

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Blandina Maely Hernández Ajxup

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la

Facultad de Ciencias Médicas

Maestría Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna.

SEPTIEMBRE 2020



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.174.2020

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Blandina Maely Hernández Axjup

Registro Académico No.: 200870044

No. de CUI: 2230074710922

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.**

Que fue asesorado por: Dr. Milton Lubeck Herrera Rivera, MSc.

Y revisado por: Dr. Julio César Fuentes Mérida, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **septiembre 2020.**

Guatemala, 28 de agosto de 2020

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA. *
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/rdjgs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala
Tels. 2251-5400 / 2251-5409
Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Quetzaltenango, 06 de marzo de 2020

**Doctor
Lubeck Herrera Rivera
Docente Responsable
Escuela Estudios de Postgrado
Hospital Regional de Occidente
Presente**

Respetable Dr. Herrera:

Por este medio le informo que he asesorado a fondo el informe final de Graduación que presenta la Doctora **BLANDINA MAELY HERNÁNDEZ AJXUP** Carne 200870044 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula: **"CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. Hernández Ajxup, ha incluido sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la facultad de Ciencias Médicas

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA

"Id y Enseñad a Todos"



**Dr. Dr. Milton Lubeck Herrera Rivera MSc.
Asesor de Tesis
Escuela de Estudios de Post Grado
Hospital Regional de Occidente**

Quetzaltenango, 06 de marzo de 2020

Doctor
Milton Lubeck Herrera Rivera
Docente Responsable
Maestría En Medicina Interna
Hospital Regional de Occidente
Presente

Respetable Dr. Herrera:

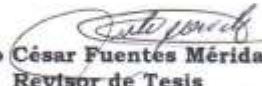
Por este medio le informo que he revisado a fondo el informe final de Graduación que presenta la Doctora **BLANDINA MAELY HERNÁNDEZ AJXUP** Carne 200870044 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula: **"CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"**

Luego de la revisión, hago constar la Dra. Hernández Ajxup, ha incluido sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la facultad de Ciencias Médicas

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA

"Id y Enseñad a Todos"


Dr. Julio César Fuentes Mérida MSc.
Revisor de Tesis
Escuela de Estudios de Post Grado
Hospital Regional de Occidente





Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

DICTAMEN.UIT.EEP.093-2020
19 de mayo 2020

Doctor

Milton Lubeck Herrera Rivera, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Hospital Regional de Occidente, San Juan de Dios

Doctor Herrera Rivera:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

Blandina Maely Hernández Ajcuj

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, registro académico 200870044. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

"Caracterización epidemiológica de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico."

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.

Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

cc. Archivo
LARC/karin

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala
Tels. 2251-5400 / 2251-5409
Correo Electrónico: uit.eep14@gmail.com

ÍNDICE

INDICE DE TABLAS.....	i
ÍNDICE DE GRÁFICAS	ii
RESUMEN.....	iii
ABSTRACT.....	iv
I. INTRODUCCION.....	1
II. ANTECEDENTES.....	4
2.1. Definición de Lupus eritematoso Sistémico	4
2.2. Epidemiología de LES.....	4
2.3. Etiopatogenia de LES	5
2.3.1. Hormonas femeninas y sexo	7
2.3.2. Regulación epigenética de la expresión génica	7
2.3.3. Células inmunes y citosinas	7
2.4. Manifestaciones clínicas	9
2.4.1. Síntomas constitucionales.....	9
2.4.2. Manifestaciones cutáneas	9
2.4.3. Manifestaciones del aparato locomotor	10
2.4.4. Manifestaciones hematológicas.....	10
2.4.5. Manifestaciones cardíacas	10
2.4.6. Manifestaciones pulmonares	11

2.4.7. Manifestaciones gastrointestinales	12
2.4.8. Manifestaciones renales.....	12
2.4.9. Manifestaciones neuropsiquiátricas.....	14
2.5. Pruebas de laboratorio	22
2.5.1. Los Autoanticuerpos.....	22
2.6. Complicaciones y pronóstico.....	25
2.7. Patologías asociadas a LES.....	28
2.7.1. Enfermedad cardiovascular, dislipidemia y síndrome metabólico	28
2.7.2. Otro problema importante es la Osteoporosis	29
2.7.3. Infecciones en pacientes con LES.....	29
2.7.4. Neoplasias	30
2.7.5. El Síndrome Antifosfolípido (SAF)	30
2.7.6. Lupus neonatal.....	30
2.7.9. LES pediátrico (LESp).....	31
2.8. LES según grado de severidad	31
2.8.1. LES leve a moderado.....	31
2.8.2. LES grave	32
2.9. Tratamiento.....	33
2.9.1. Tratamiento de LES leve a moderado	33
2.9.2. Tratamiento de LES grave.....	34
III. OBJETIVOS.....	36
3.1. Objetivo General	36

3.2. Objetivos Específicos.....	36
IV. MATERIAL Y METODO.....	37
4.1. Tipo de Estudio	37
4.2. Población y muestra.....	37
4.2.1. Población	37
4.2.2. Muestra	37
4.2.3. El sujeto de estudio	37
4.2.4. Criterios de inclusión	37
4.2.5. Criterios de exclusión	38
4.3. Definición y Operacionalización de Variable.....	39
4.4. Instrumentos	42
4.5. Procedimiento	42
4.5.1. Procedimiento para la recolección de información.....	42
4.5.2. Procedimiento para garantizar aspectos éticos de la investigación	43
4.6. Procesamiento y análisis de datos	43
4.6.1. Análisis Estadístico	43
4.7 Aspectos Éticos.....	43
V. RESULTADOS	44
VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS	51
6.1 CONCLUSIONES	58
6.2 RECOMENDACIONES.....	59
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60

INDICE DE TABLAS.

Tabla No. 1	44
Tabla No. 2	46
Tabla No. 3	47
Tabla No. 4	48
Tabla No. 5	49

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica No. 1.....	44
Gráfica No. 2.....	45
Gráfica No. 3.....	45
Gráfica No. 4.....	46
Gráfica No. 5.....	47
Gráfica No. 6.....	48
Gráfica No. 7.....	50

RESUMEN

Caracterización epidemiológica de pacientes con Lupus Eritematoso sistémico.

Dra. Blandina Maely Hernández Ajxup

Palabras claves: Lupus Eritematoso Sistémico, epidemiología, Etiopatogenia, criterios ACR.

Introducción: El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune, de etiología desconocida, probablemente multifactorial donde actúan factores genéticos y agentes del medio externo como medicamentos y factores ambientales, en la que hay daño vascular y/o tisular mediada por autoanticuerpos y que cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas.

Objetivos: Caracterizar epidemiológicamente a los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en la Consulta externa del Hospital Regional de Occidente.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo longitudinal, tomando como sujeto de estudio a todo aquel paciente guatemalteco del suroccidente del país con diagnóstico de LES según criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) mayor de 10 años, que asistió a consulta externa en el periodo estudiado.

Resultados: 28 pacientes formaron parte de este estudio, de los cuales solo uno fue de sexo masculino y uno falleció. La mayoría fueron mestizos (54%), amas de casa, procedentes de áreas urbanas (57%), en edades entre 21 a 30 años (36%) seguidas del grupo entre 31 a 40 años (25%), sin estudios universitarios e ingresos familiares entre Q 1,000.00 y Q 2,500.00 (50%), quienes recibieron tratamiento principalmente con Prednisona (86%) e Hidroxicloroquina (75%), La mayoría presentando síntomas hematológicos (33%) dentro de estos la anemia con el mayor número de casos y complicación más frecuente Hipertensión Pulmonar 22% seguida de Nefropatía Lupica 17%.

ABSTRACT

Epidemiological characterization of patients with systemic Lupus Erythematosus.

Author: Blandina Maely Hernández Ajxup

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, epidemiology, Ethiopathogenesis, ACR criteria.

Introduction: Systemic Lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease of an autoimmune nature, of unknown etiology, probably multifactorial where genetic factors and agents of the external environment act as medications and environmental factors, in which there is mediated vascular and / or tissue damage by autoantibodies and that it has a wide spectrum of clinical manifestations.

Objectives: Epidemiologically characterize patients with Systemic Lupus Erythematosus treated in the outpatient clinic of the Hospital Regional de Occidente.

Methodology: A longitudinal descriptive study was carried out, taking as a subject of study all the Guatemalan patient of the southwest of the country with a diagnosis of SLE according to criteria of the American College of Rheumatology (ACR) older than 10 years, who attended external consultation in the period studied.

Results: 28 patients were part of this study, of which only one was male and one died. The majority were mestizos (54%), housewives, from urban areas (57%), in ages between 21 and 30 years (36%) followed by the group between 31 and 40 years (25%), without university studies and family income between Q 1,000.00 and Q 2,500.00 (50%), who received treatment mainly with Prednisone (86%) and Hydroxychloroquine (75%), the majority presenting hematological symptoms (33%) within these anemia with the highest number of cases and more frequent complication Pulmonary hypertension 22% followed by 17% Lupus Nephropathy.

I. INTRODUCCION

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune, de etiología desconocida, probablemente multifactorial donde actúan factores genéticos y agentes del medio externo como medicamentos y factores ambientales, (1, 2) en la que hay daño vascular y/o tisular mediada por autoanticuerpos y que cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas.

Aunque en el 90% de las ocasiones afecta a mujeres en edad fértil, también se puede presentar en la infancia, en décadas tardías y puede afectar a hombres. Estos últimos presentan habitualmente más serositis y sintomatología neurológica que las mujeres y menos artritis; mientras que los niños más eritema malar y afectación renal; y los mayores de 50 años tienen menor frecuencia de *eritema*, artritis, nefropatía, alteraciones neurológicas, alopecia y linfadenopatías pero mayor frecuencia de evolución a síndrome seco. (2)

Los estudios aleatorizados en LES son escasos y, en general, con importantes limitaciones. Sin embargo encontramos en la literatura algunos reportes; que nos refieren una prevalencia diferente en la población general según la zona geográfica estudiada, se reporta entre 4 y 250 casos por cada 100 000 habitantes. (3) Se plantea que existe una mayor incidencia en población no caucásica VS caucásica 65 a 34 por cada 100,000 personas. En Norteamérica, Asia y en el norte de Europa afecta a 40 de cada 100 000 habitantes, con una mayor incidencia entre la población hispana y afroamericana. (5) En los cuales se ha reportado también mayor severidad de la enfermedad, al existir una susceptibilidad genética para el desarrollo de LES en indígenas y mestizos, pues presentan un aumento de alelos de riesgo para Lupus. (5, 6)

Más comúnmente inicia entre los diecisiete a treinta y cinco años, con una relación mujer: hombre de 10:1, relación que es menos marcada cuando la enfermedad inicia en edad pediátrica o después de los 60 años. La supervivencia se reporta a los 10 y 20 años en 80% y 65% respectivamente. Sin embargo la mortalidad es tres veces mayor que en la población general, la cual en etapas tempranas está asociada con actividad de la enfermedad e infecciones, mientras que en etapa tardía a enfermedad vascular por aterosclerosis. (6)

En promedio la vida de un paciente con LES es de aproximadamente 10 años tras el diagnóstico de la enfermedad. Los factores raciales pueden afectar la supervivencia de estos pacientes, siendo tres veces menor la mortalidad de los blancos sobre otras razas, aunque bien las diferencias raciales pueden modificar la expresión de la enfermedad y su desenlace, como bien lo menciona el Colegio Americano de Reumatología el efecto de la raza puede ser confundido con otros factores como los socioeconómicos, y como es bien conocido existe asociación de pobreza con bajos niveles de educación formal y mal apego o incumplimiento del tratamiento. (7, 8) También se menciona que el sexo masculino tiene un peor pronóstico de la enfermedad, sin embargo la relación entre el género y pronóstico ha sido controversial en un análisis multivariado de Selesnick y Fries, en el que se concluye que el género no es una variable asociada con pronóstico adverso. (8)

Aunque los estudios Sobre epidemiología de Lupus Eritematoso Sistémico son muy escasos a nivel nacional por diferentes factores En la tesis Caracterización clínica y terapéutica de pacientes con Nefropatía asociada a Lupus Eritematoso Sistémico, Se encontró como grupo principalmente afectado las mujeres jóvenes entre 15 y 30 años, no indígenas del área metropolitana. Mientras que El perfil del paciente con lupus de la tesis

Caracterización Epidemiológica, Clínica y Terapéutica De Pacientes Con Lupus Eritematoso Sistémico fue una mujer con un promedio de edad de 40 años, procedente del departamento de Guatemala, ladina, sin escolaridad.

En el momento actual no se cuentan con estudios en nuestro medio, específicamente en el Sur occidente de Guatemala que nos permitan identificar cuáles son los grupos más frecuentemente afectados, en términos generales Cual es el perfil epidemiológico de la población afectada por LES, si se comporta de la misma forma que en otras poblaciones, afectando predominantemente a mujeres en edad fértil, si afecta más a personas indígenas, mestiza u otros, y cuál es el impacto de la pobreza en el pronóstico de estos pacientes.

II. ANTECEDENTES

2.1. Definición de Lupus eritematoso Sistémico

El Lupus eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por ser heterogénea, con manifestaciones clínicas, afectación de órganos y resultados variables; potencialmente fatal y fácilmente confundible con muchas otras patologías, se considera que los mismos obedecen a una combinación de factores genéticos, hormonales como ambientales. (1,2,)

2.2. Epidemiología de LES

Puede presentarse a cualquier edad, pero es más común entre los 30 y 50 años. Con un claro predominio en mujeres, en una relación de 10:1 respecto a los hombres. Conforme avanza la edad esta relación disminuye con el aumento del porcentaje de hombres afectados. Las estadísticas reportan prevalencia e incidencia variable de acuerdo a población y área demográfica estudiada siendo más frecuente en poblaciones hispanas y asiáticas. La prevalencia puede oscilar desde 40 casos por 100,000 habitantes en blancos caucásicos hasta 200 casos por 100.000 habitantes en afroamericanos, con una incidencia de 124 por 100.000 habitantes en EE. UU, siendo más frecuente en hispanoamericanos, indígenas americanos, afroamericanos y asiáticos que en blancos caucásicos. (7, 8, 9, 10) En México se reporta una prevalencia de 0.06%. Mientras que la incidencia es de alrededor de 1.8 a 7.6 casos por 100 000 habitantes/año. Existen muy pocos estudios con diseño epidemiológico que evalúen la fuerza de asociación de algunos factores de riesgo y la presencia de la enfermedad. Tres de estos estudios tuvieron menos de 100 casos, lo cual limita el poder estadístico. (3) Mientras que en Argentina se reportan tasas de incidencia de 6,3 para la población total; 8.9 para mujeres y 2.6 para

hombres con una prevalencia de 58.6 por 100,000 habitantes, para la población total; 83.2 para mujeres y 23 para hombres (10) En Guatemala son muy pocos los estudios y van encaminados a evaluar aspectos en particular lo que hace imposible conocer la incidencia y prevalencia de pacientes con LES así como otros aspectos sociodemográficos (11,12)

2.3. Etiopatogenia de LES

El Lupus es una enfermedad de patogenia autoinmune pero de etiología desconocida, se plantea la participación de diversos factores, incluyendo factores genéticos, ambientales, hormonales, alteraciones en la activación de las células B, disfunción de las células T, alteraciones en la apoptosis y un desequilibrio en el balance de las citoquinas. El defecto fundamental estudiado es el fallo de los mecanismos de reconocimiento de los antígenos propios del organismo. (1, 2, 13, 14) es por ello una enfermedad autoinmune, inflamatoria y sistémica, crónica, que cursa con remisiones y recaídas, en la que se producen numerosos autoanticuerpos contra estructuras nucleares. Algunos factores de riesgo, relacionados a LES son: el grupo étnico, marcadores genéticos y déficit hereditarios del complemento y factores ambientales. (15)

Su manifestación es el resultado del efecto combinado de alteraciones en múltiples genes, los del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) particularmente HLA-A1, B8 y dR3 son los que principalmente se han ligado a lupus, algunos genes del CMH se asocian con un riesgo mayor de desencadenar la respuesta inmune contra antígenos propios. (6,16) como ejemplo, se menciona la falta de C4 que se vincula a la disminución de la eliminación de las células B autorreactivas, mientras que la falta de C1q conduce a la eliminación deficiente de los residuos de necrosis, sin embargo es necesario el defecto

combinado de varios genes para que la enfermedad se manifieste. Un estudio identificó diferentes loci de riesgo: TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 e IL10, los cuales representan tan solo alrededor del 15% de la heredabilidad de LES (17) Se ha descrito en varios estudios que la porción larga del cromosoma 1, específicamente la región 1q23-24 se ha relacionado con LES Mientras que otros estudios han encontrado relación con el polimorfismo del gen relacionado con la muerte celular de tipo 1 (PDCD1), tanto en poblaciones Europeas como en población mexicana. (15) En un estudio realizado en población colombiana con LES, Correa y colaboradores encontraron una prevalencia más elevada en la variante del TAP2 (alelo TAP2*0201) en pacientes con LES que en los controles sanos 56% y 39%, respectivamente (6, 18)

Mientras que otros como C4, FCGR3B, y TLR7, se relacionan con la expresión de la enfermedad. El factor genético es importante pero no suficiente para causar la enfermedad, pues la tasa de coincidencia en gemelos monocigotos es de solo un 25% aproximadamente, por lo cual se plantean Influencias medioambientales: Dentro de las cuales diferentes cambios epigenéticos como la hipometilación del ADN se han atribuido a medicamentos conocidos como causa de LES. Así también el fumar y la exposición a luz ultravioleta, esta última es el factor ambiental más ligado a lupus; que provoca exacerbación en el 70% de los pacientes mediante el incremento de la apoptosis de queratinocitos y otras células, o bien al alterar el ADN y proteínas intracelulares haciendo que se tornen antigénicas (16). La posibilidad de que los virus puedan desencadenar LES, principalmente el Epstein Barr Virus (EBV), por la similitud molecular entre el antígeno nuclear de EBV 1 y el autoantígeno Ro en Lupus, más la incapacidad de Las células T CD8 + para controlar las células B infectadas con EBV sugieren que los virus pueden contribuir a la expresión de lupus (17)

2.3.1. Hormonas femeninas y sexo

Las hormonas contribuyen a la mayor prevalencia de LES entre mujeres a través de mecanismos desconocidos, se han realizado estudios en mujeres menopáusicas que reciben terapia de sustitución hormonal, observando que aumenta el riesgo en comparación con las que no (16, 17, 18). Mientras que el cromosoma X puede hacerlo de forma independiente a las hormonas pues se ha demostrado que la presencia de dos cromosomas X aumenta la severidad de LES y que de los genes que contribuyen a la patogénesis de LES el CD40, Se encuentra en el cromosoma X (17)

2.3.2. Regulación epigenética de la expresión génica

La accesibilidad del ADN por los factores de transcripción, y por lo tanto la expresión génica, está regulada por la metilación del ADN y modificaciones de las histonas, mediante un proceso llamado acetilación y metilación. Se ha descrito como algunos fármacos como la hidralazina y procainamida inhiben la metilación del ADN y pueden inducir manifestaciones de lupus en personas sanas. Así mismo las regiones reguladoras de algunos otros genes que se sabe están involucrados en la patogénesis de la enfermedad: ITGAL, CD40LG, CD70, y PPP2CA han sido reportados como hipometilados en pacientes con Lupus. (17)

2.3.3. Células inmunes y citosinas

La activación mediada por antígeno receptor está alterada en las células T y B de pacientes con LES y tempranamente se pueden observar eventos de señalización que están amplificadas. (19) Se observa también una producción deficiente de interleuquina-

2 que se relaciona con una pobre actividad de células T citotóxicas que se traduce en un mayor riesgo de infecciones, una de las principales causas de muerte de los pacientes con LES, también se ha relacionado a supresión de la apoptosis por lo tanto hay mayor longevidad de células T autorreactivas. Además existe un alto porcentaje de células T CD4 + y un aumento número de células sanguíneas CD3 + CD4-CD8- en estos pacientes las cuales producen interleucina-17, y así mismo se dirigen al riñón en pacientes con LES por lo que se han relacionado con nefritis lúpica. Por otra parte la expresión de la molécula de adhesión CD44 esta anormalmente aumentada en las células T de los pacientes con LES. (17)

Además, estas células aumentan su tasa de migración en respuesta a la quimioquina CXCL12, muy probablemente porque expresan más Receptores CXCR4 que las células T de sujetos sanos, lo que les permite migrar con mayor facilidad a los órganos inflamados.(17) Se ha observado que la actividad marcada de la enfermedad depende también de la reducción en el número de células B vírgenes, y el incremento del número de células plasmáticas en sangre periférica pues todos los subgrupos de células B contribuyen a la producción de autoanticuerpos, por lo cual son fundamentales para la expresión de la enfermedad, además de producir autoanticuerpos, que median el daño tisular también procesan y presentan el antígeno y autoantígeno a las células T y contribuyen a la expresión de la enfermedad. (20)

Además se ha descrito que una variante del factor de necrosis tumoral *TNFSF13B*, que codifica la citoquina y el factor de activación de células B objetivo de fármaco (BAFF), es esencial para la activación, diferenciación y supervivencia de las células B y que El alelo de riesgo se ha asociado con una inmunidad humoral elevada a través de mayores niveles de BAFF soluble, linfocitos B e inmunoglobulinas. (19)

2.4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas varían desde afecciones leves, como decaimiento, artritis, dermatitis, a otras muy graves o fatales, como compromiso renal o del sistema nervioso central. (1,15, 18, 20)

2.4.1. Síntomas constitucionales

Son aquellos comunes como la astenia, anorexia y pérdida de peso principalmente cuando hay actividad de la enfermedad. La fiebre también, aunque puede relacionarse a una infección concomitante. (21)

2.4.2. Manifestaciones cutáneas

Pueden ser específicas e inespecíficas de LES. Dentro de las específicas: El Rash malar o lupus eritematoso cutáneo agudo tiende a respetar los surcos nasogenianos, es precipitado por la exposición solar y no deja cicatriz, está presente hasta en un 30% de los pacientes; pueden presentarse también lesiones eritematosas escamosas que dejan un área hipopigmentada denominado Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo y otras denominadas Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico, que engloba a lesiones discoides, lupus eritematoso hipertrófico y la paniculitis lúpica. Dentro de las lesiones inespecíficas se pueden encontrar: fotosensibilidad, aftas orales, nódulos subcutáneos, alopecia,

hemorragias en astilla, livedo reticularis, infartos periungueales y vasculitis leucocitoclástica. (1, 18, 20, 21)

2.4.3. Manifestaciones del aparato locomotor

Se observan al inicio de la enfermedad hasta en el 90% de los pacientes y pueden presentarse como artralgiás más rigidez matutina, o presentarse como oligo o poliartritis, de grandes y pequeñas articulaciones. Puede también existir una desviación cubital reductible de las articulaciones metacarpofalángicas, denominada Artropatía de Jaccoud. Son frecuentes las roturas tendinosas, principalmente del tendón rotuliano, aquileo y extensores de las manos (21)

2.4.4. Manifestaciones hematológicas

Se pueden ver afectadas cualquiera de las tres series, la leucopenia, y específicamente la linfopenia, se asocia con actividad de la enfermedad y es considerada uno de los criterios diagnósticos; La anemia asociada a enfermedades crónicas es la más frecuente, aunque la más característica es la anemia hemolítica autoinmune que se asocia a test de Coombs positivo. La trombocitopenia puede aparecer sola o asociada a otras manifestaciones, así mismo puede haber también prolongación del tiempo parcial de tromboplastina que sugiere la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. (1,21, 22)

2.4.5. Manifestaciones cardíacas

La Pericarditis es la manifestación más frecuente, y está presente hasta en un 81.2% (1, 21, 23) se presenta con dolor precordial, asociada o no a roce pericárdico que puede

evolucionar hasta taponamiento cardíaco. Otra forma puede ser miocarditis en 10.7% de los pacientes la cual está en relación a etnia afroamericana, actividad de la enfermedad, daño y mortalidad así también puede encontrarse trastornos de conducción, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca; en pacientes con anticuerpos anticardiolipina puede presentarse un tipo de endocarditis denominada de Libman-Sacks. Es también bastante frecuente la enfermedad arterial coronaria asociada a diferentes factores: aterosclerosis, corticoides, vasculitis, trombosis y nefritis. (1, 11 15, 18, 20, 25)

2.4.6. Manifestaciones pulmonares

Es frecuente la neumonitis lúpica al inicio de la enfermedad, con disnea y tos, hemoptisis o fiebre; su patogenia no es clara, pero se plantea un posible daño a la unidad alveolocapilar. La pleuritis es muy frecuente, hasta en un 50% de los pacientes, puede ser unilateral o bilateral generalmente un exudado de predominio linfocitario, con glucosa normal e hipocomplementemia, y título de ANA y anti- DNA positivo. La hemorragia pulmonar es menos frecuente, pero de mal pronóstico, se presenta generalmente en forma de hemoptisis, con descenso del hematocrito. Otra forma poco frecuente es el pulmón encogido "shrinking lung" del cual se considera como causa una disfunción diafragmática, cursa con disnea más hallazgos radiológicos consistentes en elevación de ambos diafragmas y atelectasias laminares. El síndrome de hipoxemia aguda reversible se presenta en menos del 1% de los pacientes y es de muy mal pronóstico aparece en pacientes muy deteriorados como una insuficiencia respiratoria aguda, con radiología normal, hay disnea progresiva y tos seca acompañadas de fenómeno de Raynaud y anticuerpos anti-RNP. Otras formas son la Fibrosis pulmonar que aparece de forma insidiosa. (23, 26, 27)

2.4.7. Manifestaciones gastrointestinales

Son poco frecuentes, puede presentarse con dolor abdominal como manifestación de una peritonitis aséptica, un tipo de serositis, trombosis e isquemia abdominal por vasculitis o pancreatitis. Pudiendo coexistir una hepatitis crónica activa, aunque la causa más frecuente de elevación de transaminasas sea la propia actividad de la enfermedad. Así mismo puede también observarse cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmune, hiperplasia nodular regenerativa y síndrome de Budd-Chiari. (28, 29)

2.4.8. Manifestaciones renales

La afectación renal en LES es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en esta enfermedad, puede causar insuficiencia renal terminal en un lapso de cinco a diez años, Su presencia significa un peor pronóstico para estos pacientes. Aunque la supervivencia ha mejorado con el uso de fármacos inmunosupresores. Se reporta hasta un 50% de pacientes con anomalías en el análisis de orina al momento del diagnóstico, entre las alteraciones la más común es la proteinuria en un 80%; hematuria o piuria presente en un 40% de pacientes a lo largo de la enfermedad. La alteración renal puede presentarse como síndrome nefrótico hasta en 30% a 40% y como nefritis rápidamente progresiva, en cerca de 10% de los casos. En algunos pacientes puede ser subclínica y la incidencia real de la enfermedad renal podría superar el 90% pues es bastante común encontrar glomerulonefritis mesangiales o proliferativas difusas en pacientes sin evidencias de alteración cuando se practica una biopsia renal.(30) El daño es mediado por inmunocomplejos, formados principalmente por ADN y anti ADN, aunque también

pueden encontrarse agregados compuestos por nucleosomas, cromatina, C1q, laminina, Sm, La (SS-B), Ro (SS-A), ubiquitina y ribosomas. (15, 23, 30)

Los factores de riesgo descritos para el desarrollo de nefritis lúpica son: pertenecer a raza negra o hispana, sexo masculino, serositis, anemia severa, trombocitopenia, presencia de anticuerpos anti-DNA, complemento bajo y los factores de riesgo de insuficiencia renal son la magnitud de la proteinuria, anemia severa, trombocitopenia, anti-DNA, creatinina basal. (26, 30, 31, 32, 33)

Según el Colegio Americano de Reumatología, se ha propuesto la siguiente clasificación de la GLOMERULONEFRITIS LUPICA (tomado de 30)

Clase I	Nefritis mesangial mínima
Clase II	Nefritis mesangial
Clase III	Nefritis proliferativa focal
Clase IV	Nefritis proliferativa difusa segmentaria o global
Clase V	Nefritis membranosa
Clase VI	Esclerosis avanzada

- Riñón normal o con cambios mínimos (Tipo I): Destaca la ausencia de afección renal lúpica.
- Glomerulonefritis mesangial (Tipo II): Representa el 10-20% de casos de nefropatía lúpica. clínicamente hay hematuria microscópica y/o proteinuria; no suele haber hipertensión arterial y es raro el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal. El pronóstico es bueno, por lo que no se requiere tratamiento específico.

- Glomerulonefritis proliferativa focal (Tipo III): Representa el 15-30% de los casos, se manifiesta por hematuria y proteinuria, pudiendo haber HTA, síndrome nefrótico y elevación de la creatinina, es infrecuente la progresión a insuficiencia renal cuando hay afectados menos del 25% de los glomérulos.
- Glomerulonefritis proliferativa difusa (Tipo IV): Forma más frecuente y grave, hasta 30% de los casos; se caracteriza por hiper celularidad difusa que afecta a más del 50% de los glomérulos. Se manifiesta con proteinuria, es frecuente el síndrome nefrótico, con hematuria, HTA e insuficiencia renal. Se acompaña de descenso en las cifras de C3 y C4, y niveles altos de antiDNA nativo.
- Glomerulonefritis membranosa (Tipo V): Afecta al 10-20% de pacientes. Hay depósitos inmunes subepiteliales que provocan engrosamiento de la membrana basal, que se manifiesta como síndrome nefrótico, microhematuria e Hipertensión Arterial con creatinina plasmática normal. No siempre requiere tratamiento inmunosupresor.
- Glomeruloesclerosis (Tipo VI): Se caracteriza por la esclerosis global de más del 90% de los glomérulos. Representa la curación de un daño inflamatorio previo, o un estadio avanzado de la glomerulonefritis tipo III, IV o V. Se manifiesta por insuficiencia renal progresiva sin alteraciones en el sedimento urinario. En esta fase, el uso de inmunosupresores no aporta ninguna ventaja. (30)

Por los hallazgos descritos previamente, las guías recomiendan realizar análisis de orina periódicos, medir proteinuria y realizar estudios de función renal de forma regular y practicar la biopsia renal tempranamente en pacientes con LES seleccionados (30)

2.4.9. Manifestaciones neuropsiquiátricas

Son frecuentes, hasta un 30 a 40% de los pacientes con LES pueden presentarlas. Las mismas se clasifican como primarias o mediadas inmunológicamente y secundarias al

daño de otros órganos o al tratamiento. La fisiopatología plantea diferentes mecanismos dentro de los que se mencionan los vasculíticos, pequeños infartos por obstrucción luminal, acelerada aterosclerosis, la presencia de autoanticuerpos antineuronales, linfocitotóxicos, antifosfolípidos y antiproteína P ribosomal y de otros factores que pueden contribuir al daño neurológico como citocinas, neuropéptidos, estrés oxidativo, o interferencia con neurotransmisores. El tratamiento es variado dependiendo el mecanismo involucrado inflamatorio o trombótico pudiendo utilizarse esteroides, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes o inmunosupresores según sea el caso. (12, 13)

En 1999, el ACR (The American College of Rheumatology) crea una nomenclatura estándar que define Las alteraciones del Sistema Nervioso. Clasificando las alteraciones de la manera siguiente:

2.4.9.1. Manifestaciones neurológicas Centrales

- Meningitis aséptica: infrecuente solo reportada en 4.3% de pacientes con LES
- Enfermedad cerebrovascular: Mayor causa de muerte en NL, se reporta hasta un 14%
- Síndrome desmielinizante
- Cefalea
- Trastorno del movimiento
- Mielopatía: infrecuente, solo reportada en 1 a 2% de pacientes
- Convulsiones: infrecuentes, solo reportadas en 11.6% y en asociación a la presencia de anti Beta 2 glicoproteína 1 IgG y anti cardiolipina IgA
- Estado confusional agudo
- Trastorno cognitivo: presente en un 20 a 80% de los paciente con LES

2.4.9.2. Manifestaciones neurológicas Periféricas

- Polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda
- Neuropatía autonómica
- Mononeuropatía/multineuropatía: degeneración Walleriana, reportada solo en el 6.7 a 6.9% de pacientes con LES.
- Neuropatía craneal: Prevalencia varía entre el 2 a 7% en diferentes estudios
- Plexopatía
- Polineuropatía: reportada entre el 5 a 27%
- Miastenia gravis

2.4.9.3. Manifestaciones psiquiátricas

- Trastorno de ansiedad; hasta en el 40% de pacientes con LES comparado 21% en sanos
- Trastorno del estado de ánimo: según la cohorte SLICC, hasta en el 12.7% de los pacientes
- Psicosis, en la cual la prevalencia del 17% se asocia a la presencia de anti P ribosomal, ANA, anticuerpos anti-proteína-2 asociados a microtúbulos y anticuerpos anti-neuronales (34)

2.4.10. Criterios para la clasificación del lupus eritematoso sistémico

Como puede evidenciarse hasta el momento, LES puede adoptar una gran diversidad de formas clínicas, lo que puede causar dificultad a la hora de realizar un diagnóstico diferencial apropiado, es por ello que se han establecido criterios para su identificación y de acuerdo a esto establecer su clasificación, contando en la actualidad con los criterios elaborados y validados por el *American College of Rheumatology* (ACR) en 1982 y

revisados en 1997 y los del *Systemic lupus International Collaborating Clinics Group* - SLICC- 2012) (21, 35) Los cuales requieren para realizar diagnóstico, que el paciente cumpla 4 criterios de los 11 descritos, bien de forma simultánea o consecutiva a lo largo del seguimiento. Sin embargo puede haber pacientes que a pesar de no cumplir los 4 tengan la enfermedad, los denominados LES incompletos, y que por lo tanto también requieran tratamiento.

Criterios para la clasificación del lupus eritematoso sistémico (*American College of Rheumatology* -ACR- 1997/*Systemic lupus International Collaborating Clinics Group* -SLICC- 2012) (Tomado de 21)

ACR		SLICC	
Criterios Clínicos			
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre la eminencia malar que respeta los surcos nasogenianos (en alas de mariposa	Lupus cutáneo agudo	Rash malar, lupus bulloso, necrólisis epidérmica lúpica, rash maculopapular, rash de fotosensibilidad (en ausencia de fotosensibilidad), lupus subagudo
Fotosensibilidad	Rash cutáneo resultante de una reacción anormal a la		

	luz solar, según historia clínica o examen físico		
Lupus discoide	Placas eritematosas elevadas, con queratosis periférica y taponamiento folicular que dejan cicatrices atróficas	Lupus Cutáneo crónico	Rash discoide, lupus hipertrófico, paniculitis lúpica, afectación mucosa, lupus tumidus, <i>overlap</i> lupus discoide/liquen plano
Úlceras orales o nasofaríngeas	Generalmente indoloras, observadas por un médico	Úlceras orales o nasales	Úlceras nasales, orales, palatinas, en lengua, en ausencia de otras causas
Artritis	No erosiva que afecta a 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, tumefacción o derrame	Afectación articular	Sinovitis que afecta a 2 o más articulaciones, o dolor en 2 o más articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez
Serositis	Pleuritis: dolor pleurítico, roce pleural o evidencia de derrame	Serositis	Dolor pleurítico, roce pleural o evidencia de

	pleural Pericarditis: confirmada por ECG, roce o derrame pericárdico		derrame pleural o Dolor pericárdico típico, derrame pericárdico, roce o pericarditis confirmada por EKG, en ausencia de otras causas
Afectación renal	Proteinuria persistente mayor de 0,5 g/24 horas o de 3 (+) Cilindros celulares: integrados por hematíes o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto	Renal	Proteínas/creatinina (o proteinuria en 24 horas) equivalente a 500 mg/24 horas o cilindros hemáticos
Afectación neurológica	Convulsiones o psicosis en ausencia de otras causas (fármacos o alteraciones metabólicas)	Neurológico	Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía craneal o estado confusional agudo,

			en ausencia de otras causas
Criterios inmunológicos			
Alteración hematológica	Anemia hemolítica	Anemia hemolítica	Anemia hemolítica
	Leucopenia: < 4.000/mm ³ en al menos 2 Determinaciones	Leucopenia o linfopenia	Leucopenia: < 4.000/mm ³ en al menos 1 Determinación
	Linfopenia: < 1.500/mm ³ en al menos 2 Determinaciones		Linfopenia: < 1.000/mm ³ en al menos 1 Determinación
	Trombocitopenia: < 100.000 plaquetas/mm ³ en ausencia de fármacos inductores	Trombocitopenia	Trombocitopenia: < 100.000
Alteración inmunológica	Anticuerpos anti-ADN positivos a títulos Elevados	Anti-ADNAd	Niveles de anti-ADNd por encima del nivel de referencia o > 2 veces el nivel de referencia si la determinación es con

			ELISA
	Anticuerpos anti-Sm positivos	Anti-Sm	Presencia de anti-Sm
	Anticuerpos antifosfolípidos: Anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, VDRL falsamente positivo > 6 meses confirmada por la prueba de inmunización del <i>T. pallidum</i> o de la absorción del anticuerpo treponémico por inmunofluorescencia	Antifosfolípido	Anticoagulante lúpico positivo, test falso positivo para RPR (reaginina plasmática rápida); título medio o alto para anticardiolipina o anti-β2 glucoproteína I
		Complemento bajo	C3, C4 bajos O CH50 bajo
		Coombs directo	Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica
Anticuerpos antinucleares	Positivos a títulos elevados, en cualquier momento de la enfermedad, en ausencia de fármacos	ANA	ANA por encima del nivel de referencia

	que induzcan lupus		
--	--------------------	--	--

2.5. Pruebas de laboratorio

La leucopenia, específicamente la linfopenia y la trombocitopenia son hallazgos frecuentes. La velocidad de sedimentación globular (VSG) suele estar elevada pero la proteína C reactiva (PCR) no suele presentar elevaciones muy significativas. La anemia es también frecuente, en más del 50% de pacientes con LES, especialmente durante los periodos de actividad. Generalmente es asociada a trastornos crónicos, por una deficiente incorporación de hierro a los eritroblastos, se caracteriza por ser normocítica-normocrómica, con hierro sérico bajo y ferritina elevada. En tanto la anemia hemolítica autoinmune (AHA) sólo se presenta en un 10% de los casos, siendo mucho más frecuente la presencia de un test de Coombs directo positivo sin signos de hemólisis (20%). La anemia hemolítica microangiopática es mucho más rara. (15,21,35) La hipocomplementemia es frecuente en los pacientes con LES debido a que este se fija a los inmunocomplejos y se consume; los niveles de CH50 y C3 son los que guardan mejor relación con la actividad clínica, en tanto la utilidad de la fracción C4 es menor, pues se puede modificar por otras causas.

2.5.1. Los Autoanticuerpos

Son los datos más característicos del LES. Dentro de ellos los anti-DNA de doble cadena son los más extensamente estudiados, la IgG anti-DNA de doble cadena no está

presente en personas sanas, y muestra una alta afinidad hacia el DNA y otros antígenos; también son capaces de fijar moléculas del complemento, y los complejos que forma contienen secuencias de aminoácidos que les confieren su patogenicidad. Son altamente específicos y están presentes en el 70% de los pacientes con lupus pero en menos del 0.05% de la población sana o con otras enfermedades autoinmunes. (1,15, 18, 21, 26)

La presencia de niveles altos se relaciona con actividad de la enfermedad. En las biopsias renales de pacientes con Lupus se ha demostrado su presencia unida a diferentes antígenos distintos al DNA, entre ellos Ro, La, C1q y Sm. (18,21) Según Berden et al. los anticuerpos anti-DNA de doble cadena unidos a nucleosomas entran al torrente sanguíneo y estos complejos se depositarían en la membrana basal glomerular, activando el sistema del complemento, lo que da inicio a la glomerulonefritis. Se ha reportado para estos una sensibilidad del 66-95% y una especificidad del 75-100%. Por lo que su presencia es altamente específica de lupus, y la elevación de sus títulos, junto al descenso del complemento es uno de los principales signos de alarma de reactivación de la enfermedad, principalmente a nivel renal. (16)

Los Anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en el suero del 95% de los pacientes, usualmente en títulos significativos (1:160 o más), mientras que títulos bajos (1:40) pueden estar presentes hasta en el 30% de la población sana. Además pueden ser positivos en diferentes enfermedades autoinmunes y en infecciones como endocarditis bacteriana, tuberculosis, hepatitis C, SIDA y en algunas enfermedades linfoproliferativas. Cuando se obtienen resultados significativos de ANA, se debe evaluar por medio de ELISA, y ocasionalmente por inmunodifusión o Western-blot. Los anticuerpos anti-Sm (anti-Smith) son también muy específicos de LES, pero sólo aparecen en el 25% de los enfermos. (21)

Otros anticuerpos que se pueden encontrar y que presentan significado clínico son:

Anti-Ro (SSA) La prevalencia en LES es de 40%. Se asocia a fotosensibilidad, lupus subagudo cutáneo y riesgo de lupus neonatal, abortos de repetición y bloqueo cardiaco congénito; suele ir asociado a anti-La (SSB). (38)

Anti-RNP (U1 RNP) En 30-40% de los pacientes y se asocia a miositis, fenómeno de Raynaud y menor gravedad del LES. Con frecuencia aparecen junto a anti-Sm.

Anti-P ribosomal Se asocia a manifestaciones neuropsiquiátricas en algunos estudios. Es muy específico para LES, pero poco frecuente. Existen estudios que confirman una mayor prevalencia de los mismos en pacientes con LES juvenil y se ha asociado su presencia a alopecia y rash cutáneo. (15, 27,38)

Anticuerpos antifosfolípido/anticoagulante lúpico (AAF/AL) Está relacionado con trombosis arterial o venosa y morbilidad en el embarazo, Pueden ser positivos hasta en un 25% de los casos. Se debe sospechar si se observa un alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina activado. (13)

Anti-histonas Están presentes en el 95% de los casos de lupus inducido por fármacos como: procainamida, hidralazina, clorpromazina, quinidina y son contra el complejo dímero H2A-H2B y ADN. También pueden encontrarse hasta en el 80% de los pacientes con lupus idiopático anti histonas H1 y H2B. Así mismo los anticuerpos contra receptores de N-metil-d-aspartato (NMdA), uno de los principales receptores de aminoácidos relacionados con la excitación neuronal, se han implicado con Neurolupus. (16) Como se ha descrito la sensibilidad y especificidad varía con cada uno de los anticuerpos específicos y cada uno de éstos se asocia con una serie de enfermedades y diferentes manifestaciones clínicas.

Al ser una enfermedad tan heterogénea con múltiples mecanismos involucrados no es de extrañar que se hayan propuesto múltiples pruebas: como los anticuerpos anti-C1q y anti-nucleosomas, marcadores solubles de activación de la célula T, niveles séricos de varias citocinas, moléculas de adhesión, marcadores de superficie de activación inmunológica eritrocito/ reticulocitos unido a C4d, expresión de genes activados por IFN, marcadores urinarios para nefritis como IL-6, microRNA, TGF-beta; pero ninguno de ellos ha demostrado hasta el momento ser de mayor utilidad que el anti-DNA y el complemento. Por lo mismo es también importante recordar que a todo paciente con LES se le debe solicitar dentro de su evaluación inicial siempre: análisis de orina con sedimento, orina de 24 horas para la determinación de proteinuria y creatinina, radiografía de tórax y ecocardiograma basal. (15)

2.6. Complicaciones y pronóstico

El pronóstico es mucho mejor en los últimos años, llegando en los países desarrollados a superar el 90 % de supervivencia a los 10 años. Las principales causas de muerte siguen siendo la propia actividad lúpica, (26) las infecciones y las trombosis, pero conforme aumenta la supervivencia de estos pacientes empieza a aparecer la enfermedad coronaria y cerebrovascular, así como las neoplasias como causa importante de muerte.

Aunque el pronóstico ha mejorado de forma evidente, la mortalidad sigue siendo tres veces mayor que en la población general y en etapas tardías se encuentra estrechamente relacionada a la afección cardiovascular por aterosclerosis, no solo por la propia actividad de la enfermedad sino también asociado al uso de medicamentos como los esteroides. (19, 20, 28) Y aunque la supervivencia a cinco años supera actualmente el 90% en países desarrollados; esto no aplica para América Latina, en donde una cohorte, demostró que

los factores socioeconómicos fueron marcadores pronóstico importante; (36) reportándose que LES fue más grave en negros y mestizos, con tasas de supervivencia en Chile de 66% a 15 años y que los factores que determinaron mortalidad fueron actividad de la enfermedad, compromiso renal y trombocitopenia.

Mientras que en Toronto, Canadá, las tasa de supervivencia fue de 68% a 20 años, teniendo como causas de muerte: La actividad lúpica, infección, accidente vascular e infarto del miocardio.(4) Varios estudios han informado también que la edad de inicio tiene un efecto modificador en la expresión de la enfermedad, Se menciona que los pacientes con LES juvenil (jSLE) (antes de los 18 años) tienden a tener una presentación y un curso más agresivo con altas tasas de afectación a órganos y una mayor necesidad a largo plazo de medicamentos inmunosupresores; (38) sin embargo tampoco el Lupus de inicio tardío (después de los 50 años) es más benigno pues existen otros factores asociados que determinan un mayor índice de daño acumulado, más la asociación de otras comorbilidades, que finalmente conducen a una mayor mortalidad en estos pacientes(26,38) Como se ha mencionado previamente la raza también se ha reportado como un factor modificador, reportándose tasas más bajas de nuevo daño en pacientes de raza asiática. (26, 36,39) Mientras que la ascendencia amerindia se ha asociado a un mayor número de alelos de riesgo para LES. (4)

Sin embargo, la misma al igual que ser afrodescendiente, se encontró también relacionada a factores sociodemográficos que reflejan un bajo nivel socioeconómico, que como es bien sabido tiene un impacto en el pronóstico de diferentes enfermedades. (3, 5, 25, 32, 33) Se mencionan otros factores modificadores como por ejemplo: Sexo varón, Experiencia del centro sanitario, Experiencia del médico, Exposición solar, Actitudes frente a la enfermedad, Retraso del diagnóstico, Admisiones previas, Glomerulonefritis,

Azoemia, Lupus neuropsiquiátrico, Afectación pulmonar, Miocarditis, Trombocitopenia, Anemia hemolítica, Síndrome antifosfolípido, Anticuerpos antifosfolípido, Hipocomplementemia, Actividad, Daño acumulado, Gravedad de la enfermedad, Comorbilidades, Infecciones, Intensidad del tratamiento, Dosis acumulada y promedio de esteroides, Tratamiento prolongado con los mismos, entre otros. (1, 18, 19, 20, 22, 23, 26, 28, 31 32, 34)

Pero no solo es importante que se alcance una mayor sobrevida, sino que sea con una mejor calidad de vida y en este punto juega un papel importante evaluar el daño orgánico irreversible, definido como las alteraciones orgánicas permanentes ocasionadas por la propia enfermedad, su tratamiento y otras circunstancias asociadas. Y tomando en cuenta la mejoría en el pronóstico de estos pacientes y el apareamiento de las nuevas causas de mortalidad, es importante la prevención, detección precoz y manejo de estas condiciones, para lo cual se deben utilizar las escalas adecuadas, que permiten evaluar gravedad, el daño y determinar la actividad de la enfermedad; (44) para lo cual existen múltiples escalas de evaluación, sin embargo según el ACR solo seis muestran mayor capacidad de discriminación, dentro de las que se encuentran: BILAG(British Isles Lupus Assessment Group), SLEDAI(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), SLAM-R(Revised Systemic Lupus Activity Measure), ECLAM(European Consensus Lupus Activity Measure), SELENA-SLEDAI(Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment), RIFLE(Responder Index for Lupus Erythematosus).

De estas ECLAM, y especialmente el SLEDAI y BILAG son las más utilizadas. (43) En el caso particular de SLEDAI consta de 24 condiciones clínicas y de laboratorio que, de estar presentes, en los 10 días previos, determinan actividad, con una puntuación entre 1 y 8, y un score final entre 0-105 puntos. La ventaja de esta última es que puede ser

utilizada tanto en investigación como en la práctica clínica. Mientras que el único índice de daño aceptado de forma unánime es el Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group (SLICC / ACR) que mide el daño orgánico irreversible acumulado; considerando como daño aquellas alteraciones que persisten al menos 6 meses, el cual es evaluado en 12 órganos o sistemas: Ocular, SNC, renal, pulmonar, cardiovascular, sistema vascular periférico, gastrointestinal, musculoesquelético, piel, fallo gonadal precoz, diabetes mellitus y neoplasias. Con un máximo de 47 puntos. (15,36)

2.7. Patologías asociadas a LES

En cuanto al daño a órganos y sistemas, destacan:

2.7.1. Enfermedad cardiovascular, dislipidemia y síndrome metabólico

Puede estar en relación a la misma enfermedad, denominado como primaria, o asociada al tratamiento.

Según el estudio de Garcia et al encontró que la enfermedad cardíaca primaria se produjo en el 14.1% de los Pacientes con LES de la cohorte GLADEL durante una mediana de seguimiento de casi 5 años. (19) Se ha demostrado también que los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales aparecen precozmente en el curso de la enfermedad y en pacientes jóvenes. (11)

En una cohorte de J. Hopkins, 53% de los pacientes tenían 3 ó más FRCV a la edad promedio de 38,3 años (41). Así mismo en el registro SLICC, un 33% de los pacientes presentaron hipertensión arterial y 36% hipercolesterolemia a los seis meses de realizarse

el diagnóstico, con una edad promedio de 34,5 años. El riesgo de infarto al miocardio en mujeres con LES se ha demostrado que puede ser tan elevado como 52,4 veces entre los 35 y 44 años comparado con personas sin LES, además estos pacientes presentan otros FRCV no tradicionales como el uso de esteroides, insuficiencia renal, síndrome metabólico, deficiencia de folatos o de vitamina B 12, disfunción endotelial, hiperhomocisteinemia, autoanticuerpos antifosfolípidos, aumento de reactantes de fase aguda como PCR y fibrinógeno, así mismo también están elevadas las citoquinas pro inflamatorias TNF α e IL6. (24, 25)

En cuanto a la prevalencia de Síndrome Metabólico se reporta según estadísticas de Brasil en un 20% y de Argentina un 28,6%. (45)

2.7.2. Otro problema importante es la Osteoporosis

Que puede estar asociada al uso de esteroides que provocan disminución de la función de los osteoblastos lo que provoca una pérdida acelerada de masa ósea, la cual es dependiente de la dosis y el tiempo, pero más acentuada en los primeros seis meses. Así mismo la actividad inmunológica de las citoquinas proinflamatorias, IL 1, 6, 11, 12, TNF α , producen pérdida de masa ósea en los pacientes con LES. (17)

2.7.3. Infecciones en pacientes con LES

Se conoce claramente que estos pacientes son más susceptibles al desarrollo de infecciones que la población general y esta mayor susceptibilidad obedece a factores genéticos, factores propios de la enfermedad y al uso de inmunosupresores. Las mismas son responsables de aproximadamente 25% de las muertes. De acuerdo con lo

observado en un estudio realizado en Colombia, las infecciones representan el segundo motivo de ingreso hospitalario y la primera causa de complicación intrahospitalaria y de muerte, sobresaliendo las infecciones bacterianas como las de mayor frecuencia. La terapia con esteroides, inmunosupresores y terapias biológicas juega un papel importante en la aparición de las mismas, siendo los gérmenes principalmente reportados: *Neumococo* y *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*; *Salmonella* y Virus como *Varicela zoster* y *Citomegalovirus*. (17,46)

2.7.4. Neoplasias

Éstas son otro problema frecuente. Conforme mejora el pronóstico, estos pacientes pueden llegar a tener hasta un 25% de riesgo para desarrollar algunas neoplasias, las principalmente reportadas, linfoma no-Hodgkin, cuya prevalencia es tres veces mayor que en la población general, entre otros como el cáncer pulmonar, hepatobiliar y cervicouterino. (47)

2.7.5. El Síndrome Antifosfolípido (SAF)

Condición protrombótica, mediada por autoanticuerpos que puede acompañar al LES hasta en un 30% de los casos, cuyos Criterios de clasificación son basados en parámetros clínicos (Trombosis, Morbilidad gestacional) y por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti-beta 2 glicoproteína I). (48)

2.7.6. Lupus neonatal

Se relaciona con la presencia en la madre de anticuerpos anti- Ro y anti-La. Los cuales atraviesan la placenta y son capaces de inducir fibrosis del sistema de conducción y por

tanto pueden causar bloqueo cardiaco congénito; el mecanismo exacto se desconoce pero se plantea que la presencia de autoantígenos en la superficie de los cardiomiocitos determina una mayor disponibilidad antigénica en la superficie celular y la presencia de autoanticuerpos maternos en etapas tempranas del embarazo lo cual induce apoptosis de las células que se van a diferenciar en el sistema de conducción cardiaco lo que determinaría el bloqueo cardiaco congénito. Se caracteriza principalmente por bloqueo aurículo-ventricular completo (BCC) o parcial, *rash* discoide, fotosensibilidad, citopenias, hepatoesplenomegalia, miocarditis y pericarditis. El riesgo de lupus neonatal en hijos de madres con anti-cuerpos anti-Ro es del 2% y con anticuerpos anti-La es del 5%. Con una tasa de recurrencia del BCC del 17% y mortalidad del 20%. (49)

2.7.9. LES pediátrico (LESp)

Una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes, hasta 20 % del diagnóstico de LES puede realizarse antes de los 18 años. Sus manifestaciones clínicas son similares a las de los adultos y la edad promedio de inicio oscila entre los 10-12 años, Suele comenzar con compromiso del estado general, eritema malar y artralgias/artritis. Aunque pueden haber manifestaciones no habituales como peritonitis, pancreatitis, vasculitis mesentérica, anemia hemolítica y/o púrpura trombocitopénica idiopática con bastante frecuencia. Estudios reportan que los niños tienen mayor afectación a órganos, mayor daño acumulado y mayor puntuación SLEDAI en comparación con los adultos (26, 37, 38)

2.8. LES según grado de severidad

2.8.1. LES leve a moderado

Se consideran como manifestaciones leves del LES a las manifestaciones generales, fiebre, compromiso mucoso y cutáneo (alopecia, fotosensibilidad, eritema agudo, subagudo y crónico) compromiso articular, serositis, fenómeno de Raynaud y a las manifestaciones hematológicas menores como anemia no hemolítica, leucopenia y trombocitopenia leve mayor a 50,000 plaquetas. (50)

Los pacientes que se presenten en alguno de estos grados deben ser referidos a un reumatólogo.

De acuerdo a la ACR indica lo siguiente como un LES leve: Diagnóstico confirmado o altamente posible. (50)

- Enfermedad clínicamente estable.
- Ausencia de compromiso vital.
- Función normal o estable en los sistemas u órganos que son blancos probables del LES.
- Ausencia de toxicidad de la terapia.

2.8.2. LES grave

Se considera LES grave al compromiso que revela mal pronóstico a corto o largo plazo, ya sea por comprometer uno o varios órganos que pueden llevar a daño irreversible con compromiso de la función o disminución de la sobrevida. Este tipo de pacientes debe ser referido a urgencias. (35, 42, 50)

Se pueden considerar como graves las siguientes manifestaciones: (50)

Aparato o Sistema	Manifestaciones
Renal	Glomerulonefritis rápidamente progresiva, nefritis persistente, síndrome nefrótico.
Neuropsiquiátrico	Convulsiones, accidente vascular encefálico, mielitis transversa, síndrome desmielinizante, mono y polineuritis, neuritis óptica, coma, psicosis, estado confusional agudo
Hematológico	Anemia hemolítica, leucopenia severa (leucocitos <1.000/mm ³) trombocitopenia severa (<50.000/mm ³) púrpura trombocitopénica trombótica
Cardiovascular	Enfermedad coronaria, endocarditis de Libman-Sacks, miocarditis, pericarditis con taponamiento cardíaco, hipertensión arterial maligna.
Pulmonar	Hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, tromboembolismo pulmonar, pulmón encogido, neumonitis, fibrosis intersticial.
Gastrointestinal	Vasculitis mesentérica, pancreatitis
Dermatológico	Compromiso dérmico generalizado con ulceraciones o ampollas.
SAF	Trombosis arterial o venosa, infartos, SAF catastrófico
Otros	Vasculitis localizada o sistémica, miositis.

2.9. Tratamiento

Se enfoca de acuerdo a la gravedad de la enfermedad.

2.9.1. Tratamiento de LES leve a moderado

Para los pacientes con estos tipos de gravedad, se utilizan antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antipalúdicos, pues ayuda en artralgias y artritis. La cloroquina e hidroxicloroquina son útiles para reducir dermatitis, artritis, fatiga, el número de brotes de

actividad y el daño residual acumulado por LES. El tratamiento con corticoesteroides sistémico en dosis bajas (menores de 0.5 mg/kg/ día) es necesario en la mayoría de los casos de lupus leve. (35).

Existen estudios que demuestran que los antimaláricos se asocian con aumento de supervivencia y efecto protector frente a trombosis, desarrollo de daño irreversible, infecciones, aterosclerosis, síndrome metabólico y sobre la aparición de cardiopatía primaria probablemente en relación a una significativa reducción en la producción de IFN alfa y TNF-alfa como resultado de la inhibición de los receptores Toll-like. (25)

En cuanto a seguridad se consideran muy seguros especialmente hidroxicloroquina, sobre todo en lo que respecta a toxicidad ocular. Calculándose una frecuencia de retinopatía de 1 por 1.000 en pacientes que toman hidroxicloroquina durante más de 10 años, la cual es 25 veces superior en el caso de cloroquina. La maculopatía es rara en pacientes con dosis acumulada de Hidroxicloroquina inferior a 1000 gr y en cuanto al embarazo, la hidroxicloroquina es considerada segura para el feto. (25, 35, 36, 43).

2.9.2. Tratamiento de LES grave

Para el LES grave se suelen requerir dosis altas de esteroides por vía intravenosa u oral, acompañadas de medicamentos inmunosupresores o citotóxicos como la ciclofosfamida endovenosa u oral, el micofenolato de mofetil, la azatioprina, así como la ciclosporina o el tacrolimus. Estos inmunosupresores tienen un doble papel como tratamiento de formas graves de la enfermedad y de ahorradores de esteroides. (35, 51)

En el caso particular del tratamiento de la Nefritis Lúpica, uno de los más estudiados, existen diferentes alternativas con las que se debe alcanzar remisión en los primeros 6 meses de tratamiento, pero según la guía del ACR se debe realizar inducción con pulsos de ciclofosfamida intravenosa o micofenolato de mofetilo y posteriormente azatioprina o micofenolato, de mantenimiento. (30)

Si la respuesta no fuere buena, es decir, si el LES es refractario a la terapia convencional (por ejemplo falta de remisión de la nefritis en tres a seis meses) se han intentado diferentes esquemas de terapias de rescate o excepcional, como la terapia con inmunoglobulinas, la plasmaféresis o el uso de medicamentos biológicos. Entre estos últimos están los que tienen por blanco receptores de linfocitos B, como el rituximab un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20 y el belimumab. (30)

En cuanto a las terapias biológicas el Belimumab (BLM) es un anticuerpo monoclonal humano soluble que inhibe al estimulador del linfocito B, una citocina clave para la supervivencia de los linfocitos B, sobreexpresada en LES, mientras que el rituximab, aunque no aprobado en LES se considera en casos refractarios a los tratamientos convencionales. (25, 30, 31, 36, 51)

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Caracterizar epidemiológicamente a los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en la Consulta externa del Hospital Regional de Occidente.

3.2. Objetivos Específicos

- 3.2.1 Determinar grupos raciales más frecuentemente afectados por Lupus Eritematoso Sistémico.
- 3.2.2 Identificar grupos de edad con mayor prevalencia de diagnóstico de LES.
- 3.2.3 Identificar La relación de las características socioeconómicas y socio demográficas en cuanto a pronóstico, de acuerdo a evaluación por escalas de actividad y daño acumulado (SLEDAI, SLICC/ACR)
- 3.2.4 Determinar complicaciones de los pacientes con diagnóstico de LES.
- 3.2.5 Identificar los síntomas de presentación más frecuentes en los pacientes con LES.

IV. MATERIAL Y METODO

4.1. Tipo de Estudio

Estudio descriptivo longitudinal.

4.2. Población y muestra

4.2.1. Población

Se tomó como población o universo a todos los pacientes del suroccidente de Guatemala que tenían diagnóstico de LES y seguimiento por Consulta externa, durante el periodo de enero a diciembre de 2015 en el Hospital Regional de Occidente.

4.2.2. Muestra

No se tomó muestra por ser limitado el número de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

4.2.3. El sujeto de estudio

Se tomaron a todos los pacientes con diagnóstico de LES atendidos en el periodo que duró el estudio.

4.2.4. Criterios de inclusión

Se incluyó a todo paciente mayor de 10 años de edad, guatemalteco, del suroccidente del país con diagnóstico confirmado según criterios actuales del Colegio Americano de Reumatología, que dieron su consentimiento informado para ser incluido en el presente estudio, en el caso de los menores, se obtuvo de la persona adulta responsable, y que acudieron de manera regular a sus controles.

4.2.5. Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes que a pesar de tener diagnóstico no continuaron asistiendo para controles en este centro, todos aquellos en que la información demográfica no estaba completa, los pacientes que tuvieron otras formas de presentación de Lupus que no era Sistémico y aquellos pacientes que no quisieron participar en el estudio.

4.3. Definición y Operacionalización de Variable

Variable	Definición Teórica	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medida
Etnia	Categorización de poblaciones Humanas basadas en atributos físicos y biológicos	Dato anotado en boleta recolectora de datos indicado por el paciente	Cualitativa	Nominal	Indígena, Blanco, Negro, Mestizo
Edad	Estado de desarrollo corporal semejante, desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio, a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica	Dato anotado en boleta recolectora de datos indicado por el paciente	Cuantitativa	Intervalo	Años
Sexo	Clasificación en macho o hembra basada en numerosos criterios, entre ellos las características clínicas y	Dato anotado en boleta recolectora de datos indicado por el paciente	Cualitativa	Nominal	Femenino y masculino

	cromosómicas				
Procedencia	Lugar en el que viven los individuos objeto de estudio	Dato anotado en boleta recolectora de datos indicado por el paciente	Cualitativa	Nominal	Urbana y Rural
Escolaridad	Nivel de educación recibida por un individuo.	Dato anotado en boleta recolectora de datos indicado por el paciente	Cuantitativa	Nominal	Primaria completa Primaria incompleta Nivel básico Nivel medio Universitario Ninguna
Ocupación	Empleo, oficio, dignidad.	Dato anotado en boleta recolectora de datos indicado por el paciente	Cualitativa	Nominal	Ama de casa Estudiante Otros
Ingresos mensuales	Ingresos que perciben los individuos afectados	Cantidad referida por pacientes en boleta recolectora de datos de acuerdo a los ingresos familiares.	Cuantitativa	Intervalo	Quetzales
Pronóstico	Predicción acerca de la evolución de un enfermo	Datos según el expediente médico.	Cualitativa	Nominal	Según SLEDAI y

	y del resultado final de la enfermedad.				SLICC/ACR
Tratamiento	Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad.	Datos según el expediente médico.	Cualitativa	Nominal	Tipo de tratamiento: HCQ PDM Otros Interrupción del tratamiento: SI/NO
Tiempo de evolución	Tiempo que transcurre desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad	Datos según el expediente médico.	Cuantitativa	Intervalo	Años
Complicaciones asociadas	Enfermedades asociadas a LES	Datos según el expediente médico.	cualitativa	Nominal	Si/No Complicaciones
Síntomas	Características clínicas al inicio de la enfermedad	Datos referidos por pacientes anotados en la boleta de recolección de datos	Cualitativa	Nominal	Síntomas

4.4. Instrumentos

Se utilizó una encuesta con la cual se recopiló la información según las variables y objetivos de estudio, obteniendo información descrita directa en el tiempo definido, de la cual se analizó, tabuló y se presentarán los resultados. **(Anexo 1)**

4.5. Procedimiento

4.5.1. Procedimiento para la recolección de información

- i.* Técnicas: Para la recolección y obtención de datos se procedió a la revisión en el departamento de Archivo, de expedientes clínicos, de pacientes atendidos en el Hospital Regional de Occidente con diagnóstico de Lupus eritematoso Sistémico en el periodo de 2011 a 2015, a partir de lo cual se seleccionaron y contactaron a los pacientes vía telefónica, para conocer fecha de cita a consulta, y así explicar y solicitar consentimiento informado al momento de acudir a su consulta y a quienes aceptaron se les aplicó una encuesta por medio de una boleta recolectora de datos.
- ii.* Recursos Materiales: Para el cumplimiento de los objetivos trazados, se requirieron: recurso humano para la recolección de los datos, papel, boletas recolectoras y de consentimiento informado, lapiceros, calculadora, equipo de cómputo y recurso monetario. Los gastos que se realizaron para llevar a cabo la presente investigación fueron financiados por el investigador.

4.5.2. Procedimiento para garantizar aspectos éticos de la investigación

La presente investigación contiene un consentimiento informado el cual fue explicado detalladamente a los pacientes, quienes tras resolver sus dudas procedieron a firmar como autorización para participar en el presente estudio. Los datos de cada paciente son confidenciales. **(Anexo 2)**

4.6. Procesamiento y análisis de datos

4.6.1. Análisis Estadístico

Los datos que se registraron fueron recolectados a través de un instrumento de recolección de datos, esta información fue tabulada en Excel y posteriormente utilizada para evaluación estadística por medio de la determinación de porcentajes como parte del estudio descriptivo. El análisis estadístico que se utilizó para la interpretación de los resultados de la investigación fue a través de tablas y gráficas, utilizando las frecuencias absolutas así como los porcentajes, éstos últimos se utilizaron para presentarlos en la discusión pues la mayoría de persona se familiariza con ellos.

4.7 Aspectos Éticos

Tras recolección de datos de expediente se procedió a contactar a pacientes para explicar la naturaleza del estudio, garantizando confidencialidad de los datos obtenidos y explicar que al no ser un estudio con intervenciones directas sobre pacientes, no representaba riesgos sobre su salud, sin embargo fueron incluidos solo aquellos pacientes que tras explicación procedieron a firmar consentimiento informado como forma de autorización.

V. RESULTADOS

Tabla No. 1

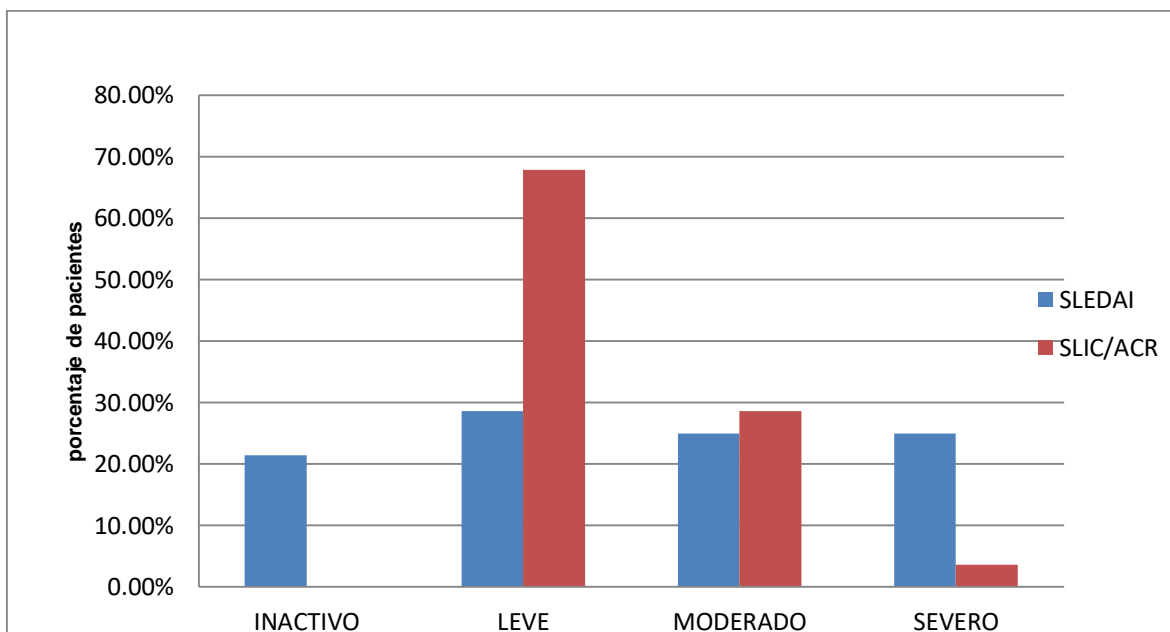
Características Demográficas

Edad	Femenino	Masculino	Rural	Urbano	Indígena	Mestiza	Blanca	f	%
10 a 20 años	4	0	2	2	2	2	0	4	14
21 a 30 años	10	0	2	8	2	6	2	10	36
31 a 40 años	7	0	3	4	3	4	0	7	25
41 a 50 años	3	0	2	1	2	1	0	3	11
> 50 años	3	1	3	1	1	2	1	4	14
Subtotal	27	1	12	16	10	15	3	28	100
Total	28		28		28				

Fuente: Datos obtenidos del instrumento de recolección.

Gráfica No. 1

Grado de actividad y daño acumulado

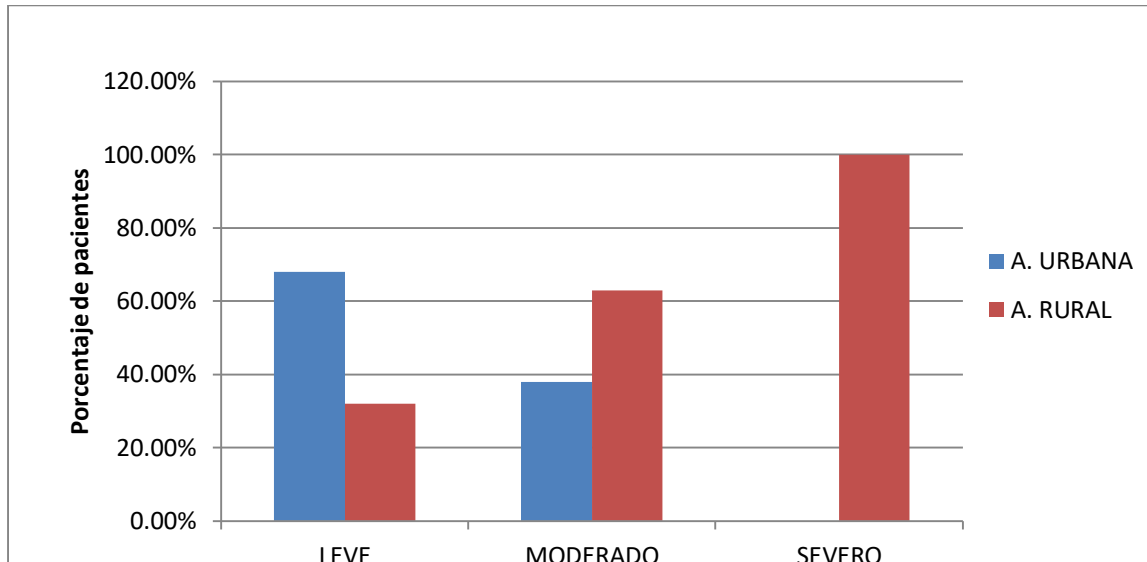


Fuente: Datos obtenidos de instrumento de recolección

*Nota: El grupo raza negra no presenta pacientes.

Gráfica No. 1

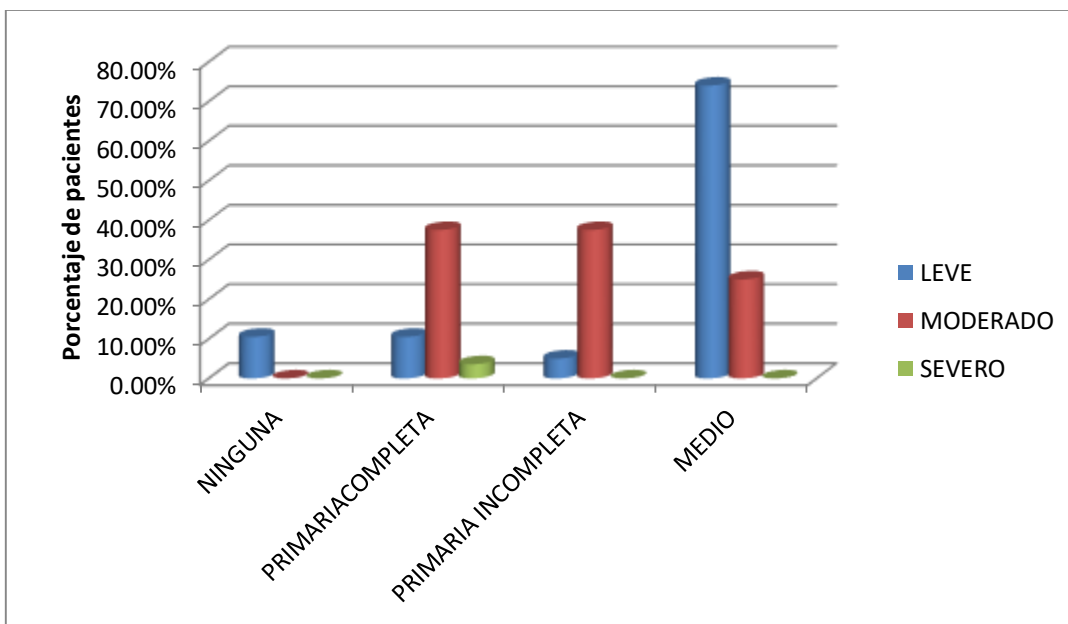
Procedencia y Pronóstico según SLICC/ACR



Fuente: Datos obtenidos de instrumento de recolección

Gráfica No. 2

Relación Escolaridad y Pronóstico según SLICC/ACR

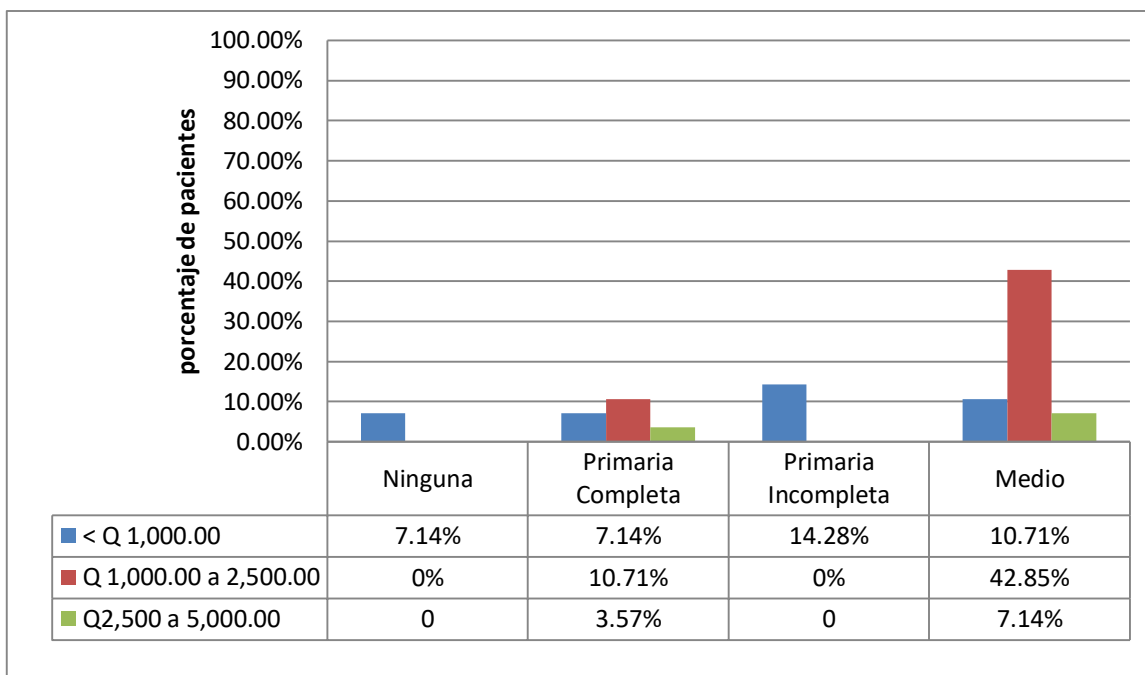


Fuente: Datos obtenidos de instrumento de recolección

*Nota: no se encontraron pacientes universitarios

Gráfica No. 3

Grado de Escolaridad e Ingresos Económicos



Fuente: Datos obtenidos de instrumento de recolección

*Nota: no se encontraron pacientes con ingresos mayores a Q5000.00, ni universitarios

Tabla No. 2

Nivel de escolaridad y presencia de complicaciones

Escolaridad	Complicaciones			
	Sí	%	No	%
Primaria completa	4	22	2	20
Primaria incompleta	3	17	1	10
Medio	9	50	7	70
Ninguna	2	11	0	0
Total	18	100	10	100

Fuente: Datos obtenidos del instrumento de recolección.

*Nota: No hubo pacientes universitarios

Tabla No. 3

Relación ingresos y la presencia de complicaciones

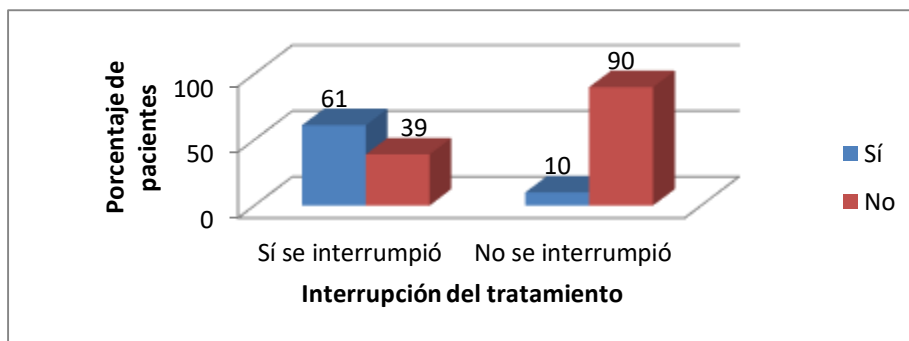
Ingreso	Complicaciones			
	Sí	%	No	%
< Q1000.00	8	44	3	30
Q1000.00 a Q2500.00	8	44	6	60
Q2500.00 a Q5000.00	2	11	1	10
Total	18	100	10	100

Fuente: Datos obtenidos del instrumento de recolección.

*Nota: No hubo pacientes con ingresos > Q5000.00

Gráfica No. 4

Interrupción del tratamiento y presencia de complicaciones



Fuente: Datos obtenidos de instrumento de recolección

Tabla No. 4

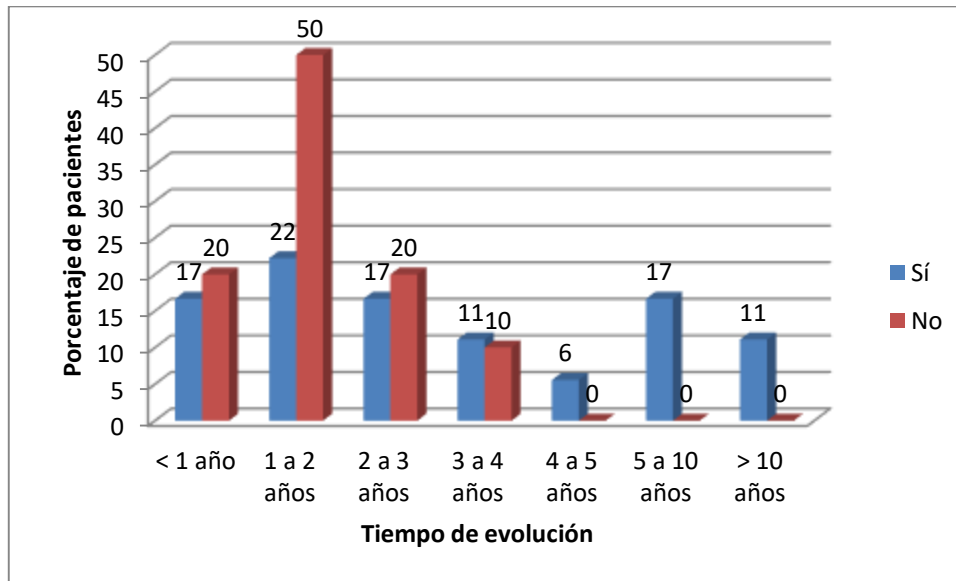
Tipo de tratamiento y presencia de complicaciones

Tipo de tratamiento	Algún tipo de Complicacion				Total
	Sí	%	No	%	
HCQ	11	52	10	48	21
PDN	17	71	7	29	24
Otros	11	85	2	15	13

Fuente: Datos obtenidos del instrumento de recolección.

Gráfica No. 5

Complicaciones según tiempo de evolución



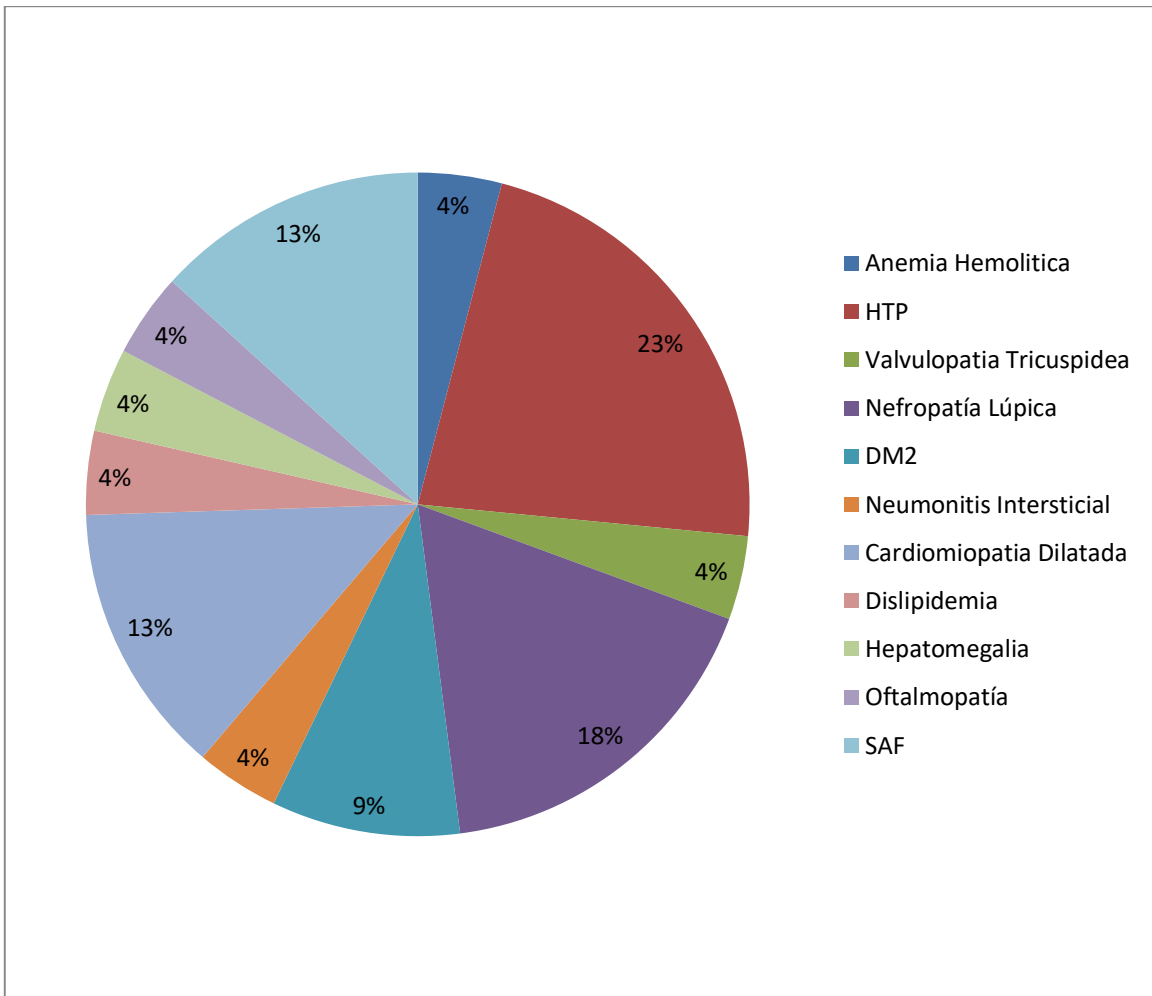
Fuente: Datos obtenidos de instrumento de recolección

Tabla No. 5
Síntomas Iniciales

Síntomas Iniciales		f	%
Serositis	Derrame pleural	3	5
	Pericarditis	1	2
Constitucionales	fiebre	6	10
	Astenia	3	5
	Pérdida de peso	1	2
Hematológicas	Leucopenia	2	3
	Bicitopenia	1	2
	Pancitopenia	2	3
	TVP	5	8
	Anemia	9	15
	vasculitis	1	2
Cutáneas	Fotosensibilidad	4	7
	Alopecia	2	3
	Eritema malar	2	3
	Aftas orales	1	2
	Pénfigo	1	2
	Fenómeno Raynud	2	3
Osteoarticulares	Poliartritis	1	2
	Artralgias	8	13
Otros		5	8
Total		60	100

Fuente: Datos obtenidos del instrumento de recolección.

Gráfica No. 7
Complicaciones Presentes



Fuente: Datos obtenidos de instrumento de recolección

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

De los 28 pacientes que formaron parte de este estudio tan solo un paciente fue de sexo masculino, Lo cual concuerda con lo descrito en diferentes estudios acerca de la prevalencia e incidencia de Lupus en donde se menciona que afecta principalmente a mujeres. (7, 8, 9). De los cuales solamente un paciente falleció. No se encontraron pacientes del grupo étnico negros probablemente en relación al área geográfica en donde se realizó el estudio, así como tampoco universitarios o con ingresos mayores a Q5000.00 mensuales, coincidiendo con lo reportado por Sánchez E, et al, “la ascendencia genética amerindia se correlaciona con un estado sociodemográfico más bajo”

Según diferentes estudios se plantea que existe una mayor incidencia en población no blanca vs la blanca, 65 a 34 por cada 100,000 personas como lo reporta la sociedad española de Reumatología, Así mismo está bien descrito que existe una susceptibilidad genética mayor para el desarrollo de LES en indígenas y mestizos al presentar un aumento de alelos de riesgo para LES.(5, 6, 33) Esto concuerda con el presente estudio, (Tabla 1) ya que según su grupo racial, el 54% (15) de los pacientes fueron mestizos, el 36% (10) fueron indígenas y el 11% (3) blancos, sin presentarse pacientes en el resto de los grupos, entre estos la raza negra, probablemente por la región en que se hizo el estudio en donde no predomina la misma.

Según su grupo etario, la mayoría de pacientes se encontraron entre las edades de 21 a 30 años con un 36% (10) de pacientes, seguido de las edades de 31 a 40 años con un 25% de los casos (7); mientras que el 14% se presentó entre las edades de 10 a 20 años y mayores de 50 años, siendo el mismo porcentaje en cada rango de edad. Esto concuerda con lo que Guyton en su libro menciona, ya que indica que LES inicia entre los

17 a 35 años, con una relación mujer: hombre de 10:1, siendo menos frecuente cuando la enfermedad inicia en edad pediátrica o después de los 60 años. (2)

Al realizar la evaluación mediante las escalas SLEDAI y SLICC/ ACR, (Grafico 1) ambos Score tuvieron la mayor frecuencia de pacientes en actividad leve con un 29% y un índice de daño leve, con un 68% respectivamente. En relación a otros estudios se evidencia una diferencia, ya que la investigación “Valoración de la actividad, del daño crónico y alteración de la calidad de vida en una cohorte de pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico por medio de SELENA-SLEDAI, BILAG 2004, SLICC/ACR y SF-36 un estudio según SLEDAI”, de los 109 pacientes el 45.9% de los pacientes se encontraba sin actividad de enfermedad, 28.4% presentó actividad severa, 10.1% actividad moderada y 15.6% actividad leve; siendo tan solo la mitad en actividad leve en comparación al presente estudio. Así en la mencionada investigación el 45.9% presentó algún grado de daño a órgano mientras que en el presente estudio el porcentaje fue mayor. (50)

Continuando con dicha evaluación, los grupos etarios con mayor frecuencia en actividad leve fueron las edades comprendidas entre 21 a 30 años con un 38% para SLEDAI y un 42% para SLICC/ACR, le siguen las edades de 41 a 50 años con un 25% en el primer caso; mientras que los menores de 20 años y los de 31 a 40 años representa cada uno un 21% para SLICC/ACR. Estas edades también concuerdan con la investigación mencionada, ya que la media de edad evidenciada en ésta fue 30 ± 12.5 años al momento del diagnóstico y al inicio del estudio de $38, 39 \pm 14.59$ años. (50)

En cuanto a procedencia, (Grafico 2) el 57% del total de pacientes son del área urbana, quienes mediante la medición SLICC/ACR representan el 68% de los que se encuentran

en daño leve, mientras que para el área rural el daño moderado y severo fue predominante con 63% y 100% respectivamente. Así mismo se evidencia que este dato concuerda con la investigación en las que el 76.1% de los pacientes también provienen del área urbana. (50)

En escolaridad (Grafico 3) (característica socioeconómica - pronóstico) el 59% del total de pacientes cursa educación media, con un índice de daño según SLICC/ACR leve para el 74% que cursó educación media, mientras que moderado fue para el 75% que cursó algún grado de primaria o primaria completa y en severo solo se encontró un paciente el cual representó el 100% de este grupo y que cursó primaria. Lo que concuerda con un estudio realizado en Colombia en el que el 45.9% de los pacientes estudiados según los índices mencionados, presentaron un nivel medio o secundario de educación sin distinción de grados. (50)

En cuanto a la ocupación el 57% del total de los pacientes fueron amas de casa, como segunda ocupación se encuentran los estudiantes con un 18% mientras que otras ocupaciones representan el 25% de los cuales se encuentran una secretaria, dos comerciantes, un agricultor, una maestra, una vendedora y un perito contador. Este porcentaje se asemeja a la investigación mencionada, ya que la mayoría de pacientes eran desempleados con un 67.9%, considerando que tanto amas de casas como estudiantes son personas laboralmente inactivas. (50) En otro estudio también se evidenció que la mayoría de pacientes eran adultas jóvenes, amas de casa, con un nivel de estudios (primaria y secundaria) y de estrato socioeconómico colombiano medio-bajo, lo que nuevamente coincide con nuestros resultados. (52)

En cuanto a los ingresos y escolaridad (grafica 4) el 59% de los pacientes cursaron algún grado de nivel medio y tenían un ingreso mensual entre los Q 1,000.00 y Q 2,500.00 en el 42% de los casos. Mientras que aquellos con escolaridad igual o menor a primaria que representaron el 28%, el nivel de ingreso reportado fue menor a Q 1,000.00 representando el 66% de este grupo, sin evidenciar diferencia significativa en cuanto al nivel de escolaridad y la presencia de complicaciones. (tabla 2) (50) En otro estudio también se evidenció que la mayoría de pacientes eran adultas jóvenes, amas de casa, con un nivel de estudios básicos (primaria y secundaria) y de estrato socioeconómico colombiano medio-bajo, lo que nuevamente coincide con nuestros resultados. (52)

(Tabla 3) Referente a los ingresos familiares el 89.2% de pacientes tenían un ingreso mensual inferior a Q 2,500.00 de los cuales el 64% presentó algún tipo de complicación y el 36% no las tuvo, quienes tuvieron complicaciones tienen ingresos menores a Q1000.00 y entre Q1000.00 a Q2500.00 con un 44% cada uno, mientras que aquellos que no las tuvieron 60% tiene ingresos de Q1000.00 a Q2500.00. Según estudios se considera que la pobreza y los factores asociados con ésta son poderosos predictores de desenlace desfavorable en gran variedad de enfermedades crónicas como LES, así también se ha asociado bajo nivel de ingresos a mayores complicaciones y mortalidad. (5, 41)

(Grafica 5) De acuerdo al tratamiento (supervivencia – complicaciones), aquellos que lo interrumpieron 12 pacientes (igual a 42.8%) un 61% presentó algún tipo de complicación mientras que el 39% no las tuvo, y en quienes no lo interrumpieron el 90% no tuvo complicaciones y el 10% sí las tuvo. Según el tipo de tratamiento (Tabla 4) el 75% de la población recibió HCQ, de los cuales el 38% y 62% fueron de 200 mg y 400 mg respectivamente, sola o asociada a esteroides. Mientras que el 86% de la población tuvo PDN, de estos el 25% de 10 mg, 46% de 20 mg, 8% de 30 mg, 17% de 40 mg y 4% de 50

mg; por último el 46% de la población tuvo algún otro tipo medicamentos como Enalapril, MTX, AINES, ASA, Sildelnafil, Atorvastatina, Warfarina, Azatioprina, CFM desde 1 hasta 6 ciclos. Coincidiendo con un estudio realizado en Argentina, en la que los medicamentos más utilizados fueron los esteroides orales (88,0%) y los antipalúdicos (76%), la ciclofosfamida (34%), la azatioprina (13%). (54)

De los pacientes analizados el 52% que tuvo tratamiento con HCQ presentó complicaciones y el 48% no; el 71% que tuvo tratamiento con PDN presentó complicaciones mientras que el otro 29% no las tuvo; el 85% de los pacientes que recibieron tratamiento con otros medicamentos tuvo complicaciones y solo el 15% no las tuvo. En varios estudios se menciona la eficacia de los antipalúdicos, en mantener al LES en remisión, tratamiento de las manifestaciones articulares y cutáneas, como así también la reducción de eventos trombóticos y mayor sobrevida; por lo que se contradice con respecto a este estudio. Con respecto a la PDN, ésta se evaluó en conjunto con otros medicamentos por lo que las diferencias en cuanto a mejoría o complicaciones no se pueden atribuir a la misma. (23)

Dado lo anterior se considera que el tratamiento con HCQ y PDN no son los responsables directos de los hallazgos, pues se deberían evaluar otros aspectos como la interrupción del tratamiento, dosis, edad, entre otros que pueden llegar a influir.

De la presencia de complicaciones según tiempo de evolución, (Grafica 6) la mayoría de pacientes con complicaciones se encuentran entre los años de 1 a 2 años con un 22% y de aquellos que no presentaron complicaciones, la mayoría también se encuentran en este mismo rango con un 50%. En un estudio realizado en Medellín Colombia, indica que aquellos que presentaron mayores complicaciones tenían un tiempo de evolución de 5 a

10 años con un 34.6% del total de pacientes, mientras que los de 1 a 5 años fueron el 24.4 % de las pacientes. Posiblemente sea porque hasta el 78.5% de los pacientes analizados no superan los 5 años de evolución de la enfermedad (52)

En la Tabla 5 Referente a los síntomas iniciales más frecuentes, el 33% son síntomas hematológicos, en su forma predominante de Anemia, seguido del 20% por cutáneos, principalmente en forma de fotosensibilidad; el 17% por constitucionales dentro de los cuales predominó la fiebre, 15% osteoarticulares, en forma de Poliartralgias; El 7% correspondió a serositis y el 8% otro tipo. El síntoma clínico más frecuente es anemia en un 15% de los casos, seguido de un 13% por artralgias y un 10% por fiebre. Lo cual difiere con los datos reportados por Caballero et al, en donde indica que los síntomas más frecuentes encontrados en los pacientes con Lupus de los Hospitales de tercer nivel de Barranquilla Colombia fueron los constitucionales (100%), seguido por osteoarticulares (91.%); hematológicas (83.5%), cutáneas (77.2%), renales (63.3%), cardiopulmonares (62%) y neurológicas (19%); sin embargo en cuanto a hematológicos coincide en ambos que la anemia es la más frecuente, pues en esta investigación hasta un 58.2% de los pacientes la presentaron. (53)

Dentro de las complicaciones la principal fue Hipertensión pulmonar (HTP) (Grafica 7) con un 23% de las complicaciones encontradas, seguida de Nefropatía lúpica con un 18%, Cardiopatía dilatada y SAF cada una con 13%, DM2 con 9% y el resto, cada una con 4%, Anemia hemolítica, valvulopatía tricúspide, neumonitis Intersticial, dislipidemia, hepatomegalia, oftalmopatía. Lo cual se contrapone a lo reportado por Melgarejo y Ferreira respecto a complicaciones en pacientes con LES y Racca Velasquez en su artículo de HTP en LES en el que se indica que ésta es una complicación grave que se

presenta infrecuentemente en estos pacientes con una prevalencia del 3% al 4%, por lo que se contrapone a los resultados aquí presentados. (54, 55)

CONCLUSIONES

- 6.1 El paciente típico, corresponde a una mujer joven entre 21 a 40 años de edad, procedente del área urbana, mestiza, ama de casa, que cursó algún grado de educación media y que tiene ingresos económicos bajos.
- 6.1.1 De acuerdo a los factores socioeconómicos en relación con el pronóstico, según las escalas SLEDAI y SLICC/ ACR, en ambas los pacientes se encuentran en una categoría leve.
- 6.1.2 La mayoría de pacientes eran del área urbana, pero los pacientes con mayor daño a órganos según SLICC/ACR la mayoría eran del área rural; por lo que el daño a órganos suele darse más en los pacientes del área rural, mientras que la mayor intensidad de la enfermedad fue observada en los de área urbana.
- 6.1.3 La mayoría de los pacientes cursaron educación media, pero aquellos pacientes con mayor punteo para SLICC/ACR la mayoría solo cursó algún grado de primaria.
- 6.1.4 Según los ingresos económicos, la mayoría oscila entre Q1000.00 a Q2500.00, siendo menor el ingreso a menor nivel de escolaridad.
- 6.1.5 La mayoría de complicaciones se presentaron en pacientes procedentes del área rural, de bajos ingresos económicos y baja escolaridad, con abandono total o parcial del tratamiento, sin mostrar diferencia significativa entre aquellos que tomaron PDN y/o HCQ, observándose la mayor cantidad de complicaciones entre aquellos que tomaron otros medicamentos asociados. Mientras que el tiempo de evolución no se considera tiene relación con las complicaciones.
- 6.1.6 De los síntomas más frecuentes en pacientes con LES, la mayoría presenta hematológicos siendo el más predominante la anemia, mientras que la complicación más frecuente de LES en las pacientes que visitaron el HRO, fue la Hipertensión Pulmonar.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Al Ministerio de Salud y Asistencia Social, incluir las enfermedades autoinmunes, especialmente el Lupus Eritematoso Sistémico dentro de las guías de atención de enfermedades crónicas, con el fin de poder identificar tempranamente en el Primer nivel de Atención a las pacientes afectadas y poderlas referir oportunamente a los centros con capacidad para realizar diagnóstico y tratamiento.
- 6.2.2 Al Hospital Regional de Occidente, tomar en cuenta la creación de un protocolo para el diagnóstico y manejo integral de los pacientes con LES, como el que se sugiere en anexo 8. 5.
- 6.2.3 A los médicos, continuar con investigaciones sobre LES, partiendo esta investigación para completar, actualizar e indagar con mayor profundidad las variables aquí mencionadas.
- 6.2.4 A los médicos, tomar en cuenta los síntomas más frecuentes que presentan las pacientes con LES para lograr diagnósticos tempranos y establecer tratamientos inmediatos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bevrer Hannahs, H. Lupus Eritematoso Sistémico. En: Barnes, PJ, Longo, DL, Fauci, AS (eds.) Harrison principios de Medicina Interna. México : McGraw - Hill ; 2012. p. 2723 - 2734.
2. Guyton, AC, Hall, JE Tratado de Fisiología Médica. (13a ed.). México : McGraw - Hill; 2016
3. Nucamendi cervantes, G. Lupus Eritematoso Sistémico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Weblog [En línea] Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx> [Consultado el 15 de mayo de 2017].
4. Pons-estel , G.J, Catoggio, L.J, Cardiel, M.H, Soriano, E.R, Gentiletti, S. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus, Ethnic and Disease Heterogeneity Among “Hispanics”. *Medicine*. 2004;83(1): 1_17.
5. Sanchez, E. Genetically Determined Amerindian Ancestry Increases the Odds towards the Presence of Risk Alleles for SLE in Hispanic Individuals. *Rheum*. 2010;62(12): 3722_3729.
6. Lewis, M.J, Jawad, A.S. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2017;56(1): 67_77.
7. Pamuk, O.N, Balci, A.M, Donmez, S, Tsokos, G.C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Thrace, 2003–2014: A 12-year epidemiological study. *Lupus*. 2016;25(1): 102–109.
8. Rees, F, Doherty, M, Grainge, M, Davenport, G, Lanyon, P. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1): 136_141.

9. Yu, K.H, See, L.C, Kuo, C.F, Chou, I.J, Chou, M.J. Prevalence and Incidence in Patients With Autoimmune Rheumatic Diseases: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *Arthritis Care & Research* . 2013;65(2): 244 -250.
10. Scolnik, M, Marin, J, Valeiras, S.M, Marchese, M.F, Talani, A.S. Incidence and prevalence of lupus in Buenos Aires, Argentina: a 11-year health management organisation-based study. *Lupus Science & Medicine* . 2014;1(1): e000021.
11. Calderón gramajo, YM Riesgo cardiovascular en lupus eritematoso sistémico Tesis de maestría, Guatemala, USAC. [En línea]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9486.pdf [Consultado el 20/11/2017].
12. Castellanos garcía, M.E. Manifestaciones neurológicas en lupus eritematoso sistémico Maestría thesis, , Guatemala, USAC. [Online]. Available from: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9486.pdf [Accessed 20/11/2017].
13. Gelpi sabater, C. Antibodies in Systemic Autoimmune Diseases Special Mention to Systemic Lupus Erythematosus. *Reumatol Clin*. 2008;4(1): 11_16.
14. Rueda, B, Orozco, G, Sanchez , E, Oliver, J, Martín, J. Common Genetic Factors in Autoimmunity. *Reumatol Clin*. 2008;4(1): 1_4.
15. Pedraz penalva, T. Lupus Eritematoso Sistémico. In: Belmonte, M (ed.) *Enfermedades Reumáticas*. Valencia: Ibañez y Plaza; 2013. p. 91_110.
16. Enríquez-mejía, M.G. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico . *Medicina e Investigación* . 2013;1(1): 8_16.
17. Tsokos, G.C. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22): 2110_2121.
18. Gómez-puerta, J.A, Cervera , R. *Medicina & Laboratorio*. (14a ed.). Colombia: Editora Médica Colombiana SA; 2008.
19. Steri, M, Orrú, V, Laura idda, M, Pitzalis, M, Pala, M. Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk. *N Engl J Med*. 2017;376(17): 1615-1626.

20. Martínez godoy, M.P, Oliva-gutiérrez, E, Zapata-zúñiga, M, Sánchez-rodríguez, S.H. Lupus Eritematoso Generalizado: Características Generales, Inmunopatogenia y Antígenos de Relevancia. Archivos De Medicina. 2012;8(1): 1_7.
21. Pérez gómez, A, Ruiz gutiérrez, L, Moruno cruz , H, Albarrán Hernández , F. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO I. Medicine. 2013;11(32): 1955-65.
22. González-naranjo, L.A, Betancur, O.M, Alarcon , G.S, Ugarte-gil, M.F, Jaramillo-arroyave, D. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum . 2016;45(6): 675–683.
23. Severiche, D.M, Restrepo escobar, M, González naranjo, L.A, Vanegas garcía, A.L, Muñoz vahos, C.H. Ciento quince pacientes con lupus eritematoso sistémico: características clínicas e inmunológicas. Rev colombreumatol. 2014;21(4): 183_192.
24. Mason, J.C, Libby, P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions,. Eur Heart J . 2015;36(8): 482–489.
25. García , M.A, Alarcón , G.S, Boggio , G, Hachuel , L, Marcos , A.I. Primary cardiac disease in systemic lupus erythematosus patients: protective and risk factors--data from a multi-ethnic Latin American cohort. Rheumatology (Oxford). 2014;53(8): 1431_1438.
26. Pinto, L.F, Velázquez, C.J, Márquez , J. Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. RevColombReumatol. 2008;15(4): 291-298.

27. Pisoni, C, Muñoz, S.A, Carrizo, C, Cosatti, M, Álvarez, A. Estudio multicéntrico de prevalencia de anticuerpos antirribosomal P en lupus eritematoso sistémico de comienzo juvenil comparado con lupus eritematoso sistémico del adulto. *Reumatol Clin* . 2015;11(2): 73_77.
28. Janssens , P, Arnaud , L, galicier , L, Mathian , A, Hie , M. Lupus enteritis: from clinical findings to therapeutic management. *Orphanet J Rare Dis* . 2013;8(67): 1_10.
29. Alves S.C, Fasano S, Isenberg D.A. Autoimmune gastrointestinal complications in patients with systemic lupus erythematosus: case series and literature review. *Lupus*. 2016;25(14): 1509_1519.
30. Hahn, B.H, McMahon , M.A, Wilkinson , A, Wallace , W.D, Daikh , D.I. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(6): 797-808.
31. Isenberg , D, Appel , G.B, Contreras , G, Dooley , M.A, Ginzler , E.M. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* . 2010;49(1): 128_140.
32. Feldman ch, C.H, Hiraki , L.T, Liu , J, Fischer , M.A, Solomon , D.H. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3): 753-763.
33. Sánchez , E, Rasmussen , A, Riba , L, Acevedo-vasquez , E, Kelly , J.A. Impact of genetic ancestry and sociodemographic status on the clinical expression of systemic lupus erythematosus in American Indian-European populations. *Arthritis Rheum*. 2012;64(11): 3687-94.

34. Tay, S.H, Mak , A. Diagnosing and attributing neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: time to untie the Gordian knot?. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(1): 14_23.
35. thong , B, Olsen , N.J. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1): 3_13.
36. Bruce , I.N, O'keeffe , A.G, Farewell , V, Hanly , J.G, Manzi , S. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* . 2015;74(9): 1706_1713.
37. Wright , T.B, Punaro , M. Paediatric systemic lupus erythematosus: insights from translational research. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1): 24_31.
38. Fonseca , R, Aguiar , F, Rodrigues , M, Brito , I. Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: a comparison between juvenile and adult onset. *Reumatol Clin* . 2018;14(3): 160_163.
39. Rúa-figueroa, I, Erasquin, C. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2008;9(4): 219_234.
40. González , L.A, Toloza , S.M, Mcgwin , G, alarcón , G.S. Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): its influence on susceptibility and outcomes. *Lupus*. 2013;22(12): 1214-24.
41. Petri , M, Purvey , S, Fang , H, Magder , L.S. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12): 4021-8.
42. Schmid, M, Roverano, S.G, Paira, S.O. Comparación de datos demográficos, presentación clínica, tratamiento y desenlace de pacientes con lupus eritematoso

- sistémico tratados en un centro público y otro privado de salud en Santa Fe, Argentina. *Reumatol Clin* . 2014;10(5): 294-298.
43. Lopez , R, Davidson , J.E, Beeby , M.D, Egger , P.J, isenberg , D.A. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3): 491_8.
44. Castrejón , I, Rúa-figueroa , I, Rosario , M.P, Carmona , L. Clinical composite measures of disease activity and damage used to evaluate patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Reumatol Clin*. 2014; 10(5): 309_20.
45. Parker B, urowitz M.B, Gladman D.D, Lunt M, Bae S.C. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(8): 1308-14.
46. Muñoz-grajales, C, Velásquez franco, C.J, Márquez hernández, J.D, Pinto peñaranda, L.F. Hospitalización en lupus eritematoso sistémico: causas, evolución, complicaciones y mortalidad. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2014;21(2): 65_69.
47. Tissera, H. Malignancies in Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos, G.C (ed.) *Systemic Lupus Erythematosus*. Boston: Harvard Medical School; 2016. p. 411_415.
48. Valverde pareja, M, López criado, M.S, Santalla hernández, A.A. Lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolipídico: fertilidad y complicaciones obstétricas y fetales de la gestación. *Clin Invest Gin Obst*. 2009;36(5): 173–180.
49. Porcel chacón, R, Tapia ceballos, L, Díaz cabrera, R, Gutiérrez perandonés, M.T. Neonatal Lupus Erythematosus: A Five-Year Case Review. *Reumatol Clin* . 2014;10(3): 170_173.

50. Medina, J.E, Mora, C, Jaimes, D.A, Arbeláez, A.M, Valencia toro, P.A. Valoración de la actividad, del daño crónico y alteración de la calidad de vida en una cohorte de pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico por medio de SELENA-SLEDAI, BILAG 2004, SLICC/ACR y SF-36. Revista Colombiana de Reumatología. 2013;20(4): 211_217.
51. Calvo-alén J, Silva-fernández , L, Úcar-angulo , E, Pego-reigosa , J.M, Olivé , A. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. Reumatol Clin . 2013;9(5): 281_96.
52. Ariza, K, Isaza, P, Gaviria, A.M, Quiceno, J.M, Vinaccia, S. Calidad de vida relacionada con la salud, factores psicológicos y fisiopatológicos en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico - LES. Terapia Psicológica. 2010;28(1): 27_36.
53. Caballero uribe, C.V, Torrenegra, A, Meléndez, M. Características clínico-epidemiológicas del lupus eritematoso sistémico en los hospitales de tercer nivel de Barranquilla. Revista Científica Salud Uninorte. 1997; 12(1): 9_12.
54. Melgarejo paniagua, P.A, denis doldán, A.E, Ferreira gaona, M.I, Diaz reissner, C.V. Complicaciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev Nac (Itauguá). 2015;7(1): 28_31.
55. Racca velásquez, F.R, Ramírez toncel, A, Martínez obando, J. Hipertensión pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico. Salud(i)Ciencia .2016; 22(1): 259_263.

VIII. ANEXOS

8.1 Anexo 1



Fuente: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/CUESTIONARIO_SLICC.pdf

The image part with relationship ID r1626 was not found in the file.

Fuente: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/CUESTIONARIO_SLICC.pdf

8.2 Anexo 2

The image part with relationship ID r5226 was not found in the file.

The image part with relationship ID r5226 was not found in the file.

Fuente: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/CUESTIONARIO_ES.pdf

8.3 Anexo 3

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRIA DE MEDICINA INTERNA

No.

Caracterización Epidemiológica De Pacientes Con Lupus Eritematoso Sistémico Hospital Regional De Occidente.

Boleta Recolectora de Datos

Fecha: M ___ D ___ AA _____

Sexo: M ___ F ___

Edad: _____ años

Lugar de procedencia _____

Escolaridad:

1° a 3°.	4° a 6°	Nivel Básico	Nivel Medio	Universidad

Grupo racial o étnico: Blanco Mestizo
 Indígena Negro
 Otro

Ingresos mensuales: Menos de Q 1000.00
 Entre Q 1000.00 y 2500.00
 Entre Q 2500.00 y 5000.00
 Mayor a Q 5000.00

Ha debido suspender tratamiento: Sí ___ No ___, Porque?

Le han diagnosticado alguna complicación relacionada con el LES:

SI

No

Cual

Fecha de inicio de primeros síntomas:

Fecha de diagnóstico de enfermedad:

Manifestaciones

Iniciales:

Como le realizaron diagnóstico?

8.4 Anexo 4

Caracterización Epidemiológica de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, Hospital Regional de Occidente.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He sido invitado a participar en la investigación de un estudio para evaluar pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Se me ha explicado que he de realizar una visita de seguimiento y que también deberé responder una encuesta. Se me ha informado que no corro riesgos y que no tendré beneficios directos para mi persona, específicamente monetarios los cuales se limitarán a los gastos de viaje. Se me proporcionó el nombre de un investigador el cual puede ser contactado usando el nombre, dirección y teléfono que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída y tuve oportunidad de aclarar mis dudas al respecto por lo que Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre _____ del Participante _____

Firma o Huella del Participante _____

Fecha _____

Si es analfabeto

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y aclarar dudas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____ Y Huella dactilar del participante
Firma _____ del _____ testigo

Fecha _____

He leído con exactitud el documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y aclarar dudas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre _____ del Investigador _____

Firma _____ del _____ Investigador

Fecha _____

Se proporcionó una copia del presente consentimiento informado al participante.

8.5 PROTOCOLO DE MANEJO DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO

SISTEMICO

Adaptado de Guías de práctica clínica Sobre Lupus Eritematoso Sistémico, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. 2015

A QUIENES VA DIRIGIDO.

Médicos que, en su práctica, pueden verse enfrentados a pacientes con LES con diagnóstico previo o sin él, especialmente médicos generales.

También está dirigida a reumatólogos, internistas, nefrólogos, hematólogos, infectólogos, cardiólogos, dermatólogos, neurólogos, ginecoobstetras, psiquiatras, traumatólogos, pediatras, cirujanos u otros especialistas, que en algunos casos, deberán hacer un diagnóstico temprano y derivar al especialista y en otros, serán un apoyo al reumatólogo para situaciones específicas y que tienen necesidad de un manejo multidisciplinario.

Esta guía no pretende establecer procedimientos o rutas absolutas para casos individuales, ya que para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del LES es necesaria la competencia en la obtención e interpretación de la información clínica y de los resultados de los estudios complementarios que se soliciten.

Parámetros que podrían cambiar en la medida que avance el conocimiento científico, se mejore la tecnología y según la evolución de los patrones de atención a nivel mundial. Además es importante mencionar que la adherencia exacta a estas recomendaciones tampoco asegura absolutamente un desenlace exitoso en cada paciente de forma individual.

Objetivos

Definir niveles de atención, criterios de derivación según gravedad del LES, y elaborar recomendaciones para el manejo (diagnóstico, tratamiento y seguimiento) de los pacientes con LES.

Rol del médico no especialista y criterio de derivación

Por la diversidad de formas de inicio del LES, un paciente puede consultar primero a un médico general o a otro de cualquier especialidad.

Además, en algún momento de su evolución, el paciente puede necesitar la participación de cualquiera de ellos.

La atención puede requerirse en dos contextos diferentes.

a) Paciente sin diagnóstico previo de LES

Si el médico sospecha o diagnostica LES, debe derivar el paciente al reumatólogo. La sospecha se basa principalmente en criterios clínicos y de laboratorio (Ver criterios Diagnósticos).

La derivación debe ser precoz y con diferentes niveles de urgencia, según la actividad o gravedad de la enfermedad.

1. Derivación normal

Si sospecha LES y el enfermo está clínicamente estable con función normal de órganos o sistemas y sin compromiso vital (LES leve a moderado), aunque el diagnóstico no esté totalmente establecido, se debe solicitar cita al reumatólogo a través de la vía normal.

2. Derivación de urgencia

El médico debe gestionar una pronta evaluación por el reumatólogo en la consulta o realizar hospitalización en un servicio de medicina o de urgencia en aquellos pacientes en que se presenten o existan sospechas de enfermedad activa grave (LES grave) con compromiso vital o de la función de órganos o sistemas. Se incluye: insuficiencia renal

aguda, convulsiones o psicosis, anemia hemolítica severa, trombocitopenia severa, hemorragia, trombosis, síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC), insuficiencia cardíaca, compromiso multiorgánico o cualquier otro compromiso que pueda afectar rápidamente la vida del paciente, Derivación que deberá hacerse dentro de las primeras 24 horas

Paciente con diagnóstico previo de LES

Si el paciente con LES consulta a un médico no especialista por cualquier causa, este debe diferenciar si el motivo de consulta es secundario al LES o su tratamiento, de ser así, debe ser derivado al reumatólogo. Si la consulta no es relacionada con LES, debe proceder como con cualquier otro paciente; e insistir en la adherencia del paciente a la terapia farmacológica y no farmacológica y a sus controles programados. Deberá referirlo al reumatólogo si ha perdido sus controles.

2. Rol del reumatólogo

Es recomendable y necesario que el paciente tenga un médico tratante con experiencia en diagnosticar, tratar y controlar pacientes con LES, Este especialista debe asumir la responsabilidad de guiar, decidir y coordinar el manejo de la enfermedad.

El reumatólogo o el especialista en LES se constituirá en el médico tratante y cumplirá los siguientes propósitos:

1. Confirmación del diagnóstico
2. Evaluación de la actividad y severidad de la enfermedad
3. Establecimiento de un plan terapéutico general de la enfermedad activa
4. Coordinación con otros especialistas según necesidad y compromiso específico
5. Prevención y manejo de toxicidad a drogas
6. Evaluación del enfermo en circunstancias específicas como embarazo, cirugías, enfermedades intercurrentes (comorbilidad) y otras.
7. Seguimiento, control y monitorización de la actividad del LES

La frecuencia de los controles debería ser cada tres o cuatro meses en el caso de LES leve a moderado, y mensualmente durante el primer año después del alta de un LES grave.

En caso de imposibilidad de acceso al reumatólogo, el médico tratante debería ser el especialista en medicina interna o el subespecialista relacionado con el compromiso más severo del paciente (nefrólogo, hematólogo, Neumólogo, neurólogo, etc.)

3. Sospecha y diagnóstico precoz del LES

El LES es un desafío para los clínicos, quienes deben sospecharlo y hacer un diagnóstico lo más precozmente posible. La presentación más típica es la de una mujer joven con compromiso del estado general, artralgias o artritis, fiebre, úlceras mucosas, alopecia y lesiones cutáneas diversas; siendo lo más característico la fotosensibilidad y el eritema sobre las mejillas y el dorso de la nariz, en ocasiones hipertensión arterial, orinas espumosas, dolor pleurítico o dolor abdominal. Sin embargo hay formas atípicas; niño, adulto mayor o varón y/o debutar con síntomas de mayor gravedad como compromiso de conciencia, ACV, convulsiones, psicosis o compromiso neurológico medular o periférico, síndrome nefrítico o nefrótico, equimosis o anemia hemolítica.

También pensar en la posibilidad de LES en mujeres con abortos a repetición, trombosis arterial o venosa, flebitis.

Es necesario realizar un examen físico cuidadoso y solicitar estudio de laboratorio entre los de mayor utilidad en el diagnóstico: 1) Hematología completa. 2) Orina completa 3) Estudio de la función renal, 4) Complemento C3 y C4. 5) VDRL o RPR falsamente positivo. 6) Anticuerpos antinucleares (ANA) Su presencia en el contexto clínico da gran probabilidad al diagnóstico. Si están positivos, se deben estudiar anticuerpos más específicos para LES, como anti-DNA.

4. Pronóstico y gravedad

El pronóstico del LES depende de sus manifestaciones y de los órganos comprometidos. En general, las manifestaciones cutáneas se relacionan con poco daño y menos incidencia de lupus neuropsiquiátrico y buen pronóstico. La artritis se ha asociado con buen pronóstico pero el compromiso renal ha demostrado ser de mal pronóstico, igualmente el compromiso neuropsiquiátrico.

La anemia grave se correlaciona con compromiso y falla renal y mortalidad. La trombocitopenia < 100.000 se asocia con enfermedad renal y compromiso neuropsiquiátrico, evolución desfavorable y disminución de la sobrevida.

La leucopenia y linfopenia han sido asociadas con mala evolución. La presencia de anticuerpos anti-DNA se ha asociado a compromiso renal, progresión a falla renal y disminución de la sobrevida. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos se ha relacionado con daño del sistema nervioso central y compromiso renal grave. Los anticuerpos anti-Ro/SSA se han relacionado con compromiso de piel y poco compromiso renal. Creatinina > 2,0 mg/dl basal se relacionaba con mayor mortalidad. Bajos niveles de C3 y/o C4 se han relacionado con enfermedad renal, falla renal terminal y lupus neuropsiquiátrico.

La presencia de nefritis en la biopsia renal ha mostrado ser un predictor de incremento de la creatinina sérica, falla renal terminal y muerte. De acuerdo a los factores antes mencionados, se ha clasificado al LES en dos grupos según la gravedad:

Lupus leve a moderado: Se consideran leves las manifestaciones generales, fiebre, compromiso mucoso y cutáneo (alopecia, fotosensibilidad, eritema agudo, subagudo y crónico), compromiso articular, serositis, fenómeno de Raynaud y las manifestaciones hematológicas menores como anemia no hemolítica, leucopenia y trombocitopenia leve (> 50.000 plaquetas). El hallazgo de un LES Leve a moderado amerita una derivación normal al reumatólogo.

Considerar LES leve:

1. Diagnóstico confirmado o altamente posible
2. Enfermedad clínicamente estable
3. Ausencia de compromiso vital
4. Función normal o estable en los sistemas u órganos blancos de LES (riñón, piel, articulaciones, sistema hematológico, pulmón, corazón, sistema digestivo, SNC)
5. Ausencia de toxicidad de la terapia

Lupus grave: Aquel que tiene compromisos que significan mal pronóstico. El hallazgo de lupus grave amerita derivación de urgencia. Incluyen los siguientes:

Renal: glomerulonefritis rápidamente progresiva, nefritis persistente, síndrome nefrótico.

Neuropsiquiátrico: convulsiones, ACV, mielitis transversa, síndrome desmielinizante, mono y polineuritis, neuritis óptica, coma, psicosis, estado confusional agudo.

Hematológico: anemia hemolítica, leucopenia severa (leucocitos < 1.000/mm³), trombocitopenia severa (<50.000/mm³), púrpura trombocitopénica trombótica.

Cardiovascular: enfermedad coronaria, endocarditis de Libman-Sacks, miocarditis, pericarditis con taponamiento cardíaco, hipertensión arterial maligna.

Pulmonar: hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, tromboembolismo pulmonar, pulmón encogido (*shrinking lung*), neumonitis, fibrosis intersticial.

Gastrointestinal: vasculitis mesentérica, pancreatitis.

Piel: compromiso dérmico generalizado con ulceraciones o ampollas.

SAF: trombosis arterial o venosa, infartos, SAF catastrófico (SAFC).

Misceláneas: vasculitis localizada o sistémica, miositis.

5. Evaluación de actividad y daño en LES

El LES tiene un curso crónico intercalado con exacerbaciones que varían en intensidad. Por lo que es importante determinar el efecto del lupus sobre el paciente, y evaluar si la

enfermedad está activa y por tanto algún compromiso es susceptible de terapia, o sí tiene daño residual permanente e irreversible.

Estas evaluaciones son necesarias y, según el cuadro clínico, algunas de ellas se deberían realizar cada uno o dos meses en LES graves. ya que una actividad persistente y elevada de la enfermedad junto con el número de recaídas son los mejores predictores de daño residual y mortalidad. Para lo cual se pueden utilizar los índices de actividad y daño acumulado validados.

RECOMENDACIONES

2 Diagnostico del lupus eritematoso sistémico

2.1. .1. Deteccion precoz

- No se recomienda el cribado de LES en la población general asintomática.
- Se sugiere la determinación precoz de anticuerpos antinucleares (anti-ADNdc, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP) y antifosfolípido en pacientes con sintomatología sugestiva de LES, con el objetivo de detectar formas tempranas y menos graves de la enfermedad.
- Se recomienda el tratamiento temprano con hidroxicloroquina en las personas con formas incompletas de LES (aquellas que no cumplen criterios clasificatorios) portadores de autoanticuerpos sugestivos, para retrasar el desarrollo de la enfermedad y el desarrollo de afectación renal.
- Se recomienda monitorizar clínicamente a las mujeres menores de 50 años que debutan con artritis o artralgias asociadas a lesiones cutáneas, fotosensibilidad, Raynaud o síntomas sistémicos, especialmente si existen alteraciones hematológicas (citopenias) o del sedimento urinario. Si se considera LES en el diagnóstico diferencial, puede estar indicada la determinación de anticuerpos específicos.

2.2. Confirmación diagnóstica

2.2.1. Pruebas de laboratorio

2.2.1.1. Anticuerpos antinucleares

- Como norma general, no se recomienda realizar la prueba de detección de anticuerpos antinucleares si no existen al menos dos manifestaciones clínicas sugestivas de LES.
- El método de elección para la detección de anticuerpos antinucleares es la inmunofluorescencia indirecta, por su elevada sensibilidad.
- En el caso de utilizar un método ELISA para la detección de anticuerpos antinucleares, siempre debe confirmarse mediante inmunofluorescencia indirecta.
- Los títulos de anticuerpos antinucleares detectados a través de inmunofluorescencia indirecta por debajo de 1:40 deben considerarse negativos.
- Se recomienda considerar clínicamente relevante un título de anticuerpos antinucleares detectado por inmunofluorescencia indirecta igual o superior a 1:160 (Y 20 UI/ml) y proseguir en la cascada de confirmación diagnóstica a través de la detección de autoanticuerpos específicos.

- Interpretar un resultado positivo en la prueba de detección de anticuerpos antinucleares en el contexto clínico del paciente ya que, por si sola, no establece en absoluto el diagnóstico.
- En personas con clínica sugestiva de LES y resultado persistentemente negativo en la prueba de detección de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta, se sugiere realizar la detección de anticuerpos antinucleares mediante una técnica ELISA que incluya reactivos antigénicos Ro (SSA) o determinación directa de anti-Ro (SSA).
- Se sugiere que el informe de resultado de la prueba de detección de anticuerpos antinucleares incluya la técnica de detección utilizada, el título de dilución positivo o concentración de autoanticuerpos en UI/ml, junto con el porcentaje de individuos sanos o sin enfermedades asociadas a anticuerpos antinucleares que presentan el mismo título en la población de referencia, así como la intensidad y los patrones de fluorescencia nucleares, identificados.

2.2.1.2. Confirmación de diagnóstico

- En pacientes con síntomas o signos relacionados con LES y prueba de ANA positiva, se recomienda la determinación de anticuerpos específicos anti-ADNdc de alta afinidad tipo IgG y anticuerpos anti-Sm para confirmar diagnóstico.
- Para el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades del tejido conectivo, con prueba de ANA positiva, se recomienda la determinación de anticuerpos anti-ADNdc mediante inmunofluorescencia indirecta.
- Un título elevado de anticuerpos anti-ADNdc en pacientes con clínica sugerente y prueba de ANA positiva debe hacer considerar LES como primera opción diagnóstica.
- Para el diagnóstico diferencial del LES con otras enfermedades del tejido conectivo en pacientes con prueba de ANA positiva, se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Sm.
- No se recomienda la determinación de anticuerpos anti-RNP con fines diagnósticos en personas con clínica sugerente de LES.
- En personas con síntomas o signos relacionados con LES, prueba de ANA positiva y anticuerpos específicos anti-ADNdc de alta afinidad, anti-Sm y anti-nucleosoma negativos, la determinación de anticuerpos anti-RNP podría ser de utilidad.
- No se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La con finalidad diagnóstica de LES, excepto en ausencia de otros autoanticuerpos en personas con clínica sugestiva.

2.2.2. Criterios diagnósticos y de clasificación

- Se recomienda que el diagnóstico de LES se base en el juicio clínico experto, reuniendo características clínicas sugestivas con la confirmación serológica correspondiente.
- Se recomienda utilizar los criterios de clasificación del LES del ACR 1982-1997 y/o los de SLICC 2012 para la selección de pacientes en los estudios de investigación clínica y epidemiológica.

2.2.3. Pruebas de valoración inicial tras el diagnóstico

- Para la valoración inicial de los pacientes diagnosticados de LES, se recomienda la cuantificación de los diferentes anticuerpos específicos como marcadores de actividad y pronóstico de la enfermedad.
 - No se recomienda la utilización aislada de anticuerpos anti-ADNdc para diagnosticar un brote de LES.
 - Se recomienda la evaluación conjunta del título de anticuerpos anti-ADNdc y los niveles de complemento C3 y C4 como apoyo para la evaluación de actividad.
 - No se recomienda la determinación aislada ni la monitorización de niveles de anticuerpos anti-Sm ni anti-RNP para valorar la actividad global o el riesgo de nefropatía Lúpica.
 - No se recomienda la determinación de anticuerpos anti-ribosoma P como marcadores pronósticos de episodios neuropsiquiátricos o de actividad general de LES, tanto en la evaluación inicial como en su evolución.
 - Se recomienda la determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La en todas las mujeres con LES antes de planificar el embarazo o tan pronto se reconozca un embarazo no planificado.
 - Por su valor predictivo de trombosis y complicaciones obstétricas, se sugiere la determinación periódica combinada de anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti beta 2- glicoproteína 1)
 - No se recomienda utilizar la velocidad de sedimentación globular como marcador de actividad del LES.
 - Se sugiere realizar sedimento urinario, cociente proteínas/creatinina en muestra de orina de primera hora de la mañana, proteinuria en orina de 24 horas y creatinina sérica, tanto al diagnóstico, como en las visitas sucesivas.
 - Se sugiere realizar hemogramas de forma rutinaria para valorar la existencia de anemia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia, en el momento del diagnóstico como en el seguimiento.
3. Manejo general de lupus eritematoso sistémico:
- 3.1. Seguimiento
- 3.1.1. Seguimiento clínico y pruebas Complementarias
- Se sugiere realizar una evaluación integral, clínica y analítica en el momento de la confirmación del diagnóstico.
 - En el seguimiento de las personas con LES, se sugiere monitorizar la actividad de la enfermedad, el daño orgánico, las comorbilidades y la posible toxicidad del tratamiento farmacológico. Para ello se utilizara entrevista clínica, exploración física y determinaciones analíticas básicas que incluyan hematología, bioquímica con perfil renal y análisis de orina, complemento y la determinación de antiADNdc.
 - En las personas con LES activo, los intervalos de seguimiento deben estar ajustados a la situación clínica y por tanto son variables.
 - Si la enfermedad está en remisión, se sugiere seguimiento cada 6-12 meses,
 - En pacientes clínicamente quiescentes con criterios analíticos de actividad mantenidos, se sugiere un seguimiento cada 3-4 meses.
 - Se sugiere determinar periódicamente los niveles de 25 (OH) vitamina D, sobre todo en caso de presencia de factores de riesgo de fractura por osteoporosis.
 - Se sugiere el empleo regular de biomarcadores de actividad como niveles C3 y C4 y anti-ADNdc, principalmente en aquellos con afectación renal.
- 3.1.2. Herramientas para evaluar la enfermedad

ECLAM
- SLAM

- SLAM
- SLEDAI
- Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (MEX-SLEDAI)
- SLEDAI
- SELENA-SLEDAI
- BILAG
- BILAG revisado 200
- SLAQ
- LAI

- Las personas con LES precisan una monitorización lo más estandarizada y objetiva posible de su enfermedad, por lo que se sugiere el uso de instrumentos validados para cuantificar el grado de actividad, daño acumulado y calidad de vida.

3.1.3. Factores predictivos de brote o aumento de actividad de la enfermedad

- En el seguimiento de las personas con LES, se recomienda utilizar determinaciones periódicas de C3, C4 y anti-ADNdc como predictores de enfermedad activa.
- Aunque los anticuerpos anti-C1q y antinucleosoma probablemente sean más sensibles y específicos como marcadores de nefritis lúpica, la falta de estandarización actual desaconseja su uso rutinario.

3.2. Abordaje terapéutico general

3.2.1. Objetivos terapéuticos

- Se recomienda que se fije como objetivo terapéutico principal controlar la actividad lúpica clínicamente percibida o constatable, evitando el daño irreversible secundario tanto por la propia enfermedad como a sus tratamientos, sobre todo a los glucocorticoides y minimizar el impacto sobre la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.
- Se recomienda minimizar el riesgo de infecciones.

3.2.2. Indicaciones de tratamiento

3.2.2.1. Tratamientos inmunosupresores no biológicos

- Se recomienda la ciclofosfamida intravenosa como primer fármaco en el tratamiento de manifestaciones renales no graves de LES.
- Se recomienda el metotrexato como primer fármaco en el tratamiento del LES no renal con actividad moderada, principalmente en aquellos con manifestaciones de piel y articulares.
- Como alternativa para el tratamiento del LES no renal: otros inmunosupresores son azatioprina, ciclosporina, leflunomida o micofenolato.

3.2.2.2. Antipalúdicos

- Se recomienda que los antipalúdicos constituyan el tratamiento de base de todos los pacientes con LES que no tengan contraindicaciones para su uso.
- Se recomienda mantener el tratamiento con antipalúdico de forma indefinida por sus efectos sobre la actividad, el daño, trombosis, infecciones y supervivencia.
- Por su mayor seguridad, se recomienda la hidroxicloroquina como antipalúdico de elección frente a cloroquina.
- Se sugiere la vigilancia activa de toxicidad retiniana en aquellos pacientes con tratamiento de hidroxicloroquina o cloroquina.

- Se sugiere, al menos, una exploración ocular basal durante el primer año de tratamiento y anualmente tras cinco años de tratamiento, si bien el control debe iniciarse más tempranamente en pacientes con maculopatía de otro origen o con factores de riesgo adicionales.

3.2.2.3 ESTEROIDES

- Se sugiere no superar dosis de 30 mg/día de prednisona en el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica. Sin embargo, la dosis debe ser individualizada.
- Se recomienda en general no superar dosis de 30 mg/día de prednisona en el resto de manifestaciones de LES. Sin embargo, la dosis debe evaluarse individualmente.
- En brotes graves, se recomienda el tratamiento coadyuvante con pulsos de metilprednisolona.
- Se sugiere una rápida reducción de la dosis de glucocorticoides (prednisona) con el objetivo de llegar a los 5 mg/día, antes de los seis meses y procurar su retirada completa lo antes posible.
- En caso de ser necesario el tratamiento de mantenimiento, se recomienda que la dosis de prednisona no sea superior a 5 mg/día.
- Se sugiere la utilización de pulsos de metilprednisolona inferiores a 1000 mg, aunque no se puede recomendar una dosis específica.

3.2.2.4. Terapias biológicas

- Se recomienda el tratamiento con belimumab en personas con LES activo que no hayan respondido al tratamiento estándar y que su actividad no se deba principalmente por afectación renal o neurológica.
- Se sugiere que se consideren candidatos a tratamiento con belimumab aquellos pacientes con LES activo y ausencia de respuesta tras al menos tres meses de tratamiento que incluya antipalúdico, prednisona y al menos un inmunosupresor a dosis adecuada, o necesidad de prednisona a dosis igual o superior a 7,5 mg/día para mantener la remisión, o contraindicación para la utilización de los inmunosupresores indicados, por toxicidad.
- Se sugiere administrar rituximab en pacientes con afectación renal, neurológica o hematológica grave que no responda al tratamiento inmunosupresor de primera línea.
- Aunque no existe indicación aprobada para el uso de otros agentes biológicos en LES, en determinadas situaciones se podría plantear la utilización de alguno de los siguientes agentes: infliximab (en artritis y nefritis refractarias), etanercept (artritis y serositis), abatacept (especialmente en artritis) y tocilizumab (en pacientes con mal control de su actividad clínica).

3.2.2.5. Inmunoglobulinas

- El uso de inmunoglobulinas intravenosas estará justificado en trombocitopenia inmune grave con riesgo vital por sangrado activo o cuando se requiera una intervención quirúrgica o procedimiento de riesgo hemorrágico.
- Se sugiere tomar las medidas necesarias para reducir el riesgo de toxicidad: velocidad de infusión adecuada, evitar preparados con alto contenido en sacarosa, descartar deficiencia de inmunoglobulina A y sopesar cuidadosamente el balance riesgo- beneficio.
- Se sugiere considerar el uso de tromboprofilaxis con heparina en caso de presencia de factores de riesgo de trombosis y garantizar una adecuada

hidratación. Asimismo, en pacientes con factores de riesgo de falla renal asociada, se sugiere vigilancia de función renal en los días siguientes a la infusión.

- Las inmunoglobulinas intravenosas podrán también ser empleadas en personas con alta actividad y compromiso de órgano mayor en presencia o sospecha de infección grave que contraindique o limite sustancialmente el tratamiento inmunosupresor.
- Se sugiere administrar la dosis de inmunoglobulinas intravenosas de 0,4 g/kg/día durante cinco días.
- No se recomienda el uso de inmunoglobulinas intravenosas como tratamiento de mantenimiento en ninguna de las manifestaciones de LES, ya que se dispone de otras alternativas más eficaces y de menor costo.

3.2.3. Efectos adversos y pautas de monitorización de los tratamientos inmunosupresores y biológicos.

- Para la monitorización de la toxicidad hematológica y hepática de los inmunosupresores, se recomienda realizar hematología y bioquímica hepática en intervalos de uno a tres meses.
- En pacientes tratados con ciclofosfamida, se recomienda la vigilancia activa de cáncer vesical mediante análisis de orina
- Se recomienda determinar la actividad de la enzima tiopurina metil transferasa o sus polimorfismos antes del inicio del tratamiento con AZA.

3.2.4. Indicación de la aféresis terapéutica

- No se recomienda la plasmaféresis como tratamiento de primera o segunda línea en personas con LES, ni de forma general ni en aquellas con nefritis.

3.2.5. Prevención de reactivación de la enfermedad

- Para prevenir las reactivaciones del LES, se recomienda el tratamiento prolongado con antipalúdicos, incluso durante el embarazo.
- Debido al desfavorable balance entre el efecto beneficioso observado y la potencial toxicidad asociada al exceso de tratamiento con glucocorticoides, no se recomienda la administración preventiva de prednisona a pacientes con actividad serológica sin manifestaciones clínicas asociadas.
- No se recomienda que los pacientes con LES clínicamente Estable y serológicamente activo reciban tratamiento inmunosupresor para prevenir brotes más allá de su tratamiento de base o del tratamiento de mantenimiento de remisión de una nefritis lúpica.
- Aunque no se recomienda la suplementación con vitamina D con el único objetivo de prevenir brotes de actividad, se sugiere corregir el déficit de vitamina D por sus efectos desfavorables sobre la masa ósea y la astenia.
- Además de por su impacto nocivo sobre otros aspectos de la enfermedad y sobre la salud en general, se sugiere evitar el consumo de tabaco por su posible efecto sobre la actividad lúpica, especialmente a nivel cutáneo.

3.2.6. Tratamiento de la astenia asociada

- En personas con LES estable, se recomiendan sesiones graduales de ejercicio físico aerobio domiciliario (caminar, bicicleta estática, natación) por su efecto global de mejora sobre un conjunto de medidas autopercebidas por las personas con LES.

- Se deberá ofrecer apoyo psico-educativo a las personas con LES para mejorar el conocimiento y comprensión de la enfermedad, reestructurar creencias, mejorar el afrontamiento y soporte social.
- No se recomienda la suplementación con vitamina D a pacientes con astenia con niveles normales de 25 (OH) vitamina D.
- No se recomienda la administración de belimumab con el único objetivo de mejorar la astenia.

3.3. Medidas de estilo de vida

- Se recomienda la adopción de medidas activas de cara a conseguir el abandono del hábito tabáquico en todos los pacientes con LES.
- Este objetivo es de particular importancia no solo por el efecto del tabaco sobre la actividad de la enfermedad y la calidad de vida, sino por su asociación causal con el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, infección y cáncer.
- Se sugiere evitar el sobrepeso y el sedentarismo en todas las personas con LES.
- Recomendar a las personas con LES una dieta baja en grasas saturadas y rica en ácidos grasos omega-3.

3.4. .4. Fotoprotección

- Se recomienda el uso regular de fotoprotectores de amplio espectro con alto índice de fotoprotección solar que deben ser aplicados en cantidad adecuada uniformemente en todas las áreas fotoexpuestas.
- Se sugiere informar y educar sistemáticamente a las personas con LES, particularmente aquellos con lupus cutáneo o que refieren una historia de fotosensibilidad, sobre las medidas de fotoprotección y la importancia de su uso.

3.5. Programas educativos a pacientes

- Se sugiere la realización de programas educativos estructurados por los profesionales de enfermería dirigidos a personas con LES.

4. Manejo de las manifestaciones clínicas específicas

4.1. .1. Nefritis lúpica

4.1.1. Indicación de biopsia renal

- Se recomienda la realización de biopsia renal a todas las personas con LES que presenten proteinuria confirmada $0,5 \text{ g/día}$, especialmente en presencia de sedimento activo y/o insuficiencia renal aislada sin explicación alternativa.
- El estudio histopatológico renal debería informar además de la clase, el grado de actividad, cronicidad y presencia de lesiones vasculares e intersticiales.
- No se recomienda la repetición rutinaria de la biopsia renal, limitar a pacientes refractarios o con recidiva renal.

4.1.2. Objetivos terapéuticos

Los principales objetivos terapéuticos para la NL son:

- 1.- Preservar a largo plazo la función renal.
- 2.- Prevenir las recidivas.
- 3.- Evitar el daño secundario al tratamiento.
- 4.- Mejorar la supervivencia y la calidad de vida relacionada con la salud.

- Para aumentar las probabilidades de remisión, se recomienda tratamiento adyuvante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina.

4.1.3. Refractoriedad

- Se sugiere considerar como refractarios a aquellos pacientes que no alcancen la remisión al menos parcial tras seis meses de tratamiento.
- A los pacientes con nefritis refractaria al tratamiento con ciclofosfamida o micofenolato se sugiere el cambio al otro fármaco de primera línea (micofenolato o ciclofosfamida).

5. Salud sexual y reproductiva

5.1. Embarazo

5.1.1. Planificación del embarazo

- Se sugiere planificar el embarazo, incluyendo una consulta preconcepcional, para que la gestación se produzca en la situación clínica que minimice los riesgos para el feto y la madre. De no haberse planificado, se sugiere evaluar a la paciente tan pronto se reconozca el embarazo.
- En la consulta pregestacional se recomienda estimar el perfil de riesgo materno en base a la actividad del LES, al grado de afección orgánica, el perfil de autoanticuerpos y al tratamiento recibido.
- En la consulta preconcepcional se sugiere ajustar el tratamiento sustituyendo las medicaciones contraindicadas durante el embarazo por otras que sean seguras.
- En embarazos planificados se debe conocer la positividad o negatividad de anticuerpos antifosfolípidos y anti-Ro para planificar el seguimiento de complicaciones específicas como el bloqueo cardíaco congénito, insuficiencia placentaria, preeclampsia.
- Se sugiere posponer el embarazo tras un brote lúpico hasta al menos seis meses tras la remisión, especialmente si el brote ha afectado a órganos vitales.
- Se recomienda desaconsejar el embarazo a mujeres con hipertensión pulmonar o con daño orgánico grave (renal, cardíaco o pulmonar) por grave riesgo para la madre y el feto.

5.1.2. Seguimiento del embarazo

- Se sugiere un manejo multidisciplinario de la embarazada con LES por parte del obstetra y el especialista en enfermedades autoinmunes, con la participación de otros especialistas si se considera necesario.
- Desde el punto de vista médico, se sugiere realizar una visita en el primer trimestre, cada 4-6 semanas hasta la semana 26 de gestación y cada dos semanas desde la semana 27 hasta el parto, sujeto a modificaciones según criterios obstétricos y médicos.
- En cada visita, monitorizar peso, la Presión arterial y presencia de proteinuria, especialmente en mujeres con riesgo de nefritis lúpica y/o preeclampsia.

- Se sugiere la determinación de C3 y C4 para monitorizar la actividad lúpica, aunque sus niveles pueden estar alterados por el propio embarazo.
- No se recomienda la determinación repetida de anticuerpos antinucleares y anticuerpos antifosfolípido.
- Se sugiere que los anti-ADN se soliciten en función de la sospecha clínica de brote.
- Cuando la embarazada tenga anticuerpos anti-Ro y/o anti-La positivos, se sugiere monitorización regular del corazón fetal con cálculo del intervalo PR ecográfico entre la semana 16 y 34,

5.1.3. Tratamiento con antipalúdicos

- Se recomienda mantener la hidroxicloroquina durante el embarazo, es más segura en el embarazo y ha sido más estudiada que la cloroquina, por lo que se sugiere utilizarla como antipalúdico de elección en esta situación.

5.1.4. Prevención de complicaciones obstétricas en pacientes con anticuerpos antifosfolípido

- Se sugiere que las pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico e historia de abortos precoces (≤ 10 semanas) de repetición sean tratadas con aspirina, con o sin heparina asociada.
- Se sugiere que las pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico e historia de muerte fetal (>10 semanas) o Preeclampsia grave con insuficiencia placentaria sean tratadas con aspirina y heparina a dosis profilácticas.
- Se sugiere que las portadoras asintomáticas de anticuerpos antifosfolípido sean tratadas con aspirina.
- Se sugiere que la aspirina se inicie de manera preconcepcional.

5.2. .2. Fertilidad y anticoncepción

5.2.1. Técnicas de reproducción asistida

- Se sugiere realizar una evaluación exhaustiva del riesgo cardiovascular y de la actividad de la enfermedad antes de iniciar procedimientos de reproducción asistida, incluyendo la estimulación ovárica, para programarlos cuando la enfermedad esté controlada.

5.2.2. Metodos anticonceptivos

- Aunque los beneficios de la anticoncepción hormonal puede superar a los riesgos en muchas mujeres con LES, se sugiere realizar una evaluación exhaustiva del riesgo cardiovascular y de la actividad de la enfermedad antes de iniciar tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados.
- En mujeres con anticuerpos antifosfolípido positivos, se recomienda evitar los anticonceptivos hormonales combinados por tener un riesgo mayor de sufrir fenómenos trombóticos arteriales y venosos.
- Por seguridad, se recomienda preferir el uso del DIU (incluidos los dispositivos con progestágenos) o métodos de barrera.

6. Comorbilidad

6.1. Riesgo .1. cardiovascular

6.1.1. Nivel de riesgo cardiovascular y evaluación del riesgo cardiovascular

- Se sugiere evaluar el riesgo cardiovascular con la frecuencia con que se recomienda para otras enfermedades de alto riesgo cardiovascular como la diabetes, usando los instrumentos disponibles para la población general

individualizando la estimación en función de factores asociados a aumento de riesgo específicos del LES.

6.1.3. Prevención de eventos cardiovasculares

- Se recomienda establecer las cifras de colesterol recomendadas para personas con riesgo cardiovascular aumentado como las deseables para las personas con LES.

6.1.4. Indicación de aspirina

- En personas con LES que presenten anticuerpos antifosfolípido en valores medio-altos de forma persistente, se recomienda el tratamiento con dosis bajas de aspirina para la prevención primaria de trombosis.
- Se sugiere el tratamiento con bajas dosis de aspirina en personas con LES y enfermedad cardiovascular previa en los mismos términos que para la población general.

6.1.5. Indicación de antihipertensivos

- En los pacientes con nefritis con proteinuria se sugiere el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de receptores de angiotensina II.
- En pacientes lúpicos con hipertensión arterial se sugiere el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina por su posible valor añadido en la prevención primaria de la afectación renal.

6.2. Infección

6.2.1. Cribado de infección latente

- Se sugiere examinar para el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y la tuberculosis a todos los pacientes que vayan a ser sometidos a un tratamiento inmunosupresor, sobre todo con dosis altas de glucocorticoides o terapias biológicas, independientemente de la existencia de factores de riesgo.

6.2.2. Vacuna antineumococica

- Se sugiere administrar la vacuna antineumococica a todos los pacientes con LES.
- Se sugiere administrar la vacuna antineumococica en fase estable de la enfermedad.

6.3. Cáncer

- Se sugiere extremar las medidas de detección precoz del cáncer en pacientes con LES de larga duración, daño orgánico y/o participación hematológica, especialmente en los pacientes tratados con altas dosis de ciclofosfamida.
- Se sugiere que las pacientes con LES sean objeto de un programa de cribado de cáncer de cuello uterino más frecuente que las recomendadas para la población general, especialmente en presencia de factores de riesgo asociado como el uso de inmunosupresores, historia de cuatro o más parejas sexuales y/o un historial de infección previa por VPH o de displasia.

6.4. Osteoporosis

6.4.1. Indicación de densitometría ósea

- Dada la ausencia de evidencia, no se recomienda realizar una DMO a todas las personas con LES.
- En cuanto a la estimación del riesgo de fractura, incluyendo la DMO, se sugiere seguir las recomendaciones que aplican a la población general, prestando atención especial en caso de factores de riesgo adicionales como uso crónico de esteroides o menopausia.

6.4.2. Prevención de la osteoporosis esteroidea

- No se recomienda el uso de calcio en monoterapia para prevenir la osteoporosis esteroidea.
- Se sugiere evitar dosis mantenidas de prednisona superiores a 5 mg/día para disminuir el riesgo de osteoporosis esteroidea, recurriendo en caso necesario al uso de fármacos ahorradores de esteroides como los inmunosupresores.
- Recomendar una alimentación adecuada, ejercicios de resistencia, medición periódica de la DMO si se usa una dosis de prednisona superior a 5 mg/día o equivalente durante 2-3 meses, suplementos de calcio y vitamina D y evaluación de la necesidad de profilaxis farmacológica de osteoporosis con antiresortivos.

PERMISO DEL AUTOR

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**”, para propósitos de consulta académica. Sin embargo quedan reservados los derechos del autor que confiere la ley cuando sea cualquier otro motivo diferente al señalado, lo que conduzca a la reproducción o comercialización.

