevan a cambios en la estructura normal de la piel. (E. Henderson & M. de Fer, 2012; Moura et al., 2014)

Para empezar y en el caso del LES cutáneo agudo (LECA), se pueden presentar varios tipos de lesiones localizadas o generalizadas. En cuanto a las localizadas, sobresale el eritema malar o en alas de mariposas que afecta hasta a el 50% de lúpicos; principalmente pacientes jóvenes y que consiste en máculas o placas infiltradas que confluyen sobre el dorso de la nariz y las mejillas respetando el surco naso labial. Las lesiones generalizadas, por su parte, son más raras y consisten en un exantema fotosensible que se presenta predominantemente en zonas de alta exposición a la luz solar; pero pueden también afectar a la totalidad del tegumento. Es importante denotar que en la forma generalizada el paciente suele presentar una afectación sistémica más

importante por lo que se debe investigar daño de órganos y sistemas, así como valores de biomarcadores propios del LES. Existen también casos en los que el daño cutáneo es masivo y se produce una necrosis epidérmica toxica con formación de ampollas sin atrofia de la epidermis. (Moura et al., 2014; Reumatología, 2014)

El LES cutáneo Subagudo (LECS), en segundo lugar, se caracteriza por lesiones simétricas que brotan en zonas foto expuestas como la espalda, hombros, brazos o manos y que no dejan cicatrices. Así mismo, este tipo de LES no afecta a la cara. Existen dos patrones; el anular que posee placas anulares con escamas descamativas y el psoriasiforme. La mayoría de los casos de Lupus cutáneo Subagudo se encuentra desencadenado por fármacos como la hidroclorotiazida, IECA, IP, entre otros; por lo que siempre se debe descartar una causa medicamentosa antes de pensar en LES. Sí se confirma el LES, los pacientes presentan hipocomplementemia, ANA positivos y anticuerpos Anti-Ro que podrían predisponer a un Síndrome de superposición con Síndrome de Sjögren. Adicionalmente, estos pacientes no suelen presentar enfermedad sistémica grave y clásicamente solo evidencian alteraciones hematológicas. Cabe decir que solo 10-15% de lúpicos presentaran estas lesiones durante el curso de la enfermedad.(Galindo, Molina, & Álvarez, 2017; Moura et al., 2014; Reumatología, 2014)

Finalmente, el LES cutáneo crónico (LECC) es típico de pacientes con LES de larga data y baja actividad y se distingue de los otros tipos por la atrofia cutánea y las cicatrices que permanecen tras resolverse la lesión. La forma más común la constituye el Lupus discoide clásico localizado (95% de casos de LECC) que presenta placas eritematosas ovaladas o discoides con escamas adherentes que se introducen en los folículos pilos. Este tipo de lesión se ubica en la cara y se resuelve formando cicatrices

y telangiectasias que deforman de manera importante a la zona. Sí afecta al cuero cabelludo puede generar alopecia cicatricial irreversible que predispone a carcinoma escamoso agresivo. Sí las lesiones se extienden más allá del cuello se clasifica como lupus discoide generalizado (30% de Lupus discoide), que posteriormente puede cumplir criterios de LES con afectación sistémica y biomarcadores positivos para la enfermedad. Otras formas de LECC son la paniculitis lúpica (3% de incidencia en LES) en donde se presentan nódulos subcutáneos dolorosos que dejan cicatriz en muslos, mamas, cara, brazos y glúteos y la perniois lúpica en donde existen placas y pápulas eritematosas expuestas al frío que luego evolucionan a placas atróficas. Cabe decir que en este último caso hasta el 20% de personas desarrollan LES sistémico. (E. Henderson & M. de Fer, 2012; Hansen, Fiorentino, & Sontheimer, 2017; Reumatología, 2014)

#### **2.5.5.2 Signos y Síntomas osteoarticulares:**

Hasta el 80% de pacientes con LES pueden presentar artralgias simétricas, migratorias, episódicas y no erosivas de manos, rodillas y muñecas. Estos pacientes no sufren de deformidades articulares como las que se presentan en casos de AR y en algunos casos se puede presentar la Artropatía de Jaccoud donde por hiperlaxitud de la cápsula articular se presenta una desviación cubital de las metacarpofalángicas e hiperextensión de las interfalángicas proximales. En el estudio de líquido sinovial se observan menos de 5000 células de predominio linfocítico. Es importante también mencionar que hasta el 90% de los lúpicos pueden presentar necrosis ósea principalmente localizada a nivel de cabeza femoral. Adicionalmente, se hallan las mialgias que son predominantes y se relacionan sobre todo con el uso de corticoides o estatinas y rara vez se correlacionan con miopatías. Finalmente, es importante saber

que los pacientes con LES tienen mayor prevalencia de osteoporosis (hasta dos veces más riesgo) y fracturas osteoporóticas debido al tratamiento con corticoides y al déficit de vitamina D por la fotosensibilidad propia de la patología que lleva al cese de exposición solar en los pacientes. Es importante tener en cuenta que si la poliartralgia o poliartritis en el lúpico se acompaña de Anti-CCP positivos se debe sospechar de una superposición con AR conocida como Síndrome de Ruyter. (E. Henderson & M. de Fer, 2012; Galindo et al., 2017; Kaul et al., 2016; Smith & Gordon, 2010)

#### **2.5.5.3 Signos y Síntomas renales:**

La nefropatía lúpica (NL) constituye la principal fuente de morbimortalidad de los pacientes lúpicos y hasta el 50% de los latinoamericanos con esta enfermedad autoinmune presentan algún tipo de daño renal durante el curso de la patología. En poblaciones europeas, por su parte, la afección renal se presenta solo en el 30% de casos y en el caso de los pacientes pediátricos se puede encontrar alteración renal en hasta el 70% de los niños. Así mismo, es importante saber que la mayoría de los pacientes evidencia el daño renal en los primeros dos años de enfermedad y hasta el 60% de aquellos lúpicos con alteración renal presentan sintomatología en los primeros 10 años tras la detección. No obstante, solo el 5% de toda la población de enfermos lúpicos presenta daño renal al diagnóstico y los síntomas suelen pasar desapercibidos hasta que la injuria renal es extensa e irreversible. Por esta razón, se recomienda realizar pruebas de función renal y uroanálisis para ver proteinuria al diagnóstico y anualmente en todos los afectados. (Almaani, Meara, & Rovin, 2017; Rojas, Anaya, Cano, et al., 2015; Wenderfer & Eldin, 2019)

La nefropatía lúpica puede ser de tipo glomerular, tubulointersticial (asociada a daño glomerular y cuadro clínico avanzado), vascular o mixta. Clínicamente, los signos y

síntomas pueden ser variados e incluir Hipertensión, edema generalizado, oliguria; entre otros. La sospecha diagnóstica de NL se basa en la presencia en orina de más de 0.5 gramos día de proteínas, más de tres cruces de proteínas con la tira de uroanálisis, más de cinco cilindros celulares (hemáticos, de hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos) por campo en ausencia de infección de vías urinarias o un índice albúmina/creatinina de más de 0.5. No obstante, para comprobar la sospecha de NL y determinar la naturaleza de la injuria renal; la cual puede ser debida a una glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos (forma más común), a una microangiopatía trombótica o necrosis fibrinoide o inclusive a una podocitopatía lúpica en donde se evidencia síndrome nefrótico con proliferación mesangial y sin signos de depósito endotelial o subendotelial de complejos inmunes, se debe realizar biopsia renal. Las indicaciones para este procedimiento diagnóstico incluyen a pacientes con aumento del valor de creatinina sin causa aparente, proteinuria de más de 1 gramo en 24 horas, proteinuria de más de 0,5 gramos en 24 horas más hematuria (más de cinco hematíes por campo) y proteinuria de más de 0,5 gramos en 24 horas más cilindros celulares. Así y en caso de que se trate de una NL mediada por inmunocomplejos se utiliza la clasificación de 2003 de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) que se menciona a continuación en la Tabla 1. (Almaani et al., 2017; Jaryal & Vikrant, 2017; Reumatología, 2014)

**Tabla 1:** Clasificación de la Nefropatía lúpica (ISN/RPS)

<b>Clase de NL según ISN/RPS</b>	<b>Clasificación histológica</b>	<b>Características Clínicas</b>
<b>Clase I</b>	Nefritis lúpica mesangial mínima (depósitos de inmunocomplejos mesangiales con inmunofluorescencia)	No presenta sintomatología y rara vez es diagnosticada por biopsia
<b>Clase II</b>	Nefritis lúpica mesangial proliferativa (expansión mesangial leve o hiper celularidad con depósitos mesangiales de inmunocomplejos con microscopía electrónica o inmunofluorescencia)	Hematuria, proteinuria leve, no se espera fallo renal ni aparición de Síndrome Nefrótico
<b>Clase III</b>	Nefritis lúpica focal (Lesiones en menos del 50% de glomérulos de tipo endocapilar o extracapilar, con depósito de inmunocomplejos. Las lesiones pueden ser Agudas (A) o Crónicas (C); por lo que se subdivide en: Clase III (A) o nefritis lúpica proliferativa focal, Clase III (A/C) o nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante y Clase III (C) donde las lesiones son inactivas y se presentan cicatrices dando una nefritis lúpica esclerosante focal)	Puede evolucionar a clase IV o V. Presentan hematuria y proteinuria. En ocasiones Síndrome nefrótico e HTA. Se pueden encontrar títulos de anticuerpos elevados e hipocomplementemia asociada. La progresión a Fallo Renal puede presentarse dependiendo del porcentaje glomerular afectado.
<b>Clase IV</b>	Nefritis Lúpica Difusa (Comprende lesiones del 50% o más de los glomérulos, con depósitos de inmunocomplejos subendoteliales y podría o no haber alteración mesangial. Se engrosa la pared de los vasos y se evidencian trombos. Puede tener lesiones agudas o crónicas y además segmentarias cuando menos de la mitad del ovillo de los glomérulos afectados se encuentra comprometido o globales cuando está alterado más de la mitad del ovillo. Así, esta clase se subdivide en seis subtipos: Clase IV-S (A), Clase IV-G (A), Clase IV-S (A/C), Clase IV-G (A/C), Clase IV-S (C) y Clase IV-G (C) dependiendo de las lesiones	Forma más frecuentemente biopsiada. Pacientes presentan Síndrome Nefrótico, Hematuria, Proteinuria, Hipertensión Arterial, Aumento de Anti-DNA, Hipocomplementemia. Puede evolucionar a Insuficiencia Renal y tiene usualmente mal pronóstico.
<b>Clase V</b>	Nefritis lúpica membranosa (Engrosamiento de membrana basal glomerular y depósitos de inmunocomplejos segmentarios o globales a nivel subepitelial de membrana basal. Puede presentar esclerosis o combinarse con clase III y IV)	Proteinuria en rangos nefróticos, función renal normal, microhematuria. Normalmente se asocia a poca actividad autoinmune y el fallo renal no es frecuente, por lo que tiene buen pronóstico. Los Anti-DNA pueden ser normales.
<b>Clase VI</b>	Nefritis lúpica esclerótica avanzada (Afectación de más o igual al 90% de glomérulos sin actividad residual)	Insuficiencia renal progresiva, proteinuria y hematuria. La presión arterial es normal y usualmente las pruebas inmunológicas son normales o los anticuerpos se presentan a títulos bajos.

**Fuente:** (Reumatología, 2014)

**Elaboración:** Los autores

La utilidad de esta clasificación de la NL glomerular reside en que la Clase I y II no requieren tratamiento inmunosupresor, la Clase III y IV se benefician de tratamiento agresivo con glucocorticoides e inmunosupresores, la Clase V se debe tratar igual que las clases antes mencionadas si se evidencia una mezcla con estos tipos y con inmunosupresores si se trata de Clase V pura con aumento de creatinina progresivo, niveles muy elevados de este marcador o Síndrome Nefrótico y la Clase VI requiere terapia de sustitución renal, más que fármacos inmunosupresores ya que los síntomas del LES suelen revertirse una vez iniciada la hemodiálisis. (Reumatología, 2014)

#### **2.5.5.4 Signos y Síntomas gastrointestinales:**

Hasta el 50% de pacientes con LES presentan algún síntoma gastrointestinal inespecífico durante el curso de su enfermedad; siendo los más comunes el dolor abdominal, náusea, vómito y la gastroenteritis. Así mismo, la mayoría de los signos y síntomas a nivel gastro intestinal se deben a efectos adversos de los fármacos empleados en el tratamiento de LES; más que a la actividad de la enfermedad en sí. No obstante, las úlceras bucales indoloras localizadas en el paladar duro afectan al 25-50% de lúpicos y se correlacionan con sospecha alta de diagnóstico de LES. Adicionalmente, en un porcentaje bajo de población lúpica, las manifestaciones en el sistema digestivo pueden ser severas y llevar a la muerte del paciente si no se tratan de manera adecuada. Así, tenemos a la enteritis lúpica que se refiere a cualquier vasculitis o inflamación del intestino delgado con hallazgos imagenológicos o de laboratorio que corroboren el diagnóstico y que se presenta en hasta el 5.8% de pacientes con dolor abdominal y a sus tres principales variantes clínicas que son la pseudo obstrucción intestinal, la vasculitis mesentérica lúpica y la enteropatía perdedora de proteínas

asociada a LES de las cuales se hablará a continuación. (Brewer, Kamen, & Street, 2019; Rojas, Anaya, Cano, et al., 2015; Smith & Gordon, 2010)

En primer lugar, la pseudo obstrucción intestinal se encuentra dada por una alteración en el peristaltismo del intestino delgado sobre todo a nivel del duodeno y antro. Los síntomas generalmente incluyen el dolor abdominal, las náuseas y vómitos y la diarrea o constipación. Adicionalmente, los pacientes con este tipo de afección suelen presentar más riesgo de Infecciones del tracto urinario por ureterohidronefrosis o por cistitis intersticial y sintomatología sistémica asociada; así como niveles altos de anticuerpos asociados como Anti-DNAs. La vasculitis mesentérica lúpica, por su parte, es considerada una complicación de la enteritis en la que se dan infartos de la pared intestinal, isquemia e incluso perforaciones que pondrían en riesgo la vida del paciente. Se afecta comúnmente al yeyuno e íleon y se sabe actualmente que la acumulación de complejos inmunes; así como la activación anómala del complemento podrían jugar un rol en la fisiopatología de esta entidad. Los síntomas suelen ser inespecíficos y el dolor abdominal en un inicio puede ser leve y llevar al retardo del diagnóstico hasta que el paciente se encuentre inestable. Por otro lado, La enteropatía perdedora de proteínas asociada a LES se define como presencia de edema generalizado con hipoalbuminemia en pacientes donde se haya descartado ingesta deficiente de proteínas o pérdidas renales de estas. La fisiopatología se explica por el proceso inflamatorio que aumenta la permeabilidad a nivel intestinal y lleva a la pérdida de proteínas o por vasculitis que lleva a un aumento de la permeabilidad de los vasos intestinales. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran la ascitis, el derrame pleural o el derrame pericárdico. Finalmente, se debe tener en cuenta el daño hepático producido por AINES en los pacientes lúpicos o la Hepatitis Autoinmune

que, aunque es rara puede presentarse. (Brewer et al., 2019; E. Henderson & M. de Fer, 2012; Z. Li et al., 2017).

#### **2.5.5.5 Signos y Síntomas pulmonares:**

La patología pulmonar primaria debida a LES tiene una prevalencia con rangos desde el 5-90% dependiendo la población afectada y el tipo de enfermedad específica. La patología pleural es la manifestación más frecuente del LES y el derrame pleural se encuentra presente en hasta el 30-50% de los enfermos en cualquier momento durante el curso de la enfermedad. La clínica más común incluye el dolor en punta de costado acompañado de tos, fiebre y disnea. Las causas de un derrame pleural pueden incluir patologías malignas, infecciones, insuficiencia cardíaca; entre otras por lo que se debe realizar drenaje y estudio del líquido pleural para constatar que no exista otra enfermedad responsable. De esta forma, el líquido pleural debe ser exudativo, con glucosa normal, ANA positivos, hipocomplementemia y Leucocitos (sobre todo linfocitos) aumentados en número de 3000-5000 por GB/mm<sup>3</sup> para que se piense en un derrame pleural debido a LES y se pueda proceder a tratamiento con corticoides orales a dosis bajas o AINES. (E. Henderson & M. de Fer, 2012; Narváez et al., 2018; Pego-Reigosa, Medeiros, & Isenberg, 2009)

En cuanto a las manifestaciones pulmonares menos frecuentes, se puede mencionar la enfermedad pulmonar intersticial difusa que en el LES tiene una prevalencia de aproximadamente el 3% y afecta sobre todo a personas diagnosticadas con la enfermedad en la infancia y que se encuentran cursando el tercer o cuarto decenio de vida; teniendo como sintomatología una instauración insidiosa de disnea y tos no productiva con evidencia en la TC de infiltrados difusos de predominio intersticial. El tratamiento consiste en corticoides y ciclofosfamida. Otra de las formas de

manifestación es la neumonitis que tiene una prevalencia del 1-14% y presenta una instauración súbita de fiebre, disnea, tos, taquipnea, taquicardia e hipoxemia; evidenciándose en la TC o radiografía un parcheado bilateral basal acompañado hasta en 50% de casos de Derrame Pleural. La mortalidad asociada es del 50% por lo que el tratamiento oportuno con corticoides e inmunosupresores es necesario. La Hemorragia pulmonar, por su parte, constituye causa de hasta el 11-14% de muertes en lúpicos y tiene un cuadro clínico y una imagenología similar a la neumonitis por lo que se debe realizar un lavado bronquioalveolar en donde se evidencien los hematíes y macrófagos con hemosiderina y pruebas de función pulmonar donde aumente la concentración de CO. El tratamiento es agresivo a base de corticoides y ciclofosfamida; acompañándose de recambio plasmático del paciente. La hipertensión pulmonar, definida como una presión media de la arteria pulmonar mayor o igual a 25 mmhg en reposo o a 30 mmhg durante actividad física, es otra de las manifestaciones pulmonares poco prevalentes y afecta al 3% de lúpicos. Clínicamente se evidencia por una instauración paulatina de disnea, fatiga, edema, dolor de pecho, entre otros y tiene un mal pronóstico ya que a largo plazo la mayoría de los pacientes fallecen por arritmias. Es importante saber que las afecciones tromboembólicas suelen ocurrir en pacientes con SAAF asociado y que en pacientes con disnea sin afección parenquimatosa pulmonar se debe sospechar del Síndrome del pulmón encogido, manifestación rara, en la que los volúmenes pulmonares se reducen paulatinamente y se da disnea y dolor pleurítico; llegándose a autolimitar en la mayoría de los casos. Finalmente el síndrome de hipoxemia aguda reversible se da en pacientes muy afectados por LES, sin evidencia radiológica de afectación pulmonar y con resolución espontánea del cuadro tras instauración de

tratamiento (Galindo et al., 2017; Pego-Reigosa et al., 2009; Reumatología, 2014; Schreiber et al., 2013)

#### **2.5.5.6 Signos y síntomas cardiovasculares:**

Estudios a nivel mundial de población lúpica han establecido que, mientras que en los primeros tres años de LES las principales causas de muerte son la actividad de la enfermedad, las infecciones y la glomerulonefritis, entre los 4-20 años de diagnóstico de LES la mortalidad se encuentra dada principalmente por enfermedades cardiovasculares. De igual forma, se sabe que los pacientes lúpicos presentan dos veces más riesgo de padecer eventos cardiovasculares adversos que la población general debido a que en general los mismos presentan mayor incidencia de HTA y una menor elasticidad de las paredes vasculares que genera mayor aterosclerosis. Además, existe mayor riesgo cardiovascular por la oxidación del LDL que predispone a la formación de placas de ateromas más inestables. Así mismo, los lúpicos en tratamiento prolongado con corticoides presentan mayor obesidad y dislipidemia que incrementa el riesgo dado por las alteraciones de la inflamación crónica propia de la patología. Adicionalmente, en el riesgo cardiovascular se encuentran implicados los autoanticuerpos del LES, especialmente los Anticuerpos anti-B2 glicoproteína I (subtipo de Anticuerpos antifosfolipídicos); los cuales se han asociado a mayor prevalencia de aterosclerosis y el déficit de vitamina D que lleva a insuficiencia vascular y a rigidez arterial. A continuación se detallan las principales manifestaciones cardiovasculares de LES: (Amaya-Amaya et al., 2013; Manzi, 2016; Svenungsson et al., 2001)

En primera instancia, se encuentra la pericarditis por LES que afecta al 25% de pacientes en algún momento del curso de su enfermedad y que es la manifestación

cardiovascular más prevalente. Esta se caracteriza por dolor subesternal posicional acompañado o no de fiebre y disnea. No suele llevar a compromiso hemodinámico grave del paciente y se asocia comúnmente con otros tipos de serositis como el derrame pleural. Se diagnostica mediante ecocardiografía en la que se visualiza el derrame. Su tratamiento consiste en AINES y antimaláricos en casos recidivantes. Sin embargo, en casos graves se puede requerir el empleo de corticoides a dosis altas o la pericardiocentesis si se da un taponamiento cardíaco que es una complicación más frecuente de pericarditis que no han recibido tratamiento oportuno. Cabe decir que la pericarditis es rara vez la manifestación inicial del LES. (E. Henderson & M. de Fer, 2012; Reumatología, 2014)

Por otro lado, se encuentran la miocarditis y la endocarditis. En el primer caso, se trata de una manifestación clínica infrecuente y se ha observado que hasta el 50% de los casos podrían ser asintomáticos. Su sintomatología, en caso de presentarse, consiste en taquicardia al reposo, signos de Insuficiencia cardíaca e incluso fiebre. El diagnóstico se sospecha ante hipocinesia en el ecocardiograma y aumentos de la enzima CK-MB. El tratamiento se lleva a cabo con corticoides a dosis altas. En lo que se refiere a la afectación del endocardio se puede decir que la injuria valvular no es infrecuente; siendo la válvula más afectada la mitral, la cual sufre prolapsos o Insuficiencia que genera soplos sistólicos comunes en hasta el 40% de lúpicos. Así mismo, entre el 6-10% de pacientes con LES desarrollan endocarditis de Libman-Sacks en la cual existen verrugas fibroinflamatorias no bacterianas que afectan a las distintas válvulas y generan insuficiencia mitral u aórtica; pudiendo ocasionar en casos extremos una embolia sistémica. Normalmente en estos casos, el tratamiento de la actividad lúpica mejora el cuadro y en casos donde no se logre mejoría se debe emplear

tratamiento cardiológico de especialidad. Es importante resaltar que los lúpicos en edad pediátrica tiene cuatro veces más riesgo de desarrollar cualquier tipo de cuadro clínico antes mencionado. (Chang, 2018; E. Henderson & M. de Fer, 2012; Galindo et al., 2017; Reumatología, 2014)

Las manifestaciones vasculares incluyen el fenómeno de Raynaud que se trata de un vasoespasmo común en hasta el 50% de lúpicos, la vasculitis de pequeños vasos que afecta principalmente a la piel de los pacientes y se evidencia en el 11-36% de pacientes con LES y la enfermedad tromboembólica que se da sobre todo en casos de Síndrome de superposición con SAAF. (E. Henderson & M. de Fer, 2012; Gladman, 2018). Finalmente, en madres con LES y anticuerpos Anti-Ro SSA o Anti-La SSB existe un 3% de riesgo de que el recién nacido presente algún grado de bloqueo cardíaco; por lo que esta condición se debe tener muy en cuenta. (E. Henderson & M. de Fer, 2012)

#### **2.5.5.7 Signos y síntomas neuropsiquiátricos:**

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES constituyen un factor importante de mal pronóstico en pacientes con esta enfermedad, junto a la injuria renal. Así, desde 1999, el American College of Rheumatology (ACR) ha desarrollado criterios diagnósticos de las alteraciones neuropsiquiátricas; clasificándolas en centrales y periféricas (entre las manifestaciones centrales sobresalen la Enfermedad cerebrovascular, la meningitis aséptica, las convulsiones, la cefalea, la disfunción cognitiva, el estado confusional agudo, los desórdenes de ansiedad y trastornos del estado de ánimo, la psicosis, etc. Entre las manifestaciones periféricas, por su parte, cabe mencionar a la mononeuropatía, las alteraciones autonómicas, la polineuropatía asociada a LES, la miastenia gravis y el Síndrome de Guillain-Barré).

Epidemiológicamente, se estima que hasta el 40% de lúpicos presentarán algún síntoma neuropsiquiátrico durante el curso de la enfermedad y que hasta el 63% de estos pacientes manifestarán las alteraciones dentro del primer año de diagnóstico. Así mismo, 5-10% de los pacientes con LES debutan con neurolupus y podrían inclusive no tener ningún otro tipo de manifestación sistémica que haga sospechar de esta enfermedad autoinmune. Adicionalmente, hasta el 74% de lúpicos presentan algún trastorno del estado de ánimo (mayoritariamente depresión) y alrededor del 80% llegan a padecer déficit cognitivo. En lo que respecta a la fisiopatología de estos trastornos se ha implicado principalmente al interferón tipo I, el cual se encuentra sobre expresado en pacientes con LES y que causa daño directo a nivel cerebral; ocasionando inclusive las alteraciones en el estado de ánimo. No obstante, se piensa que la microglía y las propias células del SNC y periférico son las que causan daño directo a este nivel debido a la activación y alteración de la funcionalidad normal por parte de autoanticuerpos; especialmente Anti-DNAs contra el receptor NR2 del glutamato que se han encontrado en el 25-30% de individuos con neurolupus y anticuerpos antifosfolipídicos (Anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y Anti-B2 glicoproteína) que generan mayores eventos trombóticos. En cuanto al diagnóstico imagenológico general, se emplea la RMN en la cual se evidencia microangiopatía no inflamatoria generalizada en forma de hiperintensidades difusas a nivel de la sustancia blanca en casi todos los pacientes con neurolupus. A continuación se detallan los Síndromes neuropsiquiátricos más prevalentes en los individuos con LES (Mcglasson, Wiseman, Wardlaw, Dhaun, & Hunt, 2018; Muscal & Brey, 2010; Popescu & Kao, 2011)

En lo que respecta a las manifestaciones neurológicas se encuentra, primeramente, la enfermedad Cerebrovascular isquémica que se presenta en el 20% de pacientes con LES. Los factores de riesgo para que ocurra esta patología incluyen la HTA, dislipidemia, consumo de tabaco, actividad de la enfermedad y por sobre todo el SAAF; ya que como se menciona anteriormente los Anticuerpos antifosfolipídicos se encuentran implicados en la fisiopatogenia. El diagnóstico debe llevarse a cabo excluyendo otras causas de ECV mediante técnicas de imagen. En segundo lugar, se hallan las convulsiones que afectan a aproximadamente al 10% de enfermos. Usualmente son generalizadas, pero se puede evidenciar de igual forma crisis parciales. Su aparición se ha relacionado con Anticuerpos antifosfolipídicos y Anti-Sm. En tercer lugar, otra de las manifestaciones neurológicas que requiere atención es la mielitis transversa; ya que se trata de una emergencia médica relacionada con anticuerpos contra los antígenos gliales (AQP4) y con anticuerpos anti-MOG (glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos). En esta enfermedad, la inflamación se extiende por tres o más segmentos de la médula espinal y el paciente presenta incontinencia vesical e intestinal, debilidad de extremidades que progresa desde las inferiores a las superiores y pérdida del sensorio. En estos casos es necesario un estudio del Líquido cefalorraquídeo para detectar los anticuerpos antes mencionados y caracterizar la celularidad del mismo y además es mandatorio un estudio de RMN. La meningitis aséptica, por otra parte, presenta sintomatología parecida a las meningitis infecciosas; por lo que en lúpicos inmunodeprimidos se debe realizar estudios de laboratorio para descartar procesos virales o bacterianos de base. Así mismo y en cuanto a las alteraciones de movimiento, los pacientes jóvenes con LES pueden desarrollar corea sin evidencia radiológica de alteración cerebral que cede

tras manejo inmunosupresor. Finalmente y respecto a otras manifestaciones de esta patología podemos nombrar a la desmielinización por LES que debe estudiarse para diferenciarse de aquella de la esclerosis múltiple, la cefalea que probablemente no es causada por la actividad de la enfermedad y las neuropatías que afectan al 10-15% de individuos con LES y que se evidencian sobre todo en el III, IV, VI y VIII par craneal; teniendo como posible etiología episodios de vasculitis. Cabe decir que no existe medicamento de elección para el tratamiento de estos trastornos; pero se prefieren los antimaláricos y corticoides dado su efecto en la reducción de la inflamación y la prevención que ejercen los primeros en cuanto a la aparición de ECV. Adicionalmente, existen trastornos neuropsiquiátricos moderados que no requieren inmunosupresión sino más bien solo tratamiento sintomático. (E. Henderson & M. de Fer, 2012; Magro-Checa, Zirkzee, Huizinga, & Steup-Beekman, 2016; Mcglasson et al., 2018)

Las manifestaciones psiquiátricas suelen presentarse en la mayoría de los pacientes durante los dos primeros años de enfermedad. De esta forma, la depresión y ansiedad generalizada son los dos trastornos más prevalentes afectando al 15% y 5% de pacientes, respectivamente. Los factores de riesgo para estas enfermedades son la coexistencia de otras patologías neuropsiquiátricas, daño a nivel cerebral y uso de esteroides; así como con niveles altos de actividad de la patología determinados por escalas como la SLEDAI. Las disfunciones cognitivas, por otro lado, pueden afectar a cualquiera de las funciones mentales superiores; abarcando desde fallos de memoria a corto o largo plazo, hasta alteraciones en las praxis diarias. Aunque no se ha establecido una fisiopatología clara, se cree que la elevación de anticuerpos anticardiolipina podría estar implicada. Finalmente, se encuentra la psicosis; la cual constituye una emergencia médica y podría estar ocasionada por la misma enfermedad

o por los fármacos inmunosupresores utilizados en el tratamiento de la patología. Esta se debe tomar en cuenta, pues podría ser el síntoma inicial de LES. En cuanto al tratamiento de las manifestaciones psiquiátricas, normalmente los síntomas revierten al uso de inmunosupresores, en ocasiones a dosis altas combinados con tratamiento sintomático para cada patología. Sin embargo, es importante saber que las recaídas son comunes. (Mcglasson et al., 2018; Stojanovich, Zandman-goddard, Pavlovich, & Sikanich, 2007)

#### **2.5.5.8 Signos y síntomas hematológicos:**

Las citopenias constituyen una de las manifestaciones más comunes del LES; evidenciándose en más del 80% de lúpicos y pueden constituir la forma de inicio de la patología. Así mismo, las alteraciones hematológicas constituyen un factor pronóstico importante de aumento de la actividad lúpica y una citopenia severa puede considerarse un factor de riesgo para presentar afectación renal y del SNC. En 1971, antes de que se estudiaran los marcadores inmunológicos de LES, se desarrollaron los primeros criterios diagnósticos de LES por parte de la American Rheumatism Association (predecesor del ACR); los cuales incluyeron las alteraciones de las series celulares hematológicas como predictores de la enfermedad. Es importante reconocer si las alteraciones hematológicas se deben a la fisiopatología del LES o si tiene una causa externa como la utilización fármacos inmunosupresores o la coexistencia de neoplasias. A continuación, se nombran las alteraciones hematológicas propias del lupus en orden de prevalencia. (Bashal, 2013; Fayyaz et al., 2015; Reumatología, 2014)

La anemia es la principal alteración hematológica del LES; llegando a afectar a hasta el 50% de lúpicos en cualquier momento de la enfermedad. Dentro de los tipos de

anemia más importantes correlacionados con el LES se encuentran la anemia de los trastornos crónicos, la anemia ferropénica, la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica y la anemia hemolítica autoinmune. La primera, es la más común y se ve en 60-80% de casos de anemia; siendo sus causas la supresión de la eritropoyesis a nivel medular por la inflamación crónica, la creación de autoanticuerpos contra la eritropoyetina, la síntesis aumentada de hepcidina a nivel hepático y la malabsorción duodenal de hierro. Al diagnóstico los pacientes presentan una anemia normocítica, normocrómica y niveles aumentados de ferritina con reticulocitos bajos y depósitos normales de hierro a nivel medular. El segundo tipo tiene que ver con pérdidas gastrointestinales de sangre a causa de uso crónico de corticoides y se diagnostica ante una anemia microcítica hipocrómica con valores de ferritina menores a 20 ug/dl y depósitos de hierro inadecuados. En cuanto a la anemia propia de la falla renal, la misma es normocítica normocrómica con niveles bajos de eritropoyetina. Finalmente, la anemia hemolítica autoinmune, constituye el tipo más importante de anemia relacionada a LES; ya que forma parte de los criterios SLICC y ACR de clasificación de la enfermedad. Esta, se presenta en el 10% de los lúpicos dando una clínica de afectación sistémica con astenia, fiebre, disnea e inclusive dolor abdominal e ictericia en casos extremos. Su fisiopatología está relacionada con anticuerpos antieritrocitos calientes tipo IgG y en los exámenes de laboratorio se observa recuento elevado de reticulocitos, valores bajos de haptoglobina, aumento del valor de bilirrubina indirecta y test de Coombs directo positivo. Sin embargo, 18-65% de pacientes con Coombs directo positivo no presentan hemólisis; por lo que la anemia hemolítica autoinmune puede darse sin este criterio. Cabe resaltar, que los pacientes con anemia autoinmune pueden padecer Síndrome de Evans con trombocitopenia autoinmune y neutropenia

asociado a mal pronóstico y a recaídas. El tratamiento depende de la etiología de la anemia; pero en caso de hemólisis autoinmune se recomienda uso de corticoides que generan mejorías en las primeras tres semanas. (Bashal, 2013; Fayyaz et al., 2015; Galindo et al., 2017; Reumatología, 2014)

La leucopenia, definida como contajes de glóbulos blancos menores a  $4000/\text{mm}^3$  en dos o más ocasiones (según la ACR y los criterios SLICC) afecta a alrededor de la mitad de los pacientes con LES. Su etiología puede estar dada por causas no inmunológicas como fármacos (principalmente metotrexato, azatioprina y ciclofosfamida que suprimen la génesis celular a nivel medular) e infecciones bacterianas y virales como la shigella, tuberculosis o parvovirus B19 y, por otro lado, a causa de una etiología autoinmune en la que se produce destrucción aumentada sobre todo de neutrófilos, a nivel periférico o esplénico, por presencia de anticuerpos citotóxicos y autoanticuerpos como los Anti-Ro y Anti-La. El cuadro clínico clásico es el incremento de infecciones y es importante saber que aquellos pacientes en tratamiento con inmunosupresores pueden no presentar manifestaciones sistémicas del proceso infeccioso, hasta que esta se encuentra avanzada. El tratamiento suele ser expectante. La linfopenia, por su parte, se define como valores menores a  $1000/\text{mm}^3$  linfocitos o a  $1.5 \times 10^9$  linfocitos por litro en una o más determinaciones; afectando a 20-93% de lúpicos. Esta alteración se evidencia en células B y T y se debe a la presencia de anticuerpos antilinfocitos y a la muerte celular acelerada mediada por fas; sobre todo en el caso de linfocitos B. Cabe decir que la linfopenia viene usualmente acompañada de niveles altos de actividad del LES y aunque no tiene un cuadro clínico característico; puede aumentar las infecciones. No existe tratamiento específico y se prefiere la profilaxis para infecciones. (Fayyaz et al., 2015; Reumatología, 2014)

Por otro lado, se encuentra la trombocitopenia definida como valores plaquetarios menores a  $100000/\text{mm}^3$  o  $100 \times 10^9$  plaquetas/L; la cual afecta al 10-25% de pacientes con LES, siendo la trombocitopenia grave (valores menores de 50000 plaquetas/ $\mu\text{l}$  o  $\text{mm}^3$ ) causante de menos del 10% de casos de plaquetopenia. La trombocitopenia puede estar dada por fármacos como el metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, IECA, AINES, estatinas que suprimen a la médula ósea. No obstante, en el caso de la plaquetopenia de tipo autoinmune, se da aumento de la fagocitosis por parte de macrófagos esplénicos estimulada por anticuerpos antiplaquetarios dirigidos contra glucoproteínas de la membrana plaquetaria (GP IIb/IIIa y GP Ib/IX) o contra la trombopoyetina; como en el caso de la purpura trombocitopénica idiopática (PTI) que puede preceder al LES por hasta 10 años. Adicionalmente, anomalías en el cromosoma 11 se han asociado con mayor incidencia de trombocitopenias en poblaciones negras. Clínicamente, existen pacientes que presentan trombocitopenia grave y aguda correlacionada con aumento en la actividad de la enfermedad y con presencia de alteraciones a nivel renal, hematológico y del SNC, hemorragias graves y adecuada respuesta a corticoides y otros pacientes que, por su parte, presentan una forma crónica y moderada de trombocitopenia que no se relaciona a actividad lúpica y que tiene peor pronóstico al no tener adecuada respuesta farmacológica. Es importante saber que hasta el 15% de pacientes con trombocitopenia autoinmune aislada desarrollan LES. Finalmente, otra de las causas de trombocitopenia es la purpura trombótica trombocitopénica (PTT) que constituye una emergencia médica en la que se da destrucción plaquetaria microvascular por una disfunción de la proteína ADAMTS-13 del factor de Von Willebrand y que se relaciona con anemia hemolítica, esquistocitos

y fiebre. El tratamiento de esta complicación se realiza mediante recambio plasmático terapéutico. (Fayyaz et al., 2015; Reumatología, 2014)

La pancitopenia es generalmente ocasionada por fármacos supresores de la médula ósea; no obstante, se debe tener en cuenta la mielofibrosis, la infiltración tumoral y las leucemias. Así mismo, en pacientes con pancitopenia y fiebre se debe evaluar la presencia del Síndrome hemofagocítico en el que hay infiltración de histiocitos hemofagocíticos tanto en médula como en ganglios, bazo e hígado con un cuadro clínico de alza térmica, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, hipertransaminasemia y valores aumentados de triglicéridos y ferritina; acompañados de coagulopatía y alteraciones en el SNC. El mismo responde adecuadamente a inmunosupresión, (Bashal, 2013; Reumatología, 2014)

#### **2.5.5.9 Signos y síntomas oftalmológicos:**

Las manifestaciones oculares de LES son raras y normalmente se acompañan de afectación sistémica por parte de la patología. Así, la retinopatía constituye el signo más prevalente de lupus a nivel ocular y afecta a entre el 3-29% de pacientes; dependiendo de la actividad concomitante de la enfermedad de base. El signo claro de esta afectación lo constituyen los exudados algodonosos ocasionados por trombosis a nivel de la arteria retiniana por actividad del LES o por anticuerpos antifosfolipídicos. Esta vasculitis retiniana usualmente se acompaña de manifestaciones a nivel del SNC. Así mismo, puede existir afectación de córnea y conjuntiva sobre todo en pacientes con Síndrome de Sjögren secundario asociado. Manifestaciones raras son la uveítis anterior y episcleritis. Así mismo es importante saber que el uso de corticoides puede empeorar las cataratas o glaucomas en pacientes que se deban inmunosuprimir.

(Ahmad, Mohamed, & Dry, 2013; Galindo et al., 2017; Gao et al., 2017; Wu, Dai, Dong, & Wang, 2014)

### **2.5.6 Poblaciones especiales con LES:**

Dentro de las poblaciones especiales con LES se encuentran las embarazadas, los niños o pacientes con LES de aparición temprana y aquellos pacientes con LES de aparición tardía.

En primer lugar y en lo que respecta a las embarazadas con LES, se debe saber que la enfermedad puede presentar exacerbaciones durante la gestación en 25-65% de los casos, sobre todo si la paciente presentaba nefritis lúpica o niveles altos de actividad; siendo las manifestaciones sistémicas generalmente moderadas. Así mismo, en embarazadas con positividad para Anticuerpos antifosfolipídicos (especialmente anticardiolipina), enfermedad materna activa, hipertensión, trombocitopenia y daño renal se presentan más efectos adversos del embarazo como la preeclampsia (se encuentra en el 16-30% de embarazos de pacientes lúpicas y su diagnóstico es difícil ya que muchas veces se confunde con nefritis lúpica), el nacimiento prematuro (se da hasta en la mitad de pacientes con LES), la restricción del crecimiento intrauterino y aumento de abortos espontáneos sobre todo en mujeres con anticuerpos antifosfolipídicos. En cuanto al diagnóstico y monitorización de actividad de la enfermedad o reactivación (dada sobre todo en el puerperio o primer trimestre de embarazo), es importante saber que niveles aumentados de VSG, anemia moderada, trombocitopenia leve, cierto nivel de proteinuria e hipocomplementemia pueden presentarse en embarazos normales y pierden la sensibilidad conforme va progresando la gestación. Además, se debe tener en consideración la presencia de Anticuerpos

antifosfolipídicos para profilaxis con heparina durante toda la gestación y hasta seis semanas posparto en lúpicas con antecedentes de episodios trombóticos o para la utilización de aspirina a dosis bajas o aspirina con heparina en embarazadas asintomáticas o con antecedentes de abortos recurrentes; respectivamente. Otra consideración especial es la presencia de anticuerpos Anti-Ro y Anti-La ya que predisponen al LES neonatal que generalmente se resuelve a los 6-8 meses de vida sin dejar secuelas. No obstante, hasta el 2% de RN de madres lúpicas con positividad de estos anticuerpos pueden presentar anomalías cardíacas irreversibles; siendo la forma más grave el bloqueo cardíaco completo que causa una mortalidad del 20% y necesidad de inserción de marcapasos en hasta el 70% de sobrevivientes. En cuanto al manejo, se deben utilizar corticoesteroides e inmunosupresores como la Azatioprina que no son teratogénicos. Finalmente, es importante realizar monitorizaciones del bienestar materno fetal y de los marcadores de actividad de LES cada cuatro a seis semanas; dependiendo del riesgo de complicaciones que presente cada embarazada. (Ecuador, 2013a; Lateef & Petri, 2017)

En segundo lugar, se encuentra el LES pediátrico que considera a todos los individuos diagnosticados con la patología antes de los 16 años (LES de inicio temprano). Las principales manifestaciones clínicas que se evidencian en el 55-70% de pacientes son las hematológicas, musculoesqueléticas y cutáneas. No obstante, la nefritis lúpica (Clase III-IV sobre todo) se presenta en el 37-55% de los casos y hasta el 90% de los casos diagnosticados se dan en los primeros dos años de enfermedad. Además, cabe resaltar que la sintomatología inicial suele ser severa y hasta el 40% de los pacientes con LES pediátrico presentan afectación sistémica de la enfermedad y mal pronóstico a largo plazo. En cuanto al diagnóstico, la población pediátrica presenta positividad de

Anticuerpos Anti-DNAs en 61-93% de casos y su asociación con la nefritis lúpica es aún mayor que en los adultos. Adicionalmente, la hipocomplementemia afecta al 70% de diagnóstico y los Anticuerpos antifosfolipídicos se presentan en hasta el 50% de los casos. Cabe resaltar que el diagnóstico temprano de LES conlleva un riesgo hasta 3.1 veces mayor de mortalidad (principalmente por daño renal e infecciones) y que esta población usualmente presenta remisiones de enfermedad por menor tiempo que los adultos. El tratamiento, por último, suele basarse en uso de corticoides; pero es importante considerar la toxicidad farmacológica antes de prescribir un fármaco. (Lo, 2016)

En última instancia y en lo que se refiere al LES de inicio tardío o aquel diagnosticado luego de los 50 años, se puede afirmar que la artritis, serositis, fenómeno de Raynaud y manifestaciones pulmonares y neuropsiquiátricas son las formas más comunes de presentación. No obstante, muchos pacientes presentan sintomatología inespecífica que retrasa el diagnóstico. De igual forma, complicaciones como la nefritis lúpica son poco frecuentes en esta población. Así mismo, en lo que se refiere al diagnóstico serológico, los ANA son los anticuerpos más prevalentes con rangos de 67-100%; pero los Anti-DNAs y la hipocomplementemia son hallazgos raros en pacientes con LES de inicio tardío. Adicionalmente, la prevalencia de Anti-La y Anti-Ro y la superposición con Síndrome de Sjögren son un hallazgo aún más común que en el resto de los individuos con LES. También en el LES de inicio tardío el Factor Reumatoideo suele ser positivo; por lo que ante la presencia de artralgiás que puedan sugerir Artritis Reumatoidea, se requiere el seguimiento de los pacientes hasta descartar esta enfermedad. En lo que se refiere a la mortalidad por LES de inicio tardío, esta se debe sobre todo a infecciones. Finalmente, el tratamiento consiste en cambios

de estilo de vida, analgésicos (sobre todo no AINES y opioides en caso de dolor que no cede) e hidroxicloraquina (es especialmente útil en la artritis y no requiere monitorización tan estricta; siendo bien tolerado por los adultos mayores). Cabe decir que se prefiere reservar los corticoides para casos de afectación sistémica grave; pues sus efectos adversos son más comunes en esta población etaria.(Achour et al., 2012; Lazaro, 2007)

### **2.5.7 Diagnóstico:**

El LES es una enfermedad multisistémica que puede tener distintas formas de presentación; por lo que el diagnóstico debe realizarse en base a manifestaciones clínicas y a exámenes complementarios de laboratorio e imagen que ayuden a excluir otras causas del cuadro clínico del paciente. Las manifestaciones clínicas incluyen todos aquellos síntomas subjetivos referidos por el paciente y de igual forma aquellos signos encontrados al examen físico completo por parte del médico que generan sospecha de encontrarse ante un caso de Lupus. En cuanto a los hallazgos en los exámenes de laboratorio, por su lado, se debe iniciar con un hemograma en donde el primer indicio de patología puede ser la leucopenia o inclusive una anemia o plaquetopenia. Adicionalmente es importante la evaluación de reactantes de fase aguda; ya que en el LES la VSG (velocidad de sedimentación globular) se halla elevada y la PCR (proteína C reactiva) suele encontrarse dentro de rangos normales. Así mismo, los valores de TTP activado y de los niveles de C3 o C4 pueden encontrarse alterados (TTPa prolongado e hipocomplementemia) en caso de presencia de anticuerpos antifosfolipídicos o de LES clínicamente activo, respectivamente. Cabe resaltar que es de utilidad realizar pruebas de función renal; sobre todo determinación

de Creatinina en suero y el índice proteína/creatinina en orina para descartar necesidad de biopsia renal para diagnóstico de esta enfermedad autoinmune y compromiso concomitante del riñón. (Kaul et al., 2016; Smith & Gordon, 2010; D. J. Wallace, 2018)

La determinación serológica de autoanticuerpos es otro examen de laboratorio trascendental en el diagnóstico de LES; ya que los mismos constituyen una señal de autorreactividad contra proteínas nucleares o de los ácidos nucleicos. Para empezar, los más comunes de todos los anticuerpos presentes en esta enfermedad son los anticuerpos antinucleares (ANA) los cuales son altamente sensibles y poco específicos y se presentan en el 95% de pacientes con LES; razón por la cual la negatividad de estos mediante inmunofluorescencia indirecta permite excluir casi por completo la patología, pero su presencia no corrobora completamente que se trate de un caso de lupus. Generalmente, los pacientes con LES presentan títulos significativos de los ANA al diagnóstico (más o igual a 1:160); siendo los valores más altos los que presentan menor porcentaje de falsos positivos con LES. Cabe decir, que no se recomienda utilizar al patrón de reactividad de los ANA como indicadores de LES; ya que la determinación de este es operador dependiente y se ha evidenciado que lleva muchas veces a mayor número de falsos positivos. Adicionalmente, la hepatitis autoinmune, la tiroiditis autoinmune, el Síndrome de Sjögren primario, la esclerosis sistémica Y la Artritis reumatoidea pueden generar positividad de ANA a títulos bajos. Así mismo, ciertos fármacos como la isoniacida, hidralazina, diltiazem, metildopa, entre otros generan LES inducido por fármacos que posee sintomatología leve y en donde los ANA son positivos; pero se revierten al discontinuar el uso del medicamento. Por todo lo dicho anteriormente; una vez obtenida positividad para

ANA, se debe determinar los valores de Anti-DNAs (Anticuerpos anti DNA de doble cadena) y Anti-Sm (Anticuerpos contra el antígeno Smith), principalmente y adicionalmente de los anticuerpos Anti-Ro SSA, Anti-La SSB, anti-RNP, antifosfolipídicos y anti proteína p ribosómica. (Kuhn et al., 2015; Reumatología, 2014; Smith & Gordon, 2010)

En lo que respecta a los Anti-DNAs, los mismos se presentan en alrededor del 50-70% de pacientes con LES y son altamente específicos para esta patología (75-100%, con una sensibilidad del 66-95%; dependiendo de la técnica de detección que debe ser preferentemente ELISA). Adicionalmente, los anticuerpos anti-DNA de doble cadena se correlacionan con la actividad lúpica y en pacientes con aumentos progresivos de estos sumados a descenso del complemento, se debe considerar intensificar el tratamiento. Finalmente, la presencia de Anti-DNAs es un predictor de desarrollo de nefritis lúpica a futuro; ya que es inusual que se dé daño renal en pacientes que nunca han positivizado para este marcador. El Anticuerpo Anti-Sm, por su parte, se trata de un anticuerpo contra siete proteínas que recubren las ribonucleoproteínas pequeñas U1, U2, U4 y U5 que presenta alta especificidad pero es poco sensible dado que se presenta solo en el 15-30% de pacientes con LES. Los Anticuerpos Anti-RNP, por otro lado, son anticuerpos que reaccionan contra proteínas del U1 RNA. Estos, se presentan en el 25% de pacientes con LES y cuando aparecen en forma aislada se relacionan más con Enfermedad Mixta del tejido conectivo. Además, se relaciona con esclerosis sistémica y en lúpicos que presenten positividad del anticuerpo; no se correlaciona con aumentos de actividad de la enfermedad de base. Los anticuerpos Anti-Ro SSA y Anti-La SSB también se dirigen contra ribo nucleoproteínas y se presentan en entre el 25-30% de lúpicos; asociándose mayoritariamente a LES cutáneo y a bloqueo cardíaco en

Lupus neonatal. Es importante saber que aquellos pacientes con Anti-Ro SSA y Anti-La SSB juntos tienen menos riesgo de padecer nefropatías y que siempre que se presenten estos anticuerpos se debe estudiar Síndrome de Sjögren. Los anticuerpos contra la proteína p ribosómica, por su lado, reaccionan con tres fosfoproteínas ribosomales (P0,P1, P2) y afecta al 6-12% de pacientes con LES; siendo indicativo de afectación a principalmente a nivel del SNC (aunque algunos estudios no han evidenciado relación clara con daño a algún órgano o sistema específico). Adicionalmente, en lo que se refiere a los Anticuerpos antifosfolipídicos, 10-30% de pacientes lúpicos pueden presentar positividad de anticardiolipina (baja sensibilidad) relacionada con mayores eventos trombóticos y abortos en individuos con la enfermedad. Finalmente, se debe tener en consideración que el Factor Reumatoideo puede positivizarse en 40% de lúpicos y que hasta el 95% de los casos de LES inducido por fármacos presentan Anticuerpos Anti-histonas que ayudan a diferenciar del LES (E. Henderson & M. de Fer, 2012; Gladman, 2018; Kuhn et al., 2015; Molina, 1989; Pérez Gómez et al., 2013; Smith & Gordon, 2010)

El diagnóstico imagenológico no se lleva a cabo rutinariamente en pacientes con LES y depende de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. Así, por ejemplo, se puede realizar RMN en el caso de alteraciones neurológicas, TC o RX en el caso de afecciones pulmonares, Ultrasonido en el caso de daño renal o TC o angiografía abdominal si se sospecha de una complicación a este nivel. Así mismo, se debe realizar exámenes complementarios en caso de serositis para descartar otras etiologías de los derrames pleurales o pericárdicos y biopsias cutáneas y medulares en el caso de LES cutáneo y pancitopenias en el paciente inmunodeprimido. (E. Henderson & M. de Fer, 2012)

Luego de recolectada toda la información de los exámenes iniciales de laboratorio e imagen y la clínica del paciente con LES se debe tener en cuenta los sistemas de clasificación de LES; los cuales se analizarán a continuación.

#### **2.5.8 Sistemas de clasificación de LES:**

La diferencia entre sistemas de clasificación y diagnósticos se halla en que estos últimos tienen una sensibilidad y especificidad del 100%; haciendo que no haya lugar para falsos positivos o falsos negativos a la hora de emplear una prueba. No obstante, en enfermedades como los trastornos autoinmunes, en donde no existe un gold standard o un único marcador que evidencia la presencia o no de una patología específica, es imposible crear sistemas diagnósticos y se habla más bien de sistemas de clasificación que buscan la sensibilidad y especificidad más alta posible y que requieren del conocimiento y experiencia médica para no excluir a pacientes que si posean la enfermedad de recibir un tratamiento oportuno. (Larosa, Iaccarino, Gatto, Punzi, & Doria, 2016)

De esta forma y desde 1971, se han planteado los criterios de clasificación de LES del ACR (American College of Rheumatology); los cuales han sufrido varias modificaciones. Así, la primera revisión de los once criterios planteados por el ACR en el año antes mencionado se realizó en 1982 agregándose datos de manifestaciones sistémicas de esta enfermedad autoinmune y reduciéndose los rangos de proteinuria considerados para hablar de nefritis lúpica; lo cual llevó a que se aumentara la sensibilidad y especificidad de la escala hasta un 96%. No obstante, en 1997 y luego de que se encontraran fuertes asociaciones entre LES y la presencia de Anticuerpos antifosfolipídicos se decidió realizar una última actualización de los criterios antes mencionados; la misma que posee valores similares de especificidad y sensibilidad que

aquellos de 1982. A continuación, se mencionan los parámetros de este sistema de clasificación con su respectiva interpretación: (Yu, Gershwin, & Chang, 2014)

**Tabla 2:** Criterios diagnósticos para Lupus Eritematoso Sistémico ACR 1997

<b>Criterio</b>	<b>Descripción</b>
<b>1. Eritema Malar</b>	Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
<b>2. Rash Discoide</b>	Zonas eritematosas elevadas con escamas queratóticas adherentes y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica
<b>3. Fotosensibilidad</b>	Erupción cutánea desproporcionada tras exposición a la luz solar, por historia u observada por el médico
<b>4. Úlceras bucales</b>	Úlceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras, observadas por el médico
<b>5. Artritis</b>	No erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas; caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
<b>6. Serositis</b>	Pleuritis: historia clínica convincente, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pleural
	Pericarditis: documentada por ECG, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pericárdico
<b>7. Nefropatía</b>	Proteinuria persistente superior a 0,5 g/día o > 3+ si no se ha cuantificado,
	Cilindruria: de hematíes o hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixtos
<b>8. Alteración neurológica</b>	Convulsiones o psicosis, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de fármacos que las puedan producir
<b>9. Alteraciones hematológicas</b>	Anemia hemolítica con reticulocitosis
	Leucopenia < de 4.000/mm <sup>3</sup> en ≥ 2 ocasiones o Linfopenia < de 1.500/mm <sup>3</sup> en ≥ 2 ocasiones o
	Trombopenia < de 100.000/mm <sup>3</sup> no secundaria a fármacos.
<b>10. Alteración Inmunológica</b>	Anti-DNAs positivo
	Anti-Sm positivo
	Anticuerpos antifosfolípidos positivos basado en 1) Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM (+) a títulos medios o altos 2) Anticoagulante lúpico (+)
	Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de Treponema pallidum o prueba FTA-Abs.
<b>11. Anticuerpos antinucleares positivos</b>	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente en ausencia de fármacos capaces de producir lupus inducido por los mismos

**Fuente:** (García & Molina, 2013)

**Elaboración:** Los autores

Para la clasificación de los pacientes con probable LES de acuerdo a los criterios ACR, se deben cumplir al menos cuatro de los once criterios en cualquier momento del seguimiento del paciente estudiado por lupus.

En 2012, se publicó el sistema de clasificación SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), proveniente de los estudios de un grupo internacional especializado en la investigación de pacientes con LES. Los mismos, fueron creados para solventar algunas preocupaciones que se habían dado con respecto a la fiabilidad de la clasificación de la ACR desde sus primeras modificaciones en 1982. De esta manera, los criterios SLICC mejoraron a aquellos de 1997 en varios aspectos importantes entre los cuales destacan: la necesidad de biopsia cutánea para poder diagnosticar LES a este nivel, la inclusión de la alopecia no cicatricial como un criterio de clasificación de LES, la reclasificación de la Artritis del LES como erosiva, la nueva definición de fotosensibilidad que requiere una historia detallada de erupción polimorfa a la luz, la separación de cada uno de los marcadores serológicos como criterios distintos y la sumatoria de la hipocomplementemia, la presencia del test de coombs directo positivo y los anticuerpos Anti-B2-glicoproteína (anticuerpos antifosfolipídicos tipo IgA relacionado con ECV, tipo IgG relacionado con trombosis o IgM sin asociaciones) como parte de los criterios inmunológicos. A continuación, se resumen los criterios SLICC en la siguiente tabla: (Yu et al., 2014)

**Tabla 3:** Criterios SLICC 2012 para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico

<b>CRITERIOS CLÍNICOS</b>	
<b>1. Lupus cutáneo agudo</b>	Rash malar lúpico, Lupus bulloso, variante lúpica de la necrólisis epidérmica tóxica, rash lúpico maculopapular y rash lúpico fotosensible Lupus cutáneo subagudo (forma psoriasiforme no indurada y/o lesiones anulares que se resuelven con despigmentación, pero sin cicatriz). Todo en ausencia de dermatomiositis
<b>2. Lupus cutáneo crónico</b>	Rash discoide clásico (localizado o generalizado que abarca zonas debajo del cuello), Lupus hipertrófico o verrucoso, Paniculitis lúpica, lupus mucoso, lupus eritematoso tumidus, sabañones lúpicos o un overlap entre discoide y lichen plano.
<b>3. Úlceras orales/nasales</b>	Ubicadas en paladar, boca, lengua o nariz en ausencia de otras causas como vasculitis, herpes, artritis reactiva, enfermedad inflamatoria intestinal u otras.
<b>4. Alopecia no cicatricial</b>	Adelgazamiento difuso o fragilidad capilar con pelos rotos visibles en ausencia de otras causas como ferropenia, consumo de drogas, alopecia areata o androgénica.
<b>5. Sinovitis</b>	Inflamación de 2 o más articulaciones y/o artralgiás de 2 o más articulaciones con más de 30 minutos de rigidez matutina.
<b>6. Serositis</b>	Dolor pleurítico típico más de un día, evidencia de líquido pleural o roce pleural. Dolor pericárdico típico de más de un día, detección de líquido a este nivel, roce pericárdico o pericarditis en EKG.
<b>7. Nefropatía lúpica</b>	Índice Albumina/Creatinina en orina u orina de 24 horas equivalente a más de 500 mg en 24 horas o cilindros hemáticos en orina.
<b>8. Neurolupus</b>	Convulsiones, Psicosis, Mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía craneal o periférica o estado confusional agudo en ausencia de otras causas como intoxicación, vasculitis, diabetes mellitus, infecciones, uremia, entre otras.
<b>9. Anemia hemolítica</b>	
<b>10. Leucopenia menor a 4000/mm<sup>3</sup> y Linfopenia menor a 1000/mm<sup>3</sup></b>	Debe darse en ausencia de otras causas como corticoterapia, infecciones, drogas, hipertensión portal o Síndrome de Felty.
<b>11. Trombocitopenia menor a 100000/mm<sup>3</sup></b>	En ausencia de otras causas como PTT, drogas, hipertensión portal.
<b>CRITERIOS INMUNOLÓGICOS</b>	
<b>1. ANA positivo</b>	Según el límite de referencia del laboratorio local.
<b>2. Anti-DNAs positivo</b>	Según el límite de referencia del laboratorio local o más de 2 veces el rango de referencia si se determina por ELISA.
<b>3. Anti-Sm positivo</b>	
<b>4. Anticuerpos Antifosfolípido positivos</b>	-Anticoagulante lúpico positivo -Pruebas para sífilis falso positivo -Niveles medios o altos de Anticuerpos anticardiolipina (IgA, IgG e IgM) -Anti-B2-Glicoproteína positiva (IgA, IgG e IgM)
<b>5. Hipocomplementemia</b>	C3, C4 o CH50 bajo.
<b>6. Coombs directo positivo</b>	En ausencia de anemia hemolítica.

**Fuente:** (Petri et al., 2013)

**Elaboración:** Los autores

Para la correcta clasificación empleando estos criterios se requiere cumplir mínimo cuatro criterios, de los cuales al menos uno debe ser inmunológico y uno clínico. Así

mismo, se puede prescindir del resto de criterios si el paciente presenta nefritis lúpica demostrada con biopsia más ANA o Anti-DNAs positivos.(Castrejon, Nika, Sequeira, & Jolly, 2017)

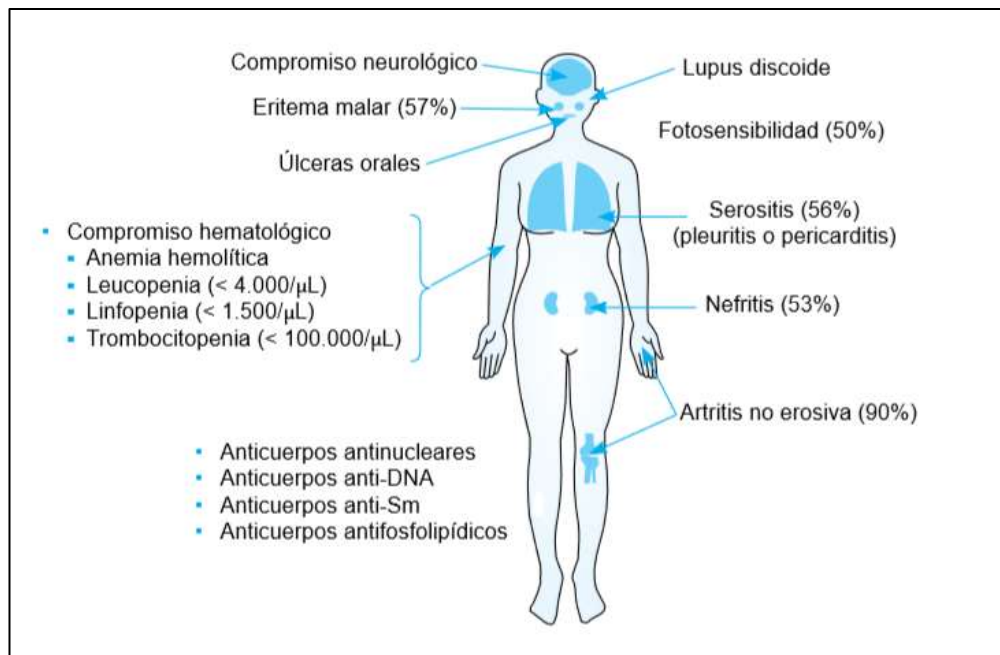
Aunque ambos sistemas de clasificación son ampliamente empleados; se han realizado varios estudios comparativos de los criterios ACR vs SLICC para clasificación de pacientes con LES; sobre todo debido a que las modificaciones de 1997 de los primeros nunca fueron validadas. Así, el estudio de 2012 publicado en 2013 y titulado: *“Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus”* fue el primero en proponer nuevos criterios clasificatorios de LES ante las preocupaciones de médicos a nivel mundial de que los criterios de la ACR dejaban de lado importantes manifestaciones cutáneas de Lupus, no empleaban adecuadas técnicas de medición de proteinuria probablemente asociada a nefritis lúpica, no incluían ciertas manifestaciones neurológicas de LES prevalentes y así mismo no requerían el cumplimiento obligatorio de algún criterio autoinmune para clasificar al individuo como enfermo. Este estudio tuvo una duración de 9 años, desde el 2003; año en el que se realizó la primera reunión y estudió a aproximadamente 1400 pacientes para lograr la validación de los criterios SLICC, que finalmente demostraron llevar a un menor número de malas clasificaciones de pacientes con LES y tener una mayor sensibilidad (94% vs 86%  $p < 0.0001$ ) y menor especificidad (84% vs 96%  $p < 0.0001$ ) que aquellos de la ACR. Por otro lado, la cohorte GLADEL, llevada a cabo en pacientes latinoamericanos y publicada en 2015; concluyó que los criterios SLICC son más sensibles al clasificar a mestizos lúpicos. Finalmente, dos metaanálisis llevados a cabo en 2014 y 2017, publicados en 2015 y 2018, llegaron a la conclusión importante de que tanto el SLICC

como el ACR presentan una especificidad similar (95.5% vs 98%) en el caso de los pacientes con LES diagnosticado a edades promedios; pero el sistema de clasificación de 2012 logra mayor sensibilidad en el LES de inicio temprano (99% vs 84.3%), aunque con menor especificidad (82% vs 94%) y un diagnóstico de enfermedad más temprana que cuando solo se emplea el ACR 97; dada la inclusión de hipocomplementemia, Coombs positivo y otros parámetros que podrían estar alterados en fases tempranas de la patología. Todo esto lleva a concluir que, en manos de médicos con experiencia clínica, cualquiera de los dos sistemas puede ser empleado de manera correcta. (Hartman, van Royen-Kerkhof, Jacobs, Welsing, & Fritsch-stork, 2018; Petri et al., 2013; G J Pons-estel et al., 2015; Terroso, Romão, & Rúa-figueroa, 2015)

Es importante saber que el seguimiento general de los pacientes con LES se debe llevar a cabo cada 3-6 meses; dependiendo del curso de la enfermedad y que la evaluación de la nefritis lúpica debe ser realizada mensualmente durante los 2-4 primeros meses de diagnóstico. De esta forma, se debe evaluar el daño a órganos diana, la actividad de la enfermedad y los índices de daño de LES al menos una vez al año y se debe realizar VSG, PCR, Biometría Hemática, perfil hepático y renal, Anti-DNAs y valores de C3 y C4 para el seguimiento cada 3-6 meses. (Kuhn et al., 2015)

Para concluir la explicación de la sintomatología principal y las herramientas tanto clínicas, como de laboratorio e imagen empleadas en el diagnóstico de pacientes con LES; se expone el siguiente diagrama en el que se detalla la clínica y los marcadores serológicos que el médico debe tener en cuenta para sospechar esta patología autoinmune y poder llevar a cabo un diagnóstico oportuno:

**Figura 6:** Lesiones características de LES



**Fuente:** (Rojas, Anaya, Aristizábal, et al., 2015)

### 2.5.9 Tratamiento:

El manejo del LES debe tener tres objetivos fundamentales: controlar el cuadro clínico del paciente para mejorar la calidad de vida, evitar daños sistémicos originados de actividad crónica de la enfermedad y disminuir la morbimortalidad a largo plazo. Además, se debe tener en cuenta la toxicidad farmacológica. Igualmente, para lograr un tratamiento adecuado, se debe evaluar el nivel de actividad y el daño de la enfermedad. Así y en lo que respecta al nivel de actividad de la patología, se emplean varios índices para evaluarla; de los cuales los que han sido más validados y tienen una mayor sensibilidad para distinguir entre los pacientes en estado quiescente, con daño crónico y con brotes de la patología, son el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure que fue escrito en 1992 y cuya versión clásica consta de veinticuatro ítems, con manifestaciones en nueve órganos o sistemas

y un puntaje de máximo ciento cinco; habiéndose realizado la modificación SLEDAI-2K que tiene mayor sensibilidad por incluir proteinuria y alopecia crónica) y el BILAG (British Isles Lupus Assessment Group que fue creado en 1988 como un índice para medir la actividad del LES evaluando por separado los ocho sistemas que al ser afectados requieren tratamiento inmediato. Actualmente posee una sensibilidad del 87% y especificidad del 99%). Los índices de daño del LES, por otro lado, son más útiles para evaluar el pronóstico de los pacientes; empleándose el SLICC/ACR-DI que calcula el daño acumulado desde el inicio de la patología. Una vez evaluados los parámetros nombrados previamente se procede a elegir el tratamiento óptimo; teniendo en cuenta que al ser el LES una patología heterogénea, existe una amplia variedad de medidas preventivas y fármacos indicados dependiendo de las características de cada paciente; los mismos que serán abordados a continuación: (Castrejón, Rúa-Figueroa, Rosario, & Carmona, 2014; Kaul et al., 2016; D. Wallace, 2019)

#### **2.5.9.1 Prevención y medidas no farmacológicas:**

Dado que la exposición a rayos UV podría inducir o exacerbar las manifestaciones sistémicas del LES; se recomienda que los pacientes eviten el contacto directo con los rayos del sol u otras fuentes de rayos UVA o UVB utilizando protectores solares con FPS mayor a 50 y que adicionalmente se elimine el consumo de fármacos que inducen fotosensibilidad. La dieta, por otro lado, debe ser variada e incluir suplementos de vitamina D en casos en los que los niveles séricos del paciente sean bajos y restricciones de sodio en el caso de los lúpicos con daño renal o HTA. Además, se debe recomendar ejercicio gradual y constante en los pacientes para evitar sarcopenia y aumento de desmineralización ósea. En cuanto al hábito tabáquico; se ha demostrado

que esta sustancia se relaciona con periodos de exacerbación de la patología, mayor riesgo de aterosclerosis y daño cardiovascular del LES y con menor eficacia en el tratamiento con antimaláricos, por lo que se debe aconsejar el cese de su consumo. Así mismo, todos los lúpicos deben recibir inmunizaciones previo a la instauración de un tratamiento inmunosupresor (las vacunas de Influenza, neumococo, HPV han sido probadas como seguras y aquellas de organismos vivos atenuados como la varicela, rubeola, entre otras podrían llevar a complicaciones en pacientes inmunodeprimidos). Finalmente, se debe evitar los antibióticos con sulfonamida; pues se han asociado con exacerbaciones y hasta el 30% de individuos con LES son alérgicos y además, en mujeres en edad fértil se debe recomendar el uso de Anticonceptivos sin estrógenos en el caso de enfermedad con alta actividad. (Davis & Mattenson, 2019)

#### **2.5.9.2 Tratamiento farmacológico:**

Para la elección de los fármacos idóneos para cada caso de LES; se debe saber que existen varios grupos de medicamentos con distinto mecanismo de acción y efectos adversos que pueden emplearse.

En primer lugar, se encuentran los AINES. Estos promueven la muerte de los LT autorreactivos, se emplean principalmente en el caso de manifestaciones musculoesqueléticas, fiebre y serositis y poseen efectos adversos a nivel de la mucosa gástrica, función renal (se disminuye el flujo renal), sistema cardiovascular (aumento de presión arterial e inclusive exacerbación de insuficiencia cardíaca) y sistema hematológico (aspirina se ha visto asociada con casos de trombocitopenia). Su dosis recomendada depende del tipo de AINE a utilizar; siendo un ejemplo el Ácido Acetilsalicílico el cual tiene una dosis máxima de 500 mg/4-6 horas. (Ecuador, 2013a)

En segundo lugar, se encuentran los fármacos antimaláricos (Hidroxicloroquina o Cloroquina principalmente); los cuales actúan inhibiendo la activación intracelular de los receptores tipo Toll, tienen un efecto positivo en los casos de artritis y LES cutáneo y se han relacionado con efectos protectores contra exacerbaciones y daños a largo plazo de la patología. Adicionalmente, este grupo tiene efectos beneficiosos sobre los lípidos y los niveles de glucosa y también en la prevención de neoplasias asociadas a LES. Así mismo, los antimaláricos pueden utilizarse durante el embarazo y la lactancia con seguridad. Cabe decir que los efectos de estos fármacos se evidencian luego de 3-6 meses de terapia; aunque la resolución de lesiones cutáneas puede darse tras 4-6 semanas. La dosis máxima de Hidroxicloroquina es de 200-400 mg día o menor o igual a 6.0-6.5 mg/kg día. Su principal efecto adverso, además de las náuseas y el vómito, se encuentra a nivel de retina; por lo que se recomienda seguimiento con oftalmólogo cada 6-60 meses. Adicionalmente en pacientes con déficit de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa puede provocar hemólisis. (Kuhn et al., 2015)

En tercera instancia, se hallan los glucocorticoides. Estos fármacos poseen una actividad antiinflamatoria e inmunosupresora de utilidad sobre todo en brotes agudos de la patología o en casos de afectación sistémica grave. No obstante, el uso crónico de corticoides con la consecuente atrofia cortico adrenal, se ha relacionado con osteoporosis, síndrome de Cushing, diabetes, incremento del riesgo de infecciones, incremento de peso, glaucoma, cataratas, irregularidades menstruales y enlentecimiento del crecimiento en la población pediátrica; por lo que debe retirarse a la vez que se instaura otro tipo de terapia inmunosupresora lo más pronto posible. La dosis de prednisona o prednisolona oral que se recomienda es de máximo 0.5 mg/kg/día por cuatro semanas y en casos de LES más severo se puede emplear

metilprednisolona IV a dosis de hasta 1 mg/kg/día (500-750 son usualmente dosis suficiente) por tres días. Cabe resaltar que los corticoides tópicos son de utilidad en lesiones cutáneas. (Ecuador, 2013a; Gomez, Paladio, Sunyer, & Catalan, 2012)

Otro grupo, los constituyen los inmunosupresores. Estos fármacos se reservan especialmente para los casos, con o sin manifestaciones sistémicas, en los que no se logre el descenso de glucocorticoides a dosis mínimas de 5-7.5 mg/día hasta que inicie el efecto de las drogas antimaláricas. Los fármacos más relevantes de este grupo son la azatioprina (suprime la síntesis del ADN, se emplea en casos de anemia y trombocitopenia y cuando el micofenolato o la ciclofosfamida no pueden usarse. Posee efectos adversos gastrointestinales y medulares a largo plazo y su dosis recomendada es 1,5-2 mg/kg/día), el micofenolato mofetilo (inhibe la síntesis del ADN, se recomienda como tratamiento de inducción o mantenimiento combinado con glucocorticoides con menos efectos adversos que la ciclofosfamida. Su dosis de inducción es de 1 g/día en dos tomas hasta llegar a los 3 g/día en 2-3 tomas por seis meses y su dosis de mantenimiento 2 g/día dividida en 2 tomas), el metotrexato (análogo del ácido fólico inhibe al ADN y ARN. Se emplea en LES cutáneo o artritis sin compromiso sistémico a dosis de 7,5-25 mg/semana por vía oral o intramuscular asociado a ácido fólico a razón de 5 mg/semana) y la ciclofosfamida (agente alquilante reservado para casos de afectación sistémica grave como la nefritis lúpica, el neurolupus o la hemorragia alveolar pulmonar. Su dosis Oral es 1,5-3 mg/kg/día y si se emplea la forma intravenosa la dosis es de aproximadamente 750 mg/m<sup>2</sup>/mes en infusión durante un periodo de 6 meses. Sus efectos adversos son cistitis hemorrágica, mielosupresión, aumento del riesgo de neoplasias y de infecciones oportunistas, e infertilidad). (Gomez et al., 2012; Kuhn et al., 2015)

Finalmente, se halla la terapia biológica o los llamados DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) biológicos que se dirigen contra las células B y evitan así el desencadenamiento de la fisiopatología del LES. Estos fármacos se reservan para casos refractarios al tratamiento o cuando el resto de medicamentos están contraindicados. El principal exponente del grupo de DMARDS biológicos es el anticuerpo monoclonal Rituximab que se une al CD20 destruyendo así a los Linfocitos B. Este fármaco, está autorizado para su uso en Linfoma no Hodgkin, AR, ANCA vasculitis; entre otras y en el LES se ha visto su eficacia para reducir los efectos sistémicos en combinación con la terapia tradicional y para frenar el daño renal en nefritis refractaria. Otro de los fármacos importantes es el Belimumab, anticuerpo monoclonal humano que se une a la proteína estimuladora de Linfocitos B, el cual fue aprobado en el 2011 para uso en LES con alto grado de actividad o refractario como terapia coadyuvante a dosis de 10 mg por kg. (Gomez et al., 2012; Sciascia, Radin, Roccatello, Sanna, & Bertolaccini, 2018)

Como conclusión, se sabe que actualmente, el gold estándar de tratamiento lo constituye la Hidroxicloroquina con o sin corticoides; dependiendo de las características de cada paciente. No obstante, en el caso de Nefritis lúpica, se recomienda el uso de Hidroxicloroquina+corticoides+inmunosupresor; ya que se ha evidenciado en guías de práctica clínica actuales una mejor evolución clínica y menor progreso de la patología en los lúpicos recibiendo el tratamiento combinado. Para el mantenimiento del daño renal por LES, sin embargo, se usa azatioprina o micofenolato. En los casos de hemorragia alveolar o LES neurológico, por su parte, el uso de ciclosporina o Rituximab, con el tratamiento convencional es de utilidad. Por último y en lo que se refiere a las alteraciones hematológicas se puede emplear

corticoides a dosis altas solos o, en el caso de trombocitopenias, el Rituximab. (B. A. Pons-estel et al., 2018)

#### **2.5.10 Pronóstico:**

El curso de la enfermedad en pacientes lúpicos es muy variado y aunque la supervivencia ha aumentado de manera notable en los últimos 50 años (95% a 5 años y 85-93% a 10 años), el LES sigue estando entre las veinte primeras causas de muerte según el CDC y los pacientes con lupus poseen dos a cinco veces mayor riesgo de fallecer que la población sana. Los factores de mal pronóstico y mayor mortalidad asociada con LES incluyen el género masculino, la enfermedad renal, la presencia de SAAF, HTA, extremos etarios al diagnóstico, raza negra, actividad aumentada de la enfermedad y estado socioeconómico bajo. Además, cualquier debut de lupus con afectación de órgano diana como el sistema cardiovascular o neurológico; constituye un factor predictor de una progresión más agresiva de la enfermedad en comparación con aquellos enfermos que solo presentan manifestaciones cutáneas o musculoesqueléticas. Las causas de muerte de LES, por su parte, en los primeros años de diagnóstico son generalmente las infecciones en el marco de un paciente inmunodeprimido; mientras que conforme pasan los años el fallecimiento se encuentra dado más bien por complicaciones propias de la patología como el fallo renal. Adicionalmente, el riesgo de cáncer; en especial de Linfoma No Hodgkin y cáncer de pulmón es mayor en pacientes lúpicos, causando la muerte a largo plazo. También se ha visto aumento del cáncer de hígado y de tiroides. Finalmente, y en lo que se refiere a la morbilidad; esta se encuentra aumentada en los pacientes lúpicos y se debe sobre todo al tratamiento con fármacos como los glucocorticoides que inducen una serie de

efectos adversos que ya se han mencionado anteriormente y que afectan negativamente la calidad de vida del paciente lúpico. (Pérez Gómez et al., 2013; D. Wallace, 2019)

## **2.6 Síndromes De Superposición (OVERLAPs):**

Alrededor de 25% de pacientes con enfermedades autoinmunes, no satisfacen criterios diagnósticos de una sola de las entidades que ya se han mencionado en este trabajo; lo cual ocasiona que permanezcan hasta 5-10 años sin diagnóstico ni tratamiento. En el pasado se clasificaba a todos estos como portadores de enfermedades del tejido conectivo no especificadas. No obstante, en la actualidad ha surgido el término de Síndrome de Overlap o de Superposición para definir a aquellos pacientes en los que se satisfacen criterios diagnósticos de al menos dos enfermedades del tejido conectivo (LES, AR, Síndrome de Sjögren, miopatías inflamatorias, esclerosis sistémica o inclusive SAAF). Estas dos o más patologías pueden ser diagnosticadas simultáneamente o desarrollarse posteriormente en el transcurso de la enfermedad principal. Así mismo y aunque antiguamente se pensaba que las combinaciones posibles dentro del Síndrome de Overlap constituían enfermedades separadas; actualmente se han encontrado anticuerpos y marcadores serológicos propios de las distintas combinaciones de enfermedades autoinmunes, dando lugar a que este síndrome sea considerado como una entidad clínica diferenciada con manifestaciones clínicas y pronóstico distinto. Finalmente, es importante saber que para el diagnóstico de un Síndrome de Superposición es necesario que se dé o bien la coexistencia de marcadores inmunológicos de la patología que se superpone con clínica de la enfermedad de base, o en su defecto, clínica de la enfermedad superpuesta; aun en ausencia de serología típica de esta. (Lockshin, Levine, & Erkan, 2015; Varga, 2017)

### **2.6.1 Síndrome de Rhupus:**

La Artritis Reumatoidea (AR) se define como una enfermedad autoinmunitaria sistémica de etiología desconocida que ataca a articulaciones diartrodiales, especialmente de manos y pies, causando una poliartritis inflamatoria simétrica. (Mikuls, Cannella, et al., 2014, Chapter 2: Osteoartritis y artritis inflamatoria; Rojas, Anaya, Cano, et al., 2015). Comúnmente, esta enfermedad se caracteriza por destrucción ósea, erosión cartilaginosa y deformidad progresiva de las articulaciones en caso de falla de diagnóstico oportuno e instauración de tratamiento rápido; las mismas que causan discapacidad y afectan negativamente la calidad de vida de los pacientes. (Mikuls, Cannella, et al., 2014).

El Síndrome de Rhupus, por su parte, constituye una superposición entre las características clínicas y de laboratorio de AR y LES. Este Síndrome fue descrito por primera vez en 1971 por Peter Schur; quien acuñó este nombre para referirse a pacientes con LES en quienes se presentaba concomitantemente una forma grave de artritis erosiva y deformante similar a aquella presente en los casos de AR de larga data. Desde entonces, se ha discutido sobre la existencia de este Síndrome como una entidad independiente; ya que ciertos estudios sugieren que más que un Síndrome de Overlap, el Rhupus constituye una deformación causada por la artritis propia del LES. No obstante, la evidencia serológica y clínica actual apoya al Síndrome de Rhupus como una real coexistencia de estas dos patologías. (Caso et al., 2012; Devrimsel & Serdaroglu, 2018; Fernandez-Blest, Gonzalez-Cruz, Campos-Fernandez, & Calvo-Catala, 2014; Shovman, Langevitz, & Shoenfeld, 2015)

En cuanto a datos epidemiológicos, actualmente existen poco más de ciento cuarenta casos de la enfermedad detallados en la literatura médica y su prevalencia se ha calculado entre el 0.09-2% de todas las patologías reumáticas autoinmunes. Esta diferencia de cifras epidemiológicas se debe sobre todo a los criterios de inclusión de pacientes en los distintos trabajos de investigación realizados. (Caso et al., 2012; Devrimsel & Serdaroglu, 2018). Así mismo, la mayoría de estudios poblacionales, han evidenciado que hasta el 85% de afectados por el Síndrome de Overlap presentan en primera instancia AR, que el 7.5% son diagnosticados con ambas patologías de forma simultánea y que, por otro lado, el 7.5% del total de individuos descritos debuta con LES. (T. Liu et al., 2014). No obstante, una cohorte de ciento tres pacientes reportó la aparición de LES previa al diagnóstico de AR en 50% de los casos, una aparición concomitante de ambas patologías 30% de individuos y una presentación en primera instancia de la AR en el 20% restante. (Tani et al., 2012). En lo que se refiere a la edad de aparición del Síndrome de superposición, los autores coinciden en que la edad media de presentación es menor a aquella en la que se presentaría la AR en caso de ser diagnosticada como única enfermedad de un paciente y mayor a aquella que se ha calculado para los lúpicos. De esta manera, dos cohortes reportan una edad media al diagnóstico de 34.5 años en aquellos individuos que debutan con AR y de 44.5 años en aquellos en los que el LES precede a la artritis. (T. Liu et al., 2014; Tani et al., 2012). Por otro lado, el tiempo medio que transcurre entre el diagnóstico de la enfermedad principal y la superpuesta varía dependiendo del estudio; identificándose una media de 4.6 hasta 16.5 años en pacientes con LES seguido de AR y de 4.3 a 11 años en individuos con AR y luego LES. (Shovman et al., 2015; Tani et al., 2012). Cabe resaltar que, en poblaciones pediátricas, la superposición tiende a desarrollarse

incluso tras solo 2.8 años del diagnóstico inicial. (Saha, Dubey, & Batra, 2013). Finalmente, el Síndrome de Rhupus se ha identificado mayoritariamente en mujeres; reportándose un porcentaje del 20% o menos de hombres en los casos clínicos estudiados. (J. Li et al., 2014).

La fisiopatología de LES y de AR es considerada completamente opuesta; ya que mientras la primera patología se relaciona sobre todo a una anomalía a nivel de Linfocitos T-Helper 2, la segunda tiene que ver con los Linfocitos T-Helper 1. No obstante estudios genéticos recientes de pacientes con Síndrome de Rhupus se ha detectado que variaciones en los genes TAP2\*0201 y TNF-308 a; así como en PDCD1, STAT4, FCRL3 y PTPN2 aumentan la probabilidad de padecer ambas enfermedades autoinmunes. Así mismo, los polimorfismos de HLA-DR1 y DR2 están aumentados en los pacientes con esta superposición y se han visto implicados en la génesis del Síndrome. (Devrimsel & Serdaroglu, 2018; J. Li et al., 2014). Adicionalmente, en mujeres con Rhupus se ha planteado que situaciones de desequilibrio hormonal como el posparto, la menopausia o el embarazo podrían favorecer la aparición de ambas enfermedades autoinmunes o del Síndrome de superposición; todo esto dado que se sabe que el aumento de hormonas sexuales femeninas constituye un factor de riesgo para LES y que su disminución se ha visto implicado en algunos casos de AR. (T. Liu et al., 2014).

Clínicamente, el Síndrome de Rhupus se caracteriza por poliartritis simétrica y erosiva que afecta mayoritariamente a las manos y muñecas en el 37.5-100% de pacientes estudiados dependiendo de la cohorte. Así mismo, los pacientes pueden presentar deformaciones articulares graves como la deformación en cuello de cisne entre el 40-87.5% de casos; evidenciándose las mismas en ocasiones solamente mediante técnicas

de RMN. (Caso et al., 2012; Fernandez-Blest et al., 2014; Tani et al., 2012). Además, en una cohorte de 103 pacientes con Rhupus, se evidenció que la limitación funcional y el edema a nivel articular era mayor en pacientes con la superposición que en aquellos que solo presentaban LES; presentándose en el 60% de pacientes deformidades óseas evidentes al examen físico y en 40% signos inflamatorios claramente identificables a la exploración clínica. (Tani et al., 2012). Las manifestaciones sistémicas, por su parte, son menos graves y menos frecuentes que en los lúpicos sin Síndrome de superposición. (Caso et al., 2012). Así, el estudio en población china durante 2014, evidenció que la principal manifestación extraarticular del Rhupus la constituyen las alteraciones hematológicas. (T. Liu et al., 2014). En cuanto a las alteraciones cutáneas, varios estudios sugieren que entre el 30.7-71% de pacientes con superposición podrían presentar anomalías a este nivel; mientras que la cohorte de 56 pacientes con Rhupus arrojó datos de mayores manifestaciones cutáneas en lúpicos sin superposición. No obstante, se sabe que estas diferencias podrían estar causadas por los criterios de selección de los pacientes a estudiar en los distintos casos. (Caso et al., 2012; J. Li et al., 2014; Shovman et al., 2015). Finalmente, y en lo que se refiere a las manifestaciones renales del Síndrome de Rhupus y a las complicaciones neurológicas que podrían asociarse al LES, los estudios concuerdan en que son raras en el caso de pacientes con superposición y se presentan en menos del 7.7% de pacientes estudiados. (Caso et al., 2012; J. Li et al., 2014; T. Liu et al., 2014; Shovman et al., 2015). Cabe resaltar que en varios estudios de pacientes con Síndrome de superposición se ha visto que el valor de la puntuación del SLICC y del índice de actividad lúpica SLEDAI es considerablemente menor a la mayoría de los pacientes con LES. (J. Li et al., 2014; Shovman et al., 2015)

Los estudios de laboratorio en pacientes con Síndrome de Rhupus muestran algunas particularidades en los anticuerpos y reactantes de fase aguda que pueden ser útiles para el diagnóstico. De esta forma, el Factor Reumatoideo (presente en 42% de casos de Rhupus) y el Anti-CCP (presente 50-60% de pacientes aproximadamente) están típicamente aumentados en esta enfermedad con respecto a los casos de LES aislado; presentándose un mayor riesgo de padecer artritis deformante y erosiva y requiriéndose por tanto una terapéutica oportuna. (Caso et al., 2012; T. Liu et al., 2014; Tani et al., 2012). Así mismo, los ANA son positivos en cerca del 100% de pacientes; por lo que este no constituye un marcador útil a la hora de descartar la superposición.(Tani et al., 2012) De igual manera, los anticuerpos Anti-DNAs se presentan en un 50% de pacientes con Síndrome de Rhupus y los Anti-SM en hasta el 10% de los mismos, apoyando el hecho de que la enfermedad si se trata de una combinación de AR con LES y no de una complicación articular grave de cualquiera de las dos. (T. Liu et al., 2014; Tani et al., 2012) Los reactantes de fase aguda (PCR y VSG), por su parte, se encuentran considerablemente aumentados y los niveles de complemento alcanzan niveles bajos solo en el 60% de casos; aunque algunos estudios reportan pocos casos de hipocomplementemia (Caso et al., 2012; Tani et al., 2012). Finalmente, un dato curioso de los pacientes con Síndrome de Rhupus es que hasta el 67% de los mismos presentan positividad de Anticuerpos antifosfolipídicos; teniendo 50% títulos altos de los mismos sin presentar eventos trombóticos durante el seguimiento. (Caso et al., 2012; Shovman et al., 2015)

Para terminar, el manejo de los pacientes con Síndrome de Rhupus, no se encuentra estandarizado al igual que actualmente no se cuenta con criterios de clasificación específicos para categorizar a los pacientes con alta sospecha de un Síndrome de

superposición. Sin embargo, varios estudios han demostrado que los corticoides a dosis bajas, hidroxicloraquina y los inmunosupresores no biológicos como el metotrexato podrían ser útiles para disminuir la deformación articular asociada. Así mismo, en individuos con pobre respuesta a este tratamiento los fármacos DMARD biológicos como el Rituximab han demostrado ser seguros y reducir la actividad degenerativa articular del Rhupus. Cabe decir que los inhibidores del FNT alfa incrementan la actividad de estas enfermedades autoinmunes y podrían llevar a una mayor incidencia de sintomatología extraarticular. (Caso et al., 2012; J. Li et al., 2014; Shovman et al., 2015)

### **2.6.2 Síndrome de Superposición LES/Síndrome de Sjögren:**

El Síndrome de Sjögren se trata de una de las enfermedades autoinmunes más prevalentes, caracterizada por una disfunción de las glándulas exocrinas producida por la infiltración linfocítica benigna de los conductos de estas glándulas y por la hiperactividad de las Células B; llevando a la sequedad de las mucosas, principalmente oral (Xerostomía) y ocular (Xeroftalmia) y acompañándose o no de sequedad vaginal y de la laringe o faringe. (Mavragani & Moutsopoulos, 2014; Ramos-casals, Brito-zerón, Sisó-almirall, & Bosch, 2012; Reumatología, 2014; Rojas, Anaya, Cano, et al., 2015)

Hablando de la clasificación del Síndrome de Sjögren, se han identificado dos formas. En primer lugar, se encuentra el Síndrome de Sjögren primario (SSp) en el cual la disfunción de las glándulas exocrinas ocurre en ausencia de otro tipo de patología Autoinmune. Por otro lado, se halla en Síndrome de Sjögren Secundario (SSs), en el cual los pacientes sufren patologías autoinmunes asociadas; sobre todo desordenes del

tejido conectivo o colagenopatías como la Artritis Reumatoidea, el Lupus Eritematoso Sistémico o la Esclerosis Sistémica (Bowman & Rao, 2014).

Desde 1959, se ha establecido una relación entre LES y Síndrome de Sjögren primario; siendo esta última patología considerada como la enfermedad más estrechamente vinculada al lupus. Aunque al inicio se pensaba que el Síndrome de Sjögren constituía una forma benigna de LES, actualmente se trata de patologías distintas que pueden encontrarse en un Síndrome de Superposición (Pan et al., 2008; Taşdemir et al., 2016). Epidemiológicamente, se ha encontrado superposición LES-SS en 6-31% de pacientes dependiendo del estudio y los criterios de inclusión empleados para considerar el Síndrome de Overlap. Así, en un estudio de 2611 casos de LES se evidenció aparición de SS en 14.9% de los casos (Caso et al., 2012; X. Liu, Li, Yin, Ma, & Qu, 2017). En cuanto al porcentaje de aparición de una u otra enfermedad en primera instancia, se ha evidenciado que solo el 15% de pacientes presentan primero el SS luego desarrollan LES, mientras que en hasta el 43.9% de casos ambas patologías son diagnosticadas de forma simultánea. (Baer, Maynard, Shaikh, Magder, & Petri, 2010; Szanto et al., 2006). Adicionalmente y en cuanto a las diferencias de diagnóstico de este Síndrome dependiendo del género, el estudio de 1859 pacientes de Baer que es una de las cohortes más grandes llevadas a cabo hasta la actualidad, encontró que hasta el 97.7% de los pacientes identificados como portadores de la superposición eran mujeres. (Baer et al., 2010). Así mismo, la proporción hombre-mujer en este tipo de Overlap se ha establecido como cuatro casos masculinos-cincuenta y dos casos femeninos. Por otra parte, la edad al diagnóstico del Síndrome de superposición es considerablemente menor a aquella al diagnóstico de SS solo; situándose la misma en una media de 50 años versus la media de 60 años para el diagnóstico de la superposición. (Szanto et al.,

2006). Cabe decir que en un estudio de predicción de Síndrome de Sjogren primario en individuos previamente diagnosticados con LES, se identificó a la edad mayor o igual a 25 años como factor de riesgo para padecer Síndrome de superposición; sobre todo ante la presencia concomitante de Anticuerpos Anti-Ro y Anti-La positivos y también se definió un riesgo del 50% de desarrollo de SS en pacientes con LES mayores de 60 años (Hernandez-Molina et al., 2013). Así mismo y en cuanto al tiempo medio transcurrido entre ambos diagnósticos se ha encontrado que el LES precede al apareamiento de SS entre 1 y 19 años; aunque la cohorte de Baer estableció el límite superior en 35 años con una media de 7 años y que el SS por su parte, puede diagnosticarse entre 1 y 17 años antes de que se superponga el diagnóstico de LES. (Baer et al., 2010; Szanto et al., 2006). De igual forma, los estudios de Baer establecieron un mayor índice de daño de LES y niveles mayores de actividad durante más tiempo (19 años versus 16 años) en los individuos con el Síndrome de superposición en comparación con aquellos que solo padecen Síndrome de Sjögren o lupus. (Baer et al., 2010)

La fisiopatología de este Síndrome de superposición no es muy clara, pero la cohorte de Baer identificó un aumento de alelos aberrantes para HLA-DRB1\*030 como posible etiología de este trastorno. (Baer et al., 2010). En cuanto al cuadro clínico, por su parte, se ha evidenciado que los pacientes con LES-SS tienen menores manifestaciones sistémicas y menos complicaciones graves que los pacientes diagnosticados solo con LES; predominando la sintomatología sicca propia del SS (incluso 69.5% de pacientes pueden debutar con Xerostomía o Xeroftalmia). (Caso et al., 2012). Así, la cohorte de Baer identificó una mayor incidencia de manifestaciones cutáneas (sobre todo fotosensibilidad), fenómeno de Raynaud, úlceras orales y psicosis

en la población con overlap en comparación con aquella con LES como única enfermedad (Baer et al., 2010). Adicionalmente, en la cohorte de Szanto de 56 pacientes con Síndrome de superposición, se pudo observar que no existían diferencias significativas en cuanto a las manifestaciones cardiovasculares, gastrointestinales y oftalmológicas en este grupo con respecto a los pacientes con las patologías autoinmunes aisladas; pero que concomitantemente, la prevalencia de manifestaciones pulmonares y a nivel del SNC eran mayores (Szanto et al., 2006). Además, varias cohortes concuerdan en que el daño renal es menor (alcanzando menos del 19% de casos) en los pacientes con overlap en comparación con los lúpicos que no presentan anticuerpos propios del Síndrome de Sjögren (Baer et al., 2010; Caso et al., 2012; Ramos-casals, Brito-zerón, & Font, 2007). Por otro lado, los síntomas constitucionales e inespecíficos como la fatiga se han visto relacionados con más pacientes con ambas enfermedades que con aquellos que presentan SS únicamente (Ramos-casals et al., 2007). Finalmente, y en lo que se refiere específicamente al SS secundario; el mismo que aparece en fases más tardías del LES, se ha visto una mayor incidencia de alteraciones hematológicas como la trombocitopenia; afectando hasta a un 26% de individuos (Baer et al., 2010; Nossent & Swaak, 1998). Cabe decir que hasta el 21% de pacientes con síndrome de superposición presentan alteraciones autoinmunes tiroideas y que, aunque el riesgo de malignidad y de otras condiciones autoinmunes es menor en individuos con LES-SS, se ha visto un incremento de patología biliar autoinmune. (Baer et al., 2010; Szanto et al., 2006).

Los exámenes de laboratorio en pacientes con Síndrome de superposición, por su parte, en general demuestran predominio de marcadores serológicos propios del Síndrome de Sjögren, en comparación con aquellos concernientes al LES. (Caso et al., 2012). De

esta manera, la cohorte de Baer, identificó los anticuerpos Anti-Ro/SSA en 45.3% de pacientes con LES y SS (sobre todo de etnia caucásica) en comparación con el 26% de los lúpicos y los anticuerpos Anti-La/SSB en 22.1% de los casos de superposición versus menos del 10% de los pacientes con LES. (Baer et al., 2010). No obstante, el estudio de predicción de SS primario en pacientes con LES demostró una prevalencia de Anti-Ro en el 84% de pacientes con overlap en comparación con el 45% de lúpicos. (Hernandez-Molina et al., 2013). Cabe decir que estos anticuerpos explican la mayor presencia de manifestaciones cutáneas en pacientes con ambas enfermedades; puesto que en varios estudios se ha correlacionado a los Anti-Ro con la apoptosis anormal a nivel cutáneo. (Ramos-casals et al., 2007). También es importante afirmar que a pesar de que los Anticuerpos Anti-Ro pueden presentarse en LES; es raro que los lúpicos positivicen para Anti-La, por lo que algunos estudios consideran a este último con el marcador predominante para llegar al diagnóstico de una superposición (Caso et al., 2012) Así mismo, los niveles de Anti-DNAs y de Anti-Sm fueron significativamente menores en el estudio de Baer en comparación con los pacientes sin SS; afectando a 45% y 9% de individuos respectivamente (Baer et al., 2010). Finalmente, es importante notar que en pacientes con Síndrome de Sjögren primario y positividad para Anti-DNAs es importante realizar un seguimiento ya que incluso antes de los seis años tras el diagnóstico de esta patología, se puede evidenciar cumplimiento de criterios SLICC para LES en hasta el 40% de casos (Ramos-casals et al., 2007).

El tratamiento de este Síndrome aún no se encuentra estandarizado; pero se sabe que el uso de corticoides e hidroxicloroquina ayuda a controlar la mayor parte de casos; utilizándose inmunosupresores solo en casos refractarios. (Caso et al., 2012)

### **2.6.3 Síndrome de Superposición LES-ES**

La Esclerosis Sistémica (ES), también conocida como esclerodermia, corresponde a una enfermedad huérfana del tejido conectivo caracterizada por el depósito masivo de colágeno y otras sustancias de la matriz en la piel y órganos internos que provoca fibrosis difusa (E. Henderson & M. de Fer, 2015; Elhai, Avouac, Kahan, & Allanore, 2015). Es una enfermedad crónica degenerativa y por tanto no tiene curación (Mikuls, Camella, et al., 2014). Se denomina *Esclerodermia Localizada* a aquella afectación que únicamente se limita a la piel teniendo como límite el tejido celular subcutáneo, pudiendo por tanto ser tratada únicamente por un dermatólogo dada su carencia de compromiso multiorgánico (E. Henderson & M. de Fer, 2015). A su vez al existir un compromiso más allá del tejido celular subcutáneo nos encontramos ante una *Esclerodermia o Esclerosis Sistémica*. Está a su vez puede dividirse en dos tipos de enfermedad: *Esclerosis Sistémica Cutánea Difusa* si compromete áreas proximales a las articulaciones de rodillas y codos; *Esclerosis Sistémica Cutánea Limitada* si afecta estrictamente a miembros distales a las articulaciones de codos y rodillas con o sin compromiso facial o de cuello. Existe un pequeño grupo de individuos que no presentan un compromiso cutáneo visible, sin embargo presentan ciertas características clínicas (fenómeno de Raynaud, úlceras digitales, hipertensión pulmonar) y anticuerpos correspondientes a la patología mencionada, a este espectro se le ha denominado *Esclerodermia sin Esclerodermia* (Denton, Christopher. Khanna, 2017).

En cuanto al Síndrome de solapamiento de esta patología con LES, no hemos encontrado estudios que evalúen la prevalencia e incidencia de este tipo de síndrome y aquellos que lo reportan mayoritariamente han evaluado la aparición de LES

posterior a la de ES. En una cohorte reciente de alrededor de 1252 pacientes con ES se encontró una prevalencia del 6.8% de este síndrome (Alharbi et al., 2018), mientras que reportes previos de superposición global en esta enfermedad llegan a reportar una cifra del 14.7% (Suwannaroj, Foocharoen, Nanagara, Mahakkanukrauh, & Netwijitpan, 2016) y del 26.6% (Caso et al., 2012) de aparición de este overlap. Al igual que sus similares la patogenia de este trastorno no ha sido dilucidada completamente pero se propone que la presencia de un gen regulador localizado en la región TNFAIP3 puede conferir susceptibilidad para la expresión de otras múltiples enfermedades autoinmunes (Moinzadeh & Denton, 2017), adicionalmente se ha encontrado coincidencias de hipometilación global en ambos trastornos (Matatiele, Tikly, Tarr, & Gulumian, 2015). En cuanto a la edad de inicio de esta patología un estudio de 406 pacientes con ES encontró una aparición más temprana del síndrome de superposición LES-ES frente a la Escleroderma pura (45.6 vs. 48.8 años) (Suwannaroj et al., 2016). Por su parte un reporte de dos casos de este síndrome encontró la aparición de ES ocho años posterior al diagnóstico de LES (Asherson, Angus, Mathews, Meyers, & Hughes, 1991).

Referente a la sintomatología clínica de la superposición LES-ES se encuentran manifestaciones cutáneas de ES con menor frecuencia, específicamente el compromiso cutáneo difuso (Caso et al., 2012), telangiectasias y calcinosis (Alharbi et al., 2018). Otros síntomas frecuentes y específicos de este trastorno son la artritis, necrosis ósea avascular, pancreatitis y poliserositis (Caso et al., 2012). Dentro del compromiso sistémico es importante el compromiso pulmonar que se manifiesta preferentemente a través de hipertensión arterial pulmonar dado que es una patología frecuente en ambos trastornos especialmente en la ES (Rachdi et al., 2019),

adicionalmente el compromiso renal es de trascendental diagnóstico a través de biopsia para dilucidar su modalidad de glomerulonefritis lúpica o crisis renal de esclerosis pues guiará el abordaje terapéutico que deba recibir el paciente (Caso et al., 2012).

Los anticuerpos positivos en este síndrome difieren de acuerdo a estudios ya que se ha encontrado mayor positividad para el AL y ACA (Alharbi et al., 2018), anti-dsDNA y anti SM (Suwannaroj et al., 2016), así también mayor incidencia de anti-dsDNA, anti-Scl70 y nuevamente ACA (Caso et al., 2012). Las precauciones terapéuticas a tomar en cuenta en este síndrome serían evitar el uso de dosis altas de corticoesteroides ya que pueden ser desencadenantes de crisis renal de ES, deberán manejarse fármacos inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate) que modulen la sintomatología de LES y de ser necesario el uso de rituximab podría ser útil ya que ha demostrado eficacia en ambos trastornos (Caso et al., 2012). Concluyendo este análisis, al evaluar el pronóstico de este síndrome se ha encontrado cifras de supervivencia equiparables a las de pacientes con ES pura, la superposición con LES no representa un factor de riesgo o protector ante la mortalidad de este trastorno (Alharbi et al., 2018) y son muy pocos los casos que han presentado un desenlace fatal o curso clínico descontrolado (Caso et al., 2012).

#### **2.6.4 Síndrome de Superposición de LES-MI**

Las Miopatías Inflammatorias (MI) o Miositis, corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades multiorgánicas que se caracterizan por debilidad muscular progresiva subaguda e inflamación de músculos esqueléticos demostrada a través de biopsia (E. Henderson & M. de Fer, 2015; Reumatología, 2014). Adicionalmente puede entenderse como un desorden músculo esquelético con o sin compromiso cutáneo ya

que también han sido denominadas en la actualidad como Miopatías Inflammatorias Idiopáticas (Dourmishev, 2017). Las miopatías inflamatorias pueden dividirse en: Polimiositis (PM), Dermatomiositis (DM), Miopatías por cuerpos de inclusión (MCI) y Miopatía Autoinmune Necrosante (MAN) (Dourmishev, 2017). Otros autores también agregan clasificaciones como Síndromes Antisintetasa (Reumatología, 2014), Dermatomiositis juvenil, Miositis asociada a cáncer, Miositis eosinofílica, granulomatosa o Miositis en superposición con otras enfermedades del tejido conectivo (E. Henderson & M. de Fer, 2015).

En cuanto al Síndrome de superposición LES-MI, debemos recordar que la sintomatología muscular es de común aparición en LES (5-50%) (Dayal & Isenberg, 2002), mientras que el diagnóstico de MI es raro. En cuanto a la prevalencia de este trastorno los reportes que han evaluado la aparición de MI posterior a LES reportan cifras del 3.4% (Maazoun et al., 2011), 10 casos en una cohorte de 300 pacientes con LES (Dayal & Isenberg, 2002), y en su contraparte la aparición de LES como complicación tras el diagnóstico de MI se conocía en valores del 4-16% (Garton & Isenberg, 2002) y puede llegar a representar el 29% de los overlaps en las MI (Aguila et al., 2014). Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos relacionados al desarrollo de esta enfermedad. Referente al momento de aparición de la superposición en este síndrome lo más frecuente es que el diagnóstico de la MI ocurra antes (44.4%) o después (44.4%) del diagnóstico de LES (Aguila et al., 2014; Paik, 2016), un reporte de 10 casos obtuvo una media de aparición del síndrome a los 30.7 años (Dayal & Isenberg, 2002) o ambos trastornos podrían iniciar concomitantemente de forma esporádica (Maazoun et al., 2011). El sexo femenino es el que se afecta casi

exclusivamente (Dayal & Isenberg, 2002; Garton & Isenberg, 2002; Maazoun et al., 2011).

El cuadro clínico en este síndrome se ha reportado predominantemente a través de síntomas constitucionales (Maazoun et al., 2011) y fenómeno de Raynaud (Dayal & Isenberg, 2002) al diagnóstico y dentro del curso de la enfermedad se reportaron en su mayoría síntomas característicos de LES como el compromiso mucocutáneo, úlceras orales y alopecia (Dayal & Isenberg, 2002). El compromiso articular fue significativamente menor en pacientes con síndrome LES-MI (Dayal & Isenberg, 2002). El compromiso multisistémico preferentemente afectó al sistema nervioso central y también pueden presentarse anormalidades urinarias a manera de glomerulonefritis (Aguila et al., 2014; Maazoun et al., 2011). El compromiso hematológico puede afectar a todos los pacientes con este síndrome como se reporta en una serie de 6 casos (Maazoun et al., 2011). En cuanto a síntomas de MI los valores de CPK y fortaleza de cuádriceps están considerablemente disminuidos en este síndrome de superposición (Garton & Isenberg, 2002) y la MI diagnosticada con mayor frecuencia es la PM (Aguila et al., 2014). El perfil inmunológico en este trastorno presenta una positividad global para ANA en todos los afectos (Aguila et al., 2014; Dayal & Isenberg, 2002; Maazoun et al., 2011) alcanzando títulos mayores que los de una MI pura (Garton & Isenberg, 2002), el siguiente anticuerpo más frecuentemente detectado es el anti-RNP (Dayal & Isenberg, 2002; Maazoun et al., 2011) e infrecuentemente se da la detección de anticuerpos específicos para MI con el anti-Jo1 (Garton & Isenberg, 2002; Maazoun et al., 2011).

Referente al tratamiento, el fármaco con mayor uso fueron los corticoesteroides debido a su gran utilidad en las patologías autoinmunes (Dayal & Isenberg, 2002; Garton & Isenberg, 2002; Maazoun et al., 2011); siendo las modalidades intravenosas utilizadas para complicaciones del sistema nervioso central o miositis y los inmunosupresores como la ciclofosfamida en casos graves de nefritis (Maazoun et al., 2011). Es importante saber que el uso frecuente de corticoesteroides o a su vez el uso de antimaláricos en este síndrome podría explicar las mialgias y debilidad frecuentes (Dayal & Isenberg, 2002). El pronóstico de la patología presenta pocas diferencias con una miositis pura y debe ser manejada con la agresividad de una miositis pura (Garton & Isenberg, 2002); sin embargo es más frecuente lograr la remisión completa de síntomas de MI en el caso de la superposición (Maazoun et al., 2011). Además, las complicaciones renales o del sistema nervioso central muestran igual ocurrencia que en las MI (Dayal & Isenberg, 2002).

### **2.6.5 Síndrome de Superposición LES/Síndrome de Anticuerpos**

#### **Antifosfolípidicos:**

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidicos (SAAF), es un trastorno autoinmunitario de hipercoagulabilidad que se manifiesta a través de trombosis arteriales y venosas recurrentes, complicaciones obstétricas (principalmente abortos a repetición y partos prematuros) y la presencia serológica de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) siendo los más importantes el anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (ACA) y anti-beta-2-glicoproteína I (anti-B2-GPI) (E. Henderson & M. de Fer, 2015; Mikuls, Camella, et al., 2014; Reumatología, 2014). “El SAAF puede encontrarse en pacientes sin que tengan relación clínica o de

laboratorio con otros trastornos (SAAF primario) o puede relacionarse con otros trastornos de tipo autoinmune, especialmente el Lupus Eritematoso Sistémico, infecciones, drogas o malignidad”(Ricard, 2017). Este último ha de denominarse como SAAF secundario. Existe una modalidad de SAAF de alta mortalidad (44% sin tratamiento) la cual se ha denominado como SAAF catastrófico debido al compromiso multisistémico que genera (Clark & Giles, 2018; Reumatología, 2014).

El SAAF fue descrito por primera vez en 1989 por Graham Hughes en un grupo de pacientes con LES y recurrencia alta de eventos trombóticos; llegándose a pensar en un inicio que se trataba de la misma patología. No obstante, pronto se empezó a vislumbrar en estudios posteriores que algunos de los pacientes con esta alta incidencia de trombosis no exhibían otras características de LES y se comenzó a tomar al Síndrome de Anticuerpos Antifosfolipídicos como una entidad independiente. (Guillermo J Pons-estel, Andreoli, Scanzi, Cervera, & Tincani, 2016). Por esta razón, se empezó a investigar la asociación entre LES y SAAF con estudios como el “Euro-Phospholipid” Project que, siendo publicado en 2009, tomó en cuenta a 1000 pacientes de veinte países europeos con diagnóstico de SAAF y aclaró por primera vez algunos aspectos epidemiológicos y de asociación entre la severidad del LES cuando se conjuga al otro síndrome mencionado previamente. Así, se encontró que 53% de los pacientes presentaron SAAF primario, 36% una superposición entre LES y SAAF y 5% fueron catalogados como portadores de un Síndrome Lupus-Like. Además, se evidenció que en un seguimiento por veinte años o más de los pacientes lúpicos con positividad para anticuerpos antifosfolipídicos; hasta el 50-70% de ellos desarrollarán SAAF. No obstante, y aunque porcentajes tan altos como el 40% de los diagnosticados

con LES presentan anticuerpos antifosfolipídicos positivos, solo el 40% debutará con eventos trombóticos. (Cervera, Boffa, Kamashta, & Hughes, 2009; Guillermo J Pons-estel et al., 2016). Por otro lado, otros estudios hablan de que solo el 10-20% de lúpicos con positividad para cualquier anticuerpo del grupo de los antifosfolipídicos desarrollará un Síndrome. (Campos, Kiss, Almeida, & D'amico, 2003). Finalmente, una cohorte de 376 pacientes colombianos confirmó una prevalencia de superposición de ambas patologías de 9.3%. (Franco et al., 2014).

Otro de los hallazgos importantes del estudio europeo fue el hecho de establecer que el tiempo de transcurso entre el diagnóstico de LES y la superposición podía variar entre 15 y 50 años. Así mismo, este estudio multicéntrico estableció que mientras que el SAAF muestra una proporción mujer-hombre de 3.5 a 1; en el caso del síndrome de superposición esta cifra asciende hasta llegar al 7 a 1. También y en cuanto a la mortalidad asociada a este overlap, se pudo demostrar que el 5.3% de pacientes fallecieron tras cinco años de seguimiento tras el diagnóstico. (Cervera et al., 2009). Adicionalmente, otro estudio reveló que la supervivencia a ocho años era de 83% en pacientes con SAAF primario comparado con el 75% de aquellos con superposición de ambas patologías. (Guillermo J Pons-estel et al., 2016). Cabe resaltar que la cohorte colombiana identificó un periodo entre el diagnóstico de LES y la superposición de solamente 1 a 7 años. (Franco et al., 2014).

Clínicamente, los distintos estudios llevados a cabo en pacientes con coexistencia de ambos trastornos autoinmunes han arrojado datos importantes. En primer lugar, la cohorte europea identificó que en general los individuos con superposición LES-SAAF presentaban mayor incidencia de artritis, livedo reticularis, trombocitopenia y leucopenia que los pacientes con SAAF primario. Sin embargo, el estudio también

demonstró que las mujeres presentaban considerablemente mayores manifestaciones articulares, livedo reticularis y cefalea que los hombres y que estos por su parte eran más susceptibles de debutar con IAM, trombosis arterial y epilepsia asociada a los eventos trombóticos propios del Síndrome. (Cervera et al., 2009). En segundo lugar, el estudio de Pons-Estel realizó una nueva comparación entre los pacientes con SAAF primario versus aquellos con Síndrome de superposición y encontró que tras un seguimiento de 10 años, los primeros presentaban mayor tromboflebitis (1.9% vs 0% en el overlap) y morbilidad fetal como prematuridad (72.3% vs 40%) y RCIU (51.1% vs 1%) y los segundos, por otro lado, presentaban artralgias (31.1% vs 8.1%), Anemia hemolítica (15.9% vs 2.1%), IAM (3.8% vs 2%), leucopenia (14.4%) y livedo reticularis (hasta en 21.2% de casos). (Guillermo J Pons-estel et al., 2016). Adicionalmente, el estudio del rol de los distintos anticuerpos antifosfolipídicos en el LES y sus complicaciones encontró que 40-50% de lúpicos con SAAF pueden llegar a presentar manifestaciones de daño de válvulas cardíacas, que hasta 80% de pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos pueden debutar con livedo reticularis y que la presencia de estos anticuerpos podría condicionar hasta dos veces más riesgo de alteración neurológica (Ünlü, Zuily, & Erkan, 2016). Además, en el estudio de 57 niños con SAAF se halló una mayor incidencia de trombocitopenia con un porcentaje de más del 87% y mayor frecuencia de hepatomegalia (Campos et al., 2003). Finalmente, el estudio de paciente colombianos encontró eventos trombóticos en 51.4% de pacientes y abortos en el 40% de la muestra examinada; así como enfermedad cardiovascular en 43% de casos. (Franco et al., 2014).

En lo que se refiere a las manifestaciones serológicas de este Síndrome de superposición se puede afirmar que los porcentajes de presentación de cada anticuerpo

varían de acuerdo con el estudio tomado como referencia. Así, la cohorte colombiana afirma una mayor prevalencia de anticoagulante lúpico en un 51.5% de casos, seguido de anticardiolipina IgM en un 40% de pacientes y anticardiolipina IgG en el 33% de examinados. Adicionalmente, los B2GPI IgG e IgM que se han correlacionado con mayor riesgo trombótico y menos riesgo de abortos se hallaron en el 11 y 13% de casos respectivamente (Franco et al., 2014; Ostrowski & Robinson, 2008). Por otro lado, la cohorte de población infantil demostró una mayor prevalencia de anticuerpos anticardiolipina en el 51% de casos versus el anticoagulante lúpico que solo positivizó en el 21% de casos (Campos et al., 2003). Finalmente, los Anticuerpos como ANA, Anti-DNAs, Anti-Sm, Anti-Ro y Anti-La; son más frecuentes en individuos con la superposición que en aquellos con SAAF primario. Cabe decir de igual forma que la triple positividad de los Anticuerpos antifosfolípidicos aumenta el significativamente el riesgo de trombosis en pacientes con la asociación de LES y SAAF (Guillermo J Pons-estel et al., 2016).

Finalmente, y en lo que se refiere al manejo de pacientes con esta asociación, se debe considerar la administración de aspirina a dosis bajas con antimaláricos para reducir la toxicidad y el desarrollo de efectos indeseables. Adicionalmente, durante el embarazo se puede mantener dosis bajas de aspirina para prevenir posibles complicaciones del SAAF en la gestación (Guillermo J Pons-estel et al., 2016).

## **Capítulo III: Métodos**

### **3.1 Justificación**

Las Enfermedades Autoinmunes son un área de estudio limitada en la medicina de nuestro país y son el grupo de patologías cuyo diagnóstico ha mejorado y aumentado en las últimas décadas. Así mismo, un diagnóstico temprano puede ser el determinante para lograr un tratamiento adecuado, limitar la progresión de la enfermedad y así brindar a la persona una adecuada calidad de vida.

Actualmente existen más de 80 Enfermedades Autoinmunes, cuyas manifestaciones clínicas varían extensamente de paciente a paciente haciendo que la aproximación clínica a un diagnóstico acertado sea difícil. Además, las pruebas serológicas que permiten corroborar las hipótesis diagnósticas no están al alcance de toda la población y son muy costosas.

Existe en la literatura evidencia de la existencia de los llamados Síndrome de Overlap o Superposición e inclusive se documentan casos clínicos y cohortes de cientos de pacientes donde se compara la enfermedad autoinmune por si misma con cualquier combinación de superposición. No obstante, la evidencia clínica es limitada y existe una falta de estudios específicos en nuestra población para caracterizar a los pacientes que cuentan con un solo diagnóstico de enfermedad del tejido conectivo en comparación con aquellas que poseen más de una patología de este tipo.

El Objetivo de este trabajo de prevalencia analítico es la caracterización de los pacientes con LES de la clínica de autoinmunes del Hospital Carlos Andrade Marín

del IESS localizado en Quito y de igual forma correlacionar factores de riesgo asociados en pacientes que cuentan con un diagnóstico único versus los pacientes que han desarrollado más de un trastorno autoinmune concomitante.

### **3.2 Problema de Investigación**

¿Cuál es la prevalencia de diagnóstico de overlap en pacientes con lupus eritematoso sistémico en la clínica de autoinmunes del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín durante el período enero 2015 a abril 2018?

### **3.3 Objetivos**

#### **3.3.1 Objetivo General**

Cuantificar la prevalencia de diagnóstico de overlap en pacientes con lupus eritematoso sistémico en la clínica de autoinmunes del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín durante el período enero 2015 a abril 2018.

#### **3.3.2 Objetivos Específicos**

1. Calcular la prevalencia de las patologías autoinmunes diagnosticadas en los pacientes con síndrome de overlap y lupus eritematoso sistémico.
2. Establecer los factores de riesgo demográficos, clínicos y serológicos asociados con el diagnóstico de overlap.
3. Correlacionar la sintomatología de la escala SLICC para diagnóstico inicial de Lupus Eritematoso Sistémico con el diagnóstico de Síndrome de Overlap.
4. Determinar las principales líneas de tratamiento utilizadas en pacientes con overlap y con lupus eritematoso sistémico.

5. Comparar las principales lesiones de órgano diana extrarrenales y renales en pacientes con overlap y con lupus eritematoso sistémico.

### **3.4 Hipótesis**

La edad de diagnóstico temprana, el género masculino y puntuación alta de SLICC al diagnóstico son factores de riesgo para desarrollo de síndrome de overlap en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en la clínica de autoinmunes del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín durante el período enero 2015 a abril 2018.

### **3.5 Metodología**

#### **3.5.1 Diseño del estudio**

Estudio de prevalencia analítico.

La muestra que ingresó al estudio se dividió en dos grupos de acuerdo a la presencia o no de Síndrome de Superposición, por tanto, corresponden a: Pacientes con LES, Pacientes con OVERLAP. Posteriormente se realizaron los siguientes procesos:

- Cálculo de la prevalencia de OVERLAP en la muestra total.
- Caracterización de variables demográficas, diagnósticas, terapéuticas y de complicaciones en los grupos de estudio y comparación de los mismos.
- Estimación de riesgos demográficos, diagnósticos, clínicos, terapéuticos y de complicaciones según la exposición al desarrollo de síndrome de superposición.

#### **3.5.2 Muestra**

Muestra de 324 pacientes, utilizamos la totalidad de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico disponibles en el registro médico de atenciones de

consulta externa entre enero de 2015 a abril de 2018 tanto de la clínica de autoinmunes como de reumatología.

Posteriormente se procedió a la selección de pacientes participantes en el estudio en base a criterios de inclusión y exclusión que se detallan a continuación:

*Criterios de inclusión:*

1. Todos los pacientes con atención digital registrada en el sistema AS-400 en las dependencias de consulta externa de clínica de autoinmunes y reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín y que cuenten con la codificación M32 según la clasificación internacional de enfermedades CIE-10 correspondiente a diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y en quienes el diagnóstico ha sido corroborado en atenciones digitales posteriores en el período comprendido entre enero de 2015 a abril de 2018.

*Criterios de exclusión:*

1. Todos los pacientes que registren atención en otras dependencias no correspondientes a las previamente mencionadas no presenten un diagnóstico confirmado de Lupus Eritematoso Sistémico en atenciones digitales posteriores o que hayan sido captados en períodos fuera de la temporalidad correspondiente a este estudio.

Sin embargo, debido a incumplimiento de criterios de inclusión logramos recolectar un total de 308 pacientes.

### 3.5.3 Operacionalización de Variables

**Tabla 4:** Operacionalización de las Variables de Estudio

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición Operativa</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Escala de medición de la variable</b>
------------------------------	-----------------------------	------------------	--------------------	--

Características demográficas de la población	Identificación demográfica esencial de cada individuo	Sexo	Género del paciente registrado en su expediente médico	1=Mujer 2=Hombre
		Edad actual	Número de años cumplidos hasta revisión de ficha médica	Años
		Edad al fallecimiento	Número de años cumplidos al deceso del individuo	Años
		Edad al diagnóstico de LES	Número de años cumplidos al diagnóstico de LES	Años
		Edad al diagnóstico de enfermedad autoinmune	Número de años cumplidos al diagnóstico de Overlap	Años
		Años de enfermedad de LES	Años de enfermedad de LES transcurridos desde su diagnóstico	Años
		Años de enfermedad autoinmune	Años de enfermedad autoinmune de Overlap transcurridos desde su diagnóstico, excluyendo LES	Años
		Características diagnósticas	Especificación de criterios o característica	Sintomatología SLICC al

de la población	s que llevaron al diagnóstico de las enfermedades autoinmunes	diagnóstico de LES		3=Úlceras orales o nasales 4= Alopecia no cicatrizal 5=Sinovitis 6= Serositis 7= Nefropatía lúpica 8=Neurolupus 9= Anemia Hemolítica 10= Leucopenia y linfopenia 11=Trombocitopenia
			Criterios Inmunológicos de la escala SLICC	12=ANA positivo 13= Anti-DNAs positivo 14=Anti-Sm positivo 15= Anticuerpos antifosfolipídicos positivos 16=Hipocomplementemia 17=Coombs directo positivo
		Puntaje de escala de SLICC	Corresponde a la sumatoria de criterios clínicos e inmunológicos que corrobora el diagnóstico de LES con un mínimo de 4 criterios presentes	Número ordinal
		Patología Autoinmune Sobreañadida (OVERLAP)	Frecuencia de patología autoinmune sobreañadida y que cataloga al paciente con diagnóstico de overlap	1= Artritis Reumatoidea 2= Síndrome de Sjogren 3= Miopatía 4= Esclerosis Sistémica 5= SAAF 6= Otros

		Marcadores de Laboratorio positivos al diagnóstico de Overlap	Corresponde a los principales marcadores biológicos que se encuentran reactivos cuando el paciente es diagnosticado o con el síndrome de overlap	<p>1= ANA  2= Factor Reumatoideo  3= Anti-Ro/SSA  4= Anti-La/SSB  5= Anti-dsDNA  6= Anti-Sm  7= Anti-CCA  8= APA  9= Otros</p>
Características terapéuticas de la población	Corresponde a la última línea terapéutica aplicada por el servicio de Reumatología y registrada en la historia clínica del paciente	Tratamiento	Tipo de fármaco utilizado para el manejo de la patología autoinmune y registrado en la última atención del servicio de Reumatología.	<p>1= AINEs: Cualquier tipo de AINE registrado en la historia clínica  2= Corticoesteroides: Principalmente Prednisona, Metilprednisolona o cualquier tipo de corticoesteroide registrado en la historia clínica  3= Antimaláricos: Principalmente Hidroxicloroquina o cloroquina o cualquier tipo de antimalárico registrado en la historia clínica  4= DMARD no biológicos: Principalmente metotrexate, sulfasalazina, Leflunomide, ciclofosfamida, o cualquier tipo de dmard no biológico registrado en la historia clínica que excluya los de la</p>

				<p>categoría inmunosupresor.  5= DMARD biológicos:  Principalmente rituximab o cualquier tipo de dmard biológico registrado en la historia clínica.  6= Inmunosupresor: Exclusivamente micofenolato y azatioprina.  7= Tratamiento combinado: Cualquier combinación de tipo de fármacos de los previamente enlistados en esta variable.</p>
		Tratamiento combinado	Corresponde a las principales combinaciones de fármacos que se utiliza en el manejo de LES	Se reporta según la frecuencia de aparición en cada grupo de estudio.
Complicaciones clínicas de la población	Detalle de manifestaciones clínicas relevantes durante el transcurso de las enfermedades autoinmunes	Nefropatía Lúpica	Diagnóstico de nefropatía lúpica registrado en la historia clínica del paciente desde el inicio de LES hasta la fecha de finalización de recolección de datos	1= SI 2= NO
		Lesión de Órgano	Manifestaciones	1= Manifestaciones gastrointestinales:

		diana extrarrenal	extrarrenales de LES registradas en la historia clínica del paciente desde el diagnóstico hasta la fecha de finalización de recolección de datos	<p>Esofagitis, pseudoobstrucciones intestinales, entre otras.</p> <p>2= Manifestaciones pulmonares: Pleuritis, enfermedad intersticial, neumonitis, hemorragia pulmonar, HT pulmonar.</p> <p>3= Manifestaciones cardíacas: Principalmente pericarditis.</p> <p>4= Manifestaciones neuropsiquiátricas: Convulsiones, cefalea, delirium, neuropatía periférica, psicosis.</p> <p>5= Manifestaciones oftalmológicas: Queratoconjuntivitis o vasculitis retiniana</p> <p>6= Manifestaciones vasculares: Vasculitis, fenómeno de Reynaud, Enfermedad tromboembólica</p> <p>7= Manifestaciones hematológicas: Preferentemente la persistencia de citopenias pese al tratamiento.</p>
--	--	----------------------	---	--

**Elaboración:** Los Autores

### 3.5.4 Procedimientos de Recolección de la Información

Utilizamos como fuente de información los registros de atenciones médicas en diversas especialidades en la historia clínica digital de cada paciente disponible en el

sistema AS-400 del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Los pacientes incluidos en el estudio registraron atenciones en la dependencia de Consulta Externa tanto del servicio de Reumatología como la Clínica de Autoinmunes durante la temporalidad definida en la investigación, sin embargo, también habían sido vigilados en períodos extemporáneos a los definidos lo cual facilitaba el seguimiento de la enfermedad a través de varios reportes médicos.

Para facilitar la recolección y organización de los datos de cada sujeto de estudio decidimos realizar una matriz de base de datos en el programa Excel a través del cual ingresábamos los valores correspondientes a cada variable y que fueron codificados con numeraciones previo a su inserción. Dentro de la historia clínica digital siempre dimos preferencia a las valoraciones realizadas por el Servicio de Reumatología para el adecuado registro de las variables incluidas en el estudio, sin embargo, también debimos apoyarnos en reportes de otras especialidades para complementar de forma holística los parámetros especificados.

### **3.5.5 Plan de Análisis de Datos**

La base de datos y el análisis se lo realizó en el Paquete Estadístico SPSS, en la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Del Ecuador

Se determinó la prevalencia de OVERLAP en la población de estudio obteniéndose un porcentaje global de todas las patologías autoinmunes sobreañadidas en pacientes con diagnóstico previo de LES.

#### **3.5.5.1 Análisis Univariado**

Para las variables cuantitativas: Edad actual, Edad al fallecimiento, Edad al diagnóstico de LES, Edad al diagnóstico de enfermedad autoinmune, Años de

enfermedad de LES y Años de enfermedad autoinmune se utilizó medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (error estándar de la media). Se reportó con frecuencias de valores absolutos y porcentajes las variables cualitativas que corresponden a: Sexo, Criterios Clínicos de la escala SLICC, Criterios Inmunológicos de la escala SLICC, Patología Autoinmune Sobreañadida (OVERLAP), Marcadores de Laboratorio positivos al diagnóstico de Overlap, Tratamiento, Nefropatía Lúpica, Lesión de Órgano diana extrarrenal

### **3.5.5.2 Análisis Bivariado**

En esta fase validamos la diferencia de medias entre las variables de riesgo para interpretar si dichos factores presentan una diferencia estadísticamente significativa que pueda ser extrapolable a la población. Los factores para analizar fueron: Edad al diagnóstico de LES, Género femenino, Puntuación escala SLICC, Nefropatía lúpica, Criterio clínico Sinovitis, Criterio clínico Lupus cutáneo agudo, Criterio inmunológico ANA positivo, Criterio inmunológico Anti-DNA positivo, Criterio inmunológico Hipocomplementemia, Manifestaciones hematológicas, Manifestaciones neuropsiquiátricas, Manifestaciones pulmonares, Mortalidad. A continuación, se buscó la asociación entre variables demográficas, diagnósticas, y de complicaciones para determinar factores de riesgo mediante la Razón de Momios de Prevalencia (RMP) colocando sus respectivos intervalos de confianza IC (95%) para validar su significancia estadística. De este modo se logró evidenciar qué tipo de riesgo constituyen los diversos factores analizados en el desarrollo del Síndrome de Overlap. La significancia estadística fue validada en base al valor p de la diferencia de medias para determinar si los resultados son estadísticamente significativos, el cual

corresponde a  $p < 0.05$ . Adicionalmente, esta significancia se validó en el caso de la RMP a partir de los intervalos de confianza.

### **3.6 Aspectos Bioéticos**

El acceso a la historia clínica con fines de investigación requiere el consentimiento informado por escrito del paciente, con la excepción de que los datos hayan sido previamente anonimizados, de manera que queden separados los datos de identificación del paciente con los clínicos-asistenciales. No obstante, hay situaciones en las que no es posible obtener el consentimiento para una investigación. El presente estudio no requirió la obtención del consentimiento de los participantes dado su carácter observacional pues representa un riesgo mínimo o nulo para los sujetos y al ser retrospectivo abarcó un período de tiempo según el cual resulta prácticamente imposible recoger los consentimientos informados de todos los sujetos del estudio. De este modo el requisito de consentimiento individual haría impracticable la realización del estudio. Por tanto, como investigadoras nos comprometimos a mantener la confidencialidad respectiva de los sujetos de estudio durante el transcurso de toda la investigación. Esto se evidencia en la aceptación de investigación que recibimos tanto del Hospital Carlos Andrade Marín como por parte de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

### **3.7 Aspectos Administrativos**

#### **3.7.1 Recursos Utilizados**

La elaboración de la base de datos con las variables previamente enunciadas fue elaborada en su totalidad por las investigadoras autoras del presente estudio previa aprobación y conocimiento por parte de la dirección de investigación y servicio de

Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín y de la Facultad de Medicina de la PUCE.

El presupuesto del estudio se estimó en alrededor de \$400 que se distribuyeron entre el uso de computadoras, movilización hacia el hospital y universidad, alimentación, impresiones, CDs, entre otros.

### 3.7.2 Cronograma de Trabajo

**Tabla 5:** Cronograma de Trabajo

<b>TAREA</b>	<b>Fecha de Inicio</b>	<b>Fecha de Finalización</b>	<b>Duración en Días</b>
Selección y Aprobación de Tema de Investigación	01/09/2017	11/01/2018	132 días
Elaboración de Protocolo de Investigación	01/09/2018	11/10/2018	40 días
Aprobación de Protocolo de Investigación en HCAM	12/10/2018	16/11/2018	35 días
Aprobación Protocolo de Investigación en PUCE	27/11/2018	13/12/2018	16 días
Elaboración de Marco Teórico	02/01/2019	10/02/2019	39 días
Recolección de datos	14/01/2019	28/01/2019	14 días
Análisis de Datos	11/02/2019	03/03/2019	20 días
Elaboración de reporte final	04/03/2018	16/03/2018	13 días

## **Capítulo IV: Resultados**

### **4.1 Análisis Univariado Y Descriptivo**

#### **4.1.1 Prevalencia de Síndrome de OVERLAP**

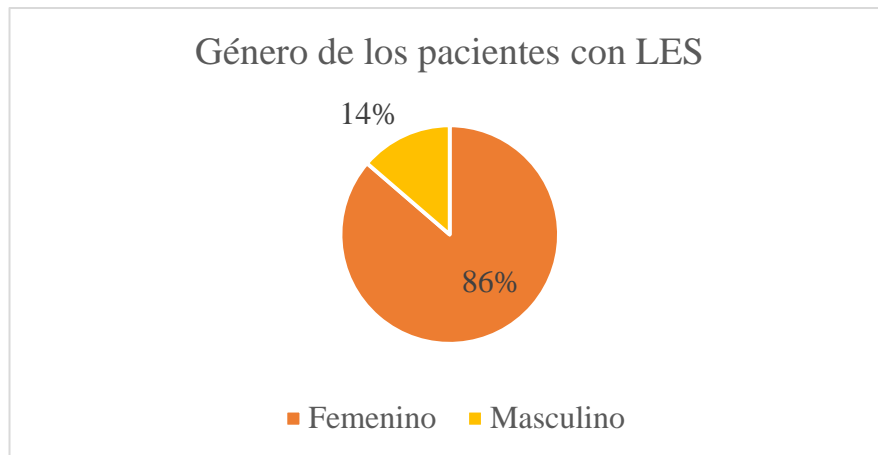
De los 324 pacientes propuestos para este estudio, tras la revisión de historias clínicas, se encontró que 16 pacientes (5%) no cumplían con los criterios de inclusión previamente propuestos; por lo que la muestra final con la que se trabajó fue de 308 pacientes de la Clínica de Autoinmunes del Hospital de especialidades Carlos Andrade Marín. De todos los pacientes estudiados, se encontró una prevalencia de Síndrome de Superposición de 38.3%.

#### **4.1.2 Características Demográficas**

##### **4.1.2.1 Características demográficas pacientes con LES**

Dentro del total de 308 pacientes, se encontró que 190 individuos padecían Lupus Eritematoso Sistémico en su forma pura; siendo un 86% mujeres y un 14% hombres. En lo que respecta a la edad promedio de los pacientes estudiados, esta fue de 40,06 años ( $DE \pm 13,676$ ). Adicionalmente, se encontró una media de edad al diagnóstico del LES de 32,25 años ( $DE \pm 13,300$ ). Así mismo y en lo que se refiere al promedio de años con la patología, se identificó una media de 7,82 años ( $DE \pm 6,668$ ) años con LES. Finalmente, y en cuanto a la mortalidad de la población lúpica, la muestra registró siete casos de fallecimiento; lo que constituye el 4% del total de lúpicos, con un promedio de edad de 41,14 años ( $DE \pm 16,242$ ).

**Gráfico 1:** Frecuencia por género de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico



**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

**Tabla 6:** Análisis descriptivo de características demográficas de la población con LES

Estadísticos	Edad actual	Edad al diagnóstico de LES	Años con LES	Edad al fallecimiento
Número de casos	190	190	190	7
Media	40,06	32,25	7,82	41,14
Mediana	38,00	31,00	6,00	34,00
Desv. típ.	13,676	13,300	6,668	16,242
Mínimo	10	8	0	22
Máximo	75	73	35	65

**Elaboración:** Los autores

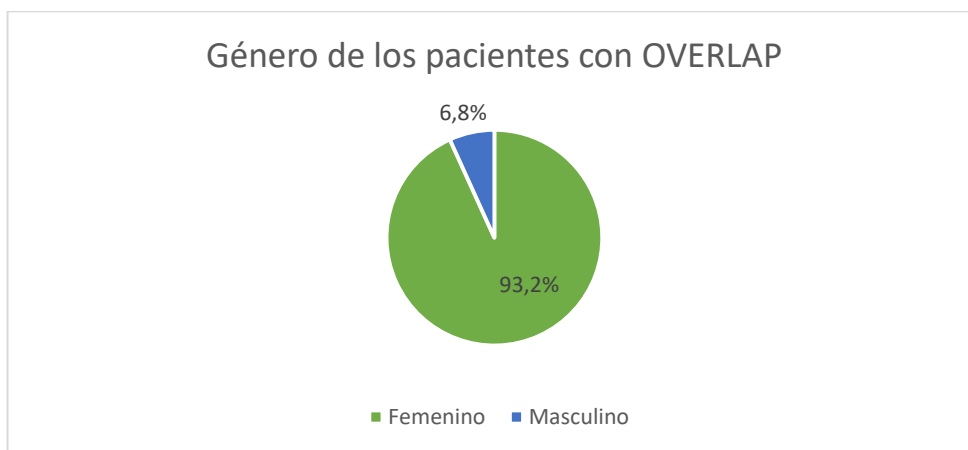
**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

#### 4.1.2.2 Datos demográficos pacientes con Síndrome de Superposición (OVERLAP)

Del total de la muestra, se identificó 118 casos de Síndrome de Superposición; lo que determina una prevalencia de 38.3% de OVERLAP en los lúpicos estudiados. Del

grupo previamente mencionado, el 93.2% de los pacientes fueron mujeres y el 6.8% hombres. La edad promedio de los pacientes con OVERLAP fue de 45,28 años (DE  $\pm$  13,688). En cuanto al promedio de edad al diagnóstico de LES en los pacientes con este Síndrome, este se situó en los 36,24 años (DE  $\pm$ 13,851). Por su parte, el diagnóstico de la segunda enfermedad autoinmune contó con una media de edad de 38,59 (DE  $\pm$  15,043). En lo que se refiere al promedio de años con LES de los pacientes, se identificó una media de 9,06 años (DE  $\pm$  6,764) transcurridos desde el diagnóstico. Por otro lado, la media de años con Síndrome de superposición se halla en 5,95 años (DE  $\pm$  5,655) desde la identificación. Finalmente, y en cuanto a la mortalidad de la población con Síndrome de Overlap, la muestra registró cuatro casos de fallecimiento (3% de la muestra) con una media de edad de 43,25 años (DE  $\pm$ 13,889) al deceso.

**Gráfico 2:** Frecuencia relativa por género de los pacientes con Síndrome de Superposición



**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

**Tabla 7:** Análisis descriptivo de características demográficas de pacientes con OVERLAP

Estadísticos	Edad actual	Edad al diagnóstico LES	Edad al diagnóstico OVERLAP	Años con LES	Años con OVERLAP	Edad al fallecimiento
Número de casos	118	118	115	118	117	4
Media	45,28	36,24	38,59	9,06	5,95	43,25
Mediana	44,00	34,00	37,00	7,50	4,00	46,00
Desv. típ.	13,688	13,851	15,043	6,764	5,655	13,889
Mínimo	14	9	11	1	1	26
Máximo	79	74	77	27	27	55

**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

#### **4.1.3 Características Diagnósticas**

##### **SINTOMATOLOGÍA SLICC AL DIAGNÓSTICO DE LES**

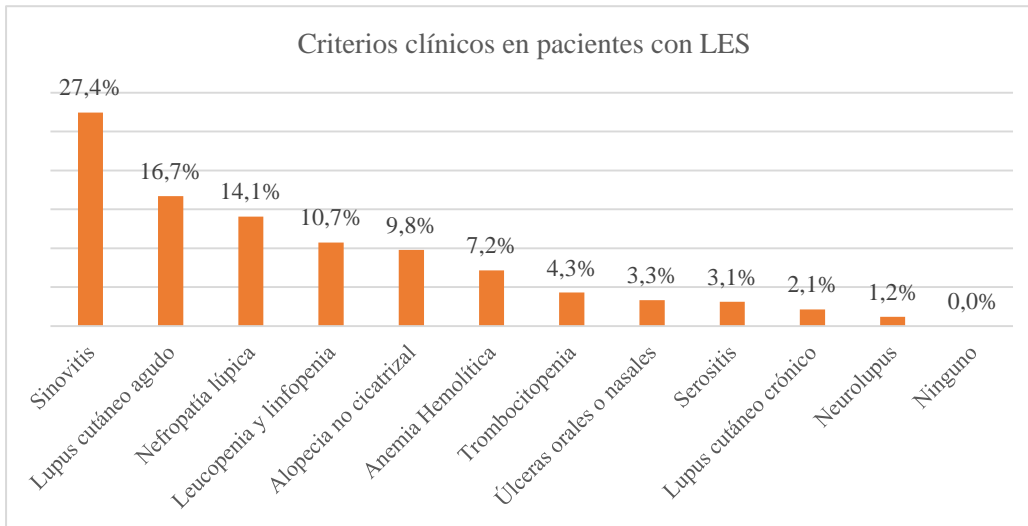
##### **4.1.3.1 Criterios Clínicos de la escala SLICC en pacientes con LES y Síndrome de superposición**

En los 190 pacientes lúpicos y dentro de los once criterios clínicos de la escala; se identificó un predominio de sinovitis (27.4% o 115 casos) seguida por Lupus cutáneo agudo (16.7% o 70 casos) y nefropatía lúpica (14.1% o 59 casos) constatada mediante biopsia al momento del diagnóstico de la patología autoinmune.

Por su parte, los 118 pacientes con Síndrome de OVERLAP presentaron un predominio en primer y segundo lugar de Sinovitis (35.2% o 81 casos) y Lupus cutáneo agudo (20.4% o 47 casos), al igual que aquellos individuos sin superposición; pero se halló en tercera instancia a la alopecia no cicatricial (9.6% o 22 casos) en lugar de la nefropatía lúpica identificada en el grupo de lúpicos puros. Sin embargo, existió

1.3% de la población que no presentó sintomatología clínica de SLICC al revisar la historia clínica del diagnóstico.

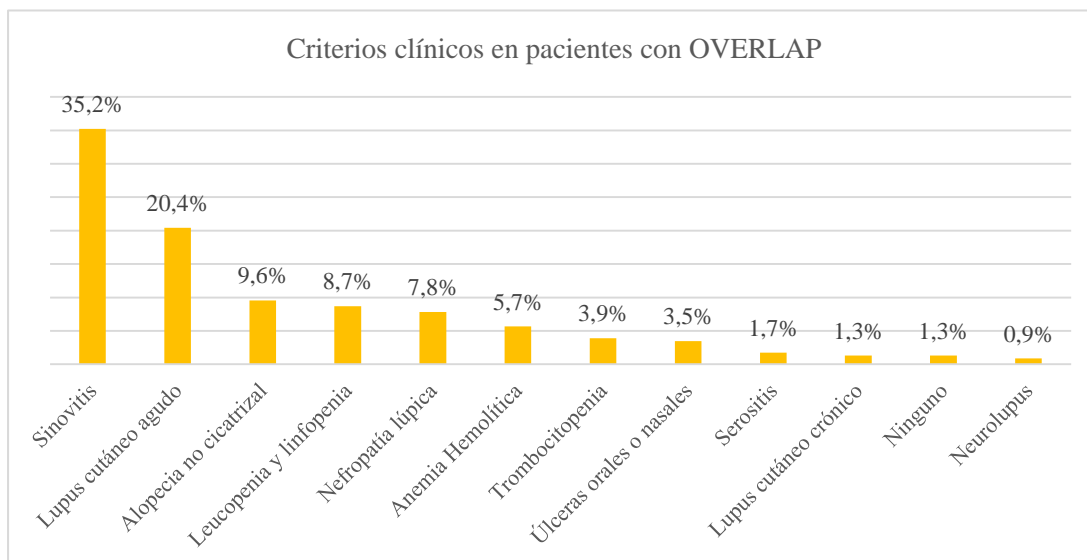
**Gráfico 3:** Frecuencia de criterios clínicos SLICC en pacientes con LES



**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

**Gráfico 4:** Frecuencia de criterios clínicos SLICC en pacientes con Síndrome de superposición



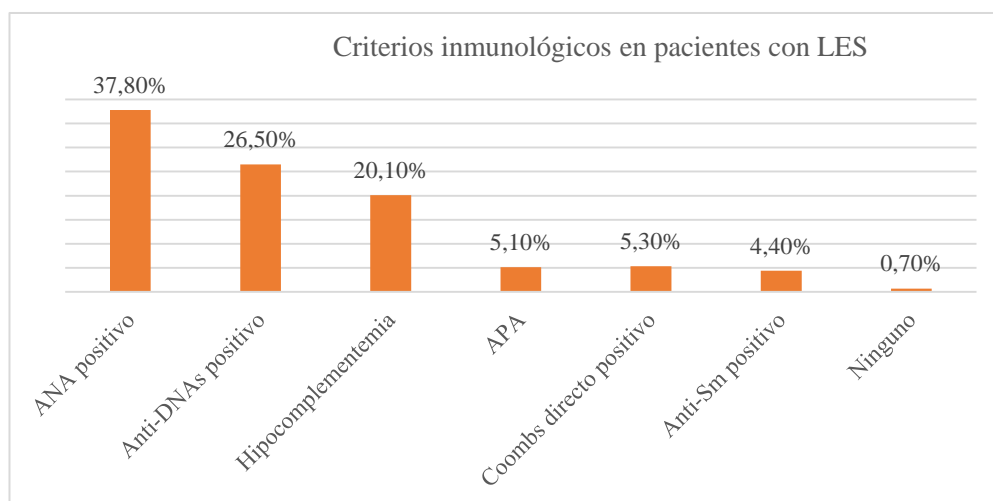
**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

#### 4.1.3.2 Criterios inmunológicos de la escala SLICC en pacientes con LES y Síndrome de Superposición

En lo que respecta a los seis criterios inmunológicos de la escala previamente descrita, la población con LES presentó un predominio de Anticuerpos Antinucleares (ANA) en 37.8% o 171 casos, seguidos de los Anti-DNA de doble cadena (26.5% o 120 casos) y del hallazgo laboratorial de niveles bajos de C3 y C4 (20.1% o 91 casos). Adicionalmente, un individuo o 0.7% de la población total no registró presencia de alteraciones inmunológicas al diagnóstico. Los individuos con Síndrome de Overlap de igual forma evidenciaron mayor prevalencia de los mismos marcadores inmunológicos que el grupo de lúpico puro al momento del diagnóstico de la patología autoinmune de base (34.5% o 105 casos, 27% o 82 casos y 22.4% o 68 casos). Así mismo, un caso con OVERLAP no registró marcadores inmunológicos pertenecientes a la escala SLICC.

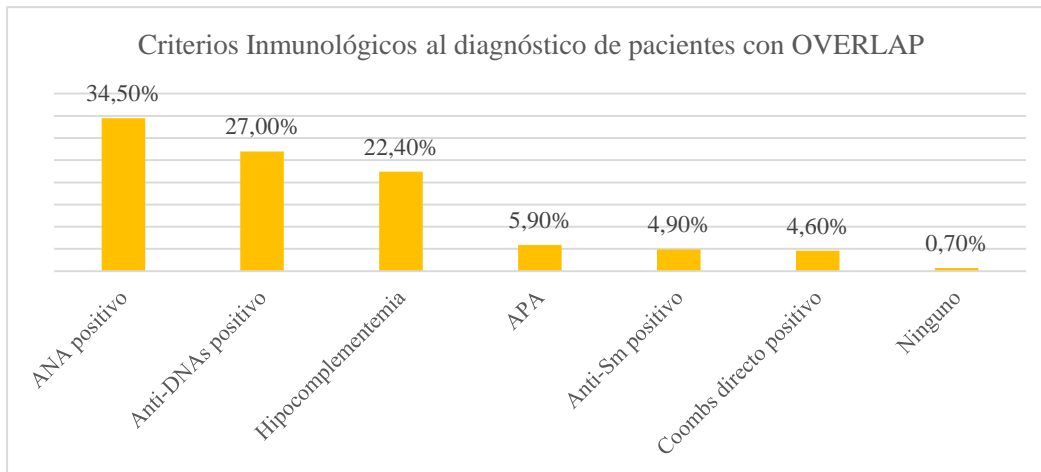
**Gráfico 5:** Frecuencia de criterios inmunológicos SLICC en pacientes con LES



**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

**Gráfico 6:** Frecuencia de criterios inmunológicos SLICC al diagnóstico de LES en pacientes con Síndrome de superposición



**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

#### 4.1.3.3 Puntaje SLICC al diagnóstico en pacientes con LES y Síndrome de superposición

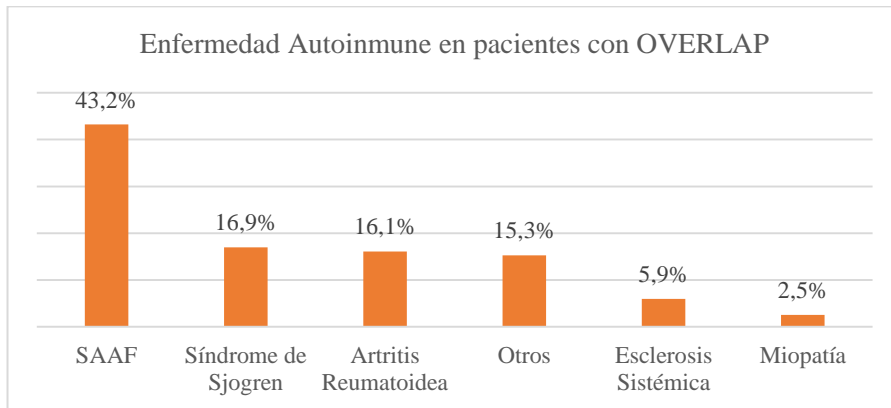
La escala de Clasificación SLICC, utilizada desde el 2012 para la identificación de pacientes con probabilidad de padecer LES, fue aplicada a ambos grupos de pacientes obteniéndose un puntaje promedio de 4,57 (DE  $\pm$ 1,415) en el grupo de lúpicos y de 4,48 (DE  $\pm$  1,344) para los pacientes con Síndrome de superposición.

#### 4.1.3.4 Patología sobreañadida y marcadores de laboratorio positivos al diagnóstico en pacientes con Síndrome de superposición

Al analizar la población de lúpicos con Síndrome de Overlap, se pudo evidenciar que la patología superpuesta más frecuente es el Síndrome de Anticuerpos Antifosfolipídicos presente en 43.2% de los casos, seguida de la superposición LES-Síndrome de Sjögren y del Síndrome de Rhupus con un porcentaje de 16.9% y 16.1%,

respectivamente. En cuanto a los marcadores autoinmunes al momento de la identificación de la superposición, por otro lado, se encontró que el 26.2% de la población presentó ANA, seguido por un 19.2% de prevalencia de Anticuerpos Antifosfolípidicos y un 18.1% de prevalencia de los Anti-DNAs. No obstante, existió un 7.3% (19 casos) de pacientes sin registro de anticuerpos para el Síndrome de solapamiento.

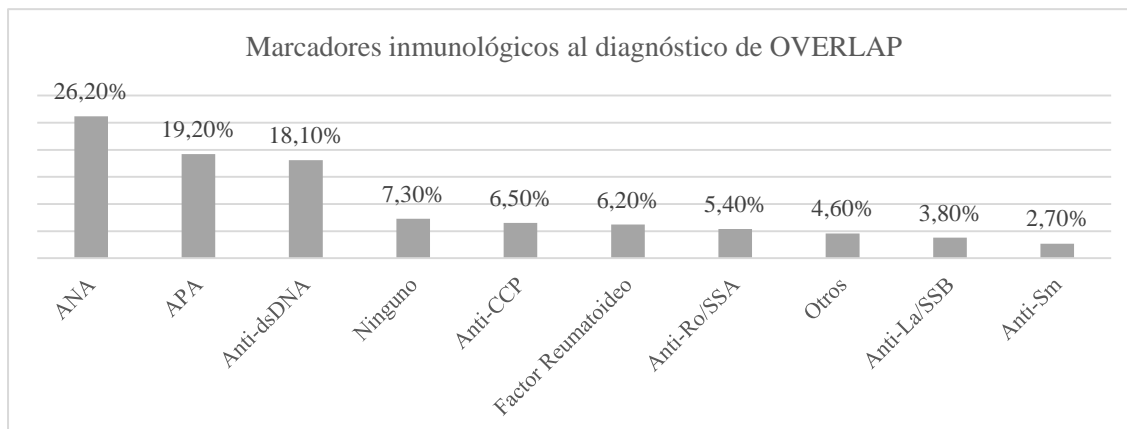
**Gráfico 7:** Frecuencia de patología sobreañadida en pacientes con OVERLAP



**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

**Gráfico 8:** Frecuencia de marcadores inmunológicos al diagnóstico de Síndrome de Overlap



**Elaboración:** Los autores

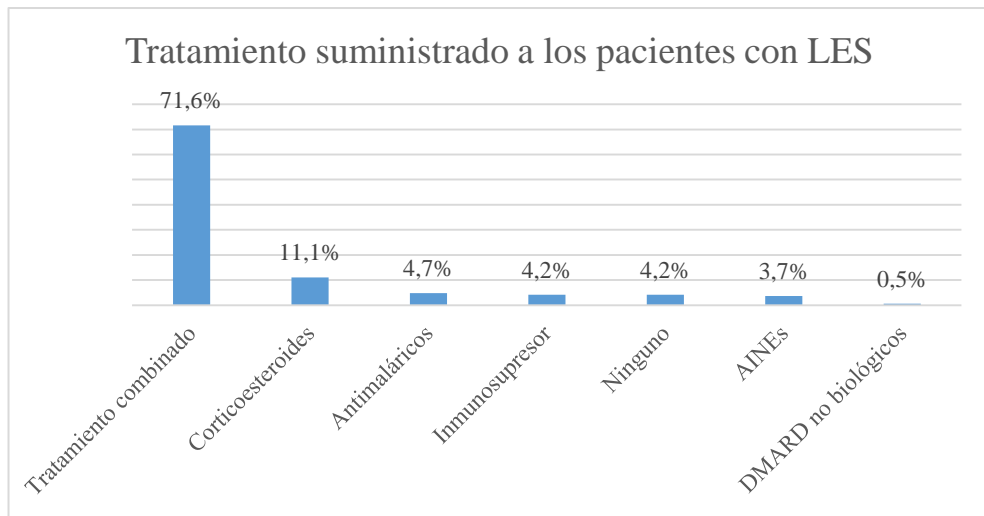
**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

#### 4.1.4 Características Terapéuticas

##### 4.1.4.4 Datos terapéuticos de pacientes con LES y Síndrome de Superposición

En la población con LES se registra una frecuencia del 71.6% de tratamiento combinado, seguido de un 11.1% de pacientes tratados únicamente con corticoides y 4.7% de individuos en uso de antimaláricos. Adicionalmente, ocho casos (4.2%) en este grupo se encuentran sin tratamiento. Los individuos con superposición, por su parte, presentan igual que los lúpicos puros mayor frecuencia de tratamiento combinado con un 69.8% de pacientes recibiendo esta modalidad; seguido de antimaláricos en 12.9% de casos y corticoides sistémicos en 9.5% de la población. Cabe decir que dos casos (2%) de todos los pacientes con Overlap se encuentran sin tratamiento.

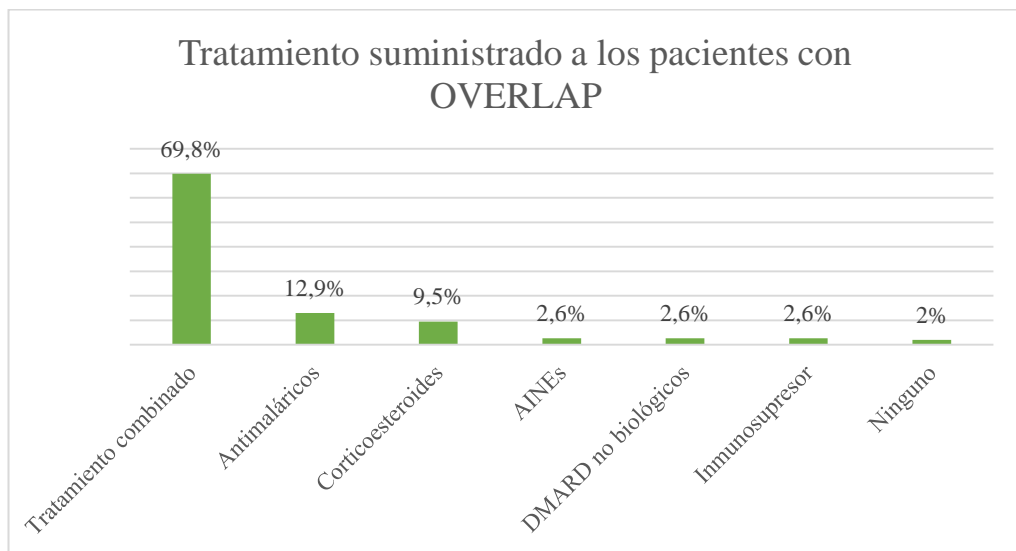
**Gráfico 9:** Frecuencia de tratamiento suministrado a pacientes con LES



**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

**Gráfico 10:** Frecuencia de tratamiento suministrado a pacientes con Síndrome de OVERLAP



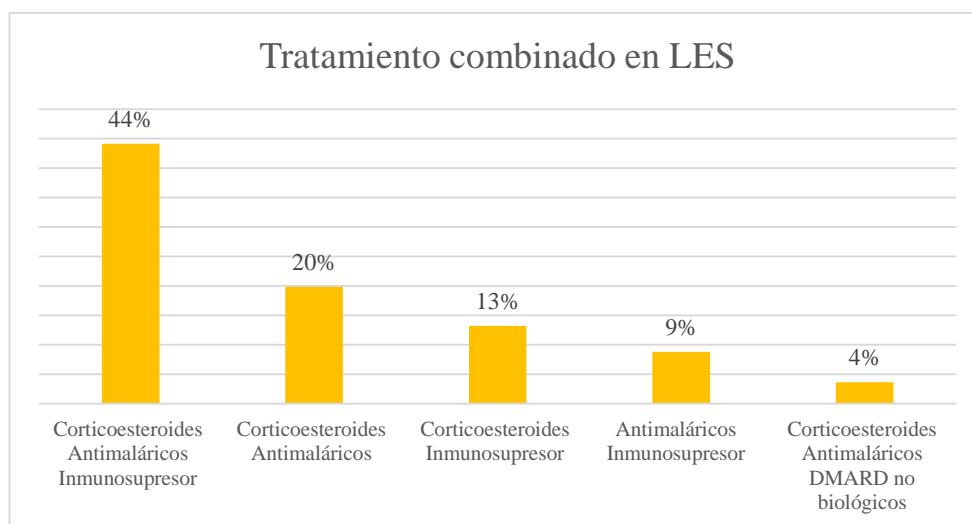
**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

#### 4.1.4.2 Submodalidades de tratamiento combinado en pacientes con LES y Síndrome de superposición:

En ambas poblaciones, se pudo evidenciar que el tipo de tratamiento combinado más utilizado lo constituyó el empleo de Corticoide-antimalárico-inmunosupresor (en el estudio nos referimos específicamente a azatioprina o micofenolato en el grupo de inmunosupresor) con un 44% en el grupo de lúpicos y un 38.3% en los pacientes con Overlap. En segundo y tercer lugar se encuentran en ambos grupos el uso de corticoide-antimalárico y corticoide-inmunosupresor con un 20% y 13%, respectivamente en los pacientes con LES puro comparado con un 22.2% y 17.3% en el grupo de superposición.

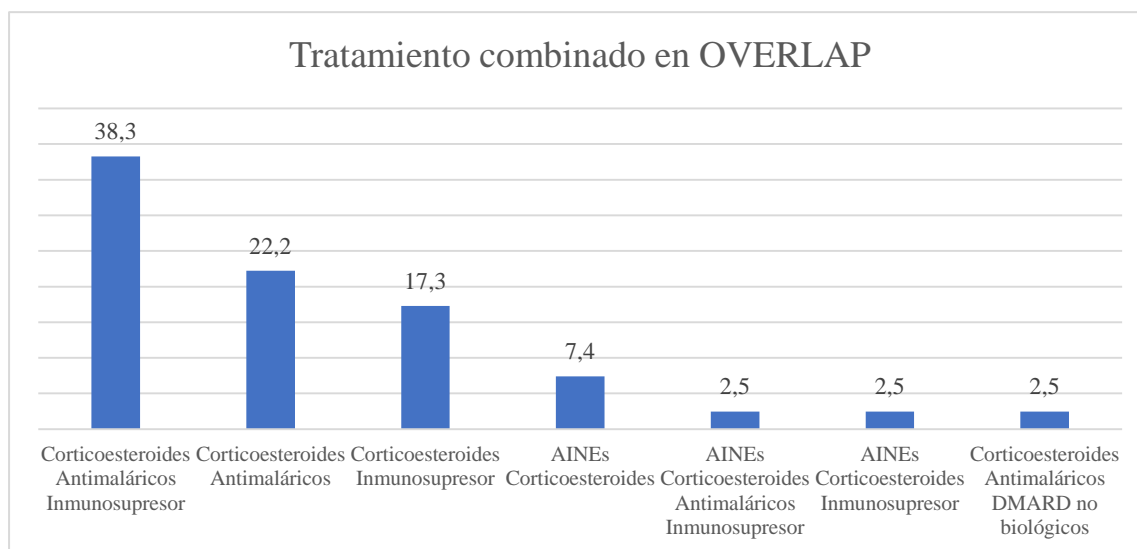
**Gráfico 11:** Frecuencia de Submodalidad de tratamiento suministrado a pacientes con LES



**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

**Gráfico 12:** Frecuencia de Submodalidad de tratamiento suministrado a pacientes con OVERLAP



**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

Ahora, sólo tomando en cuenta a los pacientes que reciben como tratamiento un DMARD biológico, se observa que representan 3,16% del total de pacientes con LES y un 1,69% de los pacientes con OVERLAP.

**Tabla 8:** Tratamiento con DMARDs biológicos en grupo de LES y OVERLAP

Grupo de estudio	Pacientes con DMARD Biológico		Pacientes sin DMARD biológico	
	Número	%	Número	%
Pacientes con LES	6	3,16%	184	96,84%
Pacientes con OVERLAP	2	1,69%	116	98,31%

**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

#### 4.1.5 Complicaciones Clínicas

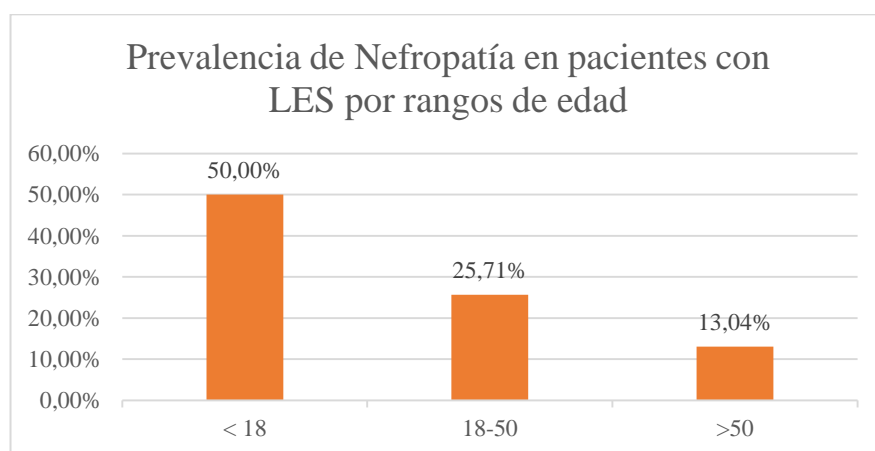
##### 4.1.5.1 Nefropatía lúpica en pacientes con LES y Síndrome de Superposición

Como una de las principales complicaciones del LES, nuestro estudio reflejó 44 casos que corresponde a 23.2% de pacientes con nefropatía en el grupo de LES puro. Para un mejor análisis se tomó en cuenta tres grupos etarios para el estudio de daño renal por LES en pacientes sin Overlap. El primero lo constituyeron los pacientes menores de 18 años, el segundo fue definido con aquellos pacientes entre 18 y 50 años y el tercero, por su parte, lo integraron los lúpicos mayores de 50 años al diagnóstico.

Así, en los lúpicos sin Síndrome de superposición se observó una mayor frecuencia de compromiso renal en pacientes menores a 18 años con un 50% de casos de nefropatía lúpica, el factor decrece al aumentar el rango de edad ya que entre 18 y 50 años la complicación se presenta en 25.71% de pacientes y siendo del 13.04% en los mayores a 50 años.

Por su parte, los pacientes portadores de Síndrome de Overlap presentaron una frecuencia menor de nefropatía estimada en 11.9% (14 casos).

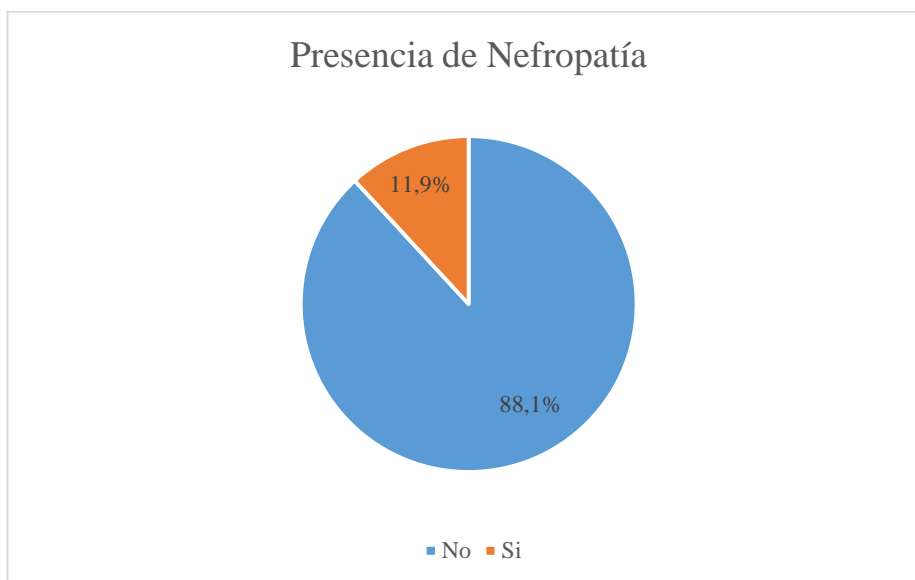
**Gráfico 13:** Frecuencia de Nefropatía Lúpica por rangos de edad en pacientes con LES



**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

**Gráfico 14:** Frecuencia de Nefropatía en pacientes con Síndrome de OVERLAP



**Elaboración:** Los autores

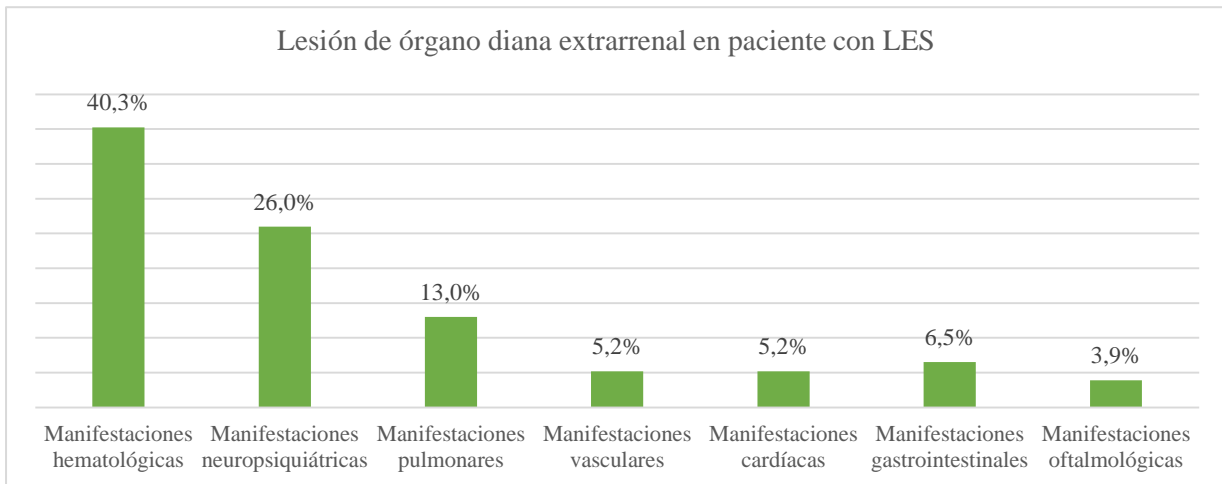
**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

#### **4.1.5.2 Lesiones de órgano diana extrarrenales de LES en pacientes con lupus puro y Síndrome de superposición**

La mayor frecuencia de manifestaciones extrarrenales en ambos grupos se observa en el ámbito hematológico con un 40.3% (77 casos) en el caso de lúpicos y 33.3% (22 casos) en los pacientes con Overlap. En segundo y tercer lugar se encuentran las lesiones a nivel neuropsiquiátrico y pulmonar con un 26% (49 casos) y 13% (25 casos), respectivamente para el grupo de LES sin OVERLAP mientras que el registro de estas complicaciones se encuentra en un 21.2% (14 casos) y 18.2% (12 casos) correspondientemente en el caso de la superposición. De igual forma es importante resaltar que de los pacientes con LES sin Síndrome de Overlap, solo 41% presentaron

alteraciones extrarrenales en comparación con el 41.5% de aquellos pacientes con solapamiento.

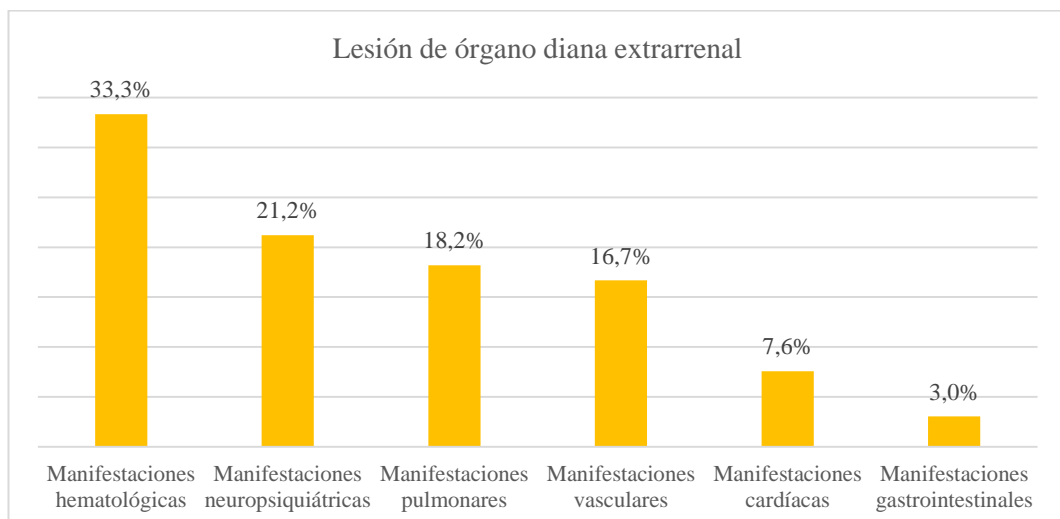
**Gráfico 15:** Frecuencia de lesión de órgano diana extrarrenal en pacientes con LES



**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

**Gráfico 16:** Frecuencia de lesión de órgano diana extrarrenal en pacientes con OVERLAP



**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

## 4.2 Análisis Bivariado E Inferencial

### 4.2.1 Diferencia De Medias

Al obtener la diferencia de medias entre las distintas variables mencionadas previamente, se pudo encontrar diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos en las variables demográficas, inmunológicas, clínicas y de complicaciones sistémicas propias del LES; llegándose a inferir que la población con Superposición es realmente mayor al momento de recibir diagnóstico de LES, posee mayor porcentaje de mujeres, menor número de casos de nefropatía lúpica durante el curso natural del síndrome, mayor prevalencia de afectación articular y cutánea al aplicar la escala SLICC al diagnóstico, mayor número de pacientes con Anti-DNAs e hipocomplementemia positivos y mayores alteraciones a nivel pulmonar en comparación con los lúpicos puros en los cuales existe realmente un mayor número de pacientes con positividad de ANA y presencia de alteraciones neuropsiquiátricas y hematológicas que en el caso de los OVERLAP. No obstante, la mayor puntuación SLICC y mortalidad de los lúpicos puros no es un hallazgo estadísticamente significativo y por tanto no existen diferencias entre ambos grupos de estudio en estos ámbitos.

**Tabla 9:** Diferencia de medias de las variables demográficas, clínicas, inmunológicas y de manifestaciones sistémicas en pacientes con LES y OVERLAP.

Variable	Pacientes lúpicos n=190 (%)	Pacientes con Síndrome de OVERLAP n= 118 (%)	Valor p
Edad al diagnóstico de LES, Media $\pm$ DE (rango)	32,25 $\pm$ 13,3 (8-73)	36,24 $\pm$ 13,85 (9-74)	0,040
Género femenino	164 (86)	110 (93.2)	0,049
Puntuación escala SLICC, Media $\pm$ DE (rango)	4,57 $\pm$ 1,415 (1-9)	4,48 $\pm$ 1,344 (0-9)	0,600
Nefropatía lúpica	44 (23.2)	14 (11.9)	0,014
Factor clínico Sinovitis	115 (27.4)	81 (35.2)	0,015
Factor clínico Lupus cutáneo agudo	70 (16.7)	47 (20.4)	0,049
Factor inmunológico ANA positivo	171 (37.8)	105 (34.5)	0,048

Factor inmunológico Anti-DNAs positivo	120 (26.5)	82 (27)	0,026
Factor inmunológico Hipocomplementemia	91 (20.1)	68 (22.4)	0,010
Manifestaciones hematológicas	77 (40.3)	22 (33.3)	0,040
Manifestaciones neuropsiquiátricas	49 (26)	14 (21.2)	0,007
Manifestaciones pulmonares	25 (13)	12 (18.2)	0,010
Mortalidad	7 (4)	4 (3)	0,089

**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

#### **4.2.2 Razón de Momios de Prevalencia De Factores Demográficos, Clínicos, Inmunológicos Y Sistémicos**

Tras la realización de la estadística de asociación de riesgo, únicamente dos de nuestras variables obtuvieron la significancia estadística para definirlas como factores protectores en el desarrollo de síndrome de Superposición. Primero, para correlacionar a la edad de diagnóstico de LES con la posterior presentación de Síndrome de superposición, se dividió a la población en dos grupos denominados edad temprana de diagnóstico (menores de 50 años) y edad tardía de diagnóstico (pacientes mayores a 50 años). Así y al evidenciarse una Razón de Momios de Prevalencia (RMP) de 0,51 (IC 95% (0,26-0,98)), se pudo concluir que la edad temprana de diagnóstico es un factor protector estadísticamente significativo para presentar Síndrome de OVERLAP. Asimismo, recordando que la nefropatía lúpica constituye una de las complicaciones más frecuentes y de mal pronóstico en pacientes lúpicos, el daño renal en nuestro estudio representa un factor protector estadísticamente significativo que disminuye la probabilidad de padecer Síndrome de Superposición; ya que la RMP se encuentra en 0,45 (IC 95% (0,23-0,86)).

En cuanto a las variables restantes podemos afirmar que estas no representan un riesgo interpretable a extrapolarse a la población general dado que sus intervalos de confianza

las acreditan como estadísticamente no significativas. A continuación, se detalla en la siguiente tabla las variables analizadas, así como sus respectivas RMP e ICs

**Tabla 9:** Razón de Momios de Prevalencia De Factores Demográficos, Clínicos, Inmunológicos Y Sistémicos

VARIABLES	IC IZQUIERDO	RMP	IC DERECHO
<b>VARIABLES demográficas</b>			
RMP de desarrollar OVERLAP en edad temprana al diagnóstico de LES	0,26	0,51	0,98
RMP de desarrollar OVERLAP en pacientes de género masculino	0,20	0,46	1,053
RMP de fallecer en OVERLAP	0,26	0,92	3,20
<b>Criterios Clínicos de SLICC</b>			
RMP de desarrollar OVERLAP con Sinovitis	0,88	1,43	2,32
RMP de desarrollar OVERLAP con Lupus cutáneo agudo	0,72	1,16	1,86
<b>Criterios Inmunológicos de SLICC</b>			
RMP de desarrollar OVERLAP con ANA positivo	0,43	0,90	1,89
RMP de desarrollar OVERLAP con Anti-DNA positivo	0,81	1,33	2,17
RMP de desarrollar OVERLAP con Hipocomplementemia	0,93	1,48	2,35
<b>Complicaciones Clínicas</b>			
RMP de desarrollar OVERLAP en Nefropatía Lúpica	0,23	0,45	0,86
RMP de desarrollar OVERLAP en Manifestaciones hematológicas	0,64	1,18	2,15
RMP de desarrollar OVERLAP en Manifestaciones neuropsiquiátricas	0,55	1,14	2,36
RMP de desarrollar OVERLAP en manifestaciones pulmonares	0,85	2,04	4,88

**Elaboración:** Los autores

**Fuente:** Historias Clínicas HECAM

## Capítulo V: Discusión

La investigación realizada tuvo como objetivo principal cuantificar la prevalencia de Síndrome de superposición en la población propuesta. Así, en nuestro estudio de 308 lúpicos, se encontró una prevalencia de 38.3% de superposición al tomarse en cuenta las asociaciones de LES con Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidicos, Síndrome de Sjögren, Artritis Reumatoidea, Esclerosis Sistémica y Miopatías Inflamatorias. En comparación a estudios internacionales, esta cifra es mayor a aquella encontrada en el estudio estadounidense del Centro Barbara Volker para las enfermedades reumáticas publicado en 2015; el mismo que estableció una prevalencia de diagnóstico de superposición del 32% en una cohorte de 1321 pacientes con LES y AR como patologías de base. (Lockshin, Levine, & Erkan, 2015). No obstante, la revisión sistemática de LES y Síndrome de OVERLAP publicada en 2019, habla de una prevalencia de 17%-38% en la bibliografía empleada; lo que se asemeja a los datos obtenidos en nuestra población. (Sanket, Chengappa, & Vir Singh, 2019). Por otro lado, es importante afirmar que, en las guías de práctica Clínica del Ministerio de Salud pública sobre Lupus Eritematoso Sistémico elaboradas en el año 2013, no se reporta una prevalencia de Lupus puro ni de Síndrome de superposición en la población ecuatoriana; por lo que no se cuenta con bibliografía a comparar estas cifras con las obtenidas en nuestro medio. (Ecuador, 2013).

Además, fue importante para nuestro estudio el hallazgo de prevalencias específicas por enfermedad. De esta forma, se pudo encontrar que el SAAF constituyó el OVERLAP más frecuente con una prevalencia de 43.2%. Este valor resultó ser mayor a aquel obtenido en el estudio internacional “The Euro-Phospholipid Project” en el que se investigó 1000 pacientes con el síndrome de 200 nacionalidades; encontrándose una

prevalencia de superposición LES-SAAF de 36%. (Cervera, Boffa, Kamashta, & Hughes, 2009). Así mismo, esta cifra sobrepasa a la encontrada en estudios en población colombiana y en pacientes adolescentes con LES donde se han reportado prevalencias que van del 9%-30%; dependiendo de los criterios de inclusión. (Campos, Kiss, Almeida, & D'amico, 2003; Franco et al., 2014).

En segundo lugar, se pudo evidenciar un total de 16.9% de casos de solapamiento LES-SS, valor que se encuentra dentro de los intervalos encontrados en revisiones sistemáticas internacionales que estiman la coexistencia de ambas enfermedades en entre el 9% y el 31% de pacientes dependiendo del estudio; siendo el valor de prevalencia más mencionado en la literatura del 15%. (Hernandez-Molina et al., 2013; Taşdemir et al., 2016).

Por otra parte y en cuanto al Síndrome de Rhupus que fue la tercera patología más prevalente; se encontraron diferencias significativas entre nuestro estudio y la literatura internacional, ya que mientras en los reportes de casos y revisiones bibliográficas se habla de una prevalencia de entre el 0.09% al 2% (Devrimsel & Serdaroglu, 2018; Liu et al., 2014; Moinzadeh & Denton, 2017), en nuestra investigación se reporta una cifra alta de 16.1%. Esta cifra podría deberse a que al ser el HECAM un hospital de tercer nivel y de referencia nacional donde se encuentran concentrados los casos complejos.

En lo que respecta al LES-ES, los estudios no han podido llegar a un consenso acerca de la prevalencia dado que la mayoría de los estudios se centran en la aparición de ES y posteriormente de LES. Sin embargo, bibliografía de 2013 establece una prevalencia de 26.6% de este síndrome y un estudio reciente con 1252 pacientes con ES sitúa al

OVERLAP en 6.8%; por lo que nuestro valor de 5.9% se aproximaría a este último caso. (Alharbi et al., 2018; Iaccarino et al., 2013).

Por último y en el caso de la superposición con MI, nuestro estudio arrojó un valor de 2.5% el cual es menor, pero aproximado a las cifras encontradas en la literatura médica que habla de una prevalencia de 3% a 3.4% dependiendo del estudio. (Maazoun et al., 2011). Así mismo y aunque existe un estudio de 2014 en 31 pacientes brasileños que establece que hasta el 29% de los OVERLAP en MI podrían deberse a LES; este valor no es comparable con nuestra población dado que, en la investigación, la miopatía precedía en muchos casos a la aparición de lupus. (Aguila et al., 2014).

Al hablar sobre las características demográficas de la población estudiada, se encontró diferencias significativas entre la edad al diagnóstico de LES en pacientes con Síndrome de superposición y con LES puro; siendo aquella de los individuos con OVERLAP mayor 36.5 años vs 32.25 años ( $p < 0.05$ ). Así, se halló que la edad temprana de diagnóstico de lupus es un factor protector estadísticamente significativo para padecer Síndrome de superposición. Comparando estos resultados con estudios de Síndrome de OVERLAP internacionales, se encontró que en el caso del Rhupus, la superposición LES-SS, LES-SAAF y LES-ES, la edad media de diagnóstico de la patología de base fue significativamente mayor a la del grupo de lúpicos puros (40-44.5 años vs 29.6-31 años). (Baer, Maynard, Shaikh, Magder, & Petri, 2010; Cervera et al., 2009; Hernandez-Molina et al., 2013; Liu et al., 2014; Suwannaroj, Foocharoen, Nanagara, Mahakkanukrauh, & Netwjitpan, 2016). Sin embargo y aunque en nuestro estudio se cumple con el diagnóstico a edades más avanzadas de LES en los casos de OVERLAP; nuestra edad de diagnóstico es menor a aquella de los estudios internacionales consultados probablemente debido a la cantidad de muestra estudiada

y a los criterios de inclusión que varían de acuerdo con la investigación. Por otra parte es importante establecer que en el caso de LES-MI se identificó una edad de debut de lupus menor en el grupo de superposición (Dayal & Isenberg, 2002).

El género tanto en lúpicos puros, como en pacientes con OVERLAP, fue predominantemente femenino. Sin embargo, el porcentaje de mujeres fue significativamente mayor en la superposición (93.2% vs 86%). Así mismo y aunque no se encontró relación de riesgo entre el sexo y el solapamiento; es importante denotar que, en la literatura revisada, se encontraron igualmente porcentajes mayores de mujeres afectadas en el Síndrome de OVERLAP en comparación con la enfermedad pura; presentándose valores entre 82% de población femenina para SAAF hasta el 100% de mujeres de la muestra estudiada en investigaciones de miopatías y Síndrome de Sjögren con presencia de  $p$  significativas. (Alharbi et al., 2018; Baer et al., 2010; Cervera et al., 2009; Dayal & Isenberg, 2002; Hernandez-Molina et al., 2013; Liu et al., 2014). No obstante y aunque en nuestro estudio se comprueba lo planteado por la mayoría de estudios, en la revisión sistemática de enfermedad pura vs OVERLAP de LES, se encontró que el porcentaje de mujeres en LES puro era mayor al de los casos de superposición con una  $p$  significativa; hallazgo que podría deberse a la inclusión de patologías no reumatológicas en el OVERLAP como las hepatopatías, tiroiditis autoinmunes o enfermedades inflamatorias intestinales dentro del estudio. (Lockshin et al., 2015).

En nuestra población estudiada la mortalidad alcanzó el 4% en LES puro y el 3% en pacientes con superposición. No obstante, con una  $p=0.089$  se deduce que la diferencia entre ambos grupos no es significativa. Este hallazgo es corroborado por un estudio epidemiológico de OVERLAP de LES-Miopatías en donde se estudió la sobrevivida

en pacientes con patología pura y superposición y no se encontraron diferencias entre ambos grupos. (Alharbi et al., 2018). Los hallazgos en estudios de los otros OVERLAP, tampoco arrojan diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos. (Aguila et al., 2014; Baer et al., 2010; Devrimsel & Serdaroglu, 2018; Suwannaroj et al., 2016). Por otro lado, un estudio de SAAF arrojó una disminución en la sobrevida de los pacientes con LES-SAAF en comparación a aquellos con LES puro a cinco años de seguimiento con porcentajes del 65% de supervivencia versus el 98% en lúpicos puros. Sin embargo, esta diferencia no fue significativa. (Pons-estel, Andreoli, Scanzi, Cervera, & Tincani, 2016). Cabe decir que la ausencia de diferencias entre la sobrevida de lúpicos puros y portadores de superposición puede explicarse por la mejora en el tratamiento de los pacientes y a que en la actualidad el diagnóstico de trastornos autoinmunes se realiza de forma más precoz en la mayoría de la población; llegando a existir menores complicaciones sistémicas.

Las características clínicas al diagnóstico de pacientes lúpicos y con Síndrome de superposición constituyen otra variable relevante a analizar. De esta forma, nuestro estudio de 118 pacientes con superposición y 190 lúpicos puros encontró como criterios clínicos más prevalentes al LES cutáneo agudo y a la presencia de sinovitis; teniendo ambos factores un valor estadísticamente significativo mayor en el caso de los OVERLAPS (Sinovitis: 35.2% versus 27.4% y LES cutáneo agudo: 20.4% versus 16.7%). Sin embargo, al momento de correlacionar a esta clínica con el mayor riesgo de padecer solapamiento, los valores de OR no fueron estadísticamente significativos. En lo que respecta a la sinovitis, estudios internacionales de LES-SAAF demostraron que, tanto al diagnóstico como al seguimiento tras 10 años, los pacientes con superposición presentaban mayores manifestaciones articulares que los lúpicos puros,

con valores de  $p < 0.05$  y porcentajes menores a los de nuestro estudio (31.1% vs 8.1%). (Cervera et al., 2009; Pons-estel et al., 2016). En el caso de los pacientes con Rhupus, estudios internacionales confirman porcentajes de compromiso articular mayores a aquellos de este estudio. Así se habla de sintomatología articular muy similar a aquella presentada en AR al inicio de la patología en hasta el 98% de casos; llegándose a evidenciar Artritis erosiva y deformante en 40-87% de casos y edema articular en 40% de pacientes ( $p < 0.05$ ). (Iaccarino et al., 2013; Liu et al., 2014; Tani et al., 2012). Los estudios de pacientes con miopatías, esclerosis sistémica y Síndrome de Sjögren arrojaron prevalencias similares a las de nuestro estudio; aunque el último caso los valores de  $p$  no son significativos (Baer et al., 2010; Dayal & Isenberg, 2002; Iaccarino et al., 2013). Cabe decir que las variaciones en cuanto a las manifestaciones clínicas al diagnóstico de los pacientes pueden deberse a que en este caso solo se están tomando en cuenta los criterios clínicos SLICC y no otras manifestaciones con las que de acuerdo con la bibliografía se sabe que los cuadros de solapamiento podrían debutar como los síntomas SICCA, el fenómeno de Raynaud o los cuadros trombóticos.

Hablando de los criterios inmunológicos más prevalentes al diagnóstico, en nuestro estudio se encontró un mayor porcentaje de anticuerpos Anti-DNA y de hipocomplementemia en pacientes con OVERLAP que en aquellos con LES puro (27% vs 26% y 22.4% vs 20% con  $p < 0.05$ ). Por otro lado, los ANA fueron mayores en LES puro con una  $p < 0.05$  (37.8% vs 34.5%). No obstante, no se encontró mayor riesgo de superposición asociado a estos marcadores en nuestra población. La bibliografía estudiada concuerda con nuestros hallazgos en que los Anticuerpos Anti-DNA son mayores en pacientes con Rhupus (hasta el 50% los presentan) aunque el porcentaje no es similar. (Li et al., 2014). No obstante, y aunque los Anti-DNA son

menores en pacientes con SS secundario; en el caso de SS primario se ha asociado a estos anticuerpos con un riesgo del 40% de presentar LES con el paso del tiempo (Baer et al., 2010; Ramos-casals, Brito-zerón, Sisó-almirall, & Bosch, 2012). Los pacientes con esclerosis sistémica presentan de igual forma mayores niveles de Anti-DNA y en aquellos con miositis este marcador no es prevalente. (Iaccarino et al., 2013). Para el OVERLAP LES-SAAF se sabe que los Anti-DNA son mayores que en caso de SAAF puro pero menores a aquellos porcentajes hallados en los lúpicos. (Pons-estel et al., 2016).

Al hablar de ANA, por su parte, se ha identificado que en la miositis el 100% de pacientes presentan positividad en algún momento del diagnóstico y en el resto de los síndromes de superposición también se habla de la mayor presencia de este marcador que, aunque es significativamente diferente a aquella de las patologías puras, no constituye un adecuado factor pronóstico ni criterio diagnóstico dada su reducida sensibilidad. (Baer et al., 2010; Cervera et al., 2009; Liu et al., 2014; Paik, 2016; Suwannaroj et al., 2016). La hipocomplementemia no fue analizada en los estudios disponibles de Síndrome de OVERLAP, por lo que los resultados no son comparables. Adicionalmente, es importante tener en cuenta que para encontrar relaciones de riesgo y valores porcentuales más aproximados se debería tomar en cuenta a los anticuerpos específicos de cada superposición.

Refiriéndose al cumplimiento de Criterios SLICC, no se ha encontrado bibliografía que defina el punto de corte para considerar un puntaje alto o bajo de clasificación. No obstante, en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre el puntaje de la escala para ambos grupos y se concluyó que esta clasificación no se relaciona con mayor riesgo de OVERLAP. Así mismo, en los estudios internacionales

de los distintos Síndromes de superposición solo en un estudio de Rhupus en mexicanos se habla de un puntaje SLICC de 2-4 al diagnóstico del LES el cual fue significativamente menor a aquel presentado por los pacientes lúpicos puros. (Granados, Cabiedes, & Varela, 2002). En cuanto a las razones por las cuales no existieron diferencias entre los grupos en nuestro estudio se debe tener en cuenta a que las mismas pueden deberse a la falta de detalle del puntaje SLICC y las características clínicas e inmunológicas de los pacientes al debut de la sintomatología en las historias clínicas revisadas.

En cuanto al tratamiento evidenciado en nuestro estudio, la mayoría de los pacientes reciben terapia combinada; siendo la asociación más frecuente aquella que involucra el uso de corticoides más antimaláricos más inmunosupresores (micofenolato, azatioprina). Así y analizando esta terapéutica a la luz de la evidencia médica, se puede decir que en el manejo de LES se ha determinado como el tratamiento más acertado el uso de antimaláricos de forma sostenida (Ecuador, 2013b; B. A. Pons-estel et al., 2018); dependiendo su combinación con drogas adicionales de los requerimientos del paciente y constituyendo los corticoesteroides una medida terapéutica que debe utilizarse por un máximo de cuatro semanas hasta lograr la eficacia de la droga gold standard dado sus efectos adversos (Ecuador, 2013a; Gomez, Paladio, Sunyer, & Catalan, 2012). De igual forma, los estudios revelan que los inmunosupresores podrán ser coadyuvantes cuando no se logre estabilidad con corticoides y exista una afectación sistémica considerable (Gomez et al., 2012; Kuhn et al., 2015); así como en pacientes afectados por la nefritis lúpica hasta lograr estabilidad de la complicación (B. A. Pons-estel et al., 2018). No obstante, en nuestro estudio el 71,6% de pacientes con LES se beneficiaron de una terapia combinada y de ellos un 44% utilizaron la submodalidad

corticoide+antimalárico+inmunosupresor; cumpliéndose la correcta indicación de este tipo de terapia solo en el 23,2% de pacientes que presentaron nefropatía lúpica y que podrían beneficiarse correctamente de los inmunosupresores.

En lo que se refiere al manejo farmacológico de los síndromes de Superposición mayoritariamente se recomienda el uso de los tres fármacos principales que se utilizan en la submodalidad más frecuente de tratamiento combinado de nuestro estudio debiendo tener la precaución de añadir aspirina en el OVERLAP con SAAF (Caso et al., 2012; Maazoun et al., 2011; G. J. Pons-estel, Andreoli, Scanzi, Cervera, & Tincani, 2016).

En lo que respecta al uso de fármacos DMARD biológicos, estos son la última línea de manejo en pacientes con LES y síndrome de Superposición y la literatura médica los reserva para manifestaciones refractarias o para el manejo de pacientes con contraindicación de otras drogas (Caso et al., 2012; Gomez et al., 2012; Sciascia, Radin, Roccatello, Sanna, & Bertolaccini, 2018). En nuestro estudio, el 3,16% de los pacientes con lupus puro utilizó este tipo de fármacos, cifra que supera el 1,69% de pacientes con Superposición que reciben este manejo. Esto se podría deber a una mejor tolerancia a los DMARD no biológicos en las otras poblaciones analizadas.

Referente a las complicaciones sistémicas del LES la de más frecuente aparición fue la afectación a nivel hematológico representando el 40,3% en los pacientes lúpicos y un menor número en los pacientes con Síndrome de Superposición con el 33,3% de casos. Estos hallazgos difieren casi a la mitad de frecuencia que reporta la bibliografía mundial con un 80% de afectación de este tipo en pacientes con LES (Bashal, 2013; Fayyaz et al., 2015; Reumatología, 2014) mientras que para los diversos OVERLAPS concuerda con ser una de las manifestaciones extrarrenales más frecuentes pero con

menor presencia que en lúpicos puros (Liu et al., 2014; G. J. Pons-estel et al., 2016) especialmente para las superposiciones con SAAF y AR las cuales fueron las más prevalentes en nuestra investigación. En cuanto a la patognomónica nefropatía lúpica que caracteriza al LES está importante complicación fue de menor aparición en comparación con las manifestaciones hematológicas para ambos grupos de estudio. Sin embargo, analizando la diferencia intergrupo evidenciamos un mayor porcentaje de nefropatía en el grupo de LES que dobla en aparición al grupo de OVERLAP (23.2% vs. 11.9%). Contrastando con reportes de Latinoamérica que sitúan esta complicación en alrededor de 50% de pacientes lúpicos (Almaani, Meara, & Rovin, 2017; Rojas et al., 2015) nuestro estudio obtuvo resultados inferiores para este grupo mientras que en los síndromes de OVERLAP la nefropatía no se reporta como una complicación frecuente sino que su aparición es de predilección en la asociación a MI (Aguila et al., 2014; Maazoun et al., 2011) y AR siendo en esta última aparición similar que en lúpicos puros (Caso et al., 2012).

Las limitaciones que supeditan a nuestro estudio se basan en el carácter retrospectivo que manejamos en base al registro de atención digital que se realiza de los pacientes en el sistema informático AS-400. Primero debimos enfrentar la pérdida de sujetos de estudio ya que debida a la codificación CIE-10 varios de ellos iniciaban su registro con el M32 correspondiente a LES para justificar los estudios paraclínicos pertinentes, pero tras los resultados eran descartados de la patología. Adicionalmente pudimos haber encontrado una mayor cantidad de pacientes participantes en el estudio si hubiéramos optado por incluir también las dependencias de hospitalización de Clínica de Autoinmunes y Reumatología del hospital o ampliado la temporalidad del estudio. En el presente estudio no se consideró la raza o etnia, factor de importante influencia en

el LES, ya que en nuestro país existe la libertad de autodenominación respecto a este ámbito y no reflejaría una realidad certera de este factor de riesgo.

A continuación, debimos enfrentarnos ante el reto de reunir los criterios respectivos para corroborar el diagnóstico de LES mediante la escala SLICC en los sujetos de estudio, recaudación de datos que se dificultaba en varios casos debido a la falta de constancia de estos factores en la primera atención digital que recibía el paciente al ser receptado en el servicio de especialidad de Reumatología del HECAM. Por tanto, debimos optar a registros médicos anteriores y de otras especialidades para lograr captar el mayor número de criterios presentes en cada caso, juicio que pudo haber sido malinterpretado por nuestra parte ya que únicamente contábamos con registros digitales y no tuvimos contacto directo con los pacientes. Estos registros deficientes se evidencian en aquellos pacientes incluidos en el estudio que en el grupo de OVERLAP corresponde al 1,3% sin criterios clínicos y un caso sin criterios inmunológicos tanto en el grupo de LES como en el de Superposición. Esta falta de registro también limitaba la correcta cuantificación de complicaciones clínicas. Este tipo de registro médico puede verse afectado por el corto tiempo de atención con el que cuentan los médicos tratantes de Reumatología para la atención de sus pacientes o al diagnóstico previo que ya haya recibido el paciente en otra institución IESS o particular.

Concatenando, los hallazgos paraclínicos que evaluamos en nuestra investigación pudieron haber limitado un diagnóstico más temprano de LES por falta de realización oportuna de exámenes generales como un hemograma y un examen elemental y microscópico de orina dada la inadecuada redirección del paciente o por falta de información de los médicos que tuvieron el primer contacto con los pacientes. También debido a falta de realización de exámenes para anticuerpos específicos como

los que fueron delimitados en nuestro estudio pudo haberse perdido el diagnóstico de ciertos trastornos autoinmunes sobreañadidos que corroboren un diagnóstico de Síndrome de Superposición. Sin embargo, estas limitaciones buscaron ser aminoradas de la mejor manera al realizar una revisión holística de las historias clínicas de los sujetos de estudio por parte de las investigadoras.

Así mismo el carácter analítico del estudio llevado a cabo, aunque nos permite evaluar factores de riesgo o protección para el Síndrome antes mencionado que podrían estudiarse a fondo en otro tipo de estudios estadísticos; no permite llevar a cabo asociaciones de causalidad.

Finalmente podemos concluir que el Síndrome de OVERLAP es una patología que se presenta con alta frecuencia en pacientes con LES con variabilidad de aparición de las patologías de Superposición dependiendo de la población de estudio. Es un trastorno de predilección en el sexo femenino y que presentará una edad de diagnóstico mayor que en pacientes con LES. Este síndrome en su mayoría no modifica la mortalidad de quienes lo desarrollan frente a padecer LES de forma exclusiva lo cual se correlaciona con el hecho de que en estos pacientes existe mayor frecuencia de aparición manifestaciones de menor gravedad al diagnóstico como el lupus cutáneo agudo o la sinovitis y menor frecuencia de complicaciones graves en el transcurso de la enfermedad como son la nefropatía lúpica o alteraciones hematológicas. Los marcadores inmunológicos al diagnóstico no modifican el curso de la enfermedad. Es así que las líneas de manejo a seguir en estos pacientes deben ser seleccionadas en base a la mejor indicación para su sintomatología más florida y buscando las asociaciones adecuadas que permitan alcanzar la estabilidad, remisión de la enfermedad y previniendo complicaciones asociadas al LES.

## **Capítulo VI: Conclusiones y Recomendaciones**

### **6.1 Conclusiones**

- 1) El síndrome de superposición es una patología de alta frecuencia entre los pacientes con LES que reciben atención en el servicio de Reumatología del HECAM, siendo el OVERLAP LES-SAAF la modalidad más frecuente. Estos hallazgos se asemejan a los encontrados en otras investigaciones.
- 2) La edad de diagnóstico temprana se constituyó como un factor protector para el desarrollo de Síndrome de Superposición en pacientes con LES en nuestro estudio. No se encontró asociación de riesgo con el sexo masculino o la puntuación SLICC al diagnóstico de LES para desarrollo de este trastorno.
- 3) En sus características demográficas el Síndrome de OVERLAP en pacientes con LES es un trastorno que se presenta mayoritariamente en mujeres, a una edad de diagnóstico más tardía que en pacientes con lupus puro y no modifica la mortalidad de quienes lo padecen, hallazgo de nuestro estudio que concuerda con otros estudios internacionales.
- 4) En esta investigación los pacientes con Síndrome Superposición presentan manifestaciones de menor gravedad al diagnóstico de LES siendo las más importantes el lupus cutáneo agudo y la sinovitis. Los anticuerpos más frecuentes al diagnóstico fueron los ANA. Sin embargo, para estos criterios no existe una diferencia significativa ante pacientes con LES puro y tampoco representan un factor de riesgo para desarrollo de la enfermedad.
- 5) El tratamiento combinado que incluye un corticoide más antimalárico más inmunosupresor es la submodalidad de manejo más frecuente tanto para pacientes de

LES como para pacientes con OVERLAP. Es pequeña la cantidad de pacientes sin manejo o que requieren el uso de DMARDs biológicos.

6) La complicación sistémica más frecuente en ambos grupos de estudio es la nefropatía lúpica, sin embargo, esta es significativamente menor en pacientes con Superposición y se constituye como un factor protector para desarrollo de la misma. Complicaciones hematológicas, neuropsiquiátricas y pulmonares son significativamente de mayor aparición en pacientes con LES exclusivo.

## **6.2 Recomendaciones**

1) Las estadísticas nacionales referentes a enfermedades autoinmunes deben ser cuantificadas y difundidas para el conocimiento médico general ya que permitirán analizar la prevalencia e incidencia de estos trastornos en nuestra sociedad, caso contrario no contaremos con información comparable que incentive mejorar la práctica clínica hacia nuestros pacientes. Es imperante que se motive el interés de las autoridades de salud en estas enfermedades de alta morbimortalidad y que deterioran la capacidad productiva y estilo de vida de quienes las padecen.

2) Se debe capacitar al personal médico en el registro adecuado de la información pertinente que debe constar en la historia de un paciente reumatológico para poder contar con un mejor respaldo que facilite el seguimiento del paciente y se constituya como la herramienta legal idónea. Adicionalmente se debe abogar por un mayor tiempo de consulta para este tipo de pacientes ya que su manejo holístico requiere de una adecuada y pertinente atención por parte de los especialistas.

3) Es imperativo instruir al personal de salud acerca de la correcta utilización e interpretación de las escalas de clasificación para LES y el resto de las enfermedades

autoinmunes; ya que como se pudo evidenciar en nuestra investigación aún existen paciente que no cumplen las características necesarias para clasificarse como portadores de esa enfermedad autoinmune específica y no obstante reciben tratamiento como si la presentaran.

4) El estudio de Síndromes de Superposición debe promoverse ya que en base a la información disponible en estudios internacionales y la presente investigación únicamente podemos validar ciertas características y factores de riesgo para el desarrollo de este trastorno (prevalencia, edad de diagnóstico, sexo, entre otras) mientras que otras aún no se encuentran debidamente esclarecidas y son de trascendental conocimiento (mortalidad, características clínicas y serológicas, complicaciones). Además, al tratarse de un estudio de prevalencia analítico, no se puede concluir que las variables de exposición estudiadas constituyan efectivamente una causa del Síndrome de Solapamiento; por lo que para evidenciar asociación de causalidad se deben llevar a cabo estudios estadísticos más complejos y que abarquen adicionalmente la mayor cantidad de pacientes posibles para lograr una muestra representativa. Así mismo, deben estudiarse más enfermedades autoinmunes de base y cómo estas se desarrollan con el síndrome y también deben incluirse variables poco nombradas como la raza, factor que no fue considerado en este estudio.

5) Durante nuestro estudio se pudo evidenciar la ausencia de realización de marcadores autoinmunes específicos para enfermedades como la esclerosis sistémica o las miopatías inflamatorias; los mismos que permiten clasificar a estas patologías en subtipos necesarios para instaurar un correcto tratamiento y predecir el curso clínico que podría tener el paciente. Así, se recomienda que los pacientes con sospecha clínica

alta de padecer alguno de estos trastornos sean estudiados con los marcadores serológicos que permitan descartar o aprobar el diagnóstico.

6) De la adecuada caracterización clínica que brindemos al diagnóstico de nuestros pacientes dependerá el manejo terapéutico que se decida instaurar en cada uno de ellos. Por tanto, recomendamos que el tratamiento sea direccionado e individualizado con la mejor evidencia médica actual, sea costo-efectivo para el paciente, busque prevenir y estabilizar complicaciones asociadas al LES.

7) Se debe instruir al personal médico, no solo del hospital, sino también de los centros de atención de primer y segundo nivel, acerca del correcto seguimiento que se debe tener en el caso de pacientes lúpicos para diagnosticar oportunamente complicaciones sistémicas que requieran un tratamiento oportuno y especializado, Así mismo, se debe capacitar acerca de los criterios de referencia inmediata de los afectos por LES a instituciones con mayor nivel de complejidad.

## Bibliografía

- Abbas, A., Lichtman, A., & Pillai, S. (2015). *Inmunología Celular Y Molecular*. (R. Igea, Juan Manuel. Chávez, Francisco Raúl. Lascurain, Ed.)Elsevier (Octava Edi). Barcelona: Elsevier España, S.L.U.
- Achour, A., Mankai, A., Thabet, Y., Sakly, W., Braham, F., Kechrid, C., ... Ghedira, I. (2012). Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheumatology International*, 32(5), 1225–1229. <http://doi.org/10.1007/s00296-010-1744-3>
- Aguila, L. A., Pretti, F. Z., Carlos de Souza, F. H., Lopes, M. R. U., Borba, E. F., Sampaio-Barros, P. D., & Shinjo, S. K. (2014). Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 33(8), 1093–1098. <http://doi.org/10.1007/s10067-014-2730-z>
- Ahmad, R. R. E., Mohamed, S., & Dry, Á. K. C. S. Á. (2013). Ocular manifestation of systemic lupus erythematosus. *Springer International Publishing*, 33, 1637–1642. <http://doi.org/10.1007/s00296-011-2296-x>
- Alharbi, S., Ahmad, Z., Bookman, A. A., Touma, Z., Sanchez-Guerrero, J., Mitsakakis, N., & Johnson, S. R. (2018). Epidemiology and survival of systemic sclerosis-systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *Journal of Rheumatology*, 45(10), 1406–1410. <http://doi.org/10.3899/jrheum.170953>
- Almaani, S., Meara, A., & Rovin, B. H. (2017). Update on Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(5), 1–11. <http://doi.org/10.2215/CJN.05780616>
- Amaya-Amaya, J., Sarmiento-Monroy, J. C., Caro-Moreno, J., Molano-González, N.,

- Mantilla, R. D., Rojas-Villarraga, A., & Anaya, J. (2013). Cardiovascular Disease in Latin American Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Study and a Systematic Review. *Autoimmune Diseases*, 2013. <http://doi.org/doi: 10.1155/2013/794383>
- Asherson, R., Angus, H., Mathews, J., Meyers, O., & Hughes, G. (1991). The progressive systemic sclerosis/systemic lupus overlap: An unusual clinical progression. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 50(5), 323–327. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L21206583>
- Baer, A. N., Maynard, J. W., Shaikh, F., Magder, L. S., & Petri, M. (2010). Secondary Sjögren 's Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus Defines a Distinct Disease Subset. *The Journal Of Rheumatology*, 37(6). <http://doi.org/10.3899/jrheum.090804>
- Bashal, F. (2013). Hematological Disorders in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Open Rheumatology Journal*, 7(1), 87–95. <http://doi.org/DOI: 10.2174/1874312901307010087>
- Berczi, E., & Szentivanyi, A. (2003). Autoimmune Disease. *ELS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester*, 1(November), 1–7.
- Bowman, S., & Rao, V. (2014). Sjogren's Syndrome. *Medicine*, 42(3), 162–166. <http://doi.org/10.1016/j.mpmed.2013.12.002>
- Brewer, B. N., Kamen, D. L., & Street, L. (2019). Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 44(1), 165–175. <http://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.09.011>.Gastrointestinal
- Campos, L., Kiss, M., Almeida, C., & D'amico, E. (2003). Antiphospholipid

- antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 12, 820–826. <http://doi.org/https://doi.org/10.1191/0961203303lu471oa>
- Caso, F., Gatto, M., Iaccarino, L., Bettio, S., Zen, M., Rampudda, M., ... Ghirardello, A. (2012). Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmunity Reviews*, 12(3), 363–373. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.004>
- Castrejon, I., Nika, A., Sequeira, W., & Jolly, M. (2017). Systemic Lupus Erythematosus. *Springer International Publishing*, 145–163. <http://doi.org/10.1007/978-3-319-59963-2>
- Castrejón, I., Rua-Figueroa, I., Rosario, M., & Carmona, L. (2014). Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. *Reumatología Clínica*, 10(5), 309–320. <http://doi.org/DOI:10.1016/j.reuma.2014.01.012>
- Cervera, R., Boffa, M.-C., Kamashta, M., & Hughes, G. (2009). The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Sagepub*, 18. <http://doi.org/10.1177/0961203309106832>
- Chang, J. C. (2018). Child-onset systemic lupus erythematosus is associated with a higher incidence of myopericardial manifestations compared to adult-onset disease. *Pediatric Lupus*, 27(13), 1–9. <http://doi.org/10.1177/0961203318804889>
- Clark, K. E. N., & Giles, I. (2018). Antiphospholipid syndrome. *Medicine (United Kingdom)*, 46(2), 118–125. <http://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.11.006>
- Davis, M., & Mattenson, J. (2019). Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis.

- Dayal, N., & Isenberg, D. (2002). SLE/myositis overlap: Are the manifestations of SLE different in overlap disease? *Lupus*, *11*(5), 293–298. <http://doi.org/10.1191/0961203302lu186oa>
- Denton, Christopher. Khanna, D. (2017). Systemic sclerosis. *The Lancet*, *6736*(17), 165–178. [http://doi.org/10.1007/978-3-319-59963-2\\_7](http://doi.org/10.1007/978-3-319-59963-2_7)
- Devrimsel, G., & Serdaroglu, M. (2018). Three Case Reports of Rhupus Syndrome : An Overlap Syndrome of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Hindawi*, *2018*, 10–12. <http://doi.org/10.1155/2018/6194738>
- Dourmishev, L. A. (2017). Inflammatory Myopathies with Cutaneous Involvement: from Diagnosis to Therapy. *Folia Medica*, *59*(1), 7–13. <http://doi.org/10.1515/folmed-2017-0003>
- E. Henderson, K., & M. de Fer, T. (2012). *Manual Washington de especialidades clínicas. Reumatología.* (L. Kahl, Ed.) (Segunda Ed). Barcelona: Wolters Kluwer.
- E. Henderson, K., & M. de Fer, T. (2015). *Manual Washington de especialidades clínicas. Reumatología.* (K. Kahl, Leslie. De Fer, Thomas. Henderson, Ed.) (Segunda Ed). Barcelona: Wolters Kluwer Heath S.A.
- Ecuador, M. de S. P. del. (2013a). *Lupus Eritematoso Sistémico ( LES ). Guía de Práctica Clínica. (Adopción GPC LES chilena.* Quito-Ecuador.
- Ecuador, M. de S. P. del. (2013b). *Lupus eritematoso sistémico (LES). Guía de Práctica Clínica. (Adopción GPC LES chilena)* (Vol. 9). Quito-Ecuador: Dirección Nacional de Normatización.
- Elhai, M., Avouac, J., Kahan, A., & Allanore, Y. (2015). Systemic sclerosis: Recent insights. *Joint Bone Spine*, *82*(3), 148–153. <http://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.10.010>

- Fayyaz, A., Igoe, A., Kurien, B. T., Danda, D., James, J. A., Stafford, H. A., & Scofield, R. H. (2015). Haematological manifestations of lupus. *Lupus Science and Medicine*, 2(1). <http://doi.org/10.1136/lupus-2014-000078>
- Fernandez-Blest, M., Gonzalez-Cruz, M., Campos-Fernandez, C., & Calvo-Catala, J. (2014). Síndrome de Rhupus . Un síndrome de solapamiento poco frecuente. *Sociedad Valenciana de Reumatología*, 5(4), 11–13. <http://doi.org/ISSN 1133-4800>
- Franco, J., Molano-González, N., Rodríguez-Jiménez, M., Acosta-Ampudia, Y., Mantilla, R., Amaya-Amaya, J., ... Anaya, J. (2014). The Coexistence of Antiphospholipid Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus in Colombians. *PLoS ONE*, 9(10). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0110242>
- Galindo, M., Molina, R. A., & Álvarez, J. L. P. (2017). Lupus eritematoso sistémico. Etiopatogenia . Manifestaciones clínicas . Historia natural . Pruebas diagnósticas . Diagnóstico diferencial Palabras Clave : Keywords : *Revista de La Educación Superior*, 12(25), 1429–1439. <http://doi.org/10.1016/j.med.2017.01.001>
- Gao, N., Li, M. T., Li, Y. H., Zhang, S. H., Dai, R. P., Zhang, S. Z., ... Wang, L. (2017). Retinal vasculopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 0(May 2016), 1–8. <http://doi.org/https://doi.org/10.1177/0961203317698050>
- Garcia, J., & Molina, C. (2013). Lupus Eritematoso Sistémico.
- Garton, M. J., & Isenberg, D. A. (2002). Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: a review of 30 cases. *Rheumatology*, 36(10), 1067–1074. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/36.10.1067>
- Gladman, D. (2018). Overview of the clinical manifestations of systemic lupus

erythematosus in adults.

Gomez, D., Paladio, N., Sunyer, B., & Catalan, A. (2012). TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

Hansen, C., Fiorentino, D., & Sontheimer, R. (2017). Cutaneous Lupus Erythematosus. *Springer International Publishing*, 40(1), 14–20. [http://doi.org/DOI: 10.1016/S0973-3698\(10\)60060-X](http://doi.org/DOI: 10.1016/S0973-3698(10)60060-X)

Hartman, E., van Royen-Kerkhof, A., Jacobs, J., Welsing, P., & Fritsch-stork, R. (2018). Performance of the 2012 systemic lupus international collaborating clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology Classification Criteria in adult and juvenile systemic lupus Erythematosus. A systematic review and meta-an. *Autoimmunity Reviews*, (November, 2017). <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.007>

Hedrich, C. M. (2017). Epigenetics in SLE. *Current Rheumatology Reports*, 19(9). <http://doi.org/10.1007/s11926-017-0685-1>

Hernandez-Molina, G., Zamora-Legoff, T., Romero-Diaz, J., Nuñez-Alvarez, C., Cardenas-Velazquez, F., Hernandez, C., ... Sanchez-Guerrero, J. (2013). Predicting Sjogren's syndrome in patients with recent-onset SLE. *Rheumatology*, 52(April), 1438–1442. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/ket141>

Jaryal, A., & Vikrant, S. (2017). Current status of lupus nephritis. *Indian Journal of Medical Research*, 145(2), 167–178. [http://doi.org/doi: 10.4103/ijmr.IJMR\\_163\\_16](http://doi.org/doi: 10.4103/ijmr.IJMR_163_16).

Kasper, D., Hauser, S., Jameson, L., Fauci, A., Longo, D., & Loscalzo, J. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill Education* (19th Editi, Vol. 84). New York: McGraw Hill Education. Retrieved from

<http://ir.obihiro.ac.jp/dspace/handle/10322/3933>

- Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., Touma, Z., Urowitz, M. B., Vollenhoven, R. Van, ... Hughes, G. (2016). Systemic lupus erythematosus. *Nature Publishing Group*, 2(June), 1–22. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
- Kuhn, A., Bonsmann, G., Anders, H., Herzer, P., Tenbrock, K., & Schneider, M. (2015). The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*, 112, 423–432. <http://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0423>
- Larosa, M., Iaccarino, L., Gatto, M., Punzi, L., & Doria, A. (2016). Advances in the Diagnosis and Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology*, 10(06). <http://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1206470>
- Lateef, A., & Petri, M. (2017). Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *Rheumatic Disease Clinics of NA*, 43(2), 215–226. <http://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.12.009>
- Lazaro, D. (2007). Elderly-Onset Systemic Lupus Erythematosus Prevalence , Clinical Course and Treatment. *Drugs and Aging*, 24(9), 701–715. <http://doi.org/doi:10.2165/00002512-200724090-00001>
- Li, J., Wu, H., Huang, X., Xu, D., Zheng, W., Zhao, Y., ... Zeng, X. (2014). Clinical Analysis of 56 Patients With Rhupus Syndrome: Manifestations and Comparisons With Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*, 93(10), 1–5. <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000000049>
- Li, Z., Xu, D., Wang, Z., Wang, Y., Zhang, S., Li, M., & Zeng, X. (2017). Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1–12. <http://doi.org/DOI: 10.1177/0961203317707825>
- Liu, T., Li, G., Mu, R., Ye, H., Li, W., & Li, Z. (2014). Clinical and laboratory profiles

- of rhus syndrome in a Chinese population: a single-centre study of 51 patients. *Sagepub*, 23(9), 958–963. <http://doi.org/10.1177/0961203314526439>
- Liu, X., Li, H., Yin, Y., Ma, D., & Qu, Y. (2017). Primary Sjögren ' s syndrome with diffuse cystic lung changes developed systemic lupus erythematosus : a case report and literature review. *Oncotarget*, 8(21), 35473–35479. <http://doi.org/https://doi.org/10.18632/oncotarget.16010>
- Liu, Y., Seto, N. L., Carmona-Rivera, C., & Kaplan, M. J. (2018). Accelerated model of lupus autoimmunity and vasculopathy driven by toll-like receptor 7/9 imbalance. *Lupus Science and Medicine*, 5(1), 1–10. <http://doi.org/10.1136/lupus-2018-000259>
- Lo, M. S. (2016). *Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. Systemic Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects*. Elsevier. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-801917-7.00053-X>
- Lockshin, M. D., Levine, A. B., & Erkan, D. (2015). Patients with overlap autoimmune disease differ from those with ' pure ' disease. *Lupus Science and Medicine*, 2, 1–6. <http://doi.org/10.1136/lupus-2015-000084>
- Maazoun, F., Frikha, F., Kaddour, N., Snoussi, M., Masmoudi, H., & Bahloul, Z. (2011). Systemic lupus erythematosusmyositis overlap syndrome: report of 6 cases. *Clinics and Practice*, 1(4), 89. <http://doi.org/10.4081/cp.2011.e89>
- Magro-Checa, C., Zirkzee, E., Huizinga, T., & Steup-Beekman, G. (2016). Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus : Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*, 76, 459–483. <http://doi.org/10.1007/s40265-015-0534-3>
- Manzi, S. (2016). *Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. Systemic*

*Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects* (Elsevier). Elsevier.

<http://doi.org/10.1016/B978-0-12-801917-7.00042-5>

Matatiele, P., Tikly, M., Tarr, G., & Gulumian, M. (2015). DNA methylation similarities in genes of Black South Africans with Systemic lupus erythematosus and Systemic sclerosis. *Journal of Biomedical Science*, 22(1), 1–9. <http://doi.org/10.1186/s12929-015-0142-2>

Mavragani, C., & Moutsopoulos, H. (2014). Sjögren syndrome Review. *CMAJ*, 186(15), 579–586. <http://doi.org/DOI: 10.1016/B978-012595961-2/50034-2>

Mcglasson, S., Wiseman, S., Wardlaw, J., Dhaun, N., & Hunt, D. (2018). Neurological Disease in Lupus: Toward a Personalized Medicine Approach. *Frontiers in Immunology*, 9(June). <http://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01146>

Mikuls, T., Camella, A., Moore, G., Erickson, A., Thiele, G., & O'Dell, J. (2014). *Manual de Reumatología*. (G. Enríquez, A. Gurza, & C. Mendoza, Eds.) (Primera Ed). México: El Manual Moderno.

Mikuls, T., Cannella, A., Moore, G., Erickson, A., Thiele, G., & O'Dell, J. (2014). *Manual de Reumatología*. (G. Enriquez, A. Gurza, & C. Mendoza, Eds.) (Primera Ed). México D.F.: Manual Moderno.

Moinzadeh, P., & Denton, C. (2017). Overlap Syndromes. *Springer Science+Business Media*, 821–828. [http://doi.org/10.1007/978-3-319-31407-5\\_6](http://doi.org/10.1007/978-3-319-31407-5_6)

Molina, J. (1989). Principales autoanticuerpos en lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica.

Moulton, V. R., Suarez-fueyo, A., Meidan, E., Li, H., Mizui, M., & Tsokos, G. C. (2018). Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. *Trends Mol Med.*, 23(7), 615–635.

<http://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.05.006>.Pathogenesis

- Moura, F., Melo, S. D. De, Andrade, E., Freire, M., Peixoto, R. L., & Carvalho, L. L. De. (2014). Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects\*. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 89(2), 118–125. <http://doi.org/DOI: 10.1590/abd1806-4841.20142146>
- Muscal, E., & Brey, R. L. (2010). Neurologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adults. *Neurologic Clinics of NA*, 28(1), 61–73. <http://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.09.004>
- Narváez, J., Borrell, H., Sánchez-alonso, F., Rúa-figueroa, I., López-longo, F. J., Galindo-izquierdo, M., ... Andreu, J. L. (2018). Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus : data from the Spanish rheumatology society lupus registry ( RELESSER ) cohort. *Arthritis Research & Therapy*, 20(280), 1–10. <http://doi.org/doi: 10.1186/s13075-018-1776-8>
- Nossent, J., & Swaak, A. (1998). Systemic lupus erythematosus VII: frequency and impact of secondary Sjögren ' s syndrome. *Lupus*, 7, 231–234. <http://doi.org/https://doi.org/10.1191/096120398678920046>
- Ostrowski, R., & Robinson, J. (2008). Antiphospholipid Antibody Syndrome and Autoimmune Diseases. *HEMATOLOGY/ONCOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA*, 22, 53–65. <http://doi.org/10.1016/j.hoc.2007.10.003>
- Paik, J. J. (2016). Myopathy in scleroderma and in other connective tissue diseases. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(6), 631–635. <http://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000336>
- Pan, H. F., Ye, D. Q., Wang, Q., Li, W., Zhang, N., Li, X. P., ... Dai, H. (2008). Clinical and laboratory profiles of systemic lupus erythematosus associated with

- Sjögren syndrome in China : a study of 542 patients. *Clinical Rheumatology*, 27, 339–343. <http://doi.org/10.1007/s10067-007-0720-0>
- Pavón, L., Jiménez, M., & Garcés, M. E. (2016). *Inmunología Molecular, Celular y Traslacional*. (C. Mendoza & C. Segura, Eds.) *Wolters Kluwer* (Primera Ed, Vol. 91). Barcelona: Wolters Kluwer.
- Pego-Reigosa, J. M., Medeiros, D. A., & Isenberg, D. A. (2009). Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus : old and new concepts. *El Sevier*, 23, 469–480. <http://doi.org/10.1016/j.berh.2009.01.002>
- Pérez Gómez, A., Ruiz Gutiérrez, L., Moruno Cruz, H., Sánchez Atrio, A. I., & Cuende Quintana, E. (2013). Lupus eritematoso sistémico (I). *Medicine (Spain)*, 11(32), 1955–1965. [http://doi.org/10.1016/S0304-5412\(13\)70563-8](http://doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70563-8)
- Petri, M., Ordai, M., Alarcon, G., Gordon, C., Fortin, P., Isenberg, D., ... Bae, S. (2013). Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, 64(8), 2677–2686. <http://doi.org/10.1002/art.34473>. Derivation
- Pons-estel, B. A., Bonfa, E., Soriano, E. R., Cardiel, M. H., Izcovich, A., Popoff, F., ... Betancur, G. V. (2018). First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus : Latin American Group for the Study of Lupus ( GLADEL , Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus )– Pan-American League of Associations of Rheumatology. *BMJ*, 77(11), 1549–1557. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213512>
- Pons-Estel, B. A., Massardo, L., Molina-Restrepo, J. F., Cardiel, M. H., Toledano, M. G., Caeiro, F., ... Barile-Fabris, L. A. (2015). Lupus in Latin-American patients:

- lessons from the GLADEL cohort. *Lupus*, 24(6), 536–545.  
<http://doi.org/10.1177/0961203314567753>
- Pons-estel, G. J., Andreoli, L., Scanzi, F., Cervera, R., & Tincani, A. (2016). The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, 1–11. <http://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.10.004>
- Pons-estel, G. J., Catoggio, L. J., Cardiel, M. H., Bonfa, E., Caeiro, F., Sato, E., ... Molina-restrepo, J. F. (2015). Lupus in Latin-American patients : lessons from the GLADEL cohort. *Lupus*, 0, 1–10.  
<http://doi.org/https://doi.org/10.1177/0961203314567753>
- Pons-Estel, G. J., Ugarte-Gil, M. F., & Alarcón, G. S. (2017). Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology*, 13(8), 799–814. <http://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1327352>
- Popescu, A., & Kao, A. H. (2011). Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Current Neuropharmacology*, 9, 449–457. <http://doi.org/doi:10.2174/157015911796557984>.
- Rachdi, I., Tougorti, M., Daoud, F., Aydi, Z., Zoubeidi, H., Ben Dhaou, B., & Boussema, F. (2019). Pulmonary hypertension on systemic sclerosis-lupus erythematosus overlap syndrome. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*.  
<http://doi.org/10.1016/j.ancard.2018.10.012>
- Ramos-casals, M., Brito-zerón, P., & Font, J. (2007). The Overlap of Sjögren 's Syndrome with Other Systemic Autoimmune Diseases. *Annals of Rheumatic Disease*, 64(3), 246–255. <http://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.08.007>
- Ramos-casals, M., Brito-zerón, P., Sisó-almirall, A., & Bosch, X. (2012). Primary Sjögren syndrome. *British Medical Journal*, 3821(June), 1–7.

<http://doi.org/10.1136/bmj.e3821>

Reumatología, S. E. de. (2014). *Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas*. (E. Rúa, Iñigo. Calvo, Jaime. Cuadrado, María José. Freire, María Mercedes. Martínez, Victor. Muñoz, Santiago. Úcar, Ed.) (Primera Ed). Madrid: Elsevier España, S.L.

Ricard, C. (2017). Antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Research*, 151(1), S43–S47. <http://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.11.006>

Rojas, W., Anaya, J.-M., Aristizábal, B., Cano, L. E., Gómez, L. M., & Lopera, D. (2015). *Inmunología de Rojas*. (J. Gómez, S. Franco, M. Suárez, & D. Molina, Eds.) (Decimosépt). Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas. Retrieved from [www.cib.org.co/fec](http://www.cib.org.co/fec)

Rojas, W., Anaya, J. M., Cano, L. E., Aristizabal, B., Gomez, L., & Lopera, D. (2015). *Inmunología de Rojas*. (J. Gomez, S. Franco, M. Suarez, & D. Molina, Eds.) (Decimosept, Vol. 57). Medellín: Corporación para investigación Biológica.

Saha, A., Dubey, N. K., & Batra, V. (2013). Rhupeus arthropathy in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 8(6), 623–625. <http://doi.org/DOI: 10.2217/ijr.13.64>

Schreiber, B. E., Pulmonary, C., Connolly, M. J., Sho, A., Coghlan, J. G., & Cardiologist, C. (2013). Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 27(3), 425–434. <http://doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.011>

Sciascia, S., Radin, M., Roccatello, D., Sanna, G., & Bertolaccini, M. L. (2018). Recent advances in the management of systemic lupus erythematosus. *F1000Research*, 7(0), 1–17. <http://doi.org/10.12688/f1000research.13941.1>

- Shovman, O., Langevitz, P., & Shoenfeld, Y. (2015). Rhupus ; unusual presentations. *Clinical Rheumatology*, *34*(12), 1–6. <http://doi.org/10.1007/s10067-015-2978-y>
- Smith, P. P., & Gordon, C. (2010). Systemic lupus erythematosus : Clinical presentations. *Autoimmunity Reviews*, *10*(1), 43–45. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.016>
- Stojan, G., & Petri, M. (2018). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: An update. *Current Opinion in Rheumatology*, *30*(2), 144–150. <http://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000480>
- Stojanovich, L., Zandman-goddard, G., Pavlovich, S., & Sikanich, N. (2007). Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *El S*, *6*, 421–426. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.02.007>
- Suwannaroj, S., Foocharoen, C., Nanagara, R., Mahakkanukrauh, A., & Netwijitpan, S. (2016). Clinical characteristics of scleroderma overlap syndromes: comparisons with pure scleroderma. *International Journal of Rheumatic Diseases*, *19*(9), 913–923. <http://doi.org/10.1111/1756-185x.12884>
- Svenungsson, E., Jensen-urstad, K., Heimbürger, M., Silveira, A., Hamsten, A., & Faire, U. De. (2001). Risk Factors for Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Circulation*, *104*(16), 1887–1883. <http://doi.org/https://doi.org/10.1161/hc4101.097518>
- Szanto, A., Szodoray, P., Kiss, E., Kapitany, A., Szegedi, G., & Zeher, M. (2006). Clinical, Serologic, and Genetic Profiles of Patients With Associated Sjogren’s Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus. *El Sevier*, *67*(11), 924–930. <http://doi.org/10.1016/j.humimm.2006.06.006>
- Tani, C., D’Aniello, D., Sedie, D., Carli, L., Cagnoni, M., Possemato, N., ... Mosca,

- M. (2012). Rhupus syndrome : Assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients. *Autoimmunity Reviews*, 12(4), 3–7. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.09.004>
- Taşdemir, M., Hasan, C., Ağbaş, A., Kasapçopur, Ö., Canpolat, N., Sever, L., & Çalışkan, S. (2016). Sjögren 's syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Turk Pediatri Arsivi*, 51, 2014–2016. <http://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2016.2001>
- Terroso, G., Romão, V. C., & Rúa-figueroa, I. (2015). Classification of Systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2055 patients from a real-life, international SLE cohort. *Arthritis Care and Research*, (Jule, 2014). <http://doi.org/doi: 10.1002/acr.22539>
- Tsokos, G. C., Lo, M. S., Reis, P. C., & Sullivan, K. E. (2016). New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(12), 716–730. <http://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.186>
- Ünlü, O., Zuily, S., & Erkan, D. (2016). The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *European Journal Of Rheumatology*, 3, 75–84. <http://doi.org/10.5152/eurjrheum.2015.0085>
- Varga, J. (2017). Overview of the clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in adults.
- Wallace, D. (2019). Overview of the management and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults.
- Wallace, D. J. (2018). Diagnosis and differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults.

- Wenderfer, S. E., & Eldin, K. W. (2019). Lupus Nephritis. *Pediatric Clinics of North America*, 66(1), 87–99. <http://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.007>
- Wu, C., Dai, R., Dong, F., & Wang, Q. (2014). Purtscher-like Retinopathy in Systemic Lupus Erythematosus. *American Journal of Ophthalmology*, 158(6), 1335–1341.e1. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.09.001>
- Yu, C., Gershwin, M. E., & Chang, C. (2014). Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *Journal of Autoimmunity*, 1–4. <http://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.004>

