

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO”**

Estudio descriptivo realizado en las Consultas Externas de Reumatología de adultos en la Policlínica Zona 1, CAMIP II Barranquilla Zona 5, Unidad de Consulta Externa de Enfermedades Autonomía y Periférica de la Zona 5 del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social – IGSS – y Hospitales General San Juan de Dios y Roosevelt

mayo – julio 2011

**Johanna Elizabeth Citalán Sosa
Roberto Rafael Chapas González
Mario Alberto Salvadó Gómez
Claudia Patricia Estrada Ramirez
Diego Roberto Menéndez Morales
Neri Gabriel Ajiataz Batz**

Médico y Cirujano

Guatemala, julio 2011

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Los estudiantes:

Johanna Elizabeth Citalán Sosa	200410071
Roberto Rafael Chapas González	200417731
Mario Alberto Salvadó Gómez	200417891
Diego Roberto Menéndez Morales	200510245
Claudia Patricia Estrada Ramírez	200510329
Neri Gabriel Ajiataz Batz	200518163

han cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**“CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y TERAPÉUTICA
DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMÁTICO”**

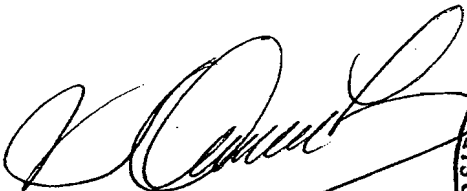
Estudio descriptivo realizado en las Consultas Externas de Reumatología de adultos en la Policlínica zona 1, CAMIP II Barranquilla zona 5, Unidad de Consulta Externa de Enfermedades Autonomía y Periférica de la zona 5 del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS- y hospitales: General San Juan de Dios y Roosevelt

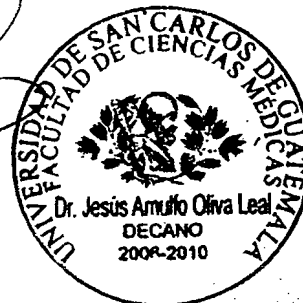
mayo-julio 2011

Trabajo asesorado por la Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes y revisado por el Dr. César Oswaldo García García, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, dieciséis de agosto del dos mil once


DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO



Guatemala, 16 de agosto del 2011

Doctor
Edgar Rodolfo de León Barillas
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. de León Barillas:

Le informo que los estudiantes abajo firmantes:

Johanna Elizabeth Citalán Sosa

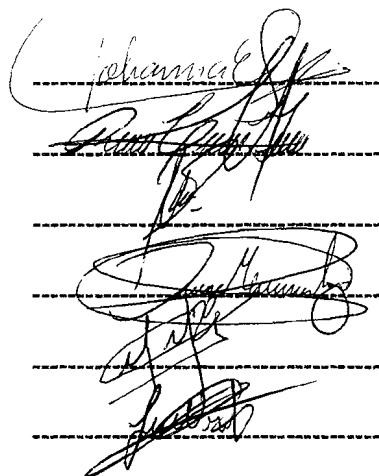
Roberto Rafael Chapas González

Mario Alberto Salvadó Gómez

Diego Roberto Menéndez Morales

Claudia Patricia Estrada Ramirez

Neri Gabriel Ajiataz Batz



Presentaron el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

**"CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y TERAPÉUTICA
DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMÁTICO"**

Estudio descriptivo realizado en las Consultas Externas de Reumatología de adultos en la Policlínica zona 1, CAMIP II Barranquilla zona 5, Unidad de Consulta Externa de Enfermedades Autonomía y Periférica de la zona 5 del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS- y hospitales: General San Juan de Dios y Roosevelt

mayo-julio 2011

Del cual como asesor y revisor nos responsabilizamos por la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.


Asesor
Firma y sello
DRA. MAYRA E. CIFUENTES
MEDICO Y CIRUJANO
COL. 5914


Revisor
Firma y sello
Reg. de personal 970248

Dr. Oscar A. García
Medico y Cirujano
Colegiado 3950

El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que los estudiantes:

Johanna Elizabeth Citalán Sosa	200410071
Roberto Rafael Chapas González	200417731
Mario Alberto Salvadó Gómez	200417891
Diego Roberto Menéndez Morales	200510245
Claudia Patricia Estrada Ramírez	200510329
Neri Gabriel Ajiataz Batz	200518163

han presentado el trabajo de graduación titulado:

**“CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y TERAPÉUTICA
DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMÁTICO”**

Estudio descriptivo realizado en las Consultas Externas de Reumatología de adultos en la Policlínica zona 1, CAMP II Barranquilla zona 5, Unidad de Consulta Externa de Enfermedades Autonomía y Periférica de la zona 5 del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS- y hospitales: General San Juan de Dios y Roosevelt

mayo-julio 2011

El cual ha sido revisado y corregido por el Profesor de la Unidad de Trabajos de Graduación -UTG-, Dr. César Oswaldo García García y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se les autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el dieciséis de agosto del dos mil once.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dr. Edgar Rodolfo de León Barillas
Coordinador

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar epidemiológica, clínica y terapéuticamente a pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) que asistieron a las clínicas de consulta externa de reumatología de adultos de los hospitales General San Juan de Dios, Roosevelt, e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) en la ciudad de Guatemala durante los meses de mayo a julio del 2011. **Metodología:** Estudio descriptivo, observacional transversal realizado a través de una entrevista estructurada y revisión de expedientes clínicos de 282 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico según los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1997.

Resultados: Se incluyó una población de 282, constituida por 265 (93.97%) pacientes del sexo femenino, dando una relación 15:1 respecto al sexo opuesto. Se determinó que la edad promedio en el sexo femenino es de 40.12 ± 15.69 años, y en el masculino de 35.47 ± 15.01 años. La etnia más frecuente fue ladina con un total de 232 (82.26%) pacientes, seguida por maya con 49 (17.37%); con un nivel de escolaridad general que no supera la educación primaria de 64.89%; en cuanto al lugar de procedencia el departamento de Guatemala fue el más frecuente 173 (61.34%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: artralgia en 196 (69.5%) pacientes, eritema malar 191 (67.73%), fatiga 181 (18%), anemia 155 (54.56%), fiebre 133 (47.16%), y fotosensibilidad 121 (42.91 %). Los anticuerpos y laboratorios positivos al momento del diagnóstico fueron anti-DNA en 220 (78.01%) pacientes, FANA 185 (65.60%) e hipocomplementemia 150 (53.19%). Las enfermedades concomitantes identificadas fueron hipertensión arterial en 114 (40.2%) pacientes, insuficiencia venosa 42 (14.89%), hipotiroidismo 27 (9.57%). Los fármacos más utilizados fueron esteroides en la totalidad de la población, hidrocloroquina en 166 (58.87%) pacientes, azatioprina 89 (31.56%), metotrexate oral 60 (21.28%) y AINES 191 (67.73%). **Conclusiones:** El perfil del paciente con lupus fue una mujer con un promedio de edad de 40 años, procedente del departamento de Guatemala, ladina, sin escolaridad. Las manifestaciones clínicas más comunes fueron: artralgia, eritema malar, fatiga, anemia, fiebre, siendo los anticuerpos y laboratorios positivos más frecuentes anti DNA, FANA e hipocomplementemia. Los tratamientos utilizados fueron esteroides, AINES y antimaláricos.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico, epidemiología, diagnóstico, terapia, inmunología.

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
3. MARCO TEÓRICO	5
3.1 Contextualización del área de estudio	5
3.2 Epidemiología de lupus eritematoso sistémico	9
3.3 Características clínicas de lupus eritematoso sistémico	12
3.3.1 Manifestaciones mucocutáneas	12
3.3.2 Manifestaciones articulares y musculoesqueléticas	14
3.3.3 Manifestaciones renales	17
3.3.4 Manifestaciones cardiovasculares	19
3.3.5 Manifestaciones respiratorias	22
3.3.6 Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas	25
3.3.7 Manifestaciones hematológicas	28
3.3.8 Manifestaciones neuropsiquiátricas	29
3.3.9 Síntomas generales	29
3.3.10 Otras manifestaciones	31
3.3.11 Marcadores serológicos	31
3.4 Terapéutica de lupus eritematoso sistémico	35
3.4.1 Corticoesteroides y antiinflamatorios no esteroideos	36
3.4.2 Antimaláricos	38
3.4.3 Agentes citotóxicos	41
3.4.4 Índice de actividad lúpica	51
3.5 Lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades	54
4. METODOLOGÍA	59
4.1 Tipo de estudio	59
4.2 Unidad primaria de muestreo	59
4.3 Unidad de análisis	59
4.4 Unidad de información	59
4.5 Población y muestra	59
4.5.1 Población	59
4.5.2 Muestra	60
4.6 Sujetos de estudio	60
4.6.1 Criterios de inclusión	60
4.6.2 Criterios de exclusión	60
4.7 Definición y operacionalización de variables	60
4.7.1 Variables	60
4.7.2 Clasificación y escalas de medición	62
4.8 Técnicas, procedimientos e instrumentos.....	65
4.8.1 Técnica.....	65
4.8.2 Procedimientos	65
4.8.3 Instrumento.....	65

4.9 Procesamiento y análisis de datos	66
4.9.1 Procesamiento de datos	66
4.9.2 Análisis de datos.....	66
4.9.3 Lista de cuadros a presentarse	66
4.10 Alcances	67
4.11 Límites	67
5. RESULTADOS	69
6. DISCUSIÓN	77
7. CONCLUSIONES	85
8. RECOMENDACIONES.....	87
9. APORTES	89
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91
11. ANEXOS.....	107

1. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, de difícil diagnóstico y tratamiento, frecuentemente sub diagnosticada por lo que los avances en el conocimiento del comportamiento de esta entidad son de vital importancia. (1)

Es una enfermedad sistémica con un cuadro clínico variable lo cual dificulta su diagnóstico por lo que estudiar las características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de esta enfermedad es primordial, ya que valorar su gravedad y reversibilidad potencial puede mejorar el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes. (2)

Con la introducción en 1982 de los criterios de clasificación de LES, muchos más casos han sido diagnosticados, por lo que el sub registro ha disminuido, sin embargo la ventana diagnóstica sigue siendo amplia. (1) En nuestro medio el LES es una enfermedad poco frecuente, siendo el sexo masculino el menos afectado, y los pacientes jóvenes presentan más frecuencia, autores han publicado que las edades más comunes se encuentran entre los 17 a los 24 años. (3)

Para cuando aparecen las manifestaciones clínicas, los autoanticuerpos por lo general ya se han manifestado en su totalidad y las personas pueden debutar desde un cuadro leve hasta uno muy grave y fulminante. El pronóstico ha mejorado en los últimos años, no obstante, es raro que remita de forma completa y permanente, la mayor parte del tiempo los pacientes manifiestan síntomas generalizados como fatiga, mialgias y artralgias, además de la administración de tratamientos, que en conjunto disminuye la calidad de vida de los pacientes, en su mayoría jóvenes (4).

El comportamiento de la enfermedad en Latinoamérica en los últimos años, se ha presentado con un cuadro clínico evidentemente variable, como lo demuestra el estudio realizado en Barranquilla en donde los pacientes debutaron mayormente con fiebre, seguido de artralgias y eritema malar (4); sin embargo en Bogotá se identificó que el síntoma mayormente presentado fueron las manifestaciones articulares, seguido de leucopenia y linfopenia (5); en Tegucigalpa la manifestación más frecuente hallada fue anemia (6), por lo que es importante realizar una evaluación que permita identificar en nuestra población cual es la manifestación clínica más frecuente.

Estudios realizados en Centroamérica evidencian que las manifestaciones clínicas más frecuentes son hipocomplementemia y la artropatía (7), situación que debe ser reevaluada ya que otros estudios demuestran que las principales manifestaciones son las de tipo musculoesquelético. (4) (5) (6) En Guatemala la artritis, eritema malar, la fotosensibilidad, la proteinuria y la pleuropericarditis han sido las manifestaciones clínicas más frecuentes; en cuanto a los resultados de laboratorio los anticuerpos antinucleares han sido los que se encuentran mayormente positivos. (3)

El lupus eritematoso sistémico es una patología limitante que en el 90% de los casos corresponde a mujeres en edad reproductiva, lo cual disminuye el tanto el desarrollo físico, emocional, así como reproductivo de las pacientes; sin embargo la carencia de datos epidemiológicos en el país hacen necesario conocer el comportamiento de la enfermedad. Debido al carácter sistémico de esta enfermedad y las diversas manifestaciones clínicas el diagnóstico se dificulta; la detección temprana mejora el pronóstico de estos pacientes, y al no realizarlo tempranamente, las complicaciones pueden llevar al paciente a requerir manejos en unidades de cuidado intensivo dadas las complicaciones renales, cardíacas, pulmonares, y del sistema nervioso central. (1)

Las comorbilidades más frecuentemente asociadas fueron hipertensión arterial que se identificó en 114 (40.42%), insuficiencia venosa 42 (14.89%) e hipotiroidismo en 27 pacientes (9.57%). Respecto a la terapéutica el 282 (100%) recibió esteroides, 185 pacientes (65.60%) recibieron antimaláricos, 191 pacientes utilizaron AINES (67.63%) y se utilizó inmunosupresores en 189 (67.02%).

El perfil del paciente con lupus fue una mujer con un promedio de edad de 40 años, procedente del departamento de Guatemala, ladina, sin escolaridad. Las manifestaciones clínicas más comunes fueron: artralgia, eritema malar, fatiga, anemia, fiebre, siendo los anticuerpos y laboratorios positivos más frecuentes anti DNA, FANA e hipocomplementemia. Los tratamientos utilizados fueron esteroides, AINES y antimaláricos.

2. OBJETIVOS

2.1 General

- Caracterizar de forma epidemiológica, clínica y terapéutica a pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que asisten a las consultas externas de reumatología de adultos de los hospitales General San Juan de Dios, Roosevelt y del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (Policlínica Barranquilla. Autonomía e Zona 5) en la ciudad de Guatemala durante los meses de mayo a julio 2011.

2.2 Específicos

- Epidemiológicos:
 - Describir cuál es el promedio de edad más frecuentemente afectado.
 - Identificar cuál es el sexo más afectado por la enfermedad.
 - Identificar el nivel de escolaridad de pacientes con LES.
 - Enumerar los departamentos de procedencia con mayor prevalencia de LES.
 - Determinar el porcentaje de la población estudiada que tiene antecedentes familiares de LES.
 - Identificar el grupo étnico más afectado.
- Clínicos
 - Identificar las comorbilidades más frecuentes en pacientes con LES.
 - Enumerar cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes.
 - Identificar con qué manifestaciones clínicas debutaron al momento del diagnóstico.
 - Determinar cuáles son los anticuerpos positivos que presentan los pacientes con LES.
 - Enumerar cuales son las principales alteraciones hematológicas en pacientes con LES.
 - Demostrar cuántos pacientes con LES presentan proteinuria y alteraciones del pH urinario.
- Terapéuticos
 - Establecer cuáles son los medicamentos más frecuentemente utilizados para el tratamiento de LES.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Contextualización del área de estudio

3.1.1. Hospital General San Juan De Dios

El “Hospital General San Juan de Dios” fue puesto al servicio público en octubre de 1778.

Ya en el siglo XX y debido al terremoto del 4 de febrero de 1976, el Hospital traslada algunas de las áreas de atención médica al Parque de la Industria, en la zona 9 capitalina. Las atenciones trasladadas fueron: Emergencia, Ginecología y Obstetricia, Medicina, Pediatría y Traumatología, entre otras.

Fue en el año 1981 que se trasladó el Hospital a las actuales instalaciones, en la zona 1. Con el paso de los años se ha ido mejorando las diferentes áreas, como la estructura física, que permite a los usuarios una mejor estadía. Ampliaciones y remozamientos incluyen: maternidad, consulta externa de la pediatría, trasplantes, traumatología pediátrica, cuidados intensivos y clínica del adolescente.

Actualidad: Hospital nacional-docente asistencial del tercer nivel del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, responsable de brindar atención médica integral, que contribuye en la salud de la población. Ubicación: 1ª. Avenida 10-50, zona 1.

Se han implementando además nuevas unidades en las especialidades de, cardiología, quemados infantiles, trasplantes, hematología de adultos, etc.

Algunos médicos de éste centro tienen a su cargo las diferentes especialidades: cardiología, cirugía, cirugía ambulatoria, cirugía cardiovascular, cirugía de colon y recto, cirugía de tórax, cirugía plástica, clínica de úlceras, coloproctología, dermatología, endocrinología, fisioterapia, gastroenterología, hematología, maxilofacial, medicina interna, nefrología, neumología, neurocirugía, neurología, odontología, oftalmología, otorrinolaringología, psicología, psiquiatría, reumatología, traumatología y ortopedia, urología.

Existe un departamento de Pediatría; también se cuenta con el departamento de Gineco-obstetricia, y con los servicios de apoyo más completos a nivel

nacional: Banco de Sangre, Laboratorio Clínico, Radiología, Fisioterapia y Rehabilitación, Clínica del Cesado de Fumado, Epidemiología, Comité de Farmacovigilancia y Trabajo Social.

3.1.2. Hospital Roosevelt de Guatemala

En Agosto de 1942 el Instituto de Asuntos Interamericanos, celebró el 14 de agosto de ese año con el Gobierno de Guatemala por medio de la subsidiaria el "Servicio Cooperativo Interamericano de la Salud Pública" (SCISP), un contrato por el cual además de algunos comprometerse a ejecutar otros trabajos de salud y saneamiento, "se comprometía a construir un hospital de 300 camas en la ciudad de Guatemala.

El proyecto se ubicó en los terrenos de la finca "La Esperanza", conocido actualmente como la zona 11 de esta Ciudad Capital. La construcción del Hospital Roosevelt se inició a finales del año 1944 bajo la tutela del ingeniero Héctor Quezada.

El 15 de diciembre de 1955 queda inaugurada oficialmente la primera sección, la Maternidad de Hospital Roosevelt, con una capacidad 150 camas.

Actualidad: Hospital nacional docente asistencial que atiende a personas que habitan en la ciudad capital y en el resto del país, referidos desde los hospitales departamentales y regionales. Ubicación: Calzada Roosevelt zona 11.

El Hospital Roosevelt cuenta con servicios médicos y hospitalarios gratuitos en medicina interna, cirugía, ortopedia, traumatología, maternidad, ginecología, pediatría, oftalmología y subespecialidades. También atiende a pacientes en medicina nuclear, diagnóstico por imágenes y Laboratorio Clínico.

Se proporciona a la población guatemalteca, atención de emergencias pediátricas y de adultos/as las 24 horas del día, todos los días del año. En este hospital son más de 2 mil 800 colaboradores distribuidos entre personal médico, de enfermería, auxiliar, técnico, nutrición, trabajo social, atención al usuario, personal de seguridad, intendencia y administrativo. A este equipo, se suman estudiantes de ciencias de la salud de las distintas universidades.

3.1.3. IGSS CAMIP II Barranquilla

El 1 de diciembre del 2008 se realizó la inauguración del Centro de Atención Médica Integral para Pensionados, CAMIP II Barranquilla, ubicado en 11 Avenida A 33-58 Zona 5.

CAMIP fue inaugurado en diciembre de 1985, creado inicialmente para atender a 8,000 pacientes, por el programa de ampliación de cobertura del instituto desde septiembre de 2005 se atienden aproximadamente 80,000 pacientes. Actualmente el instituto registra 140,000 pensionados y jubilados, de ello deriva la creación del segundo centro inaugurado el 1 de diciembre de 2008 denominado Centro de Atención Médica Integral para Pensionados CAMIP 2 Barranquilla nombre que reconoce la calle en la cual está ubicado.

CAMIP Barranquilla cuenta con una capacidad instalada para atender aproximadamente a 30,000 pacientes, brinda atención médica en catorce especialidades, integra un equipo multidisciplinario y capacitado para brindar una atención con calidad y calidez. Cuenta con instalaciones modernas y tecnología de punta según para optimizar la atención.

CAMIP II Barranquilla cuenta con atención a afiliados en las siguientes especialidades: Reumatología, Ginecología, Cardiología, Traumatología, Neurología, Medicina Interna y General, Fisiatría, Odontología, Psicología, Urología, Dermatología. Cuenta con un Modelo de Atención de Cita Escalonada.

3.1.4. IGSS Unidad de Consulta Externa de Enfermedades “Autonomía”

La unidad de Consulta Externa de Enfermedades se creó el 30 de noviembre de 2007, mediante el acuerdo 1,212 de Junta Directiva, con el fin de brindar los servicios, y atención de calidad a la población afiliada. Cuenta con un sistema de tecnología la cual se utiliza para diagnóstico y tratamiento en el caso de las hemodiálisis, que permite la agilización de los procesos administrativos y médicos. Durante el año 2008, se proporcionaron 79 mil 698 consultas, con un promedio mensual de 6 mil 700, registrándose un crecimiento por arriba del dos por ciento es decir veinticuatro por ciento al año. Según estadísticas publicadas en “Boletín Informativo 2010”

Actualidad: Actualmente cuenta con una clínica de cuidados Paliativos, conformado por un Médico Algólogo (especialista en dolor), Psicólogos y Trabajadores Sociales, además de un Laboratorio Radiológico construido en el año 2009. Ubicación: Diagonal 12, 0-03 Zona 9.

3.1.5. IGSS Policlínica zona 1

El 30 de Octubre de 1946, el Congreso de la República de Guatemala, emite el Decreto número 295, "LA LEY ORGANICA DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL". Se crea así "Una Institución autónoma, de derecho público de personería jurídica propia y plena capacidad para adquirir derechos y contraer obligaciones, cuya finalidad es aplicar en beneficio del pueblo de Guatemala, un Régimen Nacional, Unitario y Obligatorio de Seguridad Social, de conformidad con el sistema de protección mínima". Se crea así un Régimen Nacional, Unitario y Obligatorio.

Actualidad: Actualmente la policlínica tiene la función de proporcionar tratamiento ambulatorio a casos de enfermedades médico quirúrgicas, generales o especializadas y de accidentes. Atiende a la población afiliada, que se reside en las zonas 1, 3, 4, 8, 9, 10, 13, y 14, así como el municipio de Villa Nueva. Ubicación: 7ª. Avenida y 17 calle Zona 1.

3.1.6. IGSS Policlínica zona 5

La Unidad Periférica zona cinco se creó en el año de 1994, mediante el Acuerdo 473 de Junta Directiva, con el fin de brindar atención médica, en el Programa de Enfermedad Común; desde entonces se han implementado los servicios de Atención Médica Ambulatoria de Segundo Nivel con calidad y responsabilidad a los usuarios en los programas de Maternidad, Accidentes e Invalidez, Vejez y Sobrevivencia, de forma especializada.

Actualidad: Cuenta con treinta clínicas para Consulta Externa y ambientes para Laboratorio Clínico, Rayos X, Farmacia, Central de Equipo y sus respectivas áreas administrativas, para la atención de los pacientes que residen en las zonas: 5, 15 y 16, Sabana, zona 17 y Municipio de Sta. Catarina Pinula.

Para el año 2009 (últimas actualizaciones), la Unidad Periférica zona 5, contaba con 220 mil afiliados y derechohabientes, quienes actualmente se benefician de los diferentes programas que proporciona el IGSS a través de esta unidad.

Se inauguraron nuevas instalaciones, que corresponden a las clínicas de Reumatología y Dermatología e Hipodermia, con capacidad para atender un promedio de 40 pacientes al día en cada una y con servicio de camillas, tomas de oxígeno. Ubicación: Diagonal 14, 16-93 zona 5.

3.2. Epidemiología de lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, de difícil diagnóstico y tratamiento, frecuentemente sub diagnosticada, por lo tanto, los avances en el comportamiento de esta entidad son de vital importancia.

La prevalencia de lupus eritematoso sistémico en la población mundial es de 20 a 150 casos por 100,000 habitantes. (6) Es principalmente una enfermedad que afecta a mujeres jóvenes, con una incidencia máxima entre los 15 y 40 años de edad, la cual coincide con la etapa reproductiva; (7) González y Ramírez, evidencian que la menopausia explica la disminución de la incidencia de LES. (8) Hidalgo y Jiménez, describen que el LES, afecta fundamentalmente a mujeres en edad fértil y la evolución natural se presenta usualmente en forma de brotes, precipitados por infecciones, exposición a rayos ultravioletas, abandono terapéutico, estrés y, en otras ocasiones, sin un factor desencadenante. (9)

La evolución y el curso de la enfermedad está afectada por la edad en diferentes maneras, la relación entre ésta y la morbi-mortalidad en pacientes con LES es muy importante y la incidencia tanto en hombres como en mujeres dependen de la edad al momento del diagnóstico. Sin embargo, González y Ramírez (Colombia, 2008), evidencian un mayor predominio de mujeres con una relación mujer a hombre con un rango que varía desde 18:1 a 2,3:1, siendo una relación de 5:1 la más frecuente. (8)

La relación entre hombre y mujer es de 1: 8 y en pacientes mayores aumenta hasta 1:15. Existe un grupo de pacientes tratados con medicamentos que pueden inducir LES que son en la gran mayoría pacientes ancianos y por lo general hombres, estos pacientes son prescritos con drogas como la procainamida y la hidralazina siendo estas usadas para diferentes condiciones en personas alrededor de los 50 años. (10)

La presentación mas atípica de LES se encontró en un estudio en una larga serie de pacientes con LES en menores de 50 años de edad, lo cual refleja la complejidad de la patología, y la dificultad al momento del diagnóstico, 79% de estos pacientes pertenecen al sexo femenino. (10) Rúa y Erausquin, mencionan que los varones presentan manifestaciones de LES más grave, y un daño irreversible más acelerado, relacionándose con una mayor mortalidad. (11)

En casi todos los estudios que corresponden a la edad de las personas con LES, la mayoría en un 90% poseen cuatro o más criterios diagnósticos según el American College of Rheumatology (ACR). En otro estudio, el 81% de pacientes ancianos presentó cuatro o más de los criterios antes mencionados, mientras que el 19 % de pacientes jóvenes presentó tres o menos. (10)

Cuando el aparecimiento de la enfermedad es a una edad tardía, el diagnóstico inicial de LES es incorrecto en el 55% de los casos. Esto no es de sorprender ya que los médicos están renuentes a establecer dicho diagnostico y debido a que este grupo de edad presenta síntomas y signos atípicos. (10)

Por consiguiente el diagnóstico de pacientes ancianos puede ser retrasado hasta por dos o tres años. No se ha determinado que la edad pueda modificar la presentación clínica de la enfermedad, por lo que es importante para el clínico incluir el LES como parte de los diagnósticos diferencial en pacientes mayores que presenten mialgias, artralgia, pérdida inexplicable de peso, fatiga y descenso de temperatura.

En pacientes de 50 a 80 años de edad el diagnóstico es muy diferente, ya que la presentación clínica de estos pacientes corresponde a un cuadro parecido al paciente prescrito con drogas que pueden inducir LES, más que una enfermedad idiopática. Estos pacientes presentan una baja incidencia de enfermedad renal, síntomas musculoesqueléticos y serositis; además muy raramente hipocomplementemia y anticuerpos DNA nativos, mientras que los niveles anticuerpos anti DNA SS (anticuerpos mono- clonales) son mucho más comunes. Por otra parte la mayoría de metanálisis apoyan que la serositis, enfermedad pulmonar intersticial, y la presencia anticuerpos anti -La, y el síndrome de Sjögren son comúnmente asociados con el aparecimiento en adultos mayores. (10) La Alopecia, el fenómeno de Raynaud, la elevación de la temperatura, la linfadenopatía, la hipocomplementemia, y enfermedades neuropsiquiátricas no son tan comunes en este grupo de edad. González y Ramirez, describen que la presentación inicial del LES de inicio tardío se

caracteriza por manifestaciones clínicas inespecíficas como artralgias, síntomas constitucionales, tales como fiebre, pérdida de peso, malestar y fatiga; mialgias y por último linfadenopatías. (8)

La información sugiere que en pacientes ancianos, las mujeres son las menos afectadas, sin embargo se describe que la relación mujer hombre, presenta una disminución con el envejecimiento al comparar LES de inicio tardío con LES de inicio temprano, González y Ramírez, describen una relación de 4,4:1 vs. 10,6:1, lo cual refleja relación entre LES y estado estrogénico. (8) Un estudio realizado en 102 pacientes con inicio tardío de la enfermedad, hubo pérdida de la preponderancia femenina, un inicio de la presentación más insidioso, aumento de la temperatura cutánea, y serositis. En cambio no hubo diferencia en la presencia de enfermedad renal, neuropsiquiátrica, cardiopulmonar, o la supervivencia en comparación con las poblaciones más jóvenes. (10)

La etnia más afectada es la población caucásica, en el caso de LES de inicio tardío, entendiendo éste como de inicio posterior a los 50 años, tal y como lo describe Rúa y Erausquin, que presentan una prevalencia del 10 al 20% de los pacientes diagnosticados. Un estudio reportó que el 59 % de pacientes jóvenes con LES eran de raza negra, mientras que de la totalidad de estos pacientes solo un 20% fueron mayores de 50 años. (7)

Panqueva, en el año 2010, reportó que el 87% de pacientes de edad avanzada eran caucásicos y el 6.5% eran de raza negra. (4) Similar fue la relación descrita por González y Ramírez, en donde hacen referencia al estudio LUMINA, en donde la población caucásica fue el grupo étnico más frecuente, representando el 49% en pacientes con lupus de inicio tardío, mientras en lupus de inicio temprano los afroamericanos con un 37% constituyeron el grupo étnico más frecuente. (8) La razón por esta inusual predilección racial de acuerdo al grupo de edad avanzada de pacientes con LES es desconocida por lo que se necesitan más investigaciones pero esto es relativo debido a la mayor severidad de la enfermedad en pacientes de raza negra; de hecho la información del National Institute of Health sugieren que la mortalidad general de LES en la población femenina joven, de raza negra es cinco veces mayor que la encontrada en caucásicos. (8) (11)

Respecto a la supervivencia, Hidalgo y Jiménez describen que esta ha presentado una mejora, desde el 50% a los 5 años en la década de 1950, a diferencia del 93% a los 5

años, en 2005, presentado por el proyecto Euro-Lupus. (9) Rua y Erausquin, mencionan una supervivencia se ha pasado de una supervivencia a los 5 años del 50-77% en la década de los sesenta, similar a la presentada por Hidalgo y Jiménez; al 64-87% a 10 años en los ochenta y hasta el 68-78% a los 20 años en la última década del pasado siglo; actualmente se relaciona con una supervivencia mayor del 90% en 10 años, sin embargo los factores asociados a la mortalidad pueden variar con el curso de la enfermedad, siendo tanto clínicos como de carácter sociodemográfico. (11)

3.3. Características clínicas de lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico es definido por sus características clínicas y por la presencia casi invariable de anticuerpos en la sangre dirigidos contra uno o más componentes de los núcleos celulares. Algunas manifestaciones parecen estar asociadas con la presencia de dichos anticuerpos y con determinados marcadores genéticos, las formas de presentación clínica evidencian una gama de manifestaciones, cuya expresión puede estar influida por factores genéticos del paciente. (12) Los sistemas comúnmente involucrados incluyen el musculoesquelético y articular, sistema nervioso central y periférico, pulmones, corazón, riñones, piel, membranas serosas y componentes sanguíneos. (10)

3.3.1. Manifestaciones muco-cutáneas

El lupus se expresa frecuentemente en la piel, dentro de las posibles manifestaciones cutáneas se definen dos grandes grupos (13). (ver tabla número 1).

Dentro de las manifestaciones muco-cutáneas Ordi Rosa, en su seminario, menciona que el lupus cutáneo subagudo es una manifestación muy específica del LES, e incluso el lupus profundus o el lupus tumidus deberían encontrarse dentro de las lesiones cutáneas para clasificar o diagnosticar la presencia de LES. (14)

Tabla No. 1
Manifestaciones muco-cutáneas (13)

Específicas	Inespecíficas
I. Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico LE discoide LE profundo o paniculitis lúpica LED hipertrófico II. Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo LECS anular LECS papuloescamoso o psoriasiforme LECS tipo eritema multiforme III. Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo Localizado Generalizado	Perniosis Vasculitis Livedo reticularis Fenómeno de Raynaud Úlceras periféricas Lesiones ampollosas

Fuente: Gutierrez Martin, Carmen, Díaz López, José Bernardino y Gómez Arbesú, Jesús. *Lupus Eritematoso Sistémico para Médicos de Atención Primaria*. Oviedo, España : Universidad de Oviedo, 2006.

El lupus eritematoso cutáneo, se caracteriza por manifestaciones cutáneas específicas, que se clasifica en tres grupos:

3.3.1.1. Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC)

Comprende diversas formas clínicas, entre ellas la más conocida es la lesión caracterizada por su forma de disco o moneda; entre ellos lupus eritematoso discoide crónico; la lesión típica es una pápula con tendencia a confluir, formando placas eritematosas, con escamas adherentes y tapones córneos foliculares; la presencia de cicatrices atróficas diferencia el LECC de los demás diagnósticos. (15)

3.3.1.2. Lupus eritematoso cutáneo subagudo

Se caracterizan con brotes relacionados habitualmente con la exposición al sol (13); presenta dos variedades, la forma anular y la forma psoriasiforme; la primera se presenta con placas eritematosas, levemente descamativas, de crecimiento centrífugo, con centro más claro y con telangectasias. La variedad psoriasiforme presenta placas con escamas, de color blanco nacarado y con aclaramiento central. (16)

3.3.1.3. Lupus eritematoso cutáneo agudo

Es la afectación cutánea que acompaña al LES; son lesiones exantémicas fugaces, maculopapulosis, que afectan característicamente la cara en forma de “exantema en vesperilio o alas de mariposa”. (13)

3.3.1.4. Lupus eritematoso discoide

Se caracteriza por manchas rojas, como brotes, que aparecen sobre las mejillas y el puente nasal, dando la impresión de una mariposa con las alas abiertas; estas lesiones pueden aparecer en otras partes del cuerpo, especialmente en las partes expuestas al sol. Esta forma de lupus también puede causar pérdida irregular del cabello. (17) Contreras & Cols., identificaron que el LED se manifiesta inicialmente con lesiones activas, tipo pápulas eritematosas, redondeadas y descamativas, y con atrofia central que miden de 5 a 10 mm de diámetro, con taponamiento folicular. (17)

3.3.2. Manifestaciones articulares y musculoesqueléticas

Los síntomas que afectan a distintas estructuras del aparato locomotor son las manifestaciones clínicas más comunes del LES, que se presentan en el 95% de los pacientes. (13)

Según el estudio realizado por Gonzales & Ramírez en Colombia 2008, las manifestaciones articulares están presentes en LES tanto de inicio temprano como de inicio tardío, sin embargo esto no afectó la evolución clínica de los pacientes, así como actividad clínica evaluada por SEDAI en los mismos. (8)

Las manifestaciones articulares: se caracterizan por dolor, rigidez variable, escasas erosiones y poca deformidad articular, aunque el espectro clínico es variable. (13)

3.3.2.1. Artralgias

Éstas son simétricas, intermitentes y de localización errática.

3.3.2.2. Artritis

Es regularmente no erosiva, sin presencia de deformaciones y es una artropatía simétrica. (10) Los pacientes con LES pueden presentar

distintos tipos de artritis, (13) La artritis es dolorosa hasta en el 50% de los pacientes, mientras que la otra mitad es asintomática. (18) Esta puede adoptar tres patrones:

- Poliartritis aguda: es rara, se acompaña de mialgias y en ocasiones adopta el carácter de reumatismo palindrómico. (19)
- Poliartritis subaguda: la inflamación se presenta con dolor y tumefacción, lo cual puede ser fugaz. (19)
- Poliartritis crónica: esta se presenta sin deformidades, ni alteraciones radiológicas o simulando una artritis reumatoide con afectación simétrica de pequeñas articulaciones con tumefacción y nódulos subagudos en el 5% de los casos. (19). Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las interfalangeas proximales, metacarpianas, las de la muñeca y rodillas. (10)

3.3.2.3. Manifestaciones tendinosas

Los pacientes presentan tendinitis, contracturas tendinosas, laxitud tendinosa con hipermovilidad articular, y roturas tendinosas, que afectan fundamentalmente los tendones rotuliano y de Aquiles y extensores de las manos. (13)

3.3.2.4. Manifestaciones musculares

Dentro de estas se encuentra el dolor muscular generalizado que aparece en el 40-80% de los pacientes, hasta la miositis inflamatoria. (13) González & Ramírez evidenciaron que el Lupus Eritematoso Sistémico de inicio tardío se manifiesta con mayor frecuencia acompañado de mialgias y neumopatía intersticial; seguida por osteoporosis. (8).

El término de miopatía inflamatoria ha sido asignado a un grupo heterogéneo de condiciones que tienen en común la presencia de infiltrados inflamatorios generalmente en asociación con la destrucción de la fibra muscular según describe Walton, et al (20), habiéndose incluido entre las mismas las denominadas miopatías inflamatorias idiopáticas como son la polimiositis y la dermatomiositis, las cuales, a su vez, se han asociado como autoinmunes a las enfermedades reumáticas. Como se constató Finol, H.J. et al en 1990 en el lupus eritematoso sistémico (21)

También se dice que es un desorden inflamatorio crónico que culmina en daño a la piel y músculo y en ocasiones, está acompañado de enfermedad intersticial pulmonar (22).

Los anticuerpos son encontrados en la mayoría de los pacientes con polimiositis, y el 35-40% de estos pacientes tienen anticuerpos específicos para miositis. Del 35 al 30% de los pacientes tienen anti-aminoacil-tRNA sintetasas de los cuales anti-Jo-1 es por mucho el más común. Pacientes con anti-sintetasas tienen una alta frecuencia de miositis, enfermedad intersticial pulmonar, fenómeno de Raynaud que constituyen el “Síndrome anti-sintetasa”. (23)

En un estudio realizado por Ghirardello, et al en 2006 con 74 pacientes se reportó que 53 pacientes que constituyen el 58% fueron positivos para MSA: anti-Jo-1 en 15/27 polimiositis (55%) y 33% con síndrome antisintetasa. Anti-Jo-1 estuvo predominantemente asociado con polimiositis. (24).

3.3.2.5. Necrosis avascular

Afecta con mayor frecuencia las cabezas femorales y humerales, a los cóndilos femorales y a los huesos del carpo y del tarso. La manifestación clínica más característica es el dolor a la movilización articular, tanto activa como pasiva con restricción de la movilidad. (13) La osteonecrosis aséptica (19) afecta frecuentemente las caderas.

3.3.2.6. Osteoporosis

Es una complicación a largo plazo de la enfermedad y se relaciona con múltiples factores, como disminución de la movilidad, tratamientos farmacológicos, afectación renal y las alteraciones endocrinológicas entre otros. (13) Se asocia con más frecuencia en pacientes que presentan lupus eritematoso sistémico en inicio tardío. (8)

3.3.2.7. Otras manifestaciones

Los pacientes pueden presentar nódulos subcutáneos similares a los de la artritis reumatoide, calcificaciones periarticulares y episodios de policondritis recidivante articular y nasal.

Tabla No. 2
Tipos de Artritis y características diferenciales (13)

	Intermitente	Persistente	Mutilante	Rhubus	Laccoud
Erosiones	No	Pequeñas Asimétricas	Si	Si	Hoz o gancho en metacarpianos
Dolor	Si	Si	No	Si	No
Laxitud tendinosa	No	No	No	No	Marcada
Deformidad	No	No	No	Si	Marcada
Articulaciones	Oligoarticular Manos Codos Rodillas	Poliarticular	Falanges distales	Poliarticu- lar	Manos Pies Rodillas
Factor Reumatoide	Negativo	Podría	Negativo	Positivo	Negativo
Radiología	Aumento de partes blandas Osteopenia	Erosiones	Osteosclerosis Osteólisis distales	Igual a artritis reumatoi- de	Subluxaciones Erosiones Típicas

Fuente: Gutierrez Martin, Carmen, Díaz López, José Bernardino y Gómez Arbesú, Jesús. *Lupus Eritematoso Sistémico para Médicos de Atención Primaria*. Oviedo, España : Universidad de Oviedo, 2006.

3.3.3. Manifestaciones renales

Se asocian a las primeras manifestaciones de la enfermedad, la afección renal constituye una de las principales causas de morbilidad en el lupus eritematoso sistémico. (13) La nefropatía presentada por los pacientes con LES, se asocia al 60 a 80% de los pacientes, siendo una causa principal de morbilidad (25), y asociándose mayormente a pacientes con LES con inicio temprano. (8)

3.3.3.1. Glomerulonefritis

Histológicamente se subdivide en cinco tipos, en base a la clasificación de la OMS.

- Tipo I: riñón normal o con cambios mínimos (13). No presenta alteración en la microscopía, con inmunofluorescencia negativa; su prevalencia es entre 2 – 25%. (26).
- Tipo II: glomerulonefritis mesangial (13). Representa 10 a 20% de los casos, en la microscopía óptica se muestra un riñón normal con discreta proliferación mesangial, la inmunofluorescencia revelan depósitos de IgG. Se ha descrito la clase IIA, cuando hay hiper celularidad escasa, y clase IIB cuando es moderada. (26)
- Tipo III: glomerulonefritis proliferativa focal. Tiene una prevalencia de 15-30%, hay presencia de áreas segmentarias de proliferación endocapilar y/o extracapilar en menos del 50% de los glomérulos renales. (26)
- Tipo IV: glomerulonefritis proliferativa difusa. Es la forma más común y grave, hay afección de casi el 50% de los glomérulos. (26)
- Tipo V: glomerulonefritis membranosa. Presenta el 10-25% de los casos. (26)

3.3.3.2. Nefritis túbulo-intersticial

Se manifiesta en pacientes con glomerulonefritis tipo III y IV, y en pacientes que reciben tratamiento prolongado con AINEs. Presentan clínicamente hematuria, piuria estéril, disminución progresiva del filtrado glomerular, alteraciones iónicas, incapacidad para concentrar la orina y cifras de proteinuria inferiores a 1g/24h. (13)

3.3.3.3. Daño vascular renal

La afectación de los vasos renales pueden tener relación con la HTA, vasculitis o microangiopatía trombótica en el contexto de un síndrome antifosfolípido; se manifiesta clínicamente con proteinuria y hematuria en grado variable. (13)

Tabla No. 3
Clasificación de la Nefropatía Lúpica (19)

Tipo	Microscopia	Inmunofluorescencia	Manifestaciones Clínicas (13)
I. Nefropatía Mesangial Mínima	Glomérulos Normales	Depósitos de inmunitarios mesangiales	Ninguno
II. Nefropatía Mesangial Proliferativa	Hipercelularidad mesangial	Depósitos Inmunoinmunitarios mesangiales con o sin depósitos subepiteliales o subendoepiteliales	Hematuria Microscópica Proteinuria no nefrótica FG normal o levemente disminuida
III. Glomérulo-nefritis Focal	Activa o inactiva, global o segmentaria, endocapilar o extracapilar, afecta a menos del 50% de los glomérulos.	Depósitos Inmunitarios subendoteliales focales con o sin alteraciones mesangiales.	Hematuria microscópica Proteinuria media, síndrome nefrótico Descenso variable de FG Insuficiencia renal aguda
IV. Glomérulo-nefritis Difusa	Activa o inactiva, global o segmentaria, endocapilar o extracapilar que afecta a más del 50% de los glomérulos.	Depósitos inmunitarios subendoteliales difusos con o sin alteraciones mesangiales.	Proteinuria moderada Síndrome nefrótico Hematuria, micro/ macroscópica Descenso variable del FG Insuficiencia renal aguda frecuente; Hipertensión arterial
V. Glomérulo-nefritis Membranosa	Depósitos inmunitarios subepiteliales globales segmentarios con o sin alteraciones mesangiales.	Depósitos inmunitarios subepiteliales globales o segmentarios con o sin alteraciones mesangiales.	Proteinuria importante Síndrome nefrótico frecuente Hematuria variable FG normal o descenso gradual
VI. Glomérulo-nefritis con esclerosis	Esclerosis superior al 90% de los glomérulos		

Fuente: Duró Pujol, Juan Carlos. Reumatología Clínica. Reumatología Clínica. Barcelona, España: Elsevier, 2010.

La mayoría de los pacientes que presentan nefropatía lúpica, evolucionan con un deterioro progresivo y lento de la función renal durante varios años, y en un 60 a 70% de los pacientes hay desarrollo de Enfermedad Renal Terminal a pesar de la presencia de lupus eritematoso sistémico sin actividad. (25)

3.3.4. Manifestaciones cardiovasculares

El incremento en la expectativa de vida ha sido afectada debido a los riesgos cardiovasculares. Hace 30 años, Urowitz, et al. descubrieron que la mortalidad en LES seguía un patrón bimodal en el que aproximadamente la mitad de las muertes se producían durante el primer año de la enfermedad, en relación con la actividad del lupus y de las infecciones, y la otra mitad tras una media de

ocho años de evolución sobre todo por infarto al miocardio. Ese mismo estudio mostró que las muertes precoces (durante los 5 primeros años) eran muy similares a las tardías (luego de 8 años). (27)

Tal y como describe Sabio, sobre la mortalidad en los pacientes con LES, la tasa estandarizada de mortalidad global (mortalidad total observada en pacientes lúpicos dividida por la mortalidad esperada en una población no lúpica de características similares) fue de 2,4, mientras que la TEM debida solo a enfermedades circulatorias fue de 1,7, esto confirma que las ECV son una causa frecuente de muerte en pacientes con LES. Otro hallazgo destacado de este estudio fue que, mientras el período de 1970 y 2001 la mortalidad asociada a ECV no había descendido sino que había experimentado un ligero pero apreciable ascenso. (28)

Diversos estudios poblacionales han analizado la prevalencia de ECV en pacientes con LES y todos coinciden en que ésta es significativamente mayor a la esperada en una población no lúpica de edad y género similares. Sin embargo la prevalencia oscila entre un 6 a 20% según las series. Clínicamente las afecciones cardiovasculares se manifiestan en forma de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovascular y enfermedad isquémica periférica; las manifestaciones cardíacas aparecen en el 40% de los pacientes; la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en estos pacientes, siendo esta el 40%. (19) Cualquiera de las estructuras cardíacas pueden verse afectadas en pacientes con lupus, sin embargo la lesión más frecuente es la pericarditis hasta en un 40% de los pacientes. (26)

3.3.4.1. Pericarditis

Puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Puede presentarse con o sin roce pericárdico o derrame pleural; el derrame pleural puede presentarse con exudado, unilateral o bilateral. (19)

3.3.4.2. Miocarditis lúpica

Se caracteriza por la presencia de taquicardia en reposo y alteraciones electrocardiográficas no específicas a nivel del ST y de la onda T; puede haber presencia de insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo y/o elevación de las enzimas miocárdicas. (13)

3.3.4.3. Endocarditis

También conocida como endocarditis trombótica verrugosa, no bacteriana o de Libman-Sacks, es la manifestación cardíaca más característica de la enfermedad autoinmune lupus. Libman y Sacks publicaron por primera vez una descripción de estos hallazgos atípicos como vegetaciones estériles, verrugosas en 1924 (29). La endocarditis de Libman-Sacks es comúnmente localizada en las válvulas mitral y aórtica; sin embargo, las 4 válvulas cardíacas y las superficies endocárdicas pueden ser afectadas. (30). En un estudio de cohorte se encontró que la endocarditis de Libman-Sacks está presente en el 11% de los pacientes con lupus con una muestra de 250 pacientes. Los pacientes con masas de la válvula a menudo tienen engrosamientos coexistentes, que se observan en el 71% de los pacientes con masas de la válvula. La ecocardiografía detecta engrosamiento valvular en 19 a 52% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. En pacientes de edad avanzada con una duración media de lupus eritematoso sistémico y una mayor dosis acumulada de esteroides, las válvulas que parecen gruesas y rígidas ocurren con más frecuencia que las vegetaciones verrugosas. La prevalencia de la insuficiencia en los pacientes con valvas engrosadas se ha reportado en el 73% de los pacientes en este estudio. (31)

Un estudio comparó la Ecocardiografía Transtorácica (ETT) con la Ecocardiografía Transesofágica (ETE) para el diagnóstico de endocarditis de Libman-Sacks. La ETT demostró una sensibilidad baja (63% del total, el 11% de las vegetaciones de la válvula), una especificidad baja (58%), indicador bajo como valor predictivo (40%), y un moderado valor predictivo positivo (78%) para la detección de la endocarditis de Libman-Sacks. Por lo tanto, la ETE debe realizarse cuando la ETT no es diagnóstica o cuando la probabilidad clínica es alta. (32)

3.3.4.4. Patología valvular

Afecta la válvula aórtica y mitral, dando lugar a la insuficiencia y no frecuentemente a la estenosis valvular. (13)

3.3.4.5. Patología de las arterias coronarias

El daño de las arterias es una de las formas comunes del LES, presentando una prevalencia de 6 a 54%. (13)

3.3.4.6. Vasculitis

Las manifestaciones cutáneas son las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes que presentan LES, se halla frecuentemente en el 70% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. (33) La vasculitis se caracteriza por diversas lesiones vasculares en diversos órganos (34); no es una manifestación muy común en el lupus, y de esta patología la vasculitis cutánea es la más común; (33) se define como una reacción inflamatoria que afecta los vasos sanguíneos, comúnmente se relaciona con infiltración de neutrófilos y leucocitos mononucleares, con necrosis frecuente de la pared del vaso. (35)

Clínicamente la vasculitis se manifiesta con la presencia de isquemia de los tejidos irrigados por los vasos comprometidos, fiebre, pérdida de peso y compromiso sistémico general, con presencia de inflamación sistémica. (36) La vasculitis usualmente afecta vasos pequeños de la pared intestinal, la incidencia de vasculitis del tracto gastrointestinal varía entre 0.2% y 53% en el caso de pacientes diagnosticados con lupus y la presencia de esta patología se relaciona con la actividad de la enfermedad. (37)

3.3.5. Manifestaciones en el aparato respiratorio

Pueden existir cambios inflamatorios de las estructuras pulmonares y es posible que estas se vean afectadas, presentando diferentes cuadros clínicos. (26)

3.3.5.1. Pleuritis

Es la manifestación más frecuente de LES, puede presentarse con o sin derrame; el dolor pleurítico es más común que la evidencia del derrame pleural. (26) El derrame pleural presenta mayormente un exudado linfocitario, con glucosa normal. (26) Según Sandino en el 2001, evidencia que el derrame pleural se presenta en el 50% de los casos de pacientes diagnosticados con LES; así mismo refiere que La pleuritis y el derrame

pleural son la causa más común de manifestaciones pulmonares en pacientes con lupus Eritematoso generalizado, hasta en el 50-75% de los casos reportados por el Hospital John Hopkins en un estudio de 120 pacientes. (38)

3.3.5.2. Neumonitis lúpica aguda

El mecanismo de producción de esta es una capilaritis por depósito de inmunocomplejos y las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, disnea, dolor torácico e hipoxemia. En la radiografía de tórax aparecen infiltrados alveolares uni o bilaterales, de predominio en lóbulos inferiores. (26) Durante el transcurso de la enfermedad la mayoría de pacientes con LES, muestran signos de compromiso pulmonar, pleural o diafragmáticos, tos disnea son los primeros signos.

La neumonitis lúpica aguda se presenta con tos disnea, dolor pleurítico, hipoxemia y fiebre en el 1 a 4% de los pacientes (39). Sin embargo has habido diferentes opiniones acerca si la neumonitis lúpica es una entidad clínica específica ya que puede ser explicada por otros factores como infecciones, aspiración, disfunción cardiaca o uremia. (40)

Las radiografías revelan infiltrados que pueden ser bilaterales, histológicamente no existe una característica específica e incluyen daño alveolar, necrosis, infiltración por células inflamatorias, edema hemorragia. Estas características son similares a la hemorragia alveolar. La neumonitis lúpica aguda es rara y el tratamiento aún no ha sido esclarecido. Se ha observado respuesta favorable al uso de corticosteroides en la mayoría de los pacientes pero el curso puede ser fulminante y ocasionalmente fatal. El pronóstico es pobre, en un estudio de 12 pacientes se reportó una mortalidad del 50% (41).

La neumonitis lúpica crónica se presenta en el 3 al 13% de los pacientes con lupus (42). La protección de la neumonitis lúpica aguda a crónica ocurre por la persistencia de la primera. Anomalías radiográficas han sido reportadas en el 6 al 24% de pacientes al azar con SLE (43). Parámetros clínicos y serológicos no tienen relación con la extensión y función pulmonar (39). En un estudio se demostró la asociación entre anticuerpos anti SSA y neumonitis crónica. Se encontró que el 81% de los pacientes con neumonitis crónica tenían anticuerpos anti SSA. (44)

3.3.5.3. Enfermedad pulmonar intersticial

Se asocia con más frecuencia en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de inicio tardío, tal y como lo explica González & Ramírez en su publicación. (8) Los pacientes con inflamación activa presentan un patrón de vidrio esmerilado en la tomografía. (8)

3.3.5.4. Hemorragia alveolar

Se presenta como una forma grave de la neumonitis lúpica aguda, es una complicación poco común, con alta mortalidad. (26) La hemorragia pulmonar es una manifestación rara pero fatal de lupus Eritematoso generalizado, clínicamente se ha presentado en menos del 2% de los pacientes con LES, es una de las causas primarias de muerte; en las autopsias se ha descrito en un 14% de los casos; la presentación clínica es similar a la neumonitis lúpica, siendo las manifestaciones radiográficas: infiltrado pulmonar bilateral con predominio de patrón alveolar, usualmente hay evidencia de afectación multisistémica incluyendo anti DNA positivo e hipocomplementemia. (38)

3.3.5.5. Síndrome de pulmón pequeño

La disfunción muscular respiratoria causa pérdida progresiva del volumen pulmonar, hay presencia de un patrón restrictivo con volúmenes pulmonares pequeños, hemidiafragmas elevados y atelectasias basales en la radiografía de tórax. (26)

3.3.5.6. Tromboembolia pulmonar

Debido a que LES es comúnmente asociado a la existencia de anticuerpos anti fosfolípidos los eventos tromboembólicos deben ser considerados en pacientes con lupus; Yuen y cols, citan el caso de una paciente femenina de catorce años con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, quien consulta inicialmente por cefalea a la cual se realizan estudios de neuro-imagen encontrando un embolismo venoso intracraneal secundario a trombo embolia pulmonar. (45).

3.3.5.7. Hipertensión arterial pulmonar

Es una complicación del LES, con mal pronóstico, caracterizado por disnea, fatiga y disminución de la tolerancia al ejercicio; Lian y cols., describen que los pacientes presentan menos de un año de supervivencia; describen en su estudio realizado en el año 2010 en pacientes diagnosticados con LES y HAP, que la edad promedio se encuentra entre los 26 a 37 años, los pacientes que presentaban HAP, se relacionaban mas con el debut de serositis, fenómeno de Raynaud, ACL positivo, anti-U1RNP positivo, y un elevado índice de SLEDAI. (46) La hipertensión pulmonar es la causa más común de muerte por LES, seguida de falla orgánica, eso describen Cefle y cols, quienes en su estudio identificaron de un total de 544 pacientes, diez de ellos presentaban HAP, lo que corresponde a un 1.8%, todos ellos sintomáticos con disminución de la respiración o dolor en el tórax; y concuerdan con los hallazgos de Lian, ya que la edad promedio en la que los pacientes con LES presentaban HAP, en su estudio realizado en el año 2010 en Turquía, fue de 25 a 31 años. (47)

3.3.6. Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas

Son las manifestaciones menos conocidas, ya que presentan baja frecuencia; estas pueden ser: (26)

3.3.6.1. Úlceras orales

Son comunes, y son de tres tipos: lesiones eritematosas, indoloras y planas que se localizan en el paladar duro; lesiones discoides, que pueden ser dolorosas y duras a la palpación, y las úlceras poco profundas, de presentación dolorosa. (26)

3.3.6.2. Peritonitis aséptica

El dolor abdominal intenso con datos característicos de abdomen agudo puede presentarse de forma poco usual, sobre todo si es la primera expresión de la enfermedad. En estos casos la mortalidad puede llegar a ser hasta de 50% cuando el compromiso visceral es importante. Por su poca frecuencia, el diagnóstico de peritonitis por lupus no es sencillo; los datos clínicos y paraclínicos suelen ser inespecíficos: dolor abdominal

difuso, súbito y creciente, íleo inespecífico o asas intestinales dilatadas en estudios de imagen. (48)

3.3.6.3. Vasculitis intestinal

Es una de las complicaciones digestivas más importantes y potencialmente más graves, se puede presentar como una hemorragia gastrointestinal o como un abdomen agudo secundario a isquemia o infarto con perforación. (26)

3.3.6.4. Hepatomegalia

Ésta se presenta en el 30 al 60% de los pacientes con alteración de las enzimas hepáticas en 30 al 60% de los pacientes. (26)

3.3.6.5. Pancreatitis

La prevalencia de pancreatitis aguda y lupus eritematoso sistémica fue de 3.5% en el estudio que realizó Pascual-Ramos en el 2004,(48) el cual también reportó 45 episodios de pancreatitis aguda en 35 pacientes de los cuales el 94% fue en mujeres, 26 pacientes cursaron con un episodio único. Dentro de las causas 14 de ellas fueron mecánicas y toxico-metabólicas. 17 de los episodios fueron considerados idiopáticos. Las puntuaciones del SLEDAI fueron significativamente altas en eventos idiopáticos. La fuerza de asociación de la severidad en la pancreatitis aguda y la mortalidad relacionada fue más alta en pacientes con LES (OR 8.6 y 7.5 respectivamente) (79).

Wang en 2011 (49) publicó un estudio comparativo acerca de pancreatitis aguda y LES en pacientes pediátricos y adultos para esclarecer los factores de riesgo de muerte. Se reportaron 48 episodios de pancreatitis aguda en 13 pacientes pediátricos y 27 adultos. Once pacientes murieron durante dichos episodios; por lo que se evidenció que la severidad de la pancreatitis aguda fue el factor de riesgo más importante para la mortalidad de pacientes con LES. Y se concluyó que la pancreatitis aguda ocurre más frecuentemente en pacientes con LES, tiende a ser más severa y está asociada con mayor mortalidad. (80).

3.3.6.6. Hepatitis

El compromiso hepático en el LES es infrecuente, se reporta que un tercio de los pacientes con Lupus presentan algún grado de compromiso hepático. En un caso reportado por la Asociación Médica Argentina en el 2007 se describió el caso de una paciente con Lupus eritematoso sistémico, cuya forma de presentación fue hepatitis lúpica, afectación que es inusual en esta enfermedad, con reportes de menos del 5% de ictericia en dicha patología y en el que se ha reportado que el anticuerpo anti P ribosomal suele ser marcador de lesión hepática. (50)

En un estudio realizado en la Universidad de Virginia, acerca de las manifestaciones gastrointestinales de LES reportaron que sólo alrededor del 10% de los pacientes con hepatitis autoinmune tiene lupus. Hasta 4.7% de los pacientes con LES tienen hepatitis crónica activa relacionado con la presencia de anticuerpos contra la proteína P ribosomal. (51)

En el año 2010, se realizó un estudio retrospectivo con serie de casos de 73 pacientes, acerca de hepatitis y lupus, se encontró que un 16.4% presentó manifestaciones hepáticas asociadas a lupus, nueve mujeres y tres hombres, con una edad media de 29 años, se encontraron síntomas como ictericia, hepatomegalia, dolor abdominal, ascitis, enzimas hepáticas elevadas y a cinco pacientes se les realizó biopsia que reveló hepatitis crónica activa, en tres casos, los granulomas hepática crónica en un caso y la inflamación inespecífica en un caso. (52)

Se realizó un estudio en Italia acerca de la afectación hepática en LES, el objetivo era evaluar el espectro de la enfermedad hepática que ocurre en el lupus eritematoso sistémico, principalmente la incidencia, curso clínico y los resultados de la hepatitis por lupus; de un total de 242 pacientes con un seguimiento medio de 72.2 +/- 59.1 meses, se identificaron anormalidades de las enzimas hepáticas en 45 (18,6%) pacientes, de éstos, sólo 14 casos (5,8%) pudieron atribuirse a hepatitis secundaria a lupus por lo que concluyeron que éste tipo es, generalmente sub-clínico con un curso fluctuante y responde bien a prednisona sin progresión a enfermedad hepática de fase terminal. (53).

3.3.6.7. Ascitis

Las manifestaciones intestinales de lupus ocurren en aproximadamente del 25 al 40% de los pacientes. Muchos de estos síntomas no son específicos y reflejan muchas veces los efectos ya sea de la enfermedad o de los medicamentos. (54). Uno de los síntomas más comunes es la disfagia en el 1.5 al 25% de los pacientes siendo la molestia más común es la hipo motilidad esofágica. (55). El dolor abdominal acompañando de náuseas y vómitos ocurre en más del 30% de los pacientes. La ascitis no es común en lupus cuando esta es detectada se debe de realizar una paracentesis para descartar peritonitis o perforación. Otras causas posibles de ascitis relacionada con lupus debe de incluir insuficiencia congestiva e hipo albuminemia, esta última debido posiblemente a un síndrome nefrótico o una enteropatía perdedora de proteínas (56).

3.3.7. Manifestaciones hematológicas

3.3.7.1. Anemia

Puede ser secundaria a múltiples alteraciones, entre ellas inflamación, insuficiencia renal, pérdidas sanguíneas y hemólisis. García Tello y Cols., concluyen en que ésta curre en el 50 a 80% de los pacientes con enfermedad activa y habitualmente se correlaciona con el grado de actividad de la enfermedad. (57)

3.3.7.2. Anemia hemolítica

La anemia hemolítica y la trombocitopenia autoinmune son frecuentes, y en ocasiones pueden preceder en varios años al resto de manifestaciones de LES. (26) García Tello y Cols., en su revisión indican que son frecuentes en el LES la anemia hemolítica con reticulocitosis, leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$ en 2 o más ocasiones), linfopenia ($<1500/\text{mm}^3$ en 2 o más ocasiones), trombocitopenia ($<100,000/\text{mm}^3$ en ausencia de fármacos que produzcan plaquetopenia); la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF); siendo estos tanto criterios de la clasificación del LES, así como también (según el American College of Rheumatology)

pueden presentarse en el transcurso de la enfermedad o ser el síntoma primario de la misma. (57)

3.3.8. Manifestaciones neuropsiquiátricas

Entre las manifestaciones neurológicas centrales, puede haber isquemia o hemorragia, se presenta el síndrome desmielinizante, la cefalea, crisis comicial y epilepsia, mielopatía, trastornos del movimiento, meningitis aséptica y estado confusional agudo. (26) Estas manifestaciones en general son menos frecuentes en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de inicio tardío, presentándose en un 16% de la población comparado con los pacientes con LES de inicio temprano, tal y como lo demuestra el estudio realizado por Najaro y cols, en el año 2008, en Colombia. (8) En cuanto a la memoria, es una de las áreas que sistemáticamente se hallan deterioradas en la mayoría de las investigaciones, sin embargo diversos estudios no hallan relación con éste tipo de deterioro. (19)

La afectación del sistema nervioso periférico se presenta en forma de polineuropatía, síndrome de Guillian Barré. Izaguirre y Tovar, en el año 2007 definen tres patologías, y dentro de estas se encuentra el trastorno de la ansiedad, que se presenta en un 20% de los pacientes, trastornos del estado de ánimo que se presenta en 50% y psicosis en un 5%. (3).

Robles y cols, mencionan que los Accidentes Cerebrovasculares (ACV), en LES varían entre 5-15%, ocurren en los 5 primeros años del diagnóstico, y constituyen una manifestación precoz del diagnóstico, con una recurrencia del 64%; y el diagnóstico por imágenes, se basa en resonancia magnética, siendo desde una lesión isquémica hasta infartos múltiples diseminados; se pueden presentar pequeñas áreas de hiperseñal en T2, en la sustancia blanca, siendo hallazgos que pueden o no correlacionarse con la presencia de trastornos neurológicos. (58)

3.3.9. Síntomas generales

Dentro de los síntomas generales, se manifiesta fatiga, pérdida de peso y fiebre, síntomas que son atribuidos a otras situaciones antes del diagnóstico final. (10)

3.3.9.1. Fatiga

La fatiga es bien reconocida puesto que es el síntoma más común, así como el más debilitante; esta se caracteriza por ser mayor en la tarde y por disminuir en la mañana a comparación de la que se presenta en otras patologías. (10)

3.3.9.2. Pérdida de peso

La pérdida de peso, al igual que la fatiga, es un síntoma común en pacientes con lupus eritematoso sistémico, en especial y se acompaña de otras conectivopatías, tal como el Síndrome de CREST (por sus siglas en inglés: calcinosis, Raynaud, esophageal dysmotility, sclerodactyly, y telangiectasia); así mismo la anorexia es común en pacientes con enfermedad orgánica asociada, lo que aumenta la pérdida de peso y la fatiga. (10)

3.3.9.3. Fiebre

Es usualmente de bajo grado y raramente excede los 102° F (38.9° C); una temperatura mayor de 102° F indica la presencia de infección y ésta debe ser evaluada. (10). Es de importancia tener en cuenta que las manifestaciones generales se pueden asociar a otras patologías como infección, neoplasia, hipotiroidismo y fibromialgia, entre otras. (8)

3.3.9.4. Mielitis transversa

La mielitis transversa es una forma de presentación de la mielopatía transversa, se caracteriza por ser un desorden inflamatorio del cordón espinal, la cual puede ser idiopática o secundaria a una enfermedad específica, tal como el lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípídico (SAP), el síndrome de Sjögren (SS), o una infección directa del cordón espinal. (59) Modesto y cols., refiere que la mielitis transversa es una condición muy rara y poco entendida, que se presenta en 1 a 2% de los pacientes con presencia de LES. (60)

Se caracteriza clínicamente por el desarrollo de síntomas y signos de disfunción neurológica en los componentes motor, sensorial y autonómico, y en los tractos nerviosos del cordón espinal. (59) Velloso y cols. (61), hallaron, que del total de una población de 650 pacientes con LES, el

tiempo de evolución con Mielitis Transversa asociada, fue de $27 \pm 27,8$ meses; con inicio del cuadro clínico agudo en el 50% de los casos y subagudo en el resto; respecto a la manifestación, un 33,3% se presentó como un síndrome de Brown-Sequard; en el 33,3% de los casos se asoció fiebre a la clínica neurológica y en el 83,3% de los casos el diagnóstico se confirmó mediante resonancia magnética. (61)

3.3.10. Otras manifestaciones

Se debe sospechar la presencia de LES si se halla las siguientes manifestaciones clínicas:

- Presencia de fiebre, su aparición o reaparición tras la exposición solar.
- Poliartritis no clasificada con manifestaciones psiquiátricas.
- Presencia de artralgias y erupción cutánea.
- Signo o síntoma neurológico, (entre ellas convulsiones).
- Fenómeno de Reynaud con úlceras bucales indoloras.
- Abortos a repetición.
- Pleuritis no filiada.
- Fotosensibilidad.
- Astenia o depresión.
- Leucopenia con o sin trombocitopenia.
- Proteinuria inexplicable.

3.4. Marcadores serológicos de lupus eritematoso sistémico

3.4.1. Anticuerpos anti-Nucleares

La presencia de anticuerpos anti-Nucleares, es una prueba sensible para el diagnóstico de LES, ya que se encuentra positivo en el 95% de los pacientes diagnosticados, Mills refiere que estos no están directamente implicados con la patología de la enfermedad; sin embargo los pacientes los presentan en el suero o membranas celulares. (12) El anticuerpo más común en pacientes con la enfermedad está dirigido contra complejos nucleosomales del ADN-histona. (12)

Baptista y cols., identificaron en su estudio que los anticuerpos antinucleares se han presentado en mujeres con pérdida fetal recurrente, representando el 31.8%. (62)

3.4.2. Anti – DNA

Los anti-ADN bicatenario por su especificidad son de gran valor para el diagnóstico del LES; no obstante, como suele pasar con muchos anticuerpos el límite inferior de positividad es crítico. (14)

Éstos se asocian al grado de actividad inflamatoria de la enfermedad y determinadas complicaciones, especialmente nefritis y su disminución se toma como una variable subrogada de la eficacia de un tratamiento. (63) Éstos son anticuerpos dirigidos contra epítomos ubicados en la estructura del ADN, que se pueden determinar por inmunofluorescencia, radioinmunoensayo o ELISA; los títulos altos son indicadores de impacto renal y las determinaciones seriadas son útiles para el monitoreo de la actividad y el control terapéutico del LES. (64) En el estudio realizado en Argentina, y presentado por Galaza y cols en el año 2005, se utilizó una muestra de 57 pacientes diagnosticados con LES, de los cuales el 45.6% presentó positividad de Anti DNA, concluyendo que del total de pacientes que presentaron antígenos positivos, incluyendo AAN y FR, el 100% de estos presentó nefropatía lúpica. (65)

3.4.3. Anti Ro/SS-AE

El sistema Ro/La se considera como un complejo antigénico heterogéneo constituido por 3 proteínas diferentes, siendo estas 52Kd-Ro, 60Kd-Ro y La; y cuatro pequeñas partículas de RNAs; este se detecta con una frecuencia elevada, según Stringa y cols, se presenta en 30 a 60% de los pacientes, siendo este un marcador serológico de lupus eritematoso cutáneo subagudo, presentándose en el 70% de los casos, y del lupus neonatal. (64)

3.4.4. Anti Sm o Anti Smith

Los anticuerpos anti-Sm son dirigidos contra dirigido al DNA bacteriano, sin embargo en pacientes que presentan LES, estos se dirigen contra el DNA de todas las células. (66) El Sm detectado a través de inmunoblotting o CIE, puede estar asociado a mayor prevalencia de enfermedad renal, según Stringa y cols, 2006, ya que su hallazgo es altamente específico de lupus sistémico, presentando una especificidad superior al 90%; presentando a veces baja sensibilidad en hasta el 30% de los casos. (64)

3.4.5. ANCAs

Los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), están dirigidos contra enzimas citoplasmáticas de los neutrófilos y monocitos y fueron detectados inicialmente por técnicas de inmunofluorescencia (IF) observándose dos patrones: uno citoplasmático (cANCA) y otro perinuclear (pANCA); los anticuerpos reaccionan contra: proteinasa 3 (PR3), mieloperoxidasa (MPO), catepsina G9, lactoferrina, elastasa y lisozima; estos se presentan en LES, ya que se activan contra la PR3 presente en procesos inflamatorios, en especial cuando hay presencia de vasculitis secundaria, es frecuente la positividad para anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo de tipo perinucleares (ANCAp). (64)

3.4.6. Anticuerpos antifosfolípidos

Son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos, los cuales están dirigidos predominantemente contra fosfolípidos de carga negativa, y si bien difieren ligeramente entre sí, son capaces de producir fundamentalmente trombosis. (64). Stringa y cols definen que estos anticuerpos pueden estar presentes en forma primaria, o pueden estar asociados a una serie de condiciones patológicas, entre ellas enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, neoplasias, enfermedades hematológicas, infecciones o por administración de determinados fármacos; por lo que no son específicos del lupus. (64)

3.4.7. Anticuerpos anticardiolipina

Los anticuerpos anticardiolipina son una familia heterogénea de autoanticuerpos que reaccionan contra epítomos antigénicos presentes en fosfolípidos cargados negativamente; los mecanismos patogénicos de éstos son inhibición de la proteína C activada, inhibición de la vía de la antitrombina 3, e inhibición de la fibrinólisis. (67) Son positivos hasta en un 39% de los pacientes, sin embargo su presencia no siempre es patogénica, ya que se presenta en casos tales como en presencia de tumores, infecciones, enfermedades autoinmunes sin relacionarse con fenómenos trombóticos, así lo describen Vallejo y cols. (67)

3.4.8. Factor reumatoideo

Son autoanticuerpos con especificidad por la fracción Fc de la IgG, el antígeno detectado son los dominios Cgamma2 y/o Cgamma3; este es inespecífico para el diagnóstico de LES, ya que como lo describe Galarza y cols, en el estudio realizado en Buenos Aires, solamente el 12.3% de los pacientes diagnosticados con LES, presentó FR positivo; en este estudio, los autores concluyen que la presencia de compromiso renal tiene una relación directa con la ausencia de FR y la presencia de altos títulos de autoanticuerpos (65)

3.4.9. Proteína C reactiva

La PCR, pertenece a la familia de las pentraxinas, proteínas pentaméricas, de fase aguda, filogenéticamente conservadas, expresadas durante inflamación sistémica, daño tisular o infecciones, esta reacciona con las células en sitio del daño tisular, se une a antígenos nucleares, células apoptóticas y membranas dañadas contribuyendo a su depuración. Sin embargo Galarza y cols en su estudio, concluyen que la PCR no muestra correlación con los títulos elevados de auto anticuerpos, ya que la cantidad de pacientes que presentaban una elevación significativa de PCR en presencia de nefropatía lúpica, no era lo esperado, siendo 36.8%. (65)

3.4.10. Anticoagulante lúpico

Es detectado hasta en un 27% de los pacientes diagnosticados con LES. (67) Se comporta como un inhibidor adquirido de la coagulación, prolonga las pruebas de la coagulación dependientes de fosfolípidos in vitro, es parte de la familia de anticuerpos antifosfolípidos, y en la mayoría de los casos están asociados con el SAAF. (68) Díaz y cols, determinaron en La Habana en el año 2005, que el porcentaje de pacientes con AL positivo en cada enfermedad fue: LES corresponde a 14,2 %, anemia hemolítica autoinmune (AHAI) 23 %, trombosis 7,7 %, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) 7,6 % y un grupo de misceláneas de síntomas que incluyó principalmente: artralgias, vasculitis, síndrome de Evan-Fischer, TPT prolongado, hemorragias e infecciones a repetición 3,5 %; así mismo se estudio un grupo de pacientes referidas por presentar abortos y/o pérdidas fetales a repetición presentando un 4,6 %. (68) Detarsio y cols, en su estudio concluyen que: del total de pacientes que presentan AL positivo, el diagnóstico clínico es: lupus eritematoso sistémico en

un 8.9%, síndrome antifosfolípido (SAF) primario se presentó en un 35.7%, SAF secundario a LES en un 37.5% y sin enfermedad autoinmune conocida 17.85%. (69)

3.4.11. Complemento

El sistema del complemento es importante en la patogénesis del LES y de otras enfermedades mediadas por complejos inmunes; los pacientes con deficiencias de la vía clásica del complemento tienen una alta prevalencia de LES (70); siendo frecuente encontrar hipocomplementemia, con un valor de $C3 < 80\%$ ó menor al valor mínimo normal. (71) Sin embargo, no es inhabitual observar un descenso de las concentraciones séricas de C4 y, particularmente de C3, ya que el consumo de este por activación de la cascada del complemento produce una disminución indirecta del mismo, especialmente en pacientes con nefropatía lúpica proliferativa, como lo describe Porcel en su publicación, en el año 2006. (70) Sorensen y cols, en el año 73 realizaron un estudio serológico de LES en 5 pacientes del sexo femenino, en quienes hallaron hipocomplementemia persistente a pesar de la terapia con esteroides en 2 pacientes y de tratamiento combinado con un inmunodepresor en otro paciente; los otros 2 casos corresponden a pacientes sin hipocomplementemia mantenida, guardando el descenso de los valores séricos de C3 estrecha relación con periodos de actividad clínica o laboratorio; la normalización de C3 se tradujo en una remisión, producto de la buena respuesta a una dosis adecuada de esteroides. (72)

3.5. Terapéutica de lupus eritematoso sistémico

Ordi Rosa, en su Seminario de LES en noviembre de 2010, se refiere a el cambio que han tenido los medicamentos en los últimos treinta años, en el tratamiento de LES, los cuales han consistido en una forma diferente de usar antiguos fármacos, como los pulsos intravenosos de dosis altas de corticoides y de ciclofosfamida (Cy); así mismo con la incorporación de algunas sustancias no diseñadas para esta enfermedad, tal es el caso de un inmunosupresor como el micofenolato mofetil (MM) o el antirreceptor de linfocito como el monoclonal antiCD20. (14)

3.5.1. Corticosteroides y anti-inflamatorios no esteroideos

3.5.1.1. Efectos biológicos de los glucocorticoides

En LES ocurre, una inflamación aguda y crónica que resulta, de la activación de genes que producen citoquinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, proteínas inflamatorias y receptores, junto con una pérdida a la tolerancia a los antígenos propios y la actividad policlonal de linfocitos B, esto tiene como resultando un aumento general de la producción de anticuerpos y auto anticuerpos (1). En el estudio *Does corticosteroid therapy affect the survival of patients with systemic lupus erythematosus?*, realizado por Albert y cols., en Philadelphia en 1979; en el cual hubo división en dos fases; primero se tomaron 250 publicaciones en donde 52 fueron escogidas para la realización de una curva de supervivencia a los 5 años, se observó que a partir de 1930 esta fue en aumento. La segunda fase consistió en evaluar el efecto de los corticoesteroides en 142 pacientes con LES, en el Massachusetts General Hospital entre 1922 y 1966, donde los esteroides se utilizaron de manera conservativa y se comparó con las 52 publicaciones mencionadas antes; se observó que los esteroides aumentaban la sobrevivencia en pacientes de alto riesgo, no así en pacientes con bajo y mediano riesgo. (73)

3.5.1.2. Mecanismo de acción

Los glucocorticoides (GCs) ejercen su efecto a través de receptores específicos, en múltiples células, teniendo un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, que se correlaciona con la dosis y la duración. Luego de la administración de GCs la actividad biológica de monocitos, macrófagos y células endoteliales es rápidamente afectada. La vasodilatación y permeabilidad disminuyen por una menor producción de óxido nítrico. La secreción de citoquinas como IL10, TGF- β son aumentadas y citoquinas pro-inflamatorias que incluyen TNF, IL1 y GM-CSF son inhibidas. (74)

La presencia y actividad de linfocitos B y T son afectadas por la administración de esteroides, teniendo como resultado una disminución en la producción de auto anticuerpos. En los linfocitos T produce un cambio en el balance Th1/Th2, con una disminución en la circulación de linfocitos Th1/CD4+ y la activación de linfocitos Th2. Los efectos sobre

linfocitos B son menores, predominantemente por los cambios producidos en los linfocitos T. (74)

3.5.1.3. Indicaciones para el uso de corticosteroides basado en las manifestaciones de la enfermedad

Pacientes con diagnóstico de lupus, que presentan fiebre, nefritis progresiva, anemia hemolítica severa, y/o trombocitopenia requieren una terapia rápida y agresiva. La iniciación de altas dosis de esteroides debe de ser considerada inmediatamente. La terapia oral para lupus severo es la prednisona 1mg/Kg/día. Debe de ser dividida en dosis si el paciente presenta fiebre y cambios en el estado mental; una sola dosis suele ser suficiente en ausencia de estas manifestaciones clínicas. (25)

El uso de esteroides intravenosos como la metilprednisolona, debe de ser considerado en pacientes que no toleran esteroides orales o en pacientes que la absorción gastrointestinal no es la adecuada.

El tratamiento de lupus moderado o sus exacerbaciones, pueden no requerir la iniciación de esteroides, la dosis es de 5-40 mg de prednisona o su equivalente. Cualquier cambio que ocurra en la terapia, se deben de realizar los cambios para el mantenimiento del régimen. (75)

3.5.1.4. Dosis

Las dosis de inicio son de 0,25-0,50 mg/kg/día por vía oral. En los casos más graves se inician a dosis más altas (1 mg/kg/día) en dosis única diaria matutina. En casos de nefropatía proliferativa con proliferación extracapilar, hemorragia pulmonar o alteración del sistema nervioso central se pueden administrar en forma de bolos intravenosos (1 g/día durante 3 a 5 días) seguidos de la vía oral a dosis de 1 mg/kg/ día. (25)

3.5.1.5. Uso de antiinflamatorios no esteroideos

Se prescriben casi en el 80% de los pacientes, ya que se utilizan como tratamiento sintomático antes de que se realice el diagnóstico y para manifestaciones como fiebre, mialgias, sinovitis y serositis. Los efectos

adversos por estos medicamentos abarcan la mayoría de órganos y sistemas; la dispepsia ha sido reportado en 10-50% de los pacientes, aunque la incidencia de úlceras pépticas no ha sido reportada en pacientes LES. (25)

La toxicidad renal ha sido la más significativa ya que el mecanismo de acción de estos produce disminución del flujo renal, alteraciones en el equilibrio de sodio y agua, disminución de la tasa de filtración glomerular o incluso falla renal. Pacientes con nefritis lúpica tienen un riesgo mayor de padecer nefritis intersticial, necrosis papilar, y síndrome nefrótico. Existe poca evidencia si los inhibidores de la COX-2 tienen menos efectos renales. (75)

3.5.2. Antimaláricos

En 1894 se utilizó la quinina por primera vez en el tratamiento del lupus cutáneo, y a partir de ahí se fue generalizando el uso de los diferentes antipalúdicos en el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo y de la artritis reumatoide, así lo describe Yebra y Tutor, quienes publican que los antipalúdicos o antimaláricos son la cloroquina e hidroxiclороquina, siendo el menos utilizado la quinacrina. (76) Los Antimaláricos son parte importante del tratamiento en LES ya que previenen y alivian las manifestaciones de LES. Los antimaláricos de primera elección en el tratamiento del lupus cutáneo son la hidroxiclороquina y la cloroquina. (77)

3.5.2.1. Hidroxiclороquina

La hidroxiclороquina (HCQ) es el único tratamiento que previene el daño acumulativo en pacientes con esta enfermedad, también tiene un efecto protector contra eventos trombóticos y posee un efecto beneficioso en el perfil lipídico y la glicemia que contribuyen a disminuir el riesgo cardiovascular en el paciente. Las nuevas drogas para el tratamiento de LES son muy caras y no están disponibles en nuestro país, la hidroxiclороquina es barata y está disponible en países en vías de desarrollo. (18) La hidroxiclороquina es la que presenta menos efectos secundarios; Yebra y Tutor describen que solamente el 10% de los pacientes se quejan de síntomas gastrointestinales, comparados con el

20% que presentaron síntomas con el tratamiento con la cloroquina, por lo que se recomienda que la dosis de ésta no exceda los 6.5mg/kg/día. (76)

3.5.2.2. Cloroquina

Es una 4 aminoquinolina, que se absorbe casi completamente en el tracto gastrointestinal. Luego de la administración las concentraciones máximas se encuentran en el plasma de 8 a 12 horas, el 55% está unido a proteínas. La QC tiene especial utilidad en la mejoría de la astenia y en las lesiones cutáneas refractarias. (76) La biotransformación ocurre en el hígado por el citocromo P450 que la transforma en dos metabolitos activos: desetilcloroquina y bisdesetilcloroquina. La excreción es renal y esta aumentada por la acidificación de la orina. (74) La cloroquina es depositada en los tejidos en cantidades considerables. Las concentraciones más altas son encontradas en los melanocitos, retina y piel. Dosis de 250mg diarios producen una concentración estable de 100 a 500ng/ml. (74) La dosis no debe de exceder de 2.5mg/kg para evitar la toxicidad retiniana. (26)

3.5.2.3. Mecanismo de acción

Ambos medicamentos interfieren con la función de la fagocitosis a través de un incremento en el pH intracelular, esto lleva a una interrupción en el proceso de presentación del antígeno. La cloroquina (CQ) y la hidroxicloroquina (HCQ) son bases débiles que en condiciones acidas adquieren un protón, esto causa que exista un reordenamiento en los iones de hidrógeno, situación que tiene lugar predominantemente en los macrófagos, ya que la elevación del pH en los lisosomas inhibe la fagocitosis y altera el metabolismo de los fosfolípidos de membrana, reduciendo la presentación selectiva de antígenos propios (ya que tienen baja afinidad), mientras que respeta a los antígenos exógenos. (18)

3.5.2.3.1. Receptores toll- like (TLR)

Los receptores Toll like son receptores que forman parte de la inmunidad innata y tiene un rol importante en enfermedades autoinmunes. Los TLR son conocidos por su capacidad para distinguir

macromoléculas y activar el sistema inmune innato. Sin embargo moléculas del hospedero especialmente ácidos nucleicos pueden servir como ligados promoviendo diferentes respuestas a los tejidos. La HCQ y la CQ producen interacción con estos ácidos nucleicos impidiendo que sirvan como ligando. (18)

3.5.2.4. Dosis

Los antimaláricos en general se administran en dosis oral, ya que su absorción es rápida, la dosis utilizada de hidroxiclороquina es de 200 a 400mg al día (75), con dosis tope de 6mg/kg/día; mientras que la dosis de cloroquina es de 250mg por día, con dosis tope equivalente a 3.5mg/kg/día. (76)

3.5.2.5. Toxicidad

Los antimaláricos son bien tolerados y raramente se debe de discontinuar su uso por efectos adversos; deben ser suspendidos durante el embarazo. Dentro de los efectos que se presentan, primero se presentan la intolerancia gastrointestinal y manifestaciones cutáneas, que usualmente desaparecen con la disminución de la dosis. (75) El segundo tipo de toxicidad es poco usual, sin embargo es potencialmente severo e involucra varias manifestaciones neuromusculares, cardíacas, hematológicas y retinianas. (74) Yebra y Tutor, describen que las complicaciones oculares son de mayor interés clínico, puesto que son frecuentes los depósitos corneales, presentándose en un 5%- 10% con la hidroxiclороquina; 18%-95% con la cloroquina, situación que no obligan al médico tratante a interrumpir el tratamiento, puesto que los síntomas desaparecen tras su suspensión; sin embargo, debe atenderse la dosis para evitar retinopatía irreversible la cual es más frecuente con el uso de cloroquina, en un 10% de los pacientes tratados durante más de 10 años, comparado con Hidroxiclороquina, la cual se presenta en 3%, de los pacientes tras 10 años de tratamiento. (76)

3.5.2.5.1. Contraindicaciones absolutas

- Cambios en el campo visual asociado al uso de cualquier compuesto que contenga 4 aminoquinolina.

- Hipersensibilidad a cualquier compuesto que contenga 4 aminoquinolina.
- Uso a largo plazo en niños.
- Agentes citotóxicos combinados durante el tratamiento del LES. (24)

3.5.3. Agentes citotóxicos

Los agentes citotóxicos inicialmente fueron introducidos por su capacidad para interrumpir la síntesis proteica del ADN en células malignas, posteriormente fueron utilizados en trasplantes de órganos permitiendo evidenciar una gran capacidad de inmunomodulación, razón por la cual se utilizaron en enfermedades auto inmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico. Debido a sus efectos adversos la terapia con agentes citotóxicos en el LES se ha reservado para los pacientes con síntomas moderados o graves. (78). Actualmente la mayoría de expertos están de acuerdo con que el tratamiento del LES grave se ha de iniciar con un periodo intensivo de tratamiento citotóxico lo que constituye la inducción tiempo con el cual se logra el control de la actividad inmunológica aberrante, recuperación de la función y reparación del tejido dañado; seguido por un período largo con menor intensidad de tratamiento citotóxico que constituye la terapia de mantenimiento. Azatioprina, ciclofosfamida y monofenil micofenolato, son los medicamentos más ampliamente utilizados como terapia citotóxica en LES. (79)

3.5.3.1. Azatioprina

Ortega-Álvarez, et al; describe que las manifestaciones neuropsiquiátricas (MNP) se presentan en aproximadamente 25% de los niños y adolescentes con lupus eritematoso sistémico (LES); demuestra en su estudio *Lupus Neuropsiquiátrico En Edad Pediátrica Tratado Con Azatioprina*, realizado México, que en el 70% de los casos tratados con MNP se producirá una reducción de los síntomas en el primer año, a partir del momento del diagnóstico. Los anticuerpos antifosfolípidos pueden estar implicados en la patogénesis de varias manifestaciones de LES-NP incluyendo corea, enfermedades cerebrovasculares y convulsiones. (80) El tratamiento se basa principalmente en inmunosupresores en

combinación con altas dosis de prednisona y una segunda línea de agentes como la azatioprina. (80)

3.5.3.1.1. Mecanismo de acción

La azatioprina es un derivado imidazólico de la 6- mercaptopurina (6-MP), activo por vía oral y parenteral, con propiedades inmunosupresoras. Químicamente, es un análogo de las purinas endógenas adenina, guanina e hipoxantina. (79) (80) Es rápidamente metabolizada in vivo a 6-MP y una porción a metilnitroimidazol. La 6-MP atraviesa rápidamente las membranas celulares y se convierte intracelularmente en numerosos tioanálogos de las purinas, incluyendo su principal nucleótido activo, el ácido tioinosínico. La tasa de conversión varía de un individuo a otro. Los nucleótidos no atraviesan las membranas celulares. Independientemente de si se administra directamente o procede de la degradación in vivo de la azatioprina, la 6-MP se elimina fundamentalmente en forma de metabolito oxidado e inactivo, el ácido tioúrico. La oxidación se lleva a cabo por la xantina oxidasa, una enzima que se inhibe por el alopurinol. La determinación de las concentraciones plasmáticas de azatioprina o de 6-MP no posee valor pronóstico en cuanto a efectividad o toxicidad de estos compuestos (80). Aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso de la azatioprina, se han sugerido varias hipótesis: La producción de 6-MP que actúa como un antimetabolito de las purinas. (80) El posible bloqueo de grupos -SH mediante alquilación. La inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune. El daño al ADN a través de la incorporación de tioanálogos purínicos. Una interferencia del fármaco con la función de algunas coenzimas lo que ocasionaría una reducción de la actividad celular. (79) (80)

3.5.3.1.2. Dosis

Se utiliza por vía oral, la dosis es de 1-2 mg/Kg/día; éste se ha empleado en el tratamiento del LES durante más de 20 años. Puede ser útil como ahorrador de esteroides en aquellos pacientes que

requieran altas dosis para controlar la actividad de la enfermedad o presenten efectos adversos graves. (75)

3.5.3.1.3. Toxicidad

Es menos tóxica que la ciclofosfamida y podría ser una alternativa a ésta en determinados casos; sus efectos adversos incluyen aumento en la frecuencia de infecciones, neoplasias, leucopenia, ulceraciones orales, anemia, trombocitopenia y raramente hepatotoxicidad con daño hepatocelular o colestasis biliar. (80) (75)

3.5.3.2. Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es superior a la azatioprina, en relación con las recaídas renales y el VHZ en pacientes con LES, tal y como concluye Grootsholten C. y cols.; quienes refieren en su estudio que en el último seguimiento de los pacientes tratados con ciclofosfamida, no hubo diferencias en la creatinina sérica o proteinuria entre los dos grupos. Sin embargo, los autores recomiendan un seguimiento más largo para revelar diferencias con respecto a estas conclusiones. (79) Marengo y Fernández, indican que la ciclofosfamida es muy eficaz en la inducción de remisión de manifestaciones severas, nefritis, neuro-lupus o anemia hemolítica. (63)

3.5.3.2.1. Mecanismo de acción

La ciclofosfamida es un profármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticas para ser citotóxico. Estas enzimas hepáticas convierten la ciclofosfamida en primer lugar a aldofosfamida y 4-hidroxiciclofosfamida, y luego a acroleína y fosforamida, dos potentes sustancias alquilantes del ADN. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman unos puentes que impiden la duplicación del mismo y provocan la muerte de la célula. (79)

3.5.3.2.2. Dosis

La ciclofosfamida puede administrarse por vía oral a una dosis de 1 a 2mg/Kg o en forma de bolos intravenosos de 750-1000 mg/m² de superficie corporal; mensualmente durante seis meses y posteriormente en forma trimestral durante dos años. El efecto inhibitorio máximo sobre la medula ósea se observa a los 10-14 días con una recuperación completa al mes; las dosis subsecuentes deben titularse de acuerdo a los controles del recuento leucocitario. (75)

3.5.3.2.3. Toxicidad

Dentro de las reacciones adversas de la ciclofosfamida se dice que la toxicidad hematológica es la principal. Se manifiesta como pancitopenia con leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia. La leucopenia alcanza su máximo a los 8 a 14 días desde el tratamiento, recuperándose después entre los días 18 a 25. La trombocitopenia es menos frecuente, pero también ocurre después de dosis elevadas de ciclofosfamida. Unidos a los efectos hematológicos se han descrito astenia y malestar general (79) (81). Las reacciones adversas sobre el tracto digestivo incluyen anorexia y náuseas o vómitos. La hemesia es más probable después de dosis intravenosas elevadas y suele aparecer a las 8 horas de la administración manteniéndose varios días después. Otras reacciones adversas sobre el tracto digestivo menos frecuentes son dolor abdominal y diarrea. En raras ocasiones se han descrito ictericia, ulceraciones de la mucosa oral o colitis hemorrágica. (79) (81)

3.5.3.3. Monofenil micofenolato

La farmacocinética del monofenil micofenolato es menos nefrotóxica con respecto a otros agentes citotóxicos utilizados en el tratamiento del LES, sin embargo los autores recomiendan realizar más estudios prospectivos con este fármaco para compararlo con sus resultados y así crear una base de datos completa y de referencia internacional con respecto al micofenolato. (82)

Kasitanon, N et Al, mencionan especialmente que los estudios sobre terapia de inmunosupresión son escasos y limitados, por lo que en su estudio concluyen de la siguiente manera; "micofenolato es de primera elección en el tratamiento de la nefritis membranosa lúpica, con y sin enfermedad proliferativa secundaria en un total de 29 casos revisados de forma retrospectiva. (83) Es un pro-fármaco de ácido micofenólico, un agente inmunosupresor aislado de un cultivo de *Penicillium* en 1898. Sin embargo, no fue hasta la década de los 70 que comenzaron a estudiarse sus propiedades inmunosupresoras. (82)

3.5.3.3.1. Mecanismo de acción

El ácido micofenólico inhibe la síntesis de las purinas en los linfocitos al inhibir de forma no competitiva a la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa, esta enzima tiene una importancia vital en la nueva síntesis de las purinas y es un factor limitante en la conversión de inosina monofosfato a guanosina monofosfato, siendo ésta última un importante intermedio en la síntesis del ADN, ARN, proteínas y glicoproteínas; y a diferencia de otras células que pueden utilizar guanosina monofosfato procedente del catabolismo, los linfocitos necesitan sintetizarlo de nuevo, (83) El ácido micofenólico, al inhibir la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa impide la proliferación de linfocitos y la formación de moléculas de adhesión en respuesta a un estímulo antigénico o mitógeno. Las moléculas de adhesión se encuentran en la superficie de las células T activadas. (83)

En comparación con otros fármacos inmunosupresores, el micofenolato presenta la ventaja de bloquear las respuestas secundarias de los anticuerpos moduladas por las células B de memoria. Además, a diferencia de la azatioprina y del metotrexato que tienen un efecto no selectivo sobre la síntesis del ADN en todo tipo de células, el micofenolato actúa solamente sobre la proliferación de los linfocitos. Por otra parte, el micofenolato no se incorpora al ADN y, por tanto, no causa la rotura de los cromosomas. (82) (83)

3.5.3.3.2. Dosis

La dosis utilizada es de 750mg a 1g dos veces al día, su uso está indicado en pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa, en quienes se ha obtenido buenos resultados, aunque el número de pacientes tratados es muy pequeño. (75)

3.5.3.3.3. Uso e indicaciones terapéuticas

En la clínica, el micofenolato se utiliza concomitantemente con la ciclosporina y corticoides para prevenir el rechazo en los trasplantados de riñón. Aunque el micofenolato asociado a la ciclosporina no muestra unos beneficios significativamente superiores a los de un tratamiento estándar, la nefrotoxicidad del micofenolato es menor que la de la ciclosporina, lo que permite reducir las dosis de esta en pacientes con lupus eritematoso sistémico, con manifestaciones renales. (75) (83) El ácido micofenólicos ha sido también utilizado en pacientes con artritis reumatoide, incluyendo a pacientes resistentes al metotrexato. (82)

3.5.3.3.4. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes, asociadas con el uso del micofenolato, se localizan en el tracto digestivo, siendo sobre todo diarrea y vómitos. Más del 10% de los pacientes tratados experimentan algún efecto secundario digestivo, incluyendo náuseas/vómitos, heces blandas, diarrea, flatulencia, dolor abdominal, constipación, dispepsia, candidiasis oral y anorexia. Adicionalmente, se han descrito casos de hemorragias gástricas con úlcera péptica u otras ulceraciones del tracto digestivo en in 3% de pacientes con trasplante renal y hasta un 5.4% en los pacientes con trasplante de corazón. (82)

También son frecuentes los efectos secundarios sobre el tracto urinario incluyendo la urgencia, frecuencia y disuria; sin embargo, con el tiempo las reacciones adversas sobre los aparatos digestivo y urinario se van mitigando. (82)

3.5.3.4. Rituximab

La complejidad del tratamiento de pacientes con lupus se presenta cuando dichos pacientes no responden de forma adecuada a los fármacos de primera elección, en estos pacientes los medicamentos de segunda elección a menudo se prescriben de forma individual según la clínica de cada paciente. (84)

Ramos Casals y cols., en su estudio realizado en el año 2009, concluyen que de un total de 188 pacientes con LES tratados con rituximab, se identificaron 171 (91%) que mostraron mejoría significativa en una o varias de las manifestaciones sistémicas LES. Hubo 103 pacientes con nefritis lúpica, con una tasa global de respuesta adecuada a la terapéutica, en el caso de la patología renal, del 91%. Los eventos adversos fueron reportados en 44 (23%) pacientes; las más frecuentes fueron las infecciones con un 19%. (84)

Lateef, A., et al, en el año 2010; describe lo siguiente: “realizamos un estudio retrospectivo de diez pacientes lupus eritematoso sistémico refractario tratados con rituximab, para determinar la eficacia, seguridad y el impacto en los días de hospitalización, los pacientes recibieron rituximab de acuerdo a los protocolos estándar mostrando una reducción significativa del daño total en la excreción de proteínas con estabilización de la función renal en dichos pacientes.” Los autores recomiendan realizar estudios de rituximab en pacientes con nefritis lúpica con enfoque a su eficacia y seguridad con respecto a otros agentes citotóxicos en dicha patología. (85)

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de las regiones variables de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo de células de mamífero en suspensión (ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad e intercambio iónico, incluyendo inactivaciones virales específicas y procedimientos de eliminación. (85)

(84)

3.5.3.4.1. Mecanismo de acción

El rituximab se une específicamente al antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína no-glucosilada localizada en los linfocitos pre-B y B maduros; y actúa induciendo una depleción por apoptosis mediada por el sistema del complemento; el grado de duración de esta depleción es variable, tal y como demuestran Marengo y Fernández en su publicación en el año 2010, indican que esta puede producirse con dosis menores a 100mg. (63) Los CD20 se encuentran tanto en células B normales como en malignas, pero no en células progenitoras hematopoyéticas, pro-células B, células plasmáticas normales u otros tejidos normales; el dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 de los linfocitos B y restablece funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de células B vía dominio Fc. Los mecanismos posibles de la lisis celular incluyen citotoxicidad complemento-dependiente (CDC) como resultado de la unión de C1q, y la citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente (ADCC) mediada por uno o más receptores Fcγ de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK. Tras completarse la primera dosis, la mediana de los conteos de células B periféricas disminuye por debajo de lo normal, comenzando su recuperación después de 6 meses. Los niveles de células B volvían a su estado normal entre los 9 y los 12 meses después de finalizado el tratamiento. Una hipótesis razonable es que la eliminación de células B en el LES puede tener un efecto terapéutico positivo. (85)

3.5.3.4.2. Dosis

Se han descrito mejoría de los pacientes con el uso de 4 dosis semanales de 500mg. (84)

3.5.4. Metotrexato

El metotrexato también llamado ametofterina es un antimetabolito de la familia de los folatos. Es un análogo de la aminopterina, producto que también deriva del ácido fólico. El metotrexato fue utilizado inicialmente, en 1948 en el tratamiento de la leucemia linfocítica de la infancia, y desde entonces, ha sido empleado contra numerosas enfermedades malignas, incluyendo osteosarcomas, linfoma no de Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, linfoma

cutáneo de células T (micosis fungoides) y cánceres de cabeza y de cuello. El metotrexato es uno de los pocos fármacos que puede ser administrado intratecalmente y atizando en los casos de metástasis que afectan el sistema nervioso central. (86) Éste fármaco también posee efectos inmunosupresores y es utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, en la prevención de la enfermedad injerto contra huésped y en otras enfermedades autoinmunes como la psoriasis y el lupus eritematoso sistémico. (86) En éste último es utilizado en útil en el control de las manifestaciones articulares y pacientes sin compromiso visceral. (63)

3.5.4.1. Mecanismo de acción

El metotrexato inhibe competitivamente la dihidrofolato-reductasa, enzima responsable de convertir el ácido fólico a tetrahidrofolato, el cofactor necesario para la transferencia de un carbono en muchas reacciones metabólicas. Algunas de estas reacciones afectan la proliferación celular, incluyendo la síntesis de ácido timidílico y de los precursores nucleótidos del DNA y RNA. La inhibición de la timidilato-sintasa es, quizás, el efecto más importante del metotrexato resultando en una inhibición de la síntesis del DNA. Los efectos inhibidores del metotrexato dependen de sus concentraciones intracelulares, y los tejidos con mayor metabolismo celular y crecimiento más rápido son los más afectados. Entre estos, se encuentran los tejidos neoplásicos, los folículos capilares, las células epiteliales del tracto digestivo y las células de la médula ósea. El metotrexato inhibe la proliferación celular en la fase S del ciclo celular. En dosis altas ($> 30 \text{ mg/m}^2$) el metotrexato inhibe las células en la fase S y ralentiza la entrada desde G1 a S. (86)

3.5.4.2. Dosis

Normalmente se administran de 3 a 5 ciclos de tratamiento, la dosis inicial en adultos es de 7,5 mg por vía oral una vez a la semana; puede administrarse como dosis única o repartida en 3 tomas de 2,5 mg, con administración en intervalos de 12 horas. Según la evolución clínica del paciente, esta dosis se puede incrementar en 2,5 mg cada 4-6 semanas, hasta una dosis máxima de 15 mg por vía oral una vez a la semana. (26)

3.5.5. Ciclosporina

La ciclosporina es un agente inmunosupresor activo por vía oral y parenteral; es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos, producido por un hongo, el *Beauveria nivea* que se utiliza para prevenir el rechazo de los trasplantes. La ciclosporina también es efectiva en varias condiciones autoinmunes tales como la uveítis, la psoriasis, la diabetes tipo I, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y algunas nefropatías. Sin embargo, algunas reacciones adversas de la ciclosporina y el hecho de producirse recaídas al discontinuar el tratamiento, limita su utilización en las enfermedades autoinmunes. (87)

3.5.5.1. Mecanismo de acción

La ciclosporina induce la inmunosupresión, al inhibir la primera fase de la activación de las células T, fase en la cual se produce la activación transcripcional de los algunos productos (interleukinas IL-2, IL3 e IL-4, TNF- α e interferón γ) que permiten que la célula progrese desde la fase G0 a la fase G1. La ciclosporina se une a una inmunofilina llamada ciclofilina, las inmunofilinas son unas proteínas distribuidas por todos los compartimentos celulares que fijan a los inmunosupresores; seguidamente, el complejo ciclofilina-ciclosporina se une a la fosfatasa calcineurina, una enzima que es activada por la calmodulina y el calcio. La calcineurina cataliza las reacciones de desfosforilación necesarias para la transcripción de las linfokinas y por lo tanto, la activación de las células T. Por ello, la inhibición de la calcineurina resulta en el bloqueo de las señales de transducción del factor nuclear de las células T activadas. (50)

3.5.5.2. Dosis

La ciclosporina se administra por vía oral en dos dosis al día se recomienda de 2.5 a 4 mg/kg/día. (75)

3.5.5.3. Indicaciones y uso terapéutico

En un estudio realizado por Hussein MM, et al, se encontró que a través de la combinación de corticoesteroides y pulsos intermitentes de ciclosporina se mejora considerablemente el pronóstico de la nefritis

lúpica, aun hay algunas preguntas sin responder sobre el régimen en particular cuando es utilizado en el embarazo, como la ciclosporina aparentemente es útil en el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica, algunos estudios han estado utilizando esta droga en dicha patología, sin embargo no hay datos de pacientes con nefritis lúpica embarazadas y con tratamiento con ciclosporina, es por esto que los autores de este estudios decidieron utilizar cinco pacientes con nefritis lúpica de las cuales dos estaban embarazadas, y durante las semanas siete a treinta y cinco no con el tratamiento no se observo complicaciones de la nefritis lúpica excepto en un caso donde una paciente abandono el tratamiento de forma accidental; en un segundo paciente se encontró un ligero aumento en el nivel de creatinina sérica, por lo demás los parámetros renales e inmunológicos mejoraron o se mantuvieron estables durante el periodo de observación. Estos resultados preliminares apoyan la nueva evaluación de la ciclosporina como una alternativa a la ciclofosfamida para el tratamiento de nefritis lúpica, especialmente en pacientes mujeres jóvenes y embarazadas. (33)

3.5.6. Índice de actividad lúpica e índice de daño para el tratamiento de LES

El lupus eritematoso sistémico, es una enfermedad que se distingue por brotes y remisiones que, si no se trata oportunamente, conduce a daño progresivo y la muerte, proceso que no obstante el tratamiento, es deletéreo, aunque más lento. Durante muchos años se ha estudiado y se han planteado diversos sistemas para definir el tipo de tratamiento a prescribir durante el curso de los brotes lúpicos, esto dio origen a varios instrumentos para calcular, o al menos definir, el grado de afección de lupus eritematoso en un momento dado y cómo aplicarse en relación con la terapia a instaurar. A esto se denominó “índice de actividad”, que define el grado de afección lúpica en cualquier momento dado, y que puede oscilar desde la remisión o actividad mínima o nula, hasta la actividad grave que comprometa la vida del paciente. La determinación del grado o intensidad de la enfermedad, en un momento dado, establece criterios terapéuticos y, a largo plazo, identifica el grado de daño progresivo que ha experimentado el paciente; por ende, es de gran ayuda para el pronóstico a largo plazo y determinante para indicar el tratamiento. El tratamiento es proporcional a la intensidad de la actividad. Es fundamental cuantificar los

cambios y las respuestas clínicas de los pacientes (diferentes en cada uno), ya que el tratamiento varía de uno a otro, según la actividad, los órganos afectados y el daño acumulado; la actividad y el daño acumulado son factores importantes para establecer el pronóstico, pues influirán en la supervivencia.

El índice de actividad lúpica se basa en una revisión por sistemas (examen físico, interrogatorio y pruebas de laboratorio) y determina con cierta certeza el grado de actividad o la intensidad del brote de la enfermedad lúpica en un momento dado, que precisa manifestarse al menos 10 días antes de su realización. El SLEDAI es una serie de diferentes puntos e incluye la revisión de diversos sistemas (nervioso central y periférico, cardiovascular, nefrológico, esquelético, entre otros) en el examen físico del paciente. El clínico debe indicar los hallazgos positivos en cada aspecto y otorgar una puntuación establecida; ésta se sumará y, según los resultados o la prevalencia dentro de un acápite de uno o más síntomas, se clasificará al paciente en actividad leve o en remisión, moderada y severa. Dicha puntuación va de 0 a 105; no obstante, la manifestación de uno o dos signos en uno de los capítulos, por ejemplo, uno de seis síntomas mayores, se catalogará automáticamente como actividad severa, aunque esta puntuación sea baja y los síntomas restantes se ubiquen en categorías más bajas, ya que prima la importancia de los signos mayores sobre la puntuación y demás signos menores presentes.

La actividad leve o inactiva muestra una puntuación baja (principalmente en los parámetros 2 al 4), mientras que la actividad moderada fluctuará entre 4 y 8. Finalmente, una actividad severa o grave o un brote siempre evidenciarán uno de cualquiera de los parámetros de valor igual a 8. Uno o más signos dentro de los acápites mayores, esto es 8, sitúan la enfermedad en un grado de severidad o brote, en tanto que 1 de 5 le cataloga como menor-moderada.

Durante el seguimiento de los pacientes, se han establecido parámetros adicionales relacionados con la puntuación; así, una recaída se traduce en un aumento de más de tres puntos; la mejoría está representada por una reducción de más de tres y la persistencia de la actividad cambia a más o menos tres, lo que significa una estabilidad en dicha puntuación, sin cambios. La remisión es igual a cero puntos. Una recaída puede mostrar un aumento de más de tres puntos, la disminución de la actividad se observa con reducción de tres o más puntos, mientras que la persistencia de la actividad es igual o

más o menos tres; la remisión puede mostrar una puntuación igual a cero por un mínimo de tres meses, aunque raramente se alcanza, y el paciente manifiesta valores bajos por largos periodos. (25)

Otro parámetro que debe considerarse en el tratamiento del paciente lúpico es el Índice de Daño de Lupus Eritematoso (IDDLES), SDI en inglés, que establece el grado de daño tisular desde el inicio de la enfermedad, y para cuya evaluación es necesario que los signos y síntomas se manifiesten al menos seis meses previos al examen. Los daños en un órgano o sistema pueden ser el resultado de una enfermedad previa, una enfermedad interrecurrente o el tratamiento; aunque la actividad y el daño no son iguales, la actividad acumulada o persistente puede originar daño tisular, es decir, los procesos inflamatorios en un tejido específico inducen daño progresivo, y a su vez puede agravarse con cualquiera de los factores mencionados.

El índice de daño también permite establecer protocolos de tratamiento en diferentes pacientes, esto debido a la multivariabilidad de respuestas y procesos que la enfermedad desarrolla entre la población. Así mismo, permite catalogar a un paciente en un estadio determinado, lo que será de gran importancia en su pronóstico a corto plazo. (25)

Se considera actividad leve cuando se manifiestan uno de cinco signos catalogados como menores/moderados. De acuerdo con esto, la terapia a instaurar incluye prednisona (10 mg/d o aumentar 5 mg/d) como medicamento único, o agregar antimaláricos o citotóxicos. La actividad moderada (tres puntos o más) puede manifestarse con nuevas placas discoides, intensificación del eritema malar, fotosensibilidad, lupus profundo, vasculitis cutánea, lesiones ampollares, úlceras nasofaríngeas, pleuritis, pericarditis, artritis, fiebre, etc. En este caso se recomienda aumentar al doble la prednisona, no mayor de 0.5 mg/kg/d, conjuntamente con citotóxicos. Para la actividad severa, dada por uno de seis signos mayores o incremento de 8 a 12 puntos o más y exacerbación o signos mayores (lesiones del sistema nervioso central, vasculitis, nefritis lúpica, miositis, desgaste, úlcera de pierna, psicosis, alteración severa de la función renal, trombocitopenia $< 60 \times 10^9$, anemia hemolítica y concentración de hemoglobina menor de 7% o disminución en más de 3%) se recomienda duplicar la dosis de prednisona de 0.5 a 1 mg/kg/d o más, hospitalización,

agregar citotóxicos o iniciar la terapia de pulsos de metilprednisolona o ciclofosfamida.

3.6. Lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades

La comorbilidad en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico se ha de entender como todas aquellas patologías que no son secundarias al LES, tales como Diabetes Mellitus (DM), Hipertensión Arterial, insuficiencia venosa, síndrome metabólico entre otros.

3.6.1. Diabetes mellitus y LES

La asociación de diabetes mellitus en pacientes con LES fue demostrada por Cortes y cols, en un estudio realizado en el año 2008, en donde se estudiaron 485 pacientes con lupus solamente nueve (1.9%) fueron diagnosticados con diabetes mellitus de los cuales tres pacientes presentan Diabetes Mellitus tipo I, dos pacientes con Diabetes Mellitus inducida por medicamentos, y cuatro con Diabetes Mellitus tipo 2. En este estudio también hacen mención de lo siguiente: "Revisando la literatura, hemos observado que pocos pacientes con LES y DM se han descrito (por lo general se centra en el riesgo cardiovascular) y, sorprendentemente, poco parece haber sido escrito sobre la asociación de LES y DM.". (88)

En otro estudio, (Zeng Y.J, et. Al.) se puede observar que 146 mujeres con lupus fueron sometidas a la prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75g de glucosa oral, obteniendo resultados de la siguiente manera; 46 de 146 pacientes presentaron intolerancia a la glucosa correspondiente a 31.5% que incluyen a 21 pacientes Diabéticas correspondientes a 14.4% y 25 pacientes con incapacidad de tolerancia a la glucosa. (89)

3.6.2. Insuficiencia venosa y LES

Se correlaciona la existencia de la existencia del anticoagulante lúpico en pacientes con lupus e insuficiencia venosa crónica, comparando la existencia de este mismo anticoagulante en pacientes no lúpicos con insuficiencia venosa crónica, encontrando que los pacientes con lupus e insuficiencia venosa la probabilidad de desarrollar úlceras en miembros inferiores era más alta con una $p < 0.001$. En este estudio, también revela que el desarrollo

de ulceraciones en miembros inferiores se llevo a cabo en tan solo cuatro años. (90)

3.6.3. Hipertensión arterial y LES

La hipercolesterolemia, hipertensión arterial, y obesidad, son tres de los factores de riesgo para presentar enfermedad cardiovascular en LES, y se ha relacionado con la presencia de coronariopatía clínica. (91) Jiménez, et. Al., identificaron que del total de pacientes diagnosticados con LES, el 44.3% se asociaba con la presencia de HTA, relacionada con daño renal; sin embargo concluyen que la hipertensión, hiperlipidemia y la obesidad pueden presentarse en los pacientes con LES, como una consecuencia del tratamiento. (92) A diferencia de los pacientes que no presentan nefropatía, es más común observar hipertensión arterial y dislipidemia en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos. (93)

3.6.4. Miastenia gravis y LES

La agrupación de diferentes enfermedades autoinmunes y la emergencia de posteriores trastornos autoinmunes en el mismo paciente, es conocido como el caleidoscopio de la autoinmunidad según Lorber M et al es una condición médica reconocida. (94) En consecuencia, se han hecho intentos para observar la concurrencia de LES y otra enfermedades autoinmunes; McDonagh JE en el 2000, concluyen que de 215 pacientes diagnosticados con lupus, el 65% debutaba con una enfermedad concomitante, dentro de las cuales solamente el 2% presentaba MG (95). En cuanto a la secuencia de eventos, MG pueden preceder o ser secundaria al diagnóstico de LES y la timectomía para tratamiento de MG puede desencadenar el desarrollo de lupus eritematoso sistémico, esto descrito en un caso de una mujer de 47 años. (96) En otro caso reportado, la paciente fue diagnosticada con una enfermedad autoinmune específica de un órgano en 1997, entre el diagnóstico de MG y la timectomía, las pruebas hepáticas, ALAT y actividades ASPAT se encontraron elevadas debido a la viremia del VHC, posteriormente la paciente presento positividad para anticuerpos ANA, los cuales son típicos de pacientes con MG y lupus; por lo que la paciente debutó con ambas patologías, tal y como lo describen Tellez –Zenteno y cols.(97). Sin embargo, hay que recordar

que el tratamiento quirúrgico puede precipitar la aparición de lupus eritematoso sistémico, vasculitis cutánea y síndrome antifosfolípidos, y se han reportado casos en los cuales los pacientes desarrollan lupus posterior a la timectomía. (98)

Tanto el lupus eritematoso sistémico como la miastenia gravis están asociadas a ciertas patologías poco comunes como la anemia aplásica de células rojas; Mizobuchi y cols., realizaron una revisión de casos de éste tipo de anemia complicada con miastenia gravis y encontraron que el mecanismo de producción más probable es una respuesta inmune mediada por células T. (98) La asociación entre lupus y anemia aplásica de células rojas es rara, Habib et al., reportaron que la mayor parte de los casos se diagnosticaron después o en el momento del diagnóstico de lupus.(99) Un estudio de cohorte a nivel nacional en Japón acerca del tratamiento con ciclosporina A en la anemia aplásica de células rojas adquirida reveló que por sí sola, la ciclosporina A es más efectiva y con menos recaídas que el tratamiento con esteroides solos, por lo tanto concluye que la coexistencia de miastenia gravis y lupus eritematoso sistémico parece prolongar el curso de la anemia aplásica de células rojas mediado por un mecanismo de células T. (100)

3.6.5. Menopausia precoz en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

La toxicidad ovárica es uno de los principales efectos adversos en mujeres premenopáusicas con LES en edad fértil, no solo por la fertilidad si no por el aumento de riesgos de osteoporosis y enfermedad cardiovascular secundaria a la menopausia precoz. El primer estudio representativo en LES fue realizado en 1993, por Boumpas, un estudio retrospectivo controlado de 39 pacientes premenopáusicas tratadas con bolos de CFM reportando una prevalencia de 51% de amenorrea prolongada, con una frecuencia aumentada en mayores de 31 años y en las que recibían 15 o más bolos. (103)

En general ha sido informada una prevalencia de falla ovárica entre el 11 y el 59% de paciente con LES; en una serie de paciente se encontró que el 16.1% de las mujeres tratadas con CFM desarrollaron amenorrea sostenida por más de 12 meses; estos porcentajes varían de acuerdo a la edad de las pacientes

estudiadas, la definición de falla ovárica (pacientes con amenorrea de cuatro meses). (104)

La amenorrea en LES se ha asociado con la terapia citotóxica, la actividad de la enfermedad, el uso de esteroides y, adicionalmente, la posibilidad de un proceso autoinmune dirigido contra el tejido ovárico se ha sugerido como una causa de estos disturbios. Se han encontrado anticuerpos contra el cuerpo lúteo en el 22% de mujeres con LES, aunque no ha podido establecerse una relación con amenorrea. La ciclofosfamida lleva a falla ovárica por muerte folicular por daño de las células de la granulosa que son de rápida división; en el hombre también tiene efecto sobre la espermatogénesis transitoria o permanente, pero el mecanismo es menos claro, se ha implicado un daño en las células germinales con actividad mitótica incrementada. (103) (104)

Las causas congénitas de fallo ovárico habitualmente producen una amenorrea primaria, pero algunas pacientes pueden reglar durante algún tiempo antes de que aparezca definitivamente la amenorrea secundaria, la inmunidad está involucrada en la falla ovárica prematura (FOP) y, por tanto, en la menopausia precoz; de hecho, los trastornos inmunológicos pueden ser la causa más importante de menopausia prematura, no obstante, se desconoce la fisiopatología, la frecuencia y la potencial reversibilidad de la ovaritis autoinmune (106). Fenichel y colaboradores, hallaron anticuerpos antiováricos en el 58,6 % de las pacientes con falla ovárica prematura; y un aumento de la IgG, de la IgM y de la IgA. Las tres subclases de inmunoglobulinas aumentaban significativamente en el FOP, comparado con mujeres jóvenes fértiles normales. No hallaron aumento de los anticuerpos antiováricos en mujeres con menopausia a edad normal, ni en las que tenían antecedente de biopsia ovárica. En cuatro pacientes, ocurrieron embarazos espontáneos durante el tratamiento con estrógenos, incluidas tres con anticuerpos antiováricos. (106)

En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), se ha descrito un síndrome inmunoendocrinológico caracterizado por aumento de la hCG en el 23.8 %, anticuerpos antiováricos en el 26.7 %, anticuerpos antiendometriales en el 40 % y elevación del marcador ovárico tumoral CA-125 en el 32.5 % de las pacientes. Estos hallazgos pueden explicar la falla ovárica, pero también en el 26 % de las pacientes premenopáusicas con LES tratadas con

ciclofosfamida puede producirse una falla ovárica. El riesgo depende de la dosis del fármaco y aumenta con la edad de la paciente. (106)

3.6.6. Trastornos tiroideos y LES

En el estudio realizado en el Hospital Materno Infantil en La Paz, Bolivia se determinó el grado de relación de pacientes con Hipotiroidismo e hiperprolactinemia en pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, encontrando una relación estadísticamente significativa entre LES e hipotiroidismo, el compromiso endocrino en los pacientes con enfermedad del tejido conectivo es significativo; ya que tanto el lupus como la AR, durante su evolución clínica pueden asociarse a endocrinopatías autoinmunes como el hipotiroidismo, muchas veces asintomático (hipotiroidismo subclínico) con una frecuencia del 15% en pacientes con AR y del 50% en pacientes con LES. (107)

La interacción inmunoneuroendocrina está firmemente establecida y tiene una sólida base molecular, ya que hormonas, neuropéptidos, neurotransmisores y citoquinas son los mensajeros de esta comunicación la cual se hace evidente en situaciones de estrés e inflamación. En los últimos 15 años se ha acumulado una gran cantidad de evidencias que apoyan la hipótesis de que la elevación de los niveles séricos de prolactina participa en la expresión clínica y en la patogénesis de los pacientes con LES y AR. Estudios recientes han confirmado los hallazgos tempranos de hiperprolactinemia asociada a actividad clínica del LES. El origen de la hiperprolactinemia en los pacientes con LES es muy diverso en ausencia de las causas conocidas de producir hiperprolactinemia como: drogas (metoclopramida, esteroides), embarazo, hipotiroidismo, insuficiencia renal avanzada, prolactinomas (105) (107). La prevalencia de alteración tiroidea (hipotiroidismo e hipertiroidismo) en adultos con enfermedades reumáticas autoinmunitarias publicada es del 8,2%. En pacientes con LES, este porcentaje puede ser más alto; así, Miller en un estudio realizado en 332 adultos diagnosticados de LES, encontraron que el 39% tenía cifras elevadas de TSH con hormonas tiroideas normales (hipotiroidismo sub clínico), y el 5%, alteración hormonal (hipotiroidismo bioquímico). Según otro estudio, la alteración hormonal y la presencia de anticuerpos antitiroideos es mayor si el LES está activo. (107)

4. METODOLOGÍA

4.1 Tipo de estudio

Estudio descriptivo transversal.

4.2 Unidad primaria de muestreo

Pacientes adultos que asistieron a la Consulta Externa de Reumatología de los hospitales Roosevelt, San Juan de Dios, Policlínica IGSS zona 1, Barranquilla, Autonomía e IGSS zona 5.

4.3 Unidad de análisis

Datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos registrados en el instrumento diseñado para el efecto.

4.4 Unidad de información

Pacientes adultos que asistieron a la consulta externa de Reumatología y sus registros clínicos, de los hospitales Roosevelt, San Juan de Dios, Policlínica IGSS zona 1, Barranquilla, Autonomía e IGSS zona 5.

4.5 Población y muestra

4.5.1 Población

Pacientes adultos que asistieron a la consulta externa de Reumatología, de los hospitales Roosevelt, General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) (Policlínica zona 1, Barranquilla, Autonomía zona 5) durante los meses de abril a junio del 2011.

4.5.2 Muestra

No probabilística de conveniencia, intencionada; ya que se tomaron a todos los pacientes que asistieron a la consulta externa de dichos centros asistenciales durante los meses de mayo a julio del año 2011, y que cumplieran los criterios de inclusión descritos a continuación.

4.6 Sujetos de estudio

4.6.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de la clínica de consulta externa de Reumatología de los Hospitales Roosevelt, General San Juan de Dios, Policlínica IGSS zona 1, Camp2 Barranquilla, Autonomía y Periférica zona 5.

Personas mayores de 13 años, de ambos sexos que aceptaron participar voluntariamente.

4.6.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con deterioro cognitivo significativo que les impida proveer información.
- Ausencia de registros clínicos

4.7 Definición y operacionalización de variables

4.7.1 Variables

- Edad: Edad del paciente al momento de aplicar el instrumento de evaluación.
- Sexo: Diferencia física constitutiva entre hombre y mujer.
- Escolaridad: Grado académico que posee un individuo en un momento determinado.
- Procedencia: Lugar donde alguien ha nacido o tuvo principio su familia o de donde proviene.
- Etnia: Población humana en el cual los miembros se identifican entre ellos en base a una genealogía y ascendencia común.
- Antecedente Familiar: Resumen global de la salud general de la persona que incluye enfermedades padecidas por familiares.

- Manifestaciones Clínicas: Marco significativo, definido por la relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad.
- Medicamento: Sustancia que modifica el metabolismo con el fin de tratar una enfermedad.
- Comorbilidad: Enfermedad o trastorno presente además de la enfermedad primaria y no necesariamente relacionadas.

4.7.2. Clasificación y Escalas de medición

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Instrumento
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cantidad de años de vida que tiene cada paciente	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos.
Sexo	Se refiere a la división del género humano en dos grupos: mujer o hombre	Género masculino o femenino	Cualitativo	Nominal	Boleta de recolección de datos.
Procedencia	Es el origen o el principio de donde nace o deriva.	Departamento de origen del paciente.	Cualitativo	Nominal	Boleta de recolección de datos.
Escolaridad	Grado académico que posee un individuo en un momento determinado.	Grado académico concluido que tenga el paciente al momento de la encuesta: Primaria, Básicos, Diversificado, Universitario.	Cualitativa	Ordinal	Boleta de recolección de datos.
Medicamento	Sustancia que modifica el metabolismo con el fin de tratar una enfermedad	Sustancia utilizada con fines curativos o preventivos de una enfermedad	Cualitativo	Nominal	Boleta de Recolección de Datos

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Instrumento
Etnia	Población humana en el cual los miembros se identifican entre ellos en base a una genealogía y ascendencia común	Comunidad humana a la que pertenece una persona que se caracteriza por la lengua materna, lugar de origen y el idioma que la caracteriza: Indígena y no indígena Se realizarán las siguientes preguntas: 1. ¿Donde nació? 2. ¿Qué idioma habla? 3. ¿Qué idioma hablan sus padres?	Cualitativo	Nominal	Boleta de recolección de datos
Antecedente Familiar de LES.	Registro de patologías presentadas por los diferentes miembros de la familia por grado de consanguinidad.	Registros de familiares quienes presenten lupus eritematoso sistémico.	Cualitativo	Nominal	Boleta de recolección de datos.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Instrumento
Comorbilidad	Coexistencia en el mismo individuo de un trastorno o enfermedad junto con otro padecimiento primario no necesariamente relacionado	Enfermedad asociada a una patología primaria sin que sea causa de ésta, presentada por el mismo paciente: hipertensión arterial, tromboembolia pulmonar, diabetes mellitus, coagulopatías.	Cualitativo	Nominal	Boleta de Recolección de Datos. Expediente clínico
Manifestaciones Clínicas y de laboratorio.	Características propias de cada patología, en relación con la evidencia morfofisiológica, y resultados de pruebas de laboratorio.	Signos y síntomas presentados con el paciente asociados directamente con la patología de base. Anticuerpos positivos al inicio o seguimiento, presencia de hipocomplementemia, proteína C reactiva positiva.	Cualitativo	Nominal	Boleta de recolección de datos. Expediente clínico
Pruebas de laboratorio	Exploración complementaria solicitada por un médico para confirmar o descartar un diagnóstico	Positivos y Negativos según el valor y rango utilizado en cada institución. No se realizó cuando no hay reactivo o no existe registro de la prueba.	Cualitativo	Nominal	Boleta de recolección de datos. Expediente clínico

4.8 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

4.8.1. Técnica

- Se realizó el protocolo que fue entregado y aprobado por cada director de las consultas externas correspondientes a cada institución.
- Se utilizó la encuesta para pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico que asistieron a la consulta externa del Hospital San Juan de Dios, Hospital Roosevelt, Policlínica, Periférica de Zona 5, Camp2 Barranquilla y Autonomía.
- Se revisaron los expedientes de los pacientes que dieron su consentimiento previa autorización del médico tratante.
- Se elaboró una hoja de EXCEL para tabulación y análisis de los datos.
- Se utilizaron fórmulas para la aplicación de medidas de tendencia central (media, mediana y desviación estándar).

4.8.2. Procedimientos.

- Se entregó el protocolo aprobado a las autoridades correspondientes de cada institución incluida en el estudio.
- Se solicitó la autorización a las autoridades encargadas de la consulta externa de cada institución para la realización del trabajo de campo.
- Se revisaron los expedientes de los pacientes que dieron su consentimiento previa autorización del médico tratante.
- Se tabularon los datos que se obtuvieron, en una hoja de EXCEL.
- Se presentó el informe final a cada institución previa validación del asesor y revisor y aceptación de la Unidad de trabajos de tesis.

4.8.3. Instrumento

- Utilización de encuesta denominada “Caracterización epidemiológica, clínica y terapéutica de pacientes con Lupus eritematoso sistémico” la cual está dividida en tres partes: la primera recolecta los datos generales para la caracterización epidemiológica de la enfermedad; la segunda parte evalúa manifestaciones clínicas y otras enfermedades relacionadas a lupus, correspondiente a la caracterización clínica; y por último la tercera parte que indaga sobre el tratamiento farmacológico utilizado.

4.9 Procesamiento y análisis de datos

4.9.1 Procesamiento de datos

Los datos obtenidos a través del instrumento de recolección, de cada institución, fueron tabulados en el programa Excel, se realizaron distintas tablas de acuerdo a los objetivos planteados, para poder presentar y hacer un análisis adecuado de la información.

4.9.2 Análisis de datos

Utilizando los datos obtenidos por medio del instrumento, las variables edad, sexo, escolaridad y lugar de procedencia fueron analizadas en base a medidas de tendencia central media, mediana y desviación estándar. Se analizaron los datos recolectados por medio de una hoja de Excel. La epidemiología empleó promedios y desviación estándar, para las variables edad y sexo, la variable cualitativa manifestaciones clínicas y medicamentos fueron analizadas en base a frecuencias, comparando en un cuadro general y otro de inicio y seguimiento las manifestaciones clínicas más frecuentes. Se utilizó análisis global e individual de la información proyectada de manera que sea sencilla, útil y fácil de repetir por otros investigadores.

4.9.3 Lista de Cuadros a presentarse

1. Cuadro de epidemiología general.
2. Cuadro de manifestaciones clínicas más frecuentes, incluyendo comorbilidades.
3. Cuadro de manifestaciones clínicas al inicio y seguimiento de la enfermedad.
4. Cuadro de laboratorios positivos al inicio y seguimiento.
5. Cuadro de grupos farmacológicos utilizados.
6. Se presentó en anexos un cuadro de epidemiología referente a cada institución.

4.10 Alcances

Con esta investigación será posible determinar cómo se encuentra a la población con lupus eritematoso sistémico en Guatemala. Se determinaron los datos referentes a epidemiología, características clínicas y la terapéutica más utilizada.

4.11 Límites

- Expedientes médicos incompletos.
- Existencia de varios métodos de laboratorio en los centros hospitalarios para el diagnóstico de LES.
- Diferentes valores de referencia de las pruebas serológicas utilizados en los distintos laboratorios donde se realizan las pruebas diagnósticas de LES.

5. RESULTADOS

El presente estudio fue sobre caracterización clínica, epidemiológica y terapéutica de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Se estudiaron 282 pacientes, la muestra fue obtenida de las consultas externas de reumatología de los hospitales General San Juan de Dios (150), Roosevelt (37) y de las Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) Periférica zona 5 (35), Policlínica zona 1 (19), Autonomía (17), Barranquilla (24).

La población estuvo constituida por 265 (93.97%) pacientes del sexo femenino dando una relación 15:1 respecto al sexo opuesto. Se determinó que la edad promedio en el sexo femenino es de 40.12 ± 15.69 años, y en el masculino de 35.47 ± 15.01 años. Como era de esperarse, en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) se identificó un promedio de edad mayor que los hospitales nacionales, ya que la población consultante pertenece a la clase trabajadora. No obstante, en el Hospital General San Juan de Dios se presentan pacientes a partir de los 13 años. (Anexos Tabla 1).

La etnia más frecuente fue ladina con un total de 232 (82.26%) pacientes, seguida por Maya con 49 (17.37%). (Tabla 1).

El lugar de procedencia más frecuente fue el departamento de Guatemala con 172 (60.99%) pacientes, Escuintla 32 (11.35%), El Progreso 13 (4.61%) y Santa Rosa 11 (3.90%). (Tabla 1).

Se presentó un nivel de escolaridad deficiente, que no supera la educación primaria con 189 (67.02%) pacientes. (Anexos Tabla 1). Sin embargo se identificó un alto porcentaje de pacientes que presentan algún nivel de escolaridad en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social con 78 (90.69%) pacientes, ya que la atención brindada en esa institución va dirigida a la población trabajadora.

Tabla 1
Características epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso
sistémico que asistieron a las consultas externas de los hospitales san Juan de Dios,
Roosevelt e IGSS, durante mayo – junio 2011.
Guatemala, julio 2011

CARACTERÍSTICAS	SEXO				TOTAL
	Femenino	%	Masculino	%	
	265	93.97	17	6.02	282
Edad promedio (años)	40.12 ±15.69		35.47 ±15.01		39.83± 15.6
Relación Mujer: Hombre	15:1				
Escolaridad					
Ninguna	120	43.55	3	1.06	123
Primaria	62	21.98	4	1.41	66
Secundaria	34	12.05	3	1.06	37
Diversificado	40	14.18	6	1.06	46
Licenciatura	9	3.19	1	1.06	10
Etnia					
Ladina	214	75.88	17	6.02	231
Maya	50	17.73	0	0	50
Xinca	0	0	0	0	0
Garífuna	1	0.35	0	0	1
Procedencia					
Guatemala	161	57.09	12	4.25	173
Escuintla	31	10.99	1	0.35	32
El Progreso	12	4.25	1	0.35	13
Santa Rosa	10	3.54	0	0	10
Jalapa	8	2.83	0	0	8
Jutiapa	8	2.83	0	0	8
Sololá	4	1.41	1	0.35	5
Baja Verapaz	7	2.48	0	0	7
Otros	24	8.51	2	0.7	26
Antecedente familiar de LES					
Si	10	3.54	0	0	10

Fuente: Boleta de recolección de datos

IGSS: Policlínica, Autonomía, CAMIP 2 Barranquilla, Periférica z. 5

HGSJDD: Hospital General San Juan de Dios.

Tabla 2

Características clínicas de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que asistieron a las consultas externas de los hospitales San Juan de Dios, Roosevelt e IGSS durante mayo - junio 2011.
Guatemala, julio 2011.

Características clínicas	Total	%
Artralgia	196	69.5
Eritema malar	191	67.73
Fatiga	181	64.18
Anemia	155	54.96
Fiebre	133	47.16
Fotosensibilidad	121	42.91
Pérdida de peso	114	40.42
Debilidad muscular	104	36.88
Nefritis	99	35.11
Proteinuria		
>3.5gr/24hr	94	33.3
Falta de concentración	88	31.21
Artritis	80	28.36
Alteración de la memoria	77	27.3
Vasculitis	77	27.3
Alopecia	75	26.6
Comorbilidad	Total	%
Hipertensión Arterial	114	40.42
Insuficiencia Venosa	42	14.89
Hipotiroidismo	27	9.57
Diabetes Mellitus	22	7.8
Menopausia Precoz	6	2.12
Hipertiroidismo	4	1.42
Miastenia Gravis	1	0.35

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

IGSS: IGSS Autonomía, IGSS Policlínica, IGSS CAMPI2 Barranquilla, IGSS Periférica z.5

Tabla 3

Características clínicas al inicio y al seguimiento de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que asistieron a las consultas externas de los hospitales San Juan de Dios, Roosevelt e IGSS, durante mayo - junio 2011.
Guatemala, julio 2011.

Características clínicas	Inicio		Seguimiento	
	Total	%	Total	%
Eritema Malar	191	67.73	46	16.31
Fatiga	179	63.48	119	42.19
Anemia	150	53.19	60	21.27
Artralgia	139	49.29	118	41.84
Fiebre	131	46.45	25	8.86
Pérdida de peso	113	40.07	34	12.06
Fotosensibilidad	105	37.23	98	34.75
Nefritis	83	29.43	50	17.73
Debilidad muscular	76	26.95	36	12.77
Alopecia	75	26.6	47	16.67
Proteinuria >3.5gr/24hr	74	26.24	57	20.21
Falta de concentración	63	22.34	25	8.86
Vasculitis	56	19.86	23	8.15
Oculares				
Conjuntivitis	33	11.7	18	6.38
Cambios retinales	12	4.25	18	6.38
Uveítis	8	2.84	7	2.48
Cardiovasculares				
Disfunción valvular	19	6.73	20	7.09
Cardiomiopatía	16	5.67	17	6.02
Pericarditis	13	4.61	3	1.06
Trombosis venosa profunda	12	4.25	8	2.84
Pulmonares				
Pleuritis	10	3.55	7	2.48
Derrame pleural	10	3.54	5	1.77
Neumonitis	8	2.83	7	2.48
Gastrointestinales				
Esplenomegalia	9	3.19	5	1.77
Pancreatitis	8	2.83	2	0.71
Ascitis	6	2.12	1	0.35
Hematológicas				
Leucopenia	20	7.09	19	6.73
Trombocitopenia	28	9.92	9	3.19
Renales				
Proteinuria >3.5gr/24hr	74	26.24	57	20.21
Tasa filtración glomerular <50%	23	8.15	21	7.44
Enfermedad renal terminal	16	5.67	16	5.67

Fuente: Boleta de recolección de datos

IGSS: Autonomía, CAMIP2 Barranquilla, Periférica zona 5, Policlínica zona 1.

HGSJDD: Hospital General San Juan de Dios.

Entre las manifestaciones clínicas generales más frecuentes se halló la fatiga en 179 (63.48%) pacientes, seguido por fiebre 133 (47.16%) y pérdida de peso 114 (40.42%) pacientes. En 74 (26.24%) pacientes se presentaron manifestaciones oculares, siendo las más frecuentes la conjuntivitis 41 (14.54%) al inicio y cambios retíales en 22 (7.80%) pacientes durante su seguimiento. (Anexo 3)

Las manifestaciones del sistema nervioso central más frecuentes son las disfunciones cognoscitivas, ya que se determinó que 146 (51.77%) pacientes presentaron alguna manifestación neurológica; de ellas falta de concentración en 75 (26.60%); la alteración de la memoria en 62 (21.99%), 41 (14.54%) pacientes presentaron dificultad para calcular, un 3.90% que corresponde a 11 pacientes presentó una manifestación grave tipo vasculitis del SNC.

La afección renal se presentó en un total de 140 (49.65%) pacientes; de los cuales 99 (35.10%) presentaron nefritis, hubo 94 (33.33%) casos con proteinuria >3.5gr/24hrs; 34 (12.06%) pacientes con tasa de filtración glomerular <50%, de ellos 22 (7.80%) pacientes con enfermedad renal terminal.

De las manifestaciones cardiopulmonares se pudo observar que treinta y siete (13.12%) pacientes presentaron alguna manifestación pulmonar; en orden de frecuencia se identificó que el derrame pleural se presentó en 15 (5.31%) pacientes, la pleuritis en 15 (5.31%), neumonitis intersticial 15 (5.31%) pacientes, y la tromboembolia pulmonar en 7 (2.48%) pacientes. Las manifestaciones cardíacas aparecen en 58 (20%) pacientes del total de pacientes con LES; siendo las más frecuentes disfunción valvular en 17 (6%) pacientes, la cardiomiopatía estuvo presente en 15 (5.31%), pericarditis en 13 (4.61%), trombosis venosa en 12 (4.25%), hubo además 10 (3.54%) con endocarditis de Libman Sacks.

Las manifestaciones musculo esqueléticas son las manifestaciones clínicas más comunes de pacientes con LES, conformando un total de 200 (70.92%) pacientes; de éstos la artralgia fue la más frecuente con un total de 196 (69.5%) casos, 104 (36.88%) pacientes presentaron atrofia muscular y 80 (28.36%) pacientes artritis.

Se determinó que 185 (65.60%) pacientes presentaron alguna afección dermatológica, de las cuales la manifestación más común fue fotosensibilidad en 126 (44.63%) pacientes; seguida por eritema malar 113 (40.10%) pacientes, luego en menor proporción se observó alopecia cicatrizal en 93 (32.98%) casos y 62 (22%) casos con vasculitis.

Del total de pacientes 195 (69.14%) presentaron manifestaciones hematológicas; se identificaron 155 (54.96%) pacientes con anemia; 51 (18.08%) presentaron leucopenia; y trombocitopenia se presentó en 31 (11%) casos. (Tabla 2 y 3).

Tabla 4

Laboratorios positivos en los pacientes con lupus eritematoso sistémico que asistieron a las consultas externas de los hospitales
San Juan de Dios, Roosevelt e IGSS durante mayo- junio 2011.
Guatemala, julio 2011

LABORATORIOS	INICIO						SEGUIMIENTO					
	Positivo	%	Negativo	%	No se realizó	%	Positivo	%	Negativo	%	No se realizó	%
Anti DNA	220	78.01	56	19.86	6	2.13	140	49.65	126	44.68	16	5.67
Anti Nucleares	185	65.6	70	24.82	27	9.57	119	42.2	92	32.62	71	25.18
Hipocomplementemia	150	53.19	119	42.2	13	4.61	64	22.7	200	70.92	18	6.38
PCR	116	41.13	68	24.11	98	34.75	28	9.93	116	41.13	138	48.94
Factor Reumatoideo	66	23.4	80	28.37	136	48.23	22	7.8	75	26.6	186	65.96
Anti Ro	54	19.15	62	21.99	166	58.87	44	15.6	65	23.05	173	61.35
Anti Smith	53	18.79	48	17.02	181	64.18	30	10.64	43	15.25	209	74.11
Anti Cardiolipina	43	15.25	57	20.21	182	64.54	18	6.38	59	20.92	205	72.7
Anticoagulante Lúpico	11	3.9	14	4.96	257	91.13	2	0.71	9	3.19	271	96.1
P – ANCA	10	3.55	12	4.26	260	92.2	5	1.77	8	2.84	269	95.39
C – ANCA	7	2.48	13	4.61	262	92.91	1	0.35	9	3.19	272	96.45

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

IGSS: IGSS Autonomía, IGSS Policlínica, IGSS CAMPI2 Barranquilla, IGSS Periférica z.5

Tabla 5

Características terapéuticas de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que asistieron a las consultas externas de los hospitales San Juan de Dios, Roosevelt e IGSS, durante mayo - junio 2011.
Guatemala, julio 2011.

Grupo Farmacológico	Medicamento	Total	%
ESTEROIDES	Metilprednisolona y/o Prednisona	282	100
ANTIMALÁRICOS	Cloroquina	16	5.67
	Hidrocloroquina	166	58.87
	Primaquina	3	1.06
	Total	185	65.6
INMUNOSUPRESORES	Azatioprina	89	31.56
	Ciclofosfamida Oral	10	3.55
	Ciclofosfamida Pulsos	13	4.61
	Monofenil Micofelonato	14	4.96
	Rituximab	0	0
	Ciclosporina	0	0
	Metotrexate Oral	60	21.28
	Metotrexate IV	3	1.06
	Total	189	67.02
AINES	Diclofenaco	26	9.22
	Ketorolaco	3	1.06
	Ibuprofeno	20	7.09
	Naproxeno	9	3.19
	Otro	133	47.16
	Total	191	67.73

Fuente: Boleta de recolección de datos

IGSS: IGSS Autonomía, IGSS Policlínica, IGSS CAMPI2 Barranquilla, IGSS Periférica z.5

6. DISCUSIÓN

El presente estudio sobre caracterización clínica, epidemiológica y terapéutica de pacientes con lupus eritematoso se realizó con 282 pacientes del área urbana, la muestra fue obtenida de las consultas externas de reumatología de los hospitales General San Juan de Dios (150), Roosevelt (37), Periférica zona 5 (35), Policlínica zona 1 (19), Autonomía (17), Barranquilla (24) del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

De los 282 pacientes, 265 (93.97%) fueron femeninos, con una relación mujer a hombre de 15:1, que contrasta con lo reportado por González Najaro en Colombia en el año 2008, en donde evidenció una relación mujer a hombre de 18:1. Sin embargo en Guatemala existen estudios que apoyan esta relación, como el realizado por el Dr. Samayoa y colaboradores en el Hospital General San Juan de Dios en 1993.

El promedio de edad femenino fue de 40.12 ± 15.69 años y 35.47 ± 15.01 años en pacientes masculinos. Como era de esperarse, en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social se identificó un promedio de edad mayor que los hospitales nacionales, ya que la población consultante pertenece a la clase trabajadora y pensionada, no obstante, en el Hospital General San Juan de Dios se presentan pacientes a partir de los 13 años. González y Ramírez reportó en Colombia en el año 2007, un rango de edad de 15 a 40 años, correspondiente a la población en edad reproductiva.

Se presentó un nivel de escolaridad deficiente, que no supera la educación primaria con 189 (67.02%) pacientes. Rúa Figueroa en el 2008 en España, demostró que los pacientes con menor escolaridad presentaron peor pronóstico, debido al mal apego al tratamiento y falta de acceso a servicios de salud.

La etnia más frecuente fue ladina con 232 (82.27%) pacientes, seguida por Maya con 49 pacientes, entre ambas el porcentaje corresponde a un 99.65%. Concordante a lo reportado por el Dr. Samayoa y colaboradores en la ciudad de Guatemala.

Se determinó que los departamentos de procedencia más frecuentes fueron, Guatemala con 172 pacientes (60.99%), Escuintla 32 (11.35%), El Progreso 13 (4.61%) y Santa Rosa 11 (3.90%), distribución que concuerda con la casuística general que presentó el Dr. Samayoa y colaboradores en 1993.

En 10 (3.55%) pacientes se presentó antecedente familiar de primer grado de lupus, similar a lo publicado por Jiménez y colaboradores en Barcelona, en el 2003, con 5%, lo cual se correlaciona con el origen multigénico de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas generales más frecuentes fueron fatiga con 179 pacientes (63.48%), fiebre 133 (47.16%), pérdida de peso 114 (40.42%). Datos comparables con otras series como lo reportado por Duró Pujol en 2010 en España, el cual determinó una prevalencia de manifestaciones generales entre el 50 y el 100% de pacientes.

La sintomatología ocular fue una manifestación presente en 74 (26.24%) pacientes, la conjuntivitis fue la más frecuente con 41 (14.54%), seguido de cambios retinales 22 (7.8%), Yebra y Tutor, en una revisión en España en el 2004, determinaron menor número de pacientes con afectación ocular en 5 a 10%, la mayoría de pacientes con tratamiento antimalárico. Según como lo expone Lugo y colaboradores, estos cambios pueden ser secundarios a medicamentos principalmente hidrocloroquina.

Las manifestaciones del sistema nervioso central, constituyen una de las principales causas de morbilidad en pacientes con LES, las más frecuentes son las disfunciones cognitivas, en particular alteraciones de la memoria y el razonamiento. Se determinó que 146 pacientes (51.77%) presentaron alguna manifestación neurológica, siendo la más frecuente la falta de concentración con 75 pacientes (26.60%), seguido de alteración de la memoria 62 (21.99%), dificultad para calcular 41 (14.54%), vasculitis del SNC 11 (3.90%); en contraste a lo informado por el Dr. Samayoa en Guatemala en 1993, el cual reportó como más frecuente la psicosis, seguido de convulsiones, corea, neuritis periférica.

Cuando se hizo el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico 28 (9.93%) pacientes presentaron convulsiones. Las convulsiones son parte de las alteraciones neurológicas mayores, estratificadas por How y colaboradores (2005); el cual encontró un 10% de pacientes con esta afección, dato que se correlaciona con el hallazgo obtenido en el presente estudio.

La afección renal constituye una de las principales causas de morbilidad que puede desencadenar en enfermedad terminal, 140 pacientes tuvieron afección renal (49.65%);

99 prestaron nefritis, 94 proteinuria >3.5gr/24hrs, 34 tasa de filtración glomerular <50%, y 22 enfermedad renal terminal. Es importante recalcar que hubo una mejoría clínica ya que los pacientes que presentaron algún grado de nefritis al inicio 83 (29.43%) se redujo al seguimiento a 50 (17.74). La prevalencia reportada en la literatura es del 50% de pacientes según Gutiérrez y colaboradores. en España (2006).

Se determinó 37 pacientes (13.12%) presentaron alguna manifestación pulmonar. En orden de frecuencia se identificó la presencia derrame pleural en 15 pacientes (5.31%), pleuritis 15 (5.31%), neumonitis intersticial 15 (5.31%), tromboembolia pulmonar 7 (2.48%). Datos similares a lo informado en la literatura por S. Kakati y colaboradores en el 2007 en donde el 50-83% de pacientes con manifestaciones pulmonares presentaban pleuritis y derrames pleurales como las más frecuentes. Por otro lado Ramos Casals, en Barcelona en un estudio realizado en el 2005 reportó una prevalencia de manifestaciones pulmonares del 20%. En Guatemala informes del Dr. Samayoa y colaboradores en 1993, indican que la pleuritis es la manifestación pulmonar más frecuente en un 30 %.

El incremento en la expectativa de vida en pacientes con lupus eritematoso sistémico ha sido afectado debido a los riesgos cardiovasculares. Las manifestaciones cardíacas aparecieron en 58 (20%) pacientes, sin embargo las lesiones más frecuentes fueron, disfunción valvular 17 (6%) pacientes, cardiomiopatía 15 (5.31%), pericarditis 13 (4.61%), trombosis venosa 12 (4.25%), endocarditis 10 (3.54%). Diversas revisiones reportan la afección cardiovasculares en un 40%, constituyendo una de las principales causas de muerte, con una mortalidad de 40% de la población general de pacientes con LES, según lo reportado por Duro Pujols, en Barcelona en el 2010, lo cual se explica por el acúmulo de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular en la población general.

La sintomatología articular fue la manifestación clínica más frecuente con 200 (70.92%) pacientes. Siendo de ellas la más frecuente la artralgia con 196 (69.5%) pacientes, seguida de, atrofia muscular 104 (36.88%), artritis 80 (28.36%). Múltiples estudios concuerdan con la mayor afección articular tanto al inicio como al seguimiento de la enfermedad, tal es el caso de los reportes de Gutiérrez y Díaz (España 2006), González y Ramírez (Colombia 2008), siendo la artralgia la manifestación más frecuente.

Las manifestaciones dermatológicas son una de las causas más comunes de consulta en pacientes con lupus eritematoso sistémico y son de mucha importancia para el diagnóstico, conformando 4 de los 11 criterios del Colegio Americano de Reumatología. Un total de 185 (65.60%) pacientes presentaron alguna afección dermatológica. La manifestación más común fue fotosensibilidad con 126 (44.63%) pacientes, seguida por eritema malar 113 (40.10%), alopecia cicatrizal 93 (32.98%) y vasculitis 62 (22%). En una serie de 77 pacientes estudiados por Alvarello A. y cols. en Argentina (2003), se determinó la alopecia en 59%, fotosensibilidad en 53% y eritema malar en 61%, no obstante en Guatemala, registros del estudio del Dr. Samayoa reportó hallazgos similares al presente estudio, siendo las manifestaciones más frecuentes el eritema malar y la fotosensibilidad.

En el presente estudio se reportaron 195 pacientes con manifestaciones hematológicas (69.14%), se identificaron 155 pacientes con anemia (54.96%), 51 presentaron leucopenia (18.08%) y trombocitopenia en 31 casos (11%). García Tello y colaboradores mostraron en un estudio en 2002 la presencia de anemia en 50-80% de los pacientes con lupus y que ésta se relacionaba directamente con la actividad de lupus eritematoso sistémico, además reportaron asociación entre lupus y la presencia de leucopenia $<4000/\text{mm}^3$, linfopenia $<1500/\text{mm}^3$ y trombocitopenia $<100,000/\text{mm}^3$ en ausencia de fármacos que la produzcan. Nossent J.C. y cols. en el año 1991 reportaron un estudio donde la leucopenia se encontró en un 15-20% de 126 pacientes, cifra similar a lo encontrado en el presente estudio.

La frecuencia de resultados positivos para el anticuerpo Anti-DNA fue de 220 pacientes (78.01%), mientras que en 56 casos (19.86%) el resultado fue negativo al inicio, en el seguimiento se encontraron 150 pacientes con resultado positivo, sólo a 6 pacientes (2.13%) en el inicio y 16 (5.67%) en el seguimiento no se les realizó medición de Anti-DNA, por lo que representa la principal herramienta de laboratorio para apoyar el diagnóstico y definir el grado de actividad de la enfermedad en los hospitales incluidos en el estudio.

Estudios anteriores como el de Porcel J.M. en Argentina, 2006 demostraron hasta un 97% de positividad de Anti-DNA en lupus eritematoso sistémico. Mills J.A. en Cuba (1995), reportó que los anticuerpos Anti-nucleares se encuentran positivos en gran número de enfermedades autoinmunes siendo sensibles para lupus eritematoso sistémico en un

80%. En el presente estudio se encontró positivo en 185 pacientes (65.60%) al inicio y 119 (42.20%) en el seguimiento de la enfermedad.

Stringa O. y colaboradores en Argentina (2006) reportaron una asociación de 10-60% entre Anti-Ro y lupus eritematoso sistémico y suele estar asociado a manifestaciones cutáneas como vasculitis y fotosensibilidad. Además indican que Anti-Smith son pruebas serológicas de baja sensibilidad pero alta especificidad (85-90%). En el estudio se encontró Anti-Ro positivo en 54 pacientes (19.15%) al inicio y 44 casos (15.60%) en el seguimiento, mientras que en la mayoría de los casos no hubo medición de este anticuerpo (58-62%). En cuanto a los anticuerpos Anti-Smith fueron positivos en solamente 53 casos al inicio, (18.79%), pero no se realizó en 181 pacientes (64.18%), debido principalmente a falta de reactivos en los hospitales a pesar de ser altamente específico.

Anticuerpos P-ANCA y C-ANCA, son anticuerpos específicos pero se presentan en LES, en especial cuando hay presencia de vasculitis secundaria según el estudio previamente mencionado. En la población estudiada, solamente se realizó en 22 pacientes al inicio para el P-ANCA, (3.55% positivos) y 20 pacientes al inicio con C-ANCA (2.48% positivos), no hubo seguimiento de éste marcador en 269 pacientes (95.39%) para el P-ANCA y en 272 (96.45%) para C-ANCA.

Anticuerpos Anti-cardiolipina son positivos en alrededor de 40% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y son más específicos para otras enfermedades asociadas a lupus como síndrome de antifosfolípidos, según lo describieron Vallejo y colaboradores en Colombia (2006). En los hospitales en estudio se encontró en 100 pacientes al inicio siendo 43 de éstos positivos (15.25%), en el seguimiento se obtuvo en 77 pacientes, siendo solamente (6.38%) positivos.

Factor Reumatoideo es descrito como un marcador sensible pero inespecífico para lupus eritematoso sistémico y se presentó en 12.3% de los casos en el estudio realizado por Galarza y colaboradores en 2005 en Buenos Aires. En la población en estudio se realizó en 146 pacientes al inicio de los cuales, 66 resultaron positivos (23.40%) y en el seguimiento se hizo en 97 pacientes de los cuales 22 fueron positivos (7.80%). La proteína C reactiva según el estudio previamente mencionado se presenta en alrededor de 36% de los pacientes con LES debido principalmente a la reacción autoinmune del

organismo, en la población se obtuvo en 184 pacientes al inicio (65.24%) de los cuales 116 (41.13%) fueron positivos, en el seguimiento y como parte del control de actividad lúpica e inflamación tisular, se documentó en 144 pacientes (51.06%), siendo positivo solamente en 28 pacientes (9.93%). El anticoagulante lúpico según un estudio realizado en 2005 por Díaz y colaboradores en Cuba se presentó en un 14.2% de pacientes con lupus eritematoso sistémico, en el presente estudio se identificó solamente 11 pacientes con anticoagulante lúpico positivo al inicio (3.90%) y 2 en el seguimiento (0.71%), no se realizó debido a la falta de disponibilidad de reactivos en los hospitales en la gran mayoría de casos, 257 al inicio (91.13%) y 271 en el seguimiento (96.10%).

El Complemento es uno de los componentes fundamentales de la respuesta inmunitaria, lo que lo hace muy importante para el diagnóstico y seguimiento del paciente con lupus eritematoso sistémico, en estudios como el realizado en 2006 por Porcel J.M. en Argentina se describió una asociación de hasta 80% de hipocomplementemia y lupus eritematoso sistémico, así mismo en un estudio realizado por Sorensen R. en 1973 en Chile, se describe la normalización de los valores de complemento con éxito terapéutico con esteroides. En el estudio se presentaron al inicio 150 pacientes con complemento disminuido (53.19%), 119 complemento normal (42.20%), mientras que en el seguimiento solamente 64 tuvo valor bajo (22.70%) y 200 pacientes (70.92%) con valor normal, lo que demuestra la restauración de los valores normales con el tratamiento.

Un estudio publicado por Sierra (España 2005), reportó una prevalencia de 44.3% de hipertensión arterial, dato que concuerda con el encontrado en el presente estudio en el que se identificó a 114 pacientes (40.2%) con hipertensión arterial. En pacientes con lupus la aterogénesis acelerada sustenta este dato.

La presencia de diabetes mellitus en pacientes fue de 22 pacientes (7.8%), en comparación a un estudio realizado por Cortes en el año 2008, en donde se encontraron solamente nueve (1.9%). Pocos pacientes con LES y diabetes mellitus se han descrito (por lo general se centra en el riesgo cardiovascular) y, sorprendentemente, poco parece haber sido escrito sobre la asociación de LES y Diabetes Mellitus, según Cortés en 2008

La prevalencia de alteración tiroidea (hipotiroidismo e hipertiroidismo) en adultos con enfermedades reumáticas auto inmunitarias publicada por McDonagh en el 2000, es del 8,2%, se determinó que 27 pacientes (9.57%) presentaron hipotiroidismo, 4 pacientes

(1.41%) hipertiroidismo, similar al estudio previo. Un total de 42 pacientes presentaron trombosis venosa profunda, 1 solo caso (0.35%) presentó como comorbilidad asociada, miastenia gravis, y 6 pacientes (2.12%) presentaron menopausia precoz.

Dentro de la terapéutica los esteroides son los medicamentos más prescritos con un total de 282 pacientes (100%), Cervera y Jiménez en Barcelona en el 2008, observaron que los esteroides aumentaban la sobrevida de los pacientes de alto riesgo por lo que eran ampliamente prescritos en casi el 80%, lo cual se correlaciona con el presente estudio.

Los antimaláricos de primera elección en tratamiento de LES son la hidrocloroquina y cloroquina, según Eisenber R. en 2003, lo que concuerda con lo reportado en este estudio con un total de 185 pacientes (65.6%) utilizó algún tipo de antimalárico, siendo el más frecuente la hidrocloroquina con 166 pacientes (58.87%).

De los agentes inmunosupresores los más ampliamente utilizados en la terapia de LES se mencionan azatioprina, ciclofosfamida, monofenil (mofetil) micofenolato, por su gran capacidad inmunomoduladora, según Eisenver en el 2003, esto concuerda con los medicamentos utilizados como terapia citotóxica en los pacientes incluidos en este estudio, con un total de 189 pacientes (67.02%) de los cuales 89 (31.56%) utilizaron azatioprina, 60 (21.28%) metotrexate oral, 13 (4.61) ciclofosfamida en pulsos y 14 (4.96%) monofenil micofenolato, similar a lo reportado por Grootschoilen y colaboradores en el 2006, quien reporta la azatioprina como el medicamento más utilizado.

Respecto al uso de antiinflamatorios no esteroideos, se utilizan de manera frecuente como tratamiento sintomático de pacientes con LES, el total de los incluidos en este estudio a 191 (67,73%) se le prescribió algún tipo de AINE, siendo el más frecuente otro tipo de AINES no incluidos en el instrumento de evaluación con 133 pacientes (47.16%) seguido de diclofenaco con 26 (9.22%), ibuprofeno 20 (7.39%).

7. CONCLUSIONES

- 7.1 Las edades más frecuentes de pacientes con lupus en promedio es 40.12 $\pm$ 15.69 años en el sexo femenino, y 35.47 $\pm$ 15.01 años en el sexo masculino.
- 7.2 El sexo mas frecuentemente afectado fue el femenino con 265 pacientes, sobre 17 pacientes del sexo masculino, con una razón de mujer a hombre de 15:1.
- 7.3 Se identificó que 189 (64.89%) pacientes no superan la educación primaria o bien no asistieron a la escuela.
- 7.4 Los departamentos de procedencia con mayor prevalencia de pacientes con LES fueron Guatemala con 172 pacientes, Escuintla 32 pacientes y El Progreso 13 pacientes.
- 7.5 Un total de 13 (4.65%) pacientes presentaron antecedente familiar de primer grado con diagnóstico de lupus.
- 7.6 El grupo étnico más afectado fue la población ladina con un 232 (82.2%) pacientes.
- 7.7 Las comorbilidades más frecuentes encontradas en la población de pacientes con LES fueron, hipertensión 114 (40.2%), insuficiencia venosa profunda 42 (14%), alteraciones de la función tiroidea 31 casos (11%), diabetes mellitus 22 casos (7.8%) y menopausia precoz 6 pacientes (2.12%).
- 7.7 Las manifestaciones clínicas más frecuentes al inicio de la enfermedad fueron en orden de frecuencia, eritema malar 191 (67.73%) pacientes, fatiga 179 (63.48%), anemia 150 (53.19%), artralgia 139 (49.29%), fiebre 131 (46.45%), pérdida de peso 113 (40.07%), fotosensibilidad 105 (37.23%), nefritis 83 (29.43%), atrofia o debilidad muscular 76 (26.95%), alopecia en 75 (26.60%) y falta de concentración 63 (22.34%).

- 7.8 Los anticuerpos positivos que se presentaron al inicio de la enfermedad en orden de frecuencia fueron, anti DNA 220 casos (78.01%), FANA 185 (65.60%), hipocomplementemia 150 (53.19%); en el seguimiento anti DNA 140 (49.65%), FANA 119 (42.20%), e hipocomplementemia en 64 (22.7%).
- 7.9 Las alteraciones hematológicas encontradas al inicio de la enfermedad fueron en orden de frecuencia, anemia con 148 casos (52.5%), leucopenia 45 (16.1%), trombocitopenia 29 (10.15%), linfopenia 22 (7.7%), anemia hemolítica 14 (4.9%); en el seguimiento se presentó anemia en 60 pacientes (21%), leucopenia 21 (7.35%), linfopenia 13 casos (4.55%), trombocitopenia 12 (4.2%).
- 7.10 Un total de 74 (26.24%) pacientes presentaron proteinuria y 83 (29.43%) nefritis al inicio de la enfermedad; en el seguimiento hubo una mejoría notable de la afección renal en pacientes con tratamiento establecido, con proteinuria solo se presentaron 64 (22.70%) pacientes y nefritis 50 (17.73%).
- 7.11 Los medicamentos más frecuentemente utilizados en pacientes con LES son esteroides en 282 pacientes (100%), AINES 211 (74.82%), hidrocloroquina 166 (58.86%), azatioprina 89 (31.56%) y metotrexate oral 60 (21.28%).

8. RECOMENDACIONES

8.1. Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

- 8.1.1. Mejorar el sistema de vigilancia epidemiológica en su papel de gestión de programas específicos para pacientes con lupus eritematoso sistémico.
- 8.1.2. Fortalecer la disponibilidad de medicamentos que garanticen el apego del tratamiento, pronóstico de los pacientes y calidad de vida a largo plazo.

8.2. A los hospitales e instituciones involucradas.

- 8.2.1. Tener disponibilidad de reactivos para la realización de pruebas de laboratorio de inmunología, con el fin de detectar y dar seguimiento a los pacientes con lupus tempranamente.
- 8.2.2. Dar plan educacional sobre el comportamiento de la enfermedad, su pronóstico y la importancia del apego al tratamiento, a fin de evitar complicaciones que puedan comprometer la vida del paciente.
- 8.2.3. Fomentar programas coordinados interdisciplinariamente, para crear estilos de vida saludable, a fin de mejorar la actitud de los pacientes que les permita afrontar su situación clínica.
- 8.2.4. Fortalecer la vigilancia como institución, de pacientes vulnerables como las mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de LES.

8.3. A la Universidad de San Carlos de Guatemala y Facultad de Ciencias Médicas.

- 8.3.1 Fomentar el desarrollo de más investigaciones sobre el tema.

8.4. A los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

- 8.4.1. Informarse sobre la importancia de conocer las características de la enfermedad, el apego del tratamiento, mejorar estilos de vida, para evitar complicaciones secundarias.
- 8.4.2. Buscar el apoyo emocional necesario para solventar la difícil etapa que constituye la enfermedad.

9. APORTES

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune, de difícil diagnóstico y tratamiento, debido a la amplia gama de manifestaciones clínicas con las que el paciente puede debutar. Los datos obtenidos servirán de referencia para caracterizar a pacientes con lupus en Guatemala, al inicio y seguimiento del estudio, como referencia a futuras investigaciones.

El beneficio principal es enfocado al paciente y a las instituciones participantes, ya que se dará a conocer el comportamiento de la enfermedad, caracterizándola en función de la frecuencia, presentando las afecciones más comunes, de este modo se espera mejorar el abordaje del paciente de acuerdo a cada institución involucrada.

El presente estudio se expondrá en el Congreso Nacional de Reumatología, en el mes de agosto del presente año, con lo cual aportará los resultados a un mayor número de profesionales, incentivando la investigación y la creación de programas que apoyen al paciente con lupus.

La epidemiología y la caracterización de cada institución valorará, mejorar los esfuerzos para fortalecer programas que apoyen a los pacientes con lupus, la mayoría ellos jóvenes.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hahn BH. Lupus eritematoso generalizado. En: Kasper DL, Anthony SF, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Harrison tratado de medicina interna. 16a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005: vol. 2 p. 2158-2166.
2. Jiménez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Clin Reviews in Allergy and Immunology. [en línea] 2003 [accesado 19 Mar 2011]; 25(1): 3-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794256>
3. Samayoa EA. Lupus Eritematoso Sistemico, experiencia con 181 pacientes. Sección de Reumatología. 1994; 2(1): 2-33
4. Caballero Uribe CV, Torrenegra A, Meléndez M, Durante Y, Romero O, Navarro Lechuga E, et al. Características clínico-epidemiológicas del lupus eritematoso sistémico en los hospitales de tercer nivel de Barranquilla. J Universidad del Norte. [en línea] 1997 [accesado 20 Mar 2011]; 12:9-12. Disponible en: <http://manglar.uninorte.edu.co/bitstream/10584/1966/1/Caracter%C3%ADsticas%20cl%C3%ADnicoepidemiol%C3%B3gicas%20del%20Lupus%20Eritematoso%20Sist%C3%A9mico.pdf>
5. Izaguirre Rodríguez E, Tovar Peña O. Caracterización sindrómica clínico - laboratorio de pacientes con LES ingresadas en las salas de medicina interna del hospital escuela. Tegucigalpa. Rev Méd Postgrados de Medicina. UNAH. [en línea] 2007 [accesado 17 Mar 2011]; 10(2): 103-109. Disponible en: <http://cidbimena.desastres.hn/RMP/pdf/2007/pdf/Vol10-2-2007-4.pdf>
6. Panqueva Martínez U. Caracterización clínica e inmunológica de pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio tardío. [Tesis de Reumatología] Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Medicina Interna; 2010.

7. Cotto Strems IMV. Caracterización clínica y serológica del lupus eritematoso sistémico en el sexo masculino. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 1995.
8. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. J Semin Arthritis Rheum. 2010 Feb; 39(4): 257-68
9. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Rev Lupus. 2006; 15: 308-318
10. González Najaro LA, Ramírez Gómez LA. Lupus eritematoso sistémico de inicio tardío. Rev Col de Reumatol [en línea] 2008 [accesado 15 Mar 2011]; 15(3): 168-185. Disponible en: http://www.scielo.unal.edu.co/scielo.php?pid=S0121-81232008000300004&script=sci_arttext&lng=es
11. Hidalgo Tenorio C, Jiménez Alonso J. Contracepción en el lupus eritematoso sistémico. Rev Med Clin. 2008; 130(1): 15-6
12. Lahita RG. Systemic lupus erythematosus. 5 ed. China: Elsevier; 2011.
13. Rúa - Figueroa I, Erausquin C. Factores asociados a la mortalidad de lupus eritematoso sistémico. Semin Fund Esp Reumatol. 2008; 9: 219-234
14. Mills JA. Lupus eritematoso sistémico. Rev Cub Med. [en línea] 1995; [accesado 16 Mar 2011] 34(1): 43-59. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=s0034-75231995000100007&script=sci_arttext
15. Gutiérrez Martín C, Díaz López JB, Gómez Arbesú J. Lupus eritematoso sistémico para médicos de atención primaria. España: Ediciones Universidad de Oviedo; 2006.
16. Ordi Rosa J. Reflexiones sobre lupus eritematoso sistémico. Sem Fund Esp Reumatol. 2010; 11(4): 125-127

17. Pérez Alfonso R, Giansante E. Lupus eritematoso cutáneo: espectro clínico, inmunológico y terapéutico. En: Rondón Lugo AJ. Temas dermatológicos: pautas diagnósticas y terapéuticas. Caracas: Galderma; 2001.
18. Barco L. Lupus eritematoso cutáneo [en línea]. Madrid: Academia Española de Dermatología y Venereología; 2009 Jun [accesado 29 Feb 2011]. Disponible en: udl.es/usuaris/dermatol/ProtocolosWeb/Colagenosis/LEC.html
19. Contreras Zúñiga E, Tobón G, Zuluaga Martínez SX. Lupus discoide. Rev Col Reumatología [en línea] 2008 [accesado 13 Mar 2011]; 15(1): 55-58. Disponible en: http://www.scielo.unal.edu.co/scielo.php?pid=S012181232008000100006&script=sci_arttext
20. Benseler SM, Silverman ED. Lupus eritematoso sistémico. Reum Dis Clin N Am. 2007; 33: 471-497
21. Duró Pujol JC. Reumatología clínica. España: Elsevier; 2010.
22. Mastaglia FL, Walton J. Skeletal muscle pathology. 2 rev ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Editions; 1992.
23. Finol HJ, Montagnani S, Márquez A, Montes de Oca I, Müller B. Ultraestructural pathology of skeletal muscle in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1990; 17(2): 210-219
24. Sato S. Autoantibodies specifically detected in patients with polymyositis/dermatomyositis. Jap J Clin Rheumatol [en línea] 2006 [accesado 15 Mar 2011]; 29(2): 85-93. Disponible en: http://www.jstage.jst.go.jp/article/jsci/29/2/29_85/_article
25. Targoff IN. Humoral immunity in polymyositis/dermatomyositis. J Invest Dermatol [en línea] 1993 [accesado 23 Feb 2011]; 100(1): 1165-1172. Disponible en: <http://www.nature.com/jid/journal/v100/n1s/pdf/jid199334a.pdf>

26. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, Iaccarino L, Bendo R, Briani C, et al. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *J Autoimmunity* [en línea] 2006 [accesado 19 Feb 2011]; 39(3): 217-21. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/08916930.600622645>
27. Vásquez GM, González Naranjo LA, Ramírez Gómez LA. Enfermedad renal terminal en lupus eritematoso sistémico. *Rev Col de Reumatología* [en línea] 2009; 16(2): 167-182. Disponible en: http://www.scielo.unal.edu.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012181232009000200006
28. Ramos Casals M, García Carrasco M, Gómez de Salazar JS, Calvo Alen J, Font Franco J. *Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas*. Barcelona: Masson; 2005.
29. Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T. *Cutaneous lupus erythematosus*. Berlin: Springer; 2005.
30. Cervera R, Jiménez Alonso J, Sabio JM, Micó ML, De Ramón E, Bielsa I, et al. *Avances en lupus eritematoso sistémico*. Barcelona: ICG, Marge; 2008.
31. Libman E, Sacks BA. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med*. 1924; 33: 701-737
32. Moaref AR, Afifi S, Rezaian S, Rezaian GR. Isolated tricuspid valve Libman - Sacks endocarditis and valvular stenosis: unusual manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Echocardiogr* [en línea] 2010; 23 (3): 341-345. Disponible en: [http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(09\)00811-6/pdf](http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(09)00811-6/pdf)
33. Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman - Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations and evolution. *Am J Med* [en línea] 2010; 120(7): 636-42. Disponible en: <http://lib.bioinfo.pl/pmid:17602939>

34. Roldan CA, Qualls CR, Sopko KS, Sibbitt WL Jr. Transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of Libman-Sacks endocarditis: a randomized controlled study. *J Rheumatol*. 2008 Feb; 35(2): 224 – 9
35. Akrekar SM, Bichile LS, Kale V. Cutaneous vasculitis in lupus: a turning point in the history of the disease? a case report and Review of Literature. *Rev J Indian Rheumatol Assoc* [en línea] 2005 [accesado 11 Mar 2011]; 13: 24-31. Disponible en: <http://medind.nic.in/jaa/t05/i1/jaat05i1p27.pdf>
36. Ferluga D. Vascular pathology in Systemic lupus eritematosus: crossroads of immune complex vasculitis and vasculopathy, thrombotic microangiopathy and arteriosclerosis. *Rev Esp Patol* [en línea] 1999 [accesado 8 Mar 2011]; 32(3): 479-481. Disponible en: <http://www.conganat.org/seap/revista/v32-n3/166.pdf>
37. Guerreiro Hernández AM, Villaescusa Blanco R, Morera Barrios LM, Arce Hernández AA, Merlín Linares JC. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA): una herramienta importante en el diagnóstico de las vasculitis. *Rev Cubana de Hematol Inmunol y Hematol* [en línea] 2002 [accesado 20 Mar 2011]; 18(3): 81-97. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol18_3_02/hih06302.htm
38. Cisternas M. Vasculitis. *Apuntes de Reumatol* [en línea] 2009 [accesado 19 Mar 2011]; 1(1): [15 pantallas]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/apuntesreumatologia>
39. Marinello DK, Rafael D, Paiva dos Santos E, Dominoni Robson L. Systemic lupus erythematosus complicated by intestinal vasculitis and pneumatosis intestinalis. *Rev Bras Reumatol* [en línea] 2010 [accesado 12 Mar 2011]; 50(5): 596-602. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042010000500011&script=sci_arttext
40. Baltodano Arias C. Manifestaciones pulmonares en pacientes con lupus eritematoso generalizado. [tesis de Medicina Interna] Managua, Nicaragua: Universidad Autónoma de Nicaragua, Departamento de Medicina Interna; 2001.

41. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994; 20(1): 159-193
42. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus: analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* [en línea] 1981 [accesado 13 Mar 2011]; 71(5): 791-798. Disponible en: [http://www.amjmed.com/article/0002-9343\(81\)90366-1/abstract](http://www.amjmed.com/article/0002-9343(81)90366-1/abstract)
43. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, Stanford RE, Gupta RC, Sahn SA. et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *J Medicine.* [en línea] 1975 [accesado 13 Mar 2011]; 54(5): 397-409. Disponible en: <http://www.mendeley.com/research/collected-papers-jay-w-forrester/>
44. Todd NW, Wise RA. Respiratory complications in the collagen vascular diseases. *Clin Pulm Med.* [en línea] 1996 [accesado 15 Mar 2011]; 3(2): 59-118. Disponible en: http://journals.lww.com/clinpulm/Abstract/1996/03000/Respiratory_Complications_in_the_Collagen_Vascular.8.aspx
45. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *J Medicine* [en línea] 1971 [accesado 15 Mar 2011]. 50(2): 85-95. Disponible en: http://journals.lww.com/md-journal/Citation/1971/03000/the_Natural_History_of_Systemic_Lupus.1.aspx
46. Hedgpeth MT, Boulware DW. Interstitial pneumonitis in antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: a new clinical manifestation and possible association with Anti-Ro (SS-A) antibodies. *Arthritis Rheum* [en línea] 1988 [accesado 24 Feb 2011]; 31(4): 545-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3258752>
47. Yuen SY, Lau KF, Steinberg AW, Grattan-Smith PJ, Hodson EM. Intracranial venous thrombosis and pulmonary embolism with antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Pediatr Child Health* [en línea] 2001 [accesado 15 Mar 2011]; 37(4): 405-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11532066>

48. Lian F, Chen D, Wang Y, Ye Y, Wang X, Zhan Z, Xu H, et al. Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rev Rheumatol Int.* 2011; 31: 80-84
49. Cexe A, Inanc M, Sayarlioglu M, Kamali S, Gul A, Ocal L, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rev Rheumatol Int.* 2011; 31: 183-189
50. Pascual Ramos V, Duarte-Rojo A, Villa AR, Hernández-Cruz B, Alarcón-Segovia D, Alcocer-Varela J, et al. Systemic lupus erythematosus as a cause and prognostic factor of acute pancreatitis. *J Rheumatol.* 2004; 31(4): 707-12
51. Wang C, Yao T, Huang Y, Yeh K, Huang J. Acute pancreatitis in pediatric – and adult-onset systemic erythematosus: a comparison and review of the literature. *Rev Lupus.* 2011; 20(5): 443-452
52. Pisarevsky J, Brenta D, Ahumada M, Castro R, Bellomo ML. Caso clínico: lupus eritematoso sistémico ó hepatitis autoinmune. *Asoc Méd Argentina.* 2007; 4(4): 25-29
53. Ellen C, Hasgspiel K. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clinical Gastroenterology* [en línea] 2011 Jan [accesado 20 Mar 2011]; 45(7): 436-441. Disponible en: <http://www.bioportfolio.com/news/pdf/611453/Gastrointestinal-And-Hepatic-Manifestations-Of-SystemicLupus - Erythematosus.pdf>
54. Khalifa M, Benjazia E, Rezgui A, Ghannouchi N, Alaoua A, Braham A, et al. Lupus hepatitis: a case of 12 patients. *Rev Med Intern* [en línea] 2010 Mar [accesado 20 Mar 2011]; 8(3): 67-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21129825>

55. Piga M, Vacca A, Porru G, Cauli A, Mathieu A. Liver Involvement In systemic lupus erythematosus: incidence, clinical course and outcome of lupus, hepatitis chair or rheumatology. *Rev Clin & Exp Rheumatol* [en línea] 2010 May [accesado 21 Mar 2011]; 28(4): 504-10. Disponible en: <http://www.clinexprheumatol.org/pubmed/find-pii.asp?pii=20609296>
56. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rev Rheumatol*. 1999 Nov; 38: 917-932
57. Gutiérrez F, Valenzuela JE, Ehresmann GR, Quismorio FP, Kitridou RC. Esophageal dysfunction in patients with mixed connective tissue diseases and systemic lupus erythematosus. *Digestive Disease and Science* [en línea] 1987 [accesado 12 Mar 2011]; 27(7): 592-597. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7083997>
58. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* [en línea] 2010 [accesado 15 Feb 2011]; 16(24): 2971-2977. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/16/2971.pdf>
59. García Tello A, Villegas Martínez AF, González Fernández A. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *An Med Interna* [en línea]. 2002 [accesado 17 Mar 2011]; 19(10): 539-543. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v19n10/revision2.pdf>
60. Macías Robles MD, González Franco A, Villar López A, González Ordóñez AJ, Maniega Cañibano ML, Suárez González-Fierro ME. Inicio con clínica exclusivamente neurológica, en el lupus eritematoso sistémico. Un desafío para el diagnóstico. *An Med Interna* [en línea]. 2001 [accesado 10 Mar 2011]; 18(4): 218-228. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v18n4/carta1.pdf>
61. Tristano AG. Mielitis transversa asociada a enfermedades autoinmunes. *Invest Clín* [en línea] 2009 [accesado 12 Mar 2011]; 50(2): 251-270. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v50n2/art12.pdf>

62. Modesto dos Santos V, Correia García E, Leão Rabelo F, Menezes Haase Lobo GE, Santos Damasceno MA. Transverse myelitis and chronic urticaria in systemic lupus erythematosus. Case report. Rev Méd Chile [en línea] 2005 [accesado 9 Mar 2011]; 133: 209-213. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v133n2/art09.pdf>
63. Velloso Feijoo ML, García Hernández F, Ocaña Medina C, González León R, Garrido Rasco R, Sánchez Román J. Mielitis transversa en lupus eritematoso sistémico. Rev Reumatol. 2007; 3(2): 73-77
64. Baptista González HA, Rosenfeld Mann F, Vidal González VM, Vargas Trujillo S, Trueba Gómez R. Presencia de los marcadores serológicos de autoinmunidad en mujeres con embarazo Complicado y preeclampsia. Rev Perinatol Reprod Hum [en línea] 2003 [accesado 15 Mar 2011]; 17: 72-79. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=19551&id_seccion=32&id_ejemplar=2014&id_revista=7
65. Marengo JL, Fernández Nebro A. Experiencia con rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus. Rev Reumatol Clín [en línea] 2010 [accesado 10 Mar 2011]; 6(52): 28-33. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X10001361>
66. Borroni MC, Cabo H, Carvajal C, Casas G, Castelanich D, Castro C, et al. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de lupus eritematoso. Argentina: Sociedad Argentina de Dermatología; 2006.
67. Galarza P, Strada Agodino ML, Casellas A. Marcadores Séricos en Pacientes con lupus eritematoso sistémico: su relación con el compromiso renal. Rev Bioquímica y Patología Clínica [en línea] 2005 [accesado 25 Mar 2011]; 69(2): 58-62. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=65169208> ISSN 1515-6761

68. Sánchez Rodríguez SH, Barajas-Vásquez GE, Ramírez-Alvarado ED, Moreno García A, Barbosa Cisneros OY. Lupus eritematoso sistémico: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica. Rev Bioméd [en línea] 2004 [accesado 10 Mar 2011]; 15: 170-80. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumenMain.cgi?IDARTICULO=21476>
69. Vallejo FJ, García R L, Medina LF, Díaz CJ. Síndrome antifosfolípido secundario a lupus eritematoso sistémico en un hombre. Rev Col de Reumatología [en línea] 2006 [accesado 11 Mar 2011]; 13(1): 91-95. Disponible en: <http://www.revistacolombianadereumatologia.org/Portals/0/Descargas/Sindrome%2013-1.pdf>
70. Díaz Concepción A, Caunedo Almagro P, Zamora González Y. Determinación del anticoagulante lúpico. Experiencia de 4 años. Rev Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [en línea] 2005 [accesado 1 Mar 2011] 21(1): [2 pantallas]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-2892005000100003
71. Detarsio GA, Soler C, Paredes J, Milani AC, Ordi-Ros J. Anticoagulante lúpico: sensibilidad de 19 reactivos comerciales de tiempo de tromboplastina parcial activado. Acta Bioquím Clín Latinoam [en línea] 2007 [accesado 20 Mar 2011]; 41(4): 533-539. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=s0325-29572007000400011&script=sci_arttext
72. Porcel JM. Pruebas de laboratorio para el estudio de enfermedades autoinmunes. Artículo Especial Universidad Nacional de Rosario. Santa Fé, Argentina: Clínica UNR; 2006. (Serie de Artículos Especiales: 1-7)
73. Miniño M. Índice de actividad lúpica y manejo de lupus eritematoso sistémico en dermatología. Dermatología Rev Mex [en línea] 2008 [accesado 21 Mar 2011]; 52(1): 20-28. Disponible en: [http://nietoeditores.com.mx/download/Dermatologia/enero-febrero 2008/derma2008-52\(1/-20-28.pdf](http://nietoeditores.com.mx/download/Dermatologia/enero-febrero 2008/derma2008-52(1/-20-28.pdf)

74. Sorensen R, Melendez M, Galleti A, Del Pozo H, Fuga F. Control inmunológico de lupus eritematoso sistémico en cinco pacientes pediátricos. *Rev Chil de Pediatría* [en línea] 1973 [accesado 11 Mar 2011]; 44(2): 115-20. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v44n2/art01.pdf>
75. Albert DA, Hadler NM, Ropes NW. Does corticosteroid therapy affect the survival of patients with systemic lupus erythematosus? *Arthritis & Rheumatis* [en línea] 1979 [accesado 23 Feb 2011]; 22(9): 945-953. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/475873>
76. Cervera R, Jiménez Alonso J. Enfermedades autoinmunes sistémicas. Barcelona: Medica Books; 2008.
77. Ramírez G, Gamarra G, Badillo Abril R, Daza Bolaño N, Uribe BI. Lupus eritematoso sistémico. Colombia: Asociación Colombiana de Facultades de Medicina- ACOFARME; 2006.
78. Yebra Bango M, Tutor Ureta P. El Tratamiento de lupus eritematoso sistémico. Utilización de antipalúdicos en enfermedades inflamatorias. *Rev Clin Esp* [en línea] 2004 [accesado 11 Mar 2011]; 204 (11): 565-566. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en/node/2034871>
79. González-Sixto B, García-Doval I, Oliveira R, Posada C, García-Cruz MA, Cruces M. Quinacrine in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: practical aspects and a case series. *Actas Dermosifiliogr Elsevier* [en línea] 2008 [accesado 3 Mar 2011]; 101(1): 54-58. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1578219010705801>
80. Eisenber R. SLE - rituximab in lupus. *Arthritis Res Ther* [en línea] 2003 [accesado 2 Mar 2011]; 5: 157-159. Disponible en: <http://arthritis-research.com/content/5/4/157/>

81. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, Van den Wall Bake AWL, De Glas-Vos JW, Bijl M, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney International* [en línea] 2006 [accesado 21 Feb 2011]; 70: 732-742. Disponible en: <http://www.nature.com/ki/journal/v70/n4/full/5001630a.html>
82. Ortega-Álvarez D, Mactzil S, Rubio-Pérez N, Yáñez-Pérez IV, De la O-Cavazos ME. Lupus neuropsiquiátrico en edad pediátrica. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Med Univ* [en línea] 2010 [accesado 2 Mar 2011]; 12(47): 125-30. Disponible en: medicinauniversitaria.uanl.mx/47/pdf/9_lupus.pdf
83. Jiménez P, Cabello A. Agentes inmunosupresores. *Inmunología* [en línea] 2009 [accesado 10 Mar 2011] 1(1): [4 pantallas]. Disponible en: <http://inmunologiaenlinea.es/>
84. Kasitanon N, Petri M, Haas M, Magder LS, Fine DM. Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases. *J Lupus* [en línea] 2008 [accesado 22 Mar 2011]; 17(1): 40-45. Disponible en: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=6457bdd5-ec13-469a-af8d-bd86ebacaf8d%40sessionmgr11&vid=8&hid=25>
85. Roland M, Babert C, Painsaud G, Magdelaine-Beuzelin C, Diot E, Halimi JM, et al. Mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective pharmacokinetic study. *J Lupus* [en línea] 2009 [accesado 21 Mar 2011]; 18(5): 441-47. Disponible en: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=6457bdd5-ec13-469a-af8dd86ebacaf8d%40sessionmgr11&vid=7&hid=25>
86. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Karnashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus a systematic review of off-label use in 188 cases. *J Lupus* [en línea] 2009 [accesado 22 Mar 2011]; 18(9): 767-776. Disponible en: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=6457bdd5-ec13-469a-af8d-bd86ebacaf8d%40sessionmgr11&vid=7&hid=25>

87. Lateef A, Lahiri M, Teng GG, Vasso S. Use of rituximab in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Singapore experience. *J Lupus* [en línea] 2010 [accesado 12 Mar 2011]; 19(6): 765-770. Disponible en: <http://lup.sagepub.com/content/19/6/765.abstract>
88. Garcia MG, Garcia Portales R, Fernandez Nebro A, Belmonte Lopez MA, Camps Garcia MT, De Ramon Garrido E. Eficacia del tratamiento con metotrexato en el lupus eritematoso sistémico. *Med Clin* [en línea] 2008 [accesado 01 Mar 2011]; 101(10): 361-364. Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=11335754>
89. Ponticelli C. Current treatment recommendations for lupus nephritis. *Drugs* [en línea] 1990 [accesado 10 Abr 2011]; 40(1): 19-30. Disponible en: http://adisonline.com/drugs/Abstract/1990/40010/Current_Treatment_Recommendations_for_Lupus.3.aspx
90. Cortes S, Chambers S, Jerónimo A, Isenberg D. Diabetes mellitus complicating systemic lupus erythematosus analysis of the UCL lupus cohort and review of the literature. *J Lupus*. 2008; 17(11): 977-980
91. Zeng YJ, Zeng FQ, Dai L, Yang C, Lin BZ, Zheng DH, Liu D, Yan L, Ren M, Cheng H. Characteristics and risk factors for hyperglycemia in chinese female patients with systemic lupus erythematosus. *J Lupus*. 2010 Oct; 19 (11):1344-50
92. Fink AM, Kottas-heldenberg A, Bayer PM, Bednar R, Steiner A. Lupus anticoagulant in patients with chronic venous insufficiency. *J Acta Dermato-Venereologica* [en línea] 2003 [accesado 11 Abr 2011]; 83 (4): 287-289. Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=14990164>
93. Urquizu Padilla M. Actividad del lupus eritematoso sistémico y marcadores sanguíneos asociados a arteriosclerosis. [tesis Medicina Interna]. Barcelona, España: Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Bieno; 2007.

94. Jiménez S, Angels García-Criado M, Tássies D, Carles Reverter J, Cervera R, Rosa Gilabert M, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome rheumatology. *Rev Reumatology*. 2005; 44: 756 -761
95. Cierra Benito C. Hipertensión arterial en las enfermedades autoinmunes y sistémicas. Hipertensión [en línea] 2005 [accesado 1 Abr 2011]; 22(1): 21-31. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13071987&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=67&ty=63&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=67v22n01a13071987pdf001.pdf
96. Lorber M, Gershwin ME, Shoenfeld Y. The coexistence of systemic lupus erythematosus with other autoimmune diseases: the kaleidoscope of autoimmunity. *J Semin Arthr Rheum* [en línea] 1994 [accesado 2 Abr 2011]; 24(2): 105-113. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017205800046>
97. McDonagh JE, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with systemic lupus erythematosus. *J Ann Rheum Dis* [en línea] 2000 [accesado 2 Abr 2011]; 59: 230-232. Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/59/3/230.full.pdf>
98. Hrycek A. Systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. *J Pol Arch Med Wewn* [en línea] 2009 [accesado 1 Abr 2011]; 119(9): 582-584. Disponible en: <http://tip.org.pl/pamw/issue/article/391.html>
99. Tellez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, Mimenza-Alvarado A, Garcia-Ramors G, Estanol B, Vega-Boada F. The association of myasthenia gravis and connective tissue diseases. Effect of thymectomy in six cases *Neurology* [en línea] 2003 [accesado 1 Abr 2011]; 18: 54-58. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/7137mg8078703178/>

100. Mizobuchi S, Yamashiro T, Nonami Y, Yamamoto A, Kume M, Nakaya H, et al. Pure red cell aplasia and myasthenia gravis with thymoma: a case report and review of the literature. *Jap J Clin Oncol* [en línea] 1998 [accesado 30 Mar 2011]; 28(11): 696-701. Disponible en: <http://jjco.oxfordjournals.org/content/28/11/696.full>

101. Habib GS, Saliba WR, Froom P. Pure red cell aplasia and lupus. *J Semin Arthritis Rheum* [en línea] 2002 [accesado 2 Abr 2011]; 31(4): 279-283. Disponible en: [http://www.semarthritISRheumatism.com/article/S0049-0172\(02\)98052-2/fulltext](http://www.semarthritISRheumatism.com/article/S0049-0172(02)98052-2/fulltext)

102. Kawashiri SY, Kawakami A, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Tamai M, et al. Type B insulin resistance complicated with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* [en línea] 2010 [accesado 3 Abr 2011]; 49(5): 487-490. Disponible en: http://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/49/5/487/_pdf

103. Takada K, Illei GG, Boumpas DT. Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus. *J Lupus*. 2001; 10(3): 154-161

104. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Auki Y. Cyclophosphamide induced ovarian failure and its therapeutics significance in patients with breast cancer. *J Cancer* [en línea] 1977 Apr [accesado 3 Abr 2011]; 39(4): 1406-9. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/22302881_Cyclophosphamide-induced_ovarian_failure_and_its_therapeutic_significance_in_patients_with_breast_cancer

105. González Bosquet E, González Merlo J, González Bosquet J. *Ginecología*. 8 ed. España: Elsevier; 2003.

106. Velásquez Méndez MP, Ramírez Ruiz FA, Vásquez Duque GM, Ramírez Gómez LA. Prevalencia de falla ovárica y factores de riesgo en paciente con lupus eritematoso sistémico. *Rev Col Reumatol* [en línea] 2006 [accesado 3 Abr 2011]; 13(3): 1889-197. Disponible en: http://www.scielo.unal.edu.co/scielo.php?pid=S0121-81232006000300002&script=sci_arttext

107. Llamas SH. *Endocrinología en ginecología*. Cuba: Ciencias Médicas; 2006.

ANEXOS

Anexo No. 1

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Caracterización epidemiológica, clínica y terapéutica de pacientes con Lupus eritematoso sistémico”

Hospital: _____ No. de boleta: _____

No. registro clínico: _____

DATOS GENERALES

Edad: _____

Sexo: Masculino ☐ Femenino ☐

Escolaridad: Ninguna ☐ Primaria ☐ Secundaria ☐

Diversificado ☐ Licenciatura ☐

Etnia: Ladino ☐ Maya ☐

Garífuna ☐ Xinca ☐

Procedencia:

Guatemala ☐ El Progreso ☐ Zacapa ☐ Chiquimula ☐

Escuintla ☐ Santa Rosa ☐ Jalapa ☐ San Marcos ☐

Jutiapa ☐ Retalhuleu ☐ Quiché ☐ Chimaltenango ☐

B. Verapaz ☐ A. Verapaz ☐ Petén ☐ Sacatepéquez ☐

Izabal ☐ Totonicapán ☐ Sololá ☐ Huehuetenango ☐

Suchitepéquez ☐ Quetzaltenango ☐

Familiar de 1er grado de consanguinidad con antecedentes de lupus:

Si ☐ No ☐

MANIFESTACIONES CLINICAS

¿Cuál de las siguientes manifestaciones ha presentado durante la enfermedad?

	Al inicio	Seguimiento
• Generales		
○ Fiebre	☐	☐
○ Fatiga o astenia	☐	☐
○ Pérdida de peso	☐	☐
• Oculares		
○ Cataratas	☐	☐
○ Cambios retinales	☐	☐
○ Conjuntivitis	☐	☐
○ Uveitis	☐	☐
○ Vasculitis ocular	☐	☐
• Neurológicos		
○ Alteración de memoria	☐	☐
○ Dificultad para calcular	☐	☐
○ Falta de concentración	☐	☐
○ Dificultad para comunicarse	☐	☐
○ Psicosis	☐	☐
○ Convulsiones que hayan requerido tratamiento	☐	☐
○ Evento cerebrovascular	☐	☐
○ Neuropatía craneal o periférica	☐	☐
○ Vasculitis del SNC	☐	☐
○ Mielitis transversa	☐	☐
• Renales		
○ Filtración glomerular <50%	☐	☐
○ Proteinuria >3.5gr/24hr	☐	☐
○ Enfermedad renal terminal	☐	☐
○ Nefritis (pH urinario alcalino)	☐	☐
• Pulmonar		
○ Hemorragia pulmonar	☐	☐
○ Tromboembolia pulmonar	☐	☐
○ Hipertensión pulmonar	☐	☐

○ Fibrosis pulmonar	☐	☐
○ Fibrosis pleural	☐	☐
○ Derrame Pleural	☐	☐
○ Neumonitis intersticial	☐	☐
○ Pulmón disminuido de tamaño	☐	☐
○ Infarto pulmonar	☐	☐
● Cardiovascular		
○ Angina o cateterismo cardíaco	☐	☐
○ Infarto previo	☐	☐
○ Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	☐	☐
○ Disfunción valvular (soplos)	☐	☐
○ Pericarditis o Pericardectomía	☐	☐
○ Claudicación por 6 meses	☐	☐
○ Pérdida tisular menor (pulpejo)	☐	☐
○ Pérdida tisular mayor (miembro, dedo)	☐	☐
○ Trombosis venosa	☐	☐
○ Endocarditis	☐	☐
● Gastrointestinal		
○ Infarto o resección de algún órgano gastrointestinal	☐	☐
○ Peritonitis crónica	☐	☐
○ Ascitis	☐	☐
○ Esplenomegalia	☐	☐
○ Pancreatitis	☐	☐
○ Hepatitis	☐	☐
● Músculo-esquelético		
○ Atrofia o debilidad muscular	☐	☐
○ Artritis o deformidad	☐	☐
○ Artralgia	☐	☐
○ Osteoporosis	☐	☐
○ Osteomielitis	☐	☐
○ Miositis	☐	☐

• Piel					
○ Alopecia cicatrizal	☐			☐	
○ Vasculitis	☐			☐	
○ Úlcera en piel mayor de 6 meses	☐			☐	
○ Fotosensibilidad	☐			☐	
○ Eritema malar o discoide	☐			☐	
○ Eritema nodoso	☐			☐	
• Hematológicas					
○ Anemia	☐			☐	
▪ Hombres: <13.5mg/dl					
▪ Mujeres: <12.5mg/dl					
○ Leucopenia <4,000 u/l	☐			☐	
○ Linfopenia <1,500 u/l	☐			☐	
○ Trombocitopenia <100,000 u/l	☐			☐	
○ Anemia hemolítica	☐			☐	
• Laboratorios	+	---	No	+	---
○ Anti- DNA	☐	☐	☐	☐	☐
○ Anti nucleares	☐	☐	☐	☐	☐
○ Anti Ro	☐	☐	☐	☐	☐
○ Anti Smith	☐	☐	☐	☐	☐
○ ANCA					
▪ P-ANCA	☐	☐	☐	☐	☐
▪ C-ANCA	☐	☐	☐	☐	☐
○ Ac Anticardiolipina	☐	☐	☐	☐	☐
○ Factor reumatoideo	☐	☐	☐	☐	☐
○ PCR	☐	☐	☐	☐	☐
○ Anticoagulante lúpico	☐	☐	☐	☐	☐
	Bajo	Normal	No	Bajo	Normal
	☐	☐	☐	☐	☐
○ Complemento					

Enfermedades concomitantes

Diabetes mellitus	☐	Miastenia Gravis	☐
Menopausia precoz	☐	Hipotiroidismo	☐
Insuficiencia venosa	☐	Hipertiroidismo	☐
Hipertensión arterial	☐		

TERAPÉUTICA

¿Cuál de los siguientes medicamentos ha utilizado en su tratamiento para lupus?

Esteroides	Al inicio	Actual
• Prednisona	_____	_____
• Metilprednisolona	_____	_____

Antimaláricos

- Cloroquina ☐
- Hidrocloroquina ☐
- Primaquina ☐

Inmunosupresores

- Azatioprina ☐
- Ciclofosfamida oral ☐ pulsos ☐
- Monofenil Micofenolato ☐
- Rituximab ☐
- Ciclosporina ☐
- Metotrexate oral ☐ parenteral ☐

AINES

- Diclofenaco ☐
- Ketorolaco ☐
- Ibuprofeno ☐
- Naproxeno ☐
- Otro ☐

Anexo No. 2

Características epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que asistieron a las consultas externas de los hospitales san Juan de Dios, Roosevelt e IGSS, durante mayo – junio 2011.
Guatemala, julio 2011

CARACTERÍSTICAS	IGSS		ROOSEVELT		HGSJDD	
EPIDEMIOLOGICAS	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
Edad promedio (años)	48.73	44.2	44.19	40	33.92	23.57
Desviación estándar	14.63	14.94	15.22	0	13.6	4.46
Sexo	86	9	36	1	143	7
Escolaridad						
Ninguna	8	1	20	0	92	2
Primaria	26	1	7	1	29	2
Secundaria	16	3	6	0	12	0
Diversificado	29	3	3	0	8	3
Licenciatura	7	1	0	0	2	0
Etnia						
Ladina	75	9	27	1	112	7
Maya	11	0	8	0	31	0
Xinca	0	0	0	0	0	0
Garífuna	0	0	1	0	0	0
Procedencia						
Guatemala	65	7	20	0	76	5
Escuintla	8	1	6	0	17	0
El Progreso	4	0	1	1	7	0
Santa Rosa	1	0	2	0	7	0
Jalapa	0	0	1	0	7	0
Jutiapa	0	0	1	0	7	0
Sololá	0	1	0	0	4	0
Baja Verapaz	1	0	1	0	5	0
Otros	7	0	4	0	13	2
Antecedente familiar de lupus eritematoso sistémico						
Si	6	0	2	0	2	0

Fuente: Boleta de recolección de datos

IGSS: Policlínica zona 1, Periférica zona 5, CAMIP2 Barranquilla, Autonomía

HGSJDD: Hospital General San Juan de Dios

Anexo No. 3

Características clínicas de pacientes con diagnóstico de LES que asistieron a las consultas externas de los hospitales san Juan de Dios, Roosevelt e IGSS, durante los meses de mayo – junio 2011.
Guatemala, julio 2011

Características Clínicas	HGSJDD		Roosevelt		IGSS		Total	
	Total	%*	Total	%*	Total	%		%
Generales								
Fiebre	90	60	22	59.46	42	44.21	154	54.61
Fatiga o astenia	127	84.67	31	83.78	72	75.79	230	81.56
Pérdida de peso	80	53.33	21	56.76	47	49.47	148	52.48
Oculares								
Cataratas	4	2.67	4	10.81	3	3.16	11	3.9
Cambios retinales	17	11.33	0	0	5	5.26	22	7.8
Conjuntivitis	21	14	5	13.51	14	14.74	40	14.18
Uveítis	5	3.33	3	8.11	5	5.26	13	4.61
Vasculitis Ocular	5	3.33	0	0	3	3.16	8	2.84
Psiquiátricas								
Alteración de memoria	20	13.33	13	35.14	31	32.63	64	22.7
Dificultad para calcular	11	7.33	6	16.22	22	23.16	39	13.83
Falta de concentración	24	16	15	40.54	33	34.74	72	25.53
Dificultad para comunicarse	4	2.67	0	0	2	2.11	6	2.13
Psicosis	9	6	2	5.41	0	0	11	3.9
Convulsiones que hayan requerido tratamiento	20	13.33	3	8.11	1	1.05	24	8.51
Evento Cerebrovascular	4	2.67	1	2.7	1	1.05	6	2.13
Neuropatía craneal o periférica	10	6.67	14	37.84	15	15.79	39	13.83
Vasculitis del Sistema Nervioso Central	9	6	2	5.41	0	0	11	3.9
Mielitis Transversa	0	0	0	0	0	0	0	0

Renales								
Filtración Glomerular < 50%	30	20	1	2.7	3	3.16	34	12.06
Proteinuria > 3.5g/24hrs	71	47.33	3	8.11	18	18.95	92	32.62
Enfermedad renal terminal	19	12.67	0	0	3	3.16	22	7.8
Nefritis (pH urinario alcalino)	67	44.67	7	18.92	24	25.26	98	34.75
Sistema Respiratorio								
Hemorragia pulmonar	0	0	0	0	1	1.05	1	0.35
Tromboembolia pulmonar	7	4.67	0	0	0	0	7	2.48
Hipertensión pulmonar	2	1.33	0	0	0	0	2	0.71
Fibrosis pulmonar	1	0.67	1	2.7	1	1.05	3	1.06
Derrame pleural	2	1.33	0	0	1	1.05	3	1.06
Neumonitis Intersticial	10	6.67	1	2.7	1	1.05	12	4.26
Pulmón disminuido de tamaño	13	8.67	0	0	0	0	13	4.61
Infarto pulmonar	0	0	0	0	0	0	0	0
Fibrosis pleural	4	2.67	0	0	1	1.05	5	1.77
Cardiovascular								
Angina o cateterismo cardiaco	3	2	0	0	2	2.11	5	1.77
Infarto previo	2	1.33	0	0	4	4.21	6	2.13
Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	21	14	0	0	1	1.05	22	7.8
Disfunción ventricular	22	14.67	0	0	1	1.05	23	8.16
Pericarditis	15	10	0	0	0	0	15	5.32
Claudicación por 6 meses	2	1.33	1	2.7	0	0	3	1.06
Pérdida tisular	0	0	0	0	0	0	0	0
Pérdida tisular mayor	1	0.67	0	0	0	0	1	0.35
Trombosis venosa profunda	13	8.67	2	5.41	0	0	15	5.32
Endocarditis	11	7.33	0	0	0	0	11	3.9

Gastrointestinales								
Infarto o resección de algún órgano gastrointestinal	1	0.67	0	0	0	0	1	0.35
Peritonitis crónica	6	4	0	0	0	0	6	2.13
Ascitis	5	3.33	1	2.7	0	0	6	2.13
Esplenomegalia	10	6.67	2	5.41	0	0	12	4.26
Pancreatitis	9	6	2	5.41	0	0	11	3.9
Hepatitis	1	0.67	0	0	0	0	1	0.35
Musculo-esqueléticas								
Atrofia o debilidad muscular	25	16.67	29	78.38	33	34.74	87	30.85
Artritis o deformidad	15	10	13	35.14	34	35.79	62	21.99
Artralgia	86	57.33	36	97.3	74	77.89	196	69.5
Osteoporosis	12	8	0	0	3	3.16	15	5.32
Osteomielitis	3	2	1	2.7	1	1.05	5	1.77
Miositis	28	18.67	0	0	15	15.79	43	15.25
Piel								
Alopecia cicatrizal	31	20.67	18	48.65	37	38.95	86	30.5
Vasculitis	31	20.67	14	37.84	13	13.68	58	20.57
Úlcera en piel mayor de 6 meses	9	6	7	18.92	33	34.74	49	17.38
Fotosensibilidad	54	36	29	78.38	36	37.89	119	42.2
Eritema malar o discoide	46	30.67	18	48.65	48	50.53	112	39.72
Eritema nodoso	5	3.33	0	0	6	6.32	11	3.9
Hematológicas								
Anemia	100	66.67	18	48.65	44	46.32	162	57.45
Leucopenia < 4,000 U/l	31	20.67	17	45.95	20	21.05	68	24.11
Linfopenia < 1,500 U/l	7	4.67	9	24.32	14	14.74	30	10.64
Trombocitopenia < 100,000 U/l	25	16.67	7	18.92	13	13.68	45	15.96
Anemia Hemolítica	16	10.67	3	8.11	3	3.16	22	7.8

Fuente: Boleta de recolección de datos

IGSS: Policlínica zona 1, Periférica zona 5, CAMIP2 Barranquilla, Autonomía

HGSJDD: Hospital General San Juan de Dios

Anexo No. 4

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

He sido invitado (a) a participar en la investigación "Caracterización epidemiológica, clínica y terapéutica de pacientes con lupus eritematoso sistémico". Entiendo que se me harán una serie de preguntas, con el fin de saber los síntomas y característica clínicas de mi enfermedad, se revisara mi expediente con el fin de evaluar mis laboratorios e historial clínico.

He sido informado (a) que los riesgos son mínimos y que la información obtenida de mi persona y de mi expediente clínico será confidencial y publicada en forma grupal y sin hacer referencia a un caso específico.

Sé que es posible que haya beneficios para mi persona ya que todo avance en el conocimiento de la enfermedad ayudara a mejorar el manejo y tratamiento de mi enfermedad y por ende el pronóstico de la misma.

Se me ha proporcionado el nombre y dirección de un investigador que puede ser fácilmente contactado. He leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y he contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. 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 a mi cuidado (médico).

Nombre del participante _____

Firma del participante _____

Fecha _____

Si es analfabeto: He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____

Huella dactilar del participante

Firma del testigo _____

Fecha _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del investigador _____

Firma del Investigador_____

Fecha_____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de consentimiento informado_____ (iniciales del investigador/subinvestigador).

Anexo No.5

Valores de referencia y métodos de pruebas de laboratorio realizadas en pacientes con diagnóstico de LES que asistieron a las consultas externas de los hospitales san Juan de Dios, Roosevelt e IGSS, durante los meses de mayo – junio 2011.
Guatemala, julio 2011

Hospital	Prueba	Cualitativo	Cuantitativo	Metodología	Valor de referencia
IGGS	Anti DNA		X	Elisa	<20 UI/ml
	FANA	x		Colorzyme en placa	Teñido negativo
	Anti SM		X	Antígeno extraído del núcleo IgG	Negativo
	Anti RO				
	ANCAS				
	Anticardiolipina			ACL IgG	IgG positivo > 10, IgG negativo <10
	Factor Reumatoide		X	Turbidimetría	<20UI/ ml
	PCR			Elisa	positivo > 5.00
	Anticoagulante Lúpico	x		Coagulometría	Negativo
	Complemento			Nefelometría	C3 90-180mg/dl C4 10-40mg/dl
HGSSD	Anti DNA		X	Elisa	Positivo > 20 U/ml, negativo < 20 U/ml
	FANA		X	Fluorescencia	Negativo dilución < 1:80
	Anti SM		X	Elisa	Positivo > 25, Negativo < 15 U/ml
	Anti RO		X	Elisa	Positivo > 250 U/ml
	ANCAS		X	Elisa	negativo < 10 U/ml, positivo > 20 U/ml
	Anticardiolipina		X	Elisa	Negativo < 10 MPL/ml, Alto > 61 MPL/ml
	Factor Reumatoide		X	Turbidimetría	<20UI/ ml
	PCR		X	Elisa	positivo > 5.00
	Anticoagulante Lúpico	x		Coagulometría	Negativo
	Complemento		X	Nefelometría	C3 90-180mg/dl C4 10-40mg/dl
Roosevelt	Anti DNA		X	Elisa	Positivo > 20 U/ml, negativo < 20 U/ml
	FANA		X	Elisa	Negativo dilución < 1:80
	Anti SM		X	Elisa	Positivo > 25, Negativo < 15 U/ml
	Anti RO		X	Elisa	Positivo > 25, Negativo < 25 U/ml
	ANCAS		X	Elisa	Positivo > 5 U/ml, Negativo < 5 U/ml
	Anticardiolipina		X	ACL IgG	IgG positivo > 10, IgG negativo <10
	Factor Reumatoide		X	Turbidimetría	<20UI/ ml
	PCR		X	Elisa	positivo > 5.00
	Anticoagulante Lúpico	x		Coagulometría	Negativo
	Complemento		x	Elisa	C3 90-180mg/dl C4 10-40mg/dl