



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRAN”**

**“Comparación de la presentación inicial y el daño orgánico al final del
seguimiento entre pacientes con lupus eritematoso sistémico de inicio
tardío y temprano”**

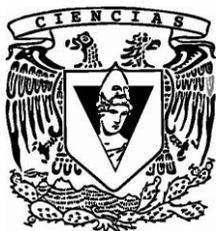
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN GERIATRÍA

P R E S E N T A:

Héctor Javier Barragán Berumen



DIRECTOR DE TESIS:
**Médico Especialista en Geriatria Emilio José García
Mayo**
ASESORES:
**Médico especialista en Reumatología y M.C. Juanita
Romero Díaz**

Noviembre 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Gracias a mi familia y a mi esposa por ayudarme e impulsarme a alcanzar mis metas.

A mis asesores y sinodales, gracias por sus críticas, consejos y sobre todo gracias por su excelente disposición para la revisión de la tesis.

A mis amigos, que siempre me ayudaron y escucharon cuando más lo necesité.

Y finalmente, agradezco el apoyo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y sus pacientes, pues sin ellos no hubiera alcanzado este logro.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Epidemiología del LES	5
1.1.1. Distribución geográfica, étnica y racial	5
1.1.2. Género	6
1.1.3. Edad de inicio	7
1.2. Fisiopatología.....	7
1.2.1. Factores genéticos.....	7
1.2.2. Factores ambientales.....	8
1.2.3. Hormonas sexuales y Lupus Eritematoso Sistémico	8
1.3. Presentación Clínica del Lupus Eritematoso Sistémico	9
1.3.1. Manifestaciones cutáneas del lupus.....	10
1.3.2. Otras manifestaciones cutáneas	12
1.3.3. Manifestaciones cutáneas relacionadas a lupus.....	13
1.3.4. Manifestaciones renales.....	14
1.3.5. Manifestaciones pulmonares del LES	15
1.3.6. Manifestaciones hematológicas	18
1.3.7. Manifestaciones cardíacas de LES	20
1.4. Diagnóstico	23
1.4.1. Criterios diagnósticos	23
1.4.2. Anticuerpos antinucleares.....	26
1.4.3. Anticuerpos Anti-DNA	28
1.5. Evaluación inicial y seguimiento	29
1.5.1. Índices de actividad	30
1.6. Lupus de inicio tardío	37
2. ANTECEDENTES	39
3. JUSTIFICACIÓN	40
4. HIPÓTESIS	41
5. OBJETIVOS.....	41
5.1. Objetivo general:.....	41
5.2. Objetivos específicos:	41
6. DISEÑO GENERAL.....	42
6.1. Criterios de selección.....	42
6.1.1. Criterios de inclusión:.....	42

6.1.2. Criterios de exclusión:	42
6.2. Variables del estudio.....	43
6.3. Estrategia de análisis estadístico.....	47
7. RESULTADOS	48
8. DISCUSIÓN.....	54
9. CONCLUSIONES.....	59
10. LÍMITES	60
11. REFERENCIAS	61

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología del LES

La prevalencia reportada del lupus eritematosos sistémico (LES) en la población es de 20 a 150 casos por cada 100,000 (Pons Etel, 2010; Lim, 2008). Las diferencias que existen en cuanto a la prevalencia de esta enfermedad se deben a la falta de un marcador específico para lupus, por lo que, el diagnóstico se realiza con la combinación de signos y síntomas más estudios de laboratorio (Lim). En nuestra población no se cuenta con información suficiente para calcular la prevalencia de la enfermedad, sin embargo, en Estados Unidos se llevó a cabo un estudio en población México-Americana que reportó una prevalencia de lupus de 94/100000 (Walsh, 2001). En las mujeres, la tasa de prevalencia varía desde 164 (caucásicos) hasta 406 (afroamericanos) por cada 100 000. Debido al aumento de la detección de enfermedad leve, la incidencia casi se ha triplicado en los últimos 40 años. Las tasas de incidencia van desde 1 a 25 por cada 100, 000 en Norte América, Sudamérica, Europa y Asia (Chiu, 2010; Lerang, 2012).

1.1.1. Distribución geográfica, étnica y racial

La prevalencia de lupus en Estados Unidos es más común entre los asiáticos, afroamericanos, afro-caribeños e hispanoamericanos comparado con americanos descendientes de europeos. En poblaciones europeas se reporta mayor incidencia entre los asiáticos viviendo en esta zona (Lerang, 2012). También parece que la tasa de supervivencia es mejor en los países desarrollados que en los países en vías de desarrollo (Vasudevan, 2010). Por ejemplo, en el proyecto de EuroLupus (1000 pacientes de países europeos y países occidentales) se observó una tasa de supervivencia a 10 años de 92%, con muertes causadas por actividad del LES en 26.5 % de los pacientes, infecciones en el 25% y trombosis en el 26.5%. A diferencia de Europa, Estados Unidos y Canadá tienen una población más heterogénea debido a los pacientes provenientes de poblaciones étnicas minoritarias, los cuales, tienen una mayor prevalencia de la enfermedad, mayor severidad y una menor edad de inicio (Vasudevan, 2010). Lo anterior ha sido explorado en la corte LUMINA (The Lupus in Minorities: Nature versus nurture) que inició en 1994 para estudiar la epidemiología en tres diferentes grupos étnicos: hispanos, afroamericanos y blancos, e

incluyó pacientes de Estados Unidos y Puerto Rico. Se encontró que los hispanos de Texas y los afroamericanos, a diferencia de los caucásicos y los hispanos puertorriqueños, era más probable que vivieran por debajo de la línea de la pobreza, fueron menos educados y eran más jóvenes al momento del diagnóstico (Uribe, 2004b). En general el primer criterio en presentarse, excepto en los hispanos de Puerto Rico, fue artritis. Los hispanos de Texas (amerindios/ascendencia mestiza) y los afroamericanos presentaron más involucro renal y una mayor actividad de la enfermedad que los hispanos puertorriqueños (mezcla de blancos, africanos y amerindios) y los caucásicos (Uribe, 2004a; Vila, 2004). Posteriormente fueron publicados los resultados de la cohorte del Grupo Latinoamericano del Estudio del Lupus, donde se incluyeron 1214 pacientes de 34 centros de países latinoamericanos. Fueron 537 mestizos (44%), 507 blancos (42%) y 152 afro-latinoamericanos (13 %), la mayoría de los participantes se encontraba entre 11 y 40 años de edad y se encontró que en general los caucásicos tenían mejor estado socioeconómico, nivel de educación formal y tipo de atención médica. Por otra parte, la media en el retraso del diagnóstico fue de 6 meses y el promedio de duración de la enfermedad y el tiempo de seguimiento fueron 32 y 22 meses respectivamente. Los mestizos y los afro-latinoamericanos eran significativamente más jóvenes que los blancos al inicio y el diagnóstico de la enfermedad (Pons Etel, 2004).

1.1.2. Género

La frecuencia incrementada de LES entre las mujeres ha sido atribuida en parte al efecto hormonal estrogénico. Por ejemplo, en niños, en los que se presupone mínimos efectos hormonales la relación mujer:hombre es 3 a 1 y en los adultos, especialmente en las mujeres de edad reproductiva, la relación es aproximadamente desde 7:1 a 15:1. La incidencia en mujeres tiene un patrón bimodal con un pico entre los 16-29 años y un segundo entre los 50-59 años de edad (Lerang, 2012). En cuanto a las diferencias de género existen diferentes descripciones, por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en Dallas, EE.UU., se encontró que la enfermedad era de mayor severidad en los hombres establecido por el índice de comorbilidad de LES, así como, era más probable que tuvieran afección cardiovascular y renal (Crossing, 2011). Otros estudios han encontrado un supuesto aumento de la mortalidad en el género masculino (Chiu, 2010). Las diferencias entre la

forma de presentación entre los géneros han sido difíciles de interpretar, usualmente debido a la dificultad de obtener información en los hombres.

1.1.3. Edad de inicio

La edad media al diagnóstico para mujeres blancas va de 37 a 50 años, en hombres blancos de 50 a 59, en mujeres de raza negra de 15 a 44 y en hombres negros de 45 a 64 años. El 65% de los pacientes con lupus tienen inicio de la enfermedad entre la edad de 16 y 55 años. De los casos restantes, 20% se presentan antes de los 16 años y 15% después de los 55 años. La proporción de pacientes que presenta lupus de inicio tardío varía en los diferentes estudios, desde el 0.33% hasta el 18%. (Lazaro, 2007).

1.2. Fisiopatología

La etiología del LES incluye ambos componentes ambientales y genéticos con una fuerte influencia del género femenino en la patogénesis de la enfermedad. Estos factores llevan a la pérdida de la tolerancia inmunológica manifestada por una respuesta inmune en contra de antígenos nucleares endógenos. Los familiares de los pacientes con LES tienen 30 veces una mayor probabilidad de desarrollar lupus comparados con individuos que no tienen parientes con LES (Bertsias, 2012).

1.2.1. Factores genéticos

Se observó por primera vez en 1970 que la variación genética era parte de la etiología del LES, a través de las asociaciones con la región del antígeno leucocitario humano (HLA). Casi cuatro décadas después, y con la ayuda de nuevas técnicas genéticas, se conocen más de 25 genes que contribuyen a los mecanismos que predisponen a los individuos a la aparición de esta enfermedad. Los factores de riesgo bien establecidos incluyen alelos en las regiones MHC, IRF5, TGAM, STAT4, BLK, BANK1, PDCD1, PTPN22, TNFSF4, TNFAIP3, SPP1, ATG5, XKR6, PXX, además de deficiencias en varios componentes del complemento, incluyendo C1q, C4 y C2. La mayoría de estos genes forman parte de vías de señalización claves que implican inmunocomplejos, traducción de la señal inmune del

huésped y vías del interferon, los cuales han mostrado ser parte de la patogénesis del lupus (Moser, 2009).

1.2.2. Factores ambientales

Los desencadenantes ambientales más probables del lupus incluyen luz ultravioleta, fármacos desmetilantes, virus endógenos o infecciosos o elementos similares a virus. La luz solar es el factor ambiental más obvio que puede exacerbar el LES. El virus de Epstein-Barr (EBV) ha sido identificado como un posible factor en el desarrollo del lupus, este puede residir e interactuar con las células B e inducir la producción de interferon α por las células dendríticas plasmocitoides, lo que sugiere que los niveles elevados de IFN α observados en lupus puede ser en parte debidos a un control aberrante de una infección viral crónica. Está bien establecido que ciertos fármacos pueden inducir autoanticuerpos en un número significativo de pacientes, aunque la mayoría no desarrolla signos de enfermedad. Aunque la patogénesis del lupus inducido por fármacos no es completamente entendida, la predisposición genética de ciertos individuos puede jugar un papel importante en el caso de ciertos fármacos (Bertsias, 2012).

1.2.3. Hormonas sexuales y Lupus Eritematoso Sistémico

Como ya se comentó previamente esta enfermedad tiene una marcada predominancia por el género femenino, además de que se presenta más comúnmente en mujeres jóvenes después de la pubertad. También, algunas mujeres presentan brotes durante el embarazo, especialmente con afección renal. Se conoce por ejemplo, que los estrógenos tienen múltiples efectos en el sistema inmune. En un modelo, la autoinmunidad inducida por estrógenos, se llevó a cabo por dos vías moleculares, a través de múltiples genes incluyendo CD22, shp-1, bcl-2 y VCAM-1. Por ejemplo, los estrógenos regulan a la alza el BCL-2, por lo tanto bloqueando la inducción de tolerancia de células B “naive”. No sólo aumenta la resistencia a la apoptosis de las células B transicionales, sino que también expande la población de las células B de la zona marginal. Ya sea un incremento en el estrógeno o en la prolactina puede romper la tolerancia de las células B reactivas con alta afinidad por el DNA. Los estrógenos en este modelo promueven la supervivencia y la activación del subtipo de célula B de la zona marginal independiente de T. Por lo tanto, los estrógenos pueden

facilitar la maduración de células B naive autoreactivas, mientras que dificulta el potencial protector del repertorio de las células B autoreactivas. Los estrógenos también afectan a las células T del LES, aumentando la expresión de calcineurina y de CD40L. In vitro, los estrógenos reducen la apoptosis de las células mononucleares sanguíneas periféricas y disminuye el TNF alfa, además de activar las células dendríticas. Además afectan la médula ósea, reduciendo el número de colonias de macrófagos-granulocitos. También el metabolismo de los estrógenos puede diferir en los pacientes con LES, favoreciendo más metabolitos de los estrógenos (Petri, 2008).

Existen algunos estudios de cohorte que han demostrado la relación entre los pacientes con LES y los estrógenos. Por ejemplo Sánchez et al, publico en 1995 un estudio donde el objetivo fue examinar la relación entre el uso de hormonas en la post menopausia y el desarrollo de SLE. Con este propósito analizaron la cohorte de salud de las enfermeras con un seguimiento de 14 años, identificando un riesgo relativo ajustado a la edad de 2.1 (1.1-4 IC 95%) para las usuarias constantes de hormonas, 2.5 para las usuarias actuales de hormonas (1.2-5 IC 95%) y un 1.8 para las que contaban con el antecedente de haber utilizado hormonas postmenopáusicas (Sánchez, 1995). Lo anterior fue corroborado en el análisis realizado por Costenbader et al, este estudio se trató igualmente de una cohorte prospectiva de 238,308 mujeres (362 casos de lupus), donde se identificó un riesgo relativo de presentar lupus de 1.5 para el uso de anticonceptivos orales (1.1-2.1 IC 95%) y para la terapia hormonal postmenopáusica de 1.9 (1.2-3. IC 95%) (Costenbader, 2007).

1.3. Presentación Clínica del Lupus Eritematoso Sistémico

Los pacientes con lupus pueden presentar una constelación de síntomas, quejas e involucro inflamatorio de prácticamente cualquier órgano. El patrón más común es una mezcla de molestias constitucionales más involucro de piel, tejido músculo-esquelético, hematológico leve y serológico (Von Feldt JM, 1995). La clásica descripción de eritema en alas de mariposa más artritis en una mujer joven ocurre en la minoría. Inicialmente cualquier sistema puede estar afectado y sanar; meses o años después el mismo sistema u otro pueden involucrarse. Las 2 áreas de mayor involucro son el sistema articular y cutáneo, seguido por síntomas inespecíficos constitucionales como por ejemplo fatiga, fiebre y

malestar general. Las diferentes series de casos de lupus varían en el porcentaje de incidencia de las manifestaciones clínicas, por ejemplo: fiebre 41-86%, pérdida de peso 27-71%, artritis y artralgia 53-95%, mialgias 18-79%, pericarditis 2-45 %, miocarditis 8-40%, pleuritis 21-57 %, derrame pleural 12-40%, cualquier tipo de lesión cutánea 85-65%, eritema en alas de mariposa 10-61%, alopecia 3-45%, fotosensibilidad 11-56 %, fenómeno de Raynaud 10-44%, cualquier daño al sistema nervioso central (SNC) 26-59%, psicosis 4-37%, convulsiones 6-26%, síndrome nefrótico 13-26%, adenopatías 10 a 59%, anemia (<11g/dl) 30-78%, anemia hemolítica 8-11%, leucopenia 35-66%, trombocitopenia 7-30%, ANA 87-98%, hipocomplementemia C3 39-59%, anti DNA 28-78%, anti SM 6-51%, anti ro 19-48% (Dubois, 2007). La variación de la incidencia de los síntomas se debe probablemente a la dificultad para realizar el diagnóstico y a las diferencias raciales, étnicas y de género como se muestra en el análisis realizado del estudio LUMINA (103 hispanos de Texas, 55 hispanos puertorriqueños, 176 afroamericanos y 137 caucásicos), donde se describió el siguiente patrón de aparición de los criterios diagnósticos del ACR (American College of Rheumatology): el 55.4 % de los pacientes solo tenía 1 criterio al inicio de la enfermedad, 20 % tenían 2, 9.3% 3 y 15.5 % 4 ó más (este último patrón más común en hispanos de Texas); el promedio y la mediana (rango) de tiempo para el desarrollo de 4 criterios fueron 29.4 +- 52 meses (más corto en los hispanos de Texas y más largo en los caucásicos); artritis fue la manifestación inicial más frecuente de lupus, seguido de fotosensibilidad y positividad de los ANA, la combinación al inicio más común fue artritis y positividad para los ANA. En este estudio la aparición solo de artritis fue más común en hispanos de Texas, así como, la presencia de eritema malar lo fue para los afroamericanos. En cuanto a combinación de síntomas, eritema malar y fotosensibilidad fue más prevalente entre los caucásicos y por último cuando se presentaron 4 síntomas desde el inicio, la afectación renal, hematológica e inmunológica fueron más frecuentes en los hispanos de Texas (Alarcón, 2004).

1.3.1. Manifestaciones cutáneas del lupus

La piel se ve involucrada hasta en el 85% de los pacientes con LES y puede ser el único órgano involucrado cuando se trata de lupus eritematoso cutáneo. El diagnóstico de las manifestaciones cutáneas del LES está basado en las características clínicas,

histopatológicas e inmunohistoquímicas de las lesiones cutáneas. Los criterios del Colegio Americano de Reumatología incluyen al eritema malar, al eritema discoide, la fotosensibilidad y las úlceras orales (Uva, 2012).

- **Eritema malar:** El primer criterio del ACR es eritema malar, el cuál es caracterizado por lesiones eritematosas sobre las mejillas y el puente nasal. Es un eritema fijo que típicamente respeta los pliegues nasolabiales. Tiene forma de alas de mariposa, el cuál puede ser plano o elevado. Dura de días a semanas y ocasionalmente causa dolor o prurito (Walling, 2009).
- **Fotosensibilidad:** La exposición a la luz ultravioleta causa la aparición de enrojecimiento cutáneo u otros síntomas de LES. Característicamente aparece un exantema macular o difuso en las áreas expuestas al sol, como la cara, los brazos o manos y usualmente persiste por más de 1 día. En ocasiones se observan pápulas o máculas en la parte dorsal de las manos y clásicamente respetan los nudillos (Uva, 2012).
- **Eritema discoide:** La tercera característica de los criterios es el eritema discoide. El lupus eritematosos discoide es una entidad dermatológica crónica, que puede ser parte del lupus sistémico o representar sólo la forma cutánea. Las lesiones tienen forma de disco, son placas eritematosas de tamaño variable y contienen áreas de hiperqueratosis folicular, las cuáles son dolorosas si se les levanta manualmente. La progresión de la enfermedad puede resultar en cambios pigmentarios permanentes, en cicatrices, atrofia y alopecia. Las lesiones se esparcen de manera centrifuga y pueden confluir. Aunque la mayoría de los pacientes tienen lesiones en cara y cuello, se puede identificar variantes de la enfermedad diseminadas. También se pueden afectar las mucosas con lesiones similares a las que se observan en la piel (Walling, 2009). Las palmas y las plantas también se pueden involucrar, sin embargo esto solo ocurre en el 2 % de los pacientes (Uva, 2012).
- **Úlceras:** El cuarto criterio del ACR es úlceras orales (incluyendo las úlceras nasofaríngeas). Se debe considerar lupus en todos los pacientes que experimenten lesiones ulcerosas orales dolorosas e indoloras (o menos frecuentemente nasales o vaginales). Las úlceras palatinas son más específicas para lupus. La prevalencia de

lesiones orales es reportada del 2 al 82% de los pacientes con lupus. Algunos estudios han mostrado que hasta un 57 % de las lesiones en mucosas son dolorosas, mientras que otros estudios afirman que el 82% de las lesiones son indoloras (Brennan, 2005). Por lo tanto, se debe de llevar a cabo una revisión cuidadosa de la cavidad oral en todos los pacientes con LES. La relación entre las lesiones mucosas y la actividad de la enfermedad sistémica es motivo de debate. Además, se ha sugerido que los pacientes con úlceras orales tienen una mayor mortalidad que aquellos sin estas, aunque esto no ha sido corroborado por otros estudios (Uva, 2012). La mucosa bucal, el paladar duro y el borde bermellón son las localizaciones más frecuentes para estas lesiones, las cuales puede ser de tres tipos (discoideas, eritematosas y úlceras) y pueden coexistir.

1.3.2. Otras manifestaciones cutáneas

- **Alopecia:** La alopecia es una característica cutánea menos específica de LES, ocurre en cerca del 38-78 % de la gente con lupus en algún momento del curso de la enfermedad (Walling 2009). Comúnmente afecta las regiones temporales o crea un patrón en parches de pérdida de cabello. Más frecuentemente, la pérdida de cabello ocurre al inicio de la enfermedad y puede ser una de las primeras manifestaciones de la enfermedad. Cuando la enfermedad se encuentra controlada, el cabello usualmente crece. Algunas veces existe un eritema en el cuero cabelludo usualmente discoide crónico o subagudo, el cual, interfiere con el folículo piloso. En esta situación, el paciente queda con un área permanente de alopecia cicatrizal. Los fármacos utilizados para el tratamiento del lupus tal como prednisona o terapias inmunosupresoras también pueden ser responsables de la pérdida reversible del cabello (Uva, 2012).
- **Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS):** Estas lesiones de la piel son una forma de lupus eritematoso y se caracterizan por ser fotosensibles, no dejar cicatrices y no ser induradas. Están relacionadas con un fondo inmunogenético que incluye la producción de autoanticuerpos anti Ro. Los pacientes que presentan LECS usualmente sólo tienen síntomas sistémicos leves, más comúnmente artritis y mialgias, mientras que los síntomas graves sistémicos, tales como la vasculitis por lupus, nefritis o afección del SNC ocurren en < del 10% (Okon, 2013). Comúnmente inician como una erupción papular o una pequeña placa con una ligera descamación. El crecimiento y la fusión de

estas lesiones puede formar ya sea placas con descamación, en la variante papuloescamosa, lo cual puede simular psoriasis o liquen plano o lesiones policiclicas y/o anulares, en la variante anular, el cuál puede simular un eritema anular centrifugo. Además de las variantes papuloescamosas y anulares existen variables poco comunes de lupus eritematoso cutáneo subagudo (Okon, 2013).

- **Lupus Profundo:** Esta es una forma de lupus eritematosos cutáneo, el cuál puede ser la única manifestación o aparecer antes del inicio clínico del LES. El lupus profundo consiste en induraciones marrones profundas o nódulos subcutáneos que ocurren sobre piel normal o mínimamente involucrada. Los sitios más comunes de aparición son las extremidades proximales, particularmente las partes laterales de los brazos y hombros, muslos, nalgas, tronco, mamas, cara y cuero cabelludo. Puede estar asociados con lupus discoide o con LES. La frecuencia de aparición de lupus profundo en el lupus eritematoso sistémico es de alrededor del 2%. La etiología es incierta (Walling, 2009).
- **Liquen plano en lupus eritematoso:** El lupus eritematosos y el lique plano son usualmente vistos como entidades individuales. Esta sobreposición comprende a los pacientes que tienen características clínicas, histológicas y/o inmunopatológicas de ambas enfermedades simultáneamente. La presentación clínica es una erupción papular prurítica caracterizada por formas poligonales de color violáceo y algunas veces ligera escama. Es más comúnmente identificada en las superficies flexoras de las extremidades superiores, o en los genitales y las membranas mucosas. El prurito es común en el liquen plano pero varía en severidad dependiendo del tipo de lesión y la extensión. Las lesiones hipertróficas son extremadamente pruriginosas mientras que las lesiones orales pueden ser asintomáticas o tener una sensación quemante. Las lesiones hipertróficas, grandes y anulares y el involucro de la membrana mucosa son más susceptibles de volverse crónicas. Se cree que las lesiones de liquen plano son causadas por trastornos inmunológicos (Uva, 2012).

1.3.3. Manifestaciones cutáneas relacionadas a lupus

Otras manifestaciones cutáneas relacionadas pero no específicas de lupus eritematoso incluyen las siguientes:

- Fenómeno de Raynaud

- Vasculitis cutánea
- Telangiectasias periungueales
- Vasculitis urticariforme
- Livedo reticular
- Atrofia blanca
- Lesiones bulosas

Las lesiones de la piel no específicas, son encontradas principalmente en la fase activa del lupus eritematoso sistémico, son características de lupus cutáneo, pero también pueden ser incluidas en el marco clínico de otras enfermedades y no es posible establecer una distinción histopatológicas entre ellas (Uva, 2012; Walling 2009).

Vasculitis cutánea: Las vasculitis cutáneas se presentan de múltiples formas como por ejemplo, lesiones puntiformes, purpura palpable, urticaria, úlceras, pápulas, máculas o pápulas eritematosas y eritema con necrosis que puede autolimitarse o recurrir. Las lesiones cutáneas pueden ser la única manifestación de las vasculitis o pueden ser parte de un involucro sistémico. La forma más común de vasculitis que se observa en el LES es un vasculitis de pequeños vasos, mediada por complejos inmunes circulantes o por los efectos directos de los anticuerpos a los componentes de la superficie de las células (Uva, 2012).

1.3.4. Manifestaciones renales

La nefritis lúpica se define como manifestaciones clínicas y de laboratorio que cumplan los criterios del ACR (proteinuria persistente > 0.5 g / d ó más de 3+ en una tira reactiva de orina y/o cilindros granulares (incluyendo eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos). Una revisión de los criterios del ACR ha recomendado que una muestra de orina al azar con un índice >0.5 g puede sustituir a la medición de proteínas en 24 h y un “sedimento urinario activo” (5 eritrocitos / campo de alto poder; 5 leucocitos/ campo de alto poder en la ausencia de infección; cilindros celulares limitados a eritrocitos o leucocitos) puede ser sustituido por cilindros celulares. Un criterio adicional, quizás óptimo, es una biopsia renal que demuestre la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos compatible con nefritis lúpica (Ortega, 2010).

1.3.5. Manifestaciones pulmonares del LES

Aunque el lupus tiene el potencial de afectar cualquier órgano, los pulmones son comúnmente involucrados en el curso de la enfermedad. La manifestación pulmonar más común secundaria a lupus es pleuritis, pero se pueden observar otros tipos de involucro, como por ejemplo enfermedad del parénquima, enfermedad vascular pulmonar, disfunción diafragmática y disfunción de la vía aérea superior (Kamen, 2010). Encontrar la verdadera prevalencia del involucro pulmonar en lupus es complicado debido a las altas tasas de infecciones pulmonares. El involucro pulmonar ocurre en el 80% de los pacientes con LES que se les realiza autopsia y en la revisión de expedientes, aunque ahora se cree que este involucro es el resultado de infecciones y no directamente relacionado con la enfermedad autoinmune. En un estudio más reciente con 90 pacientes con lupus a los que se les realizó autopsia se encontró involucro pulmonar en 97.8% de los casos, siendo el más común pleuritis (77.8%), infecciones bacterianas (57.8%), hemorragias alveolares primarias y secundarias (25.6%), seguido de alteraciones en la vía aérea distal (21.1%), infecciones oportunistas (14.4%) y tromboembolismo pulmonar (7.8%) (Quadrell, 2009).

1.3.5.1. Enfermedad pleural

Más que en cualquier otra enfermedad del tejido conectivo, la pleura es comúnmente involucrada en pacientes con lupus. Aproximadamente 30 a 50% de los pacientes con lupus desarrollarán inflamación pleural sintomática en el curso de su enfermedad, y un mayor número si se incluyera la presencia de derrame pleural asintomático. En 5 a 10 % de los pacientes, pleuritis es una de las manifestaciones iniciales (Pines, 1985). La presentación típica de la afección pleural en lupus es la aparición de un dolor torácico agudo con la respiración profunda. El dolor torácico musculoesquelético puede ser distinguido del de la enfermedad pleural si los síntomas son reproducidos a la palpación del área dolorosa. Los derrames pleurales en lupus tienden a ser bilaterales y pequeños, y pueden no ser evidentes en la imagen radiológica. Un frote pleural puede estar presente en la exploración física; sin embargo, este puede ser transitorio. El líquido pleural en lupus es exudativo con una predominancia de linfocitos o células polimorfonucleares, niveles bajos de glucosa (pero no tan bajos como en la artritis reumatoide), así como niveles bajos del complemento. Las

pruebas serológicas del líquido pleural muestran niveles del complemento bajo y ANA positivos; sin embargo, estas pruebas no son suficiente sensibles para ayudar en el diagnóstico. En raras ocasiones se puede observar fibrosis pleural y pulmón atrapado como consecuencia de la inflamación pleural crónica. Los derrames pleurales pequeños asintomáticos usualmente resuelven espontáneamente sin tratamiento específico (Kamen, 2010).

1.3.5.2. Neumonitis lúpica aguda

Aunque rara, ocurre en el 1 al 12 % de los pacientes y es una de las complicaciones más temidas de esta enfermedad (Cheema, 2000). Los pacientes usualmente presentan fiebre, tos, pleuresía, disnea con hipoxia y ocasionalmente hemoptisis. La mayoría de los pacientes con neumonitis tendrán anticuerpos anti-DNA doble cadena (anti-DNA dc) positivos. La exploración usualmente demuestra estertores basales. La radiografía de tórax muestra derrame pleural e infiltrados pulmonares, particularmente en los campos pulmonares inferiores. El lavado broncoalveolar en neumonitis lúpica identifica aumento en la celularidad con leucocitos polimorfonucleares activados. Resulta difícil distinguir la neumonitis lúpica aguda de la hemorragia alveolar difusa. En estudios previos se ha sugerido que el pronóstico es pobre para los pacientes con neumonitis lúpica, con una mortalidad a corto plazo cerca del 50%. Sin embargo, en la era moderna con los avances en los cuidados críticos, el uso frecuente de plasmaféresis y el desarrollo de mejor tecnología para los ventiladores, la verdadera mortalidad para esta afección pulmonar se desconoce (Kamen, 2010). La morbilidad a largo plazo incluye enfermedad pulmonar restrictiva.

1.3.5.3. Enfermedad pulmonar intersticial crónica

Éste tipo de presentación de la enfermedad pulmonar se encuentra en el 3 al 13% de los pacientes con lupus, principalmente en pacientes con enfermedad prolongada (Weinrib, 1990). Existe una asociación con los anticuerpos anti-SSA, y ya que la enfermedad pulmonar intersticial puede ocurrir también en el síndrome de Sjögren o con otros síndromes de sobreposición con lupus, existe controversia sobre la prevalencia de la enfermedad pulmonar intersticial en el LES. Comúnmente, esta patología se desarrolla lentamente, con un deterioro gradual caracterizado por tos no-productiva, disnea y fibrosis

pulmonar idiopática. La exploración muestra estertores en belcro bibasales. Las pruebas de funcionamiento respiratorio se caracterizan por un patrón restrictivo con volúmenes pulmonares disminuidos y una capacidad de difusión para el monóxido de carbono igualmente disminuida. En las etapas iniciales las radiografías de tórax puede ser normales o tener opacidades lineares irregulares bibasales. La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es útil para la evaluación de una apariencia en vidrio despolido que se asocia con infiltración celular o fibrosis y para el patrón reticular el cual se relaciona con enfermedad fibrótica. Aunque los hallazgos en la TCAR son predictivos de los cambios patológicos, en ocasiones se requiere de la biopsia para excluir otras patologías (Kamen, 2010).

1.3.5.4. Síndrome de pulmón encogido

El síndrome del pulmón evanescente o encojido ha sido reportado en pacientes con lupus que presentan disnea, elevación del diafragma (usualmente bilateral) y reducción de los volúmenes pulmonares sin evidencia de enfermedad pulmonar intersticial. Las pruebas de funcionamiento pulmonar muestran un patrón restrictivo, la difusión pulmonar de monóxido de carbono es normal (corregida para el volumen pulmonar) (Warrington, 2000; Karim,2002). La etiología de este fenómeno se desconoce claramente. Una posibilidad es que la debilidad del diafragma resultante de una neuropatía del frénico o miopatía inflamatoria, causen la elevación de los diafragmas y reduzca así los volúmenes pulmonares. Aunque algunos reportes han descrito fuerza normal en los diafragmas (Kamen, 2010).

1.3.5.5. Hemorragia alveolar difusa

La hemorragia alveolar difusa es una complicación rara y potencialmente fatal del lupus. La prevalencia exacta se desconoce, pero en un estudio de pacientes hospitalizados con lupus eritematoso sistémico, la hemorragia alveolar difusa ocurrió en 19 de 510 pacientes en un periodo de 10 años (Zamora, 1997). Los pacientes con esta entidad se presentan súbitamente enfermos, comúnmente con disnea, tos, hemoptisis y algunas veces fiebre. Típicamente se presenta en pacientes con diagnóstico establecido de LES, comúnmente en el escenario de nefritis lúpica activa u otro afección orgánica. El hematocrito de un paciente

con esta enfermedad disminuye súbitamente. Si se realizan pruebas de función respiratoria, se podría encontrar una difusión pulmonar aumentada del monóxido de carbono. En la radiografía de tórax se puede observar infiltrados alveolares bilaterales y en una imagen por resonancia magnética podría encontrarse evidencia de hemorragia. El lavado broncoalveolar se utiliza para excluir causas infecciosas. La presencia de líquido sanguinolento con macrófagos rellenos de hemosiderina de manera persistente, ayuda a confirmar el diagnóstico. Es importante considerar otras formas de vasculitis pulmonar, tales como vasculitis asociadas a ANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrofilos) y buscar intencionadamente datos de coagulopatía o purpura trombocitopénica trombótica como parte de la evaluación. En biopsias pulmonares, en 1 de cada 2 patrones histológicos puede observarse: 1: capilaritis con depósitos de complejos inmunes (14%); 2: hemorragia blanda (72%) (Schwab, 1993).

1.3.6. Manifestaciones hematológicas

Las anomalías de los elementos formados de la sangre, la coagulación y la fibrinólisis, así como sistemas relacionados, son muy comunes en el lupus eritematoso sistémico. Las principales manifestaciones hematológicas del lupus son anemia, leucopenia, trombocitopenia y el síndrome antifosfolípido.

1.3.6.1. Anemia

Se presenta frecuentemente en los pacientes con LES y afecta a la mayoría de los pacientes en algún punto del curso de su enfermedad. Múltiples mecanismos contribuyen al desarrollo de anemia, incluyendo inflamación, insuficiencia renal, pérdidas sanguíneas, pobre ingesta alimenticia, medicamentos, hemólisis, infección, hiperesplenismo, mielofibrosis, mielodisplasia y anemia aplásica (Giannouli, 2006).

- **Anemia de la inflamación crónica:** una causa frecuente de anemia en LES es eritropoyesis suprimida por la inflamación crónica (anemia de la enfermedad crónica). La anemia es normocítica y normocrómica con una cuenta de reticulocitos baja. Aunque los niveles de hierro sérico pueden estar disminuidos, los depósitos de hierro de la médula ósea son normales y la concentración de ferritina sérica usualmente es

elevada. El principal mediador de la anemia de la inflamación crónica es la hepcidina, un regulador central de la homeostasis del hierro, el cual inhibe la liberación de hierro de los macrófagos, así como la absorción de hierro en el intestino delgado. Esto resulta en una limitada hematopoyesis dependiente de hierro (Agarwal, 2009).

- **Insuficiencia renal:** Un nivel bajo inapropiado de eritropoyetina es un marcador de anemia debido a enfermedad renal. La causa primaria de la anemia en este escenario es una típica producción deficiente de eritropoyetina por la enfermedad de los riñones (Voulgarelis, 2000).
- **Anemia por deficiencia de hierro:** Esta anemia puede ser resultado de pérdida sanguínea aguda o crónica del tracto gastrointestinal, usualmente secundaria a medicamentos (AINE o esteroides) o puede ser debida a sangrado menstrual excesivo (Voulgarelis, 2000). La anemia por inflamación crónica también puede llevarlos a deficiencia de hierro, debido a que la hepcidina inhibe la absorción del hierro a través del tracto gastrointestinal (Agarwal, 2009).

1.3.6.2. Aplasia de células rojas

La aplasia de células rojas se ha observado infrecuentemente en el lupus. Esta alteración probablemente es debida a autoanticuerpos dirigidos en contra de la eritropoyetina o los eritroblastos de la médula ósea. Aún más raros son los casos aislados de anemia aplásica aislada secundaria a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los precursores de la médula ósea (Habib, 2002; Liu 1995). La supresión de la médula ósea puede ser también inducida por medicamentos, incluyendo antimaláricos y fármacos inmunosupresores.

1.3.6.3. Anemia hemolítica autoinmune

Este tipo de anemia se caracteriza por una cuenta de reticulocitos elevada, niveles bajos de haptoglobinas, incremento de la bilirrubina indirecta y una prueba de Coombs positiva. La presencia de anemia hemolítica se ha asociado con otras manifestaciones de enfermedad severa, tales como enfermedad renal, convulsiones y serositis (Jeffries, 2008). Otros pacientes tienen una prueba de Coombs positiva pero sin evidencia de hemólisis. La presencia de ambas, inmunoglobulinas y complemento en los eritrocitos es usualmente asociado con algún grado de hemólisis mientras que la presencia del complemento sólo

(p.ej. C3 y C4) no es comúnmente asociado con hemólisis. Los anticuerpos IgG que reaccionan a temperatura corporal son los más comunes en lupus (Newman, 2013).

1.3.6.4. Anemia hemolítica microangiopática

También el lupus está asociado con anemia hemolítica microangiopática trombótica, manifestada por un frotis sanguíneo periférico con esquistocitos asociado a niveles de deshidrogenasa láctica y bilirrubinas elevados. Muchos de los pacientes afectados además tienen trombocitopenia, involucro renal, fiebre y síntomas neurológicos. Si la ocurrencia de ambos, lupus y púrpura trombocitopénica trombótica en un paciente individual es una coincidencia o representa una verdadera asociación es un asunto sin resolver (Manadan, 2003).

1.3.6.5. Leucopenia

La leucopenia es común en lupus y frecuentemente es secundaria a linfopenia, neutropenia o combinación de ambas. La linfopenia es común y la causa más frecuente es por disminución de las células T. La linfopenia absoluta correlaciona con la actividad del lupus y con altos títulos de los anti-DNA (Newman, 2013).

1.3.7. Manifestaciones cardiacas de LES

El corazón se afecta frecuentemente en el lupus eritematoso sistémico. Estudios de imagen cardiovascular y series de autopsias han encontrado que la prevalencia de involucro cardiaco en lupus es mayor al 50% (Kao, 2002). Todas las estructuras cardiacas puede estar involucradas: pericardio, endocardio, miocardio, arterias coronarias y tejido conectivo.

1.3.7.1. Pericarditis

La pericarditis es una de las manifestaciones de la enfermedad más características y es incluida en los criterios del ACR para lupus. Los estudios ecocardiográficos muestran anomalías pericárdicas entre el 11 y el 54 % de los pacientes con LES (Cervera, 1992; Doria, 2005). El pericardio puede estar involucrado por cambios inflamatorios crónicos o agudos. Se ha reportado por inmunofluorescencia directa el depósito granular de

inmunoglobulinas y C3 lo que soporta el rol de los inmunocomplejos en el desarrollo de pericarditis (Bidani, 1980). El involucro pericárdico aparece más frecuentemente al inicio del LES o durante las recaídas de la enfermedad. Las complicaciones de la pericarditis como tamponade cardiaco, la pericarditis constrictiva y la pericarditis purulenta son raras. El derrame pericárdico se puede documentar por rayos X cuando este es grande. La ecocardiografía representa el método estándar para investigar las anormalidades pericárdicas y es capaz de demostrar los derrames leves o el engrosamiento de las capas pericárdicas. El derrame es usualmente asociado con actividad de la enfermedad en otros órganos (Doria, 2005).

1.3.7.2. Anormalidades valvulares

Las anormalidades valvulares funcionales y anatómicas han sido descritas en LES, la lesión más característica es la endocarditis de Libman-Sacks. Sin embargo, el engrosamiento valvular y la regurgitación se observan más frecuentemente que la endocarditis verrucosa (Roldan, 1996). Las lesiones anatómicas se observan en 15 a 75% en estudios de necropsias, en 40 a 50 % por ecocardiograma transtorácico y en un 50-60% con ecocardiograma transesofágico (Omdal, 2001). Las anormalidades anatómicas se encuentran generalmente en las valvas aórticas y mitrales. Los estudios histológicos han mostrado dos tipos de verrucosidades: 1) lesiones activas, las cuales consisten acumulaciones de fibrina, necrosis focal e infiltrados mononucleares, más frecuentemente observadas en pacientes jóvenes con enfermedad de inicio reciente y rara vez llevan a una lesión valvular hemodinámicamente significativa; 2) lesiones curadas, caracterizadas por tejido fibrosos vascularizado, algunas veces asociado con calcificaciones y frecuentemente asociado a anormalidades funcionales valvulares. La endocarditis verrucosa es generalmente asintomática y solo ocasionalmente se presenta con un soplo cardiaco. Las complicaciones debidas a endocarditis verrucosas son raras, aunque los eventos embólicos pueden llegar a suceder. Las lesiones son hemodinámicamente significativas en sólo 3 a 4 % de los pacientes con LES, requiriendo tratamiento quirúrgico en la mitad de ellas (Miner, 2014; Doria, 2005). La endocarditis infecciosa ha sido observada en cerca del 1 % de los pacientes con enfermedad valvular, y los accidentes cerebrovasculares o un embolismo periférico se han reportado en cerca del 13 % (Roldan, 2006). Jensen-Urstad et al,

recientemente reportó una fuerte asociación entre las anomalías valvulares y la enfermedad cardiovascular así como con los niveles elevados de homocisteína y de triglicéridos en los pacientes con LES. Por lo tanto, se debe de realizar un escrutinio de lesiones ateroscleróticas clínicas y subclínicas en los pacientes con lupus y enfermedad valvular (Jensen-Urstad, 2002). Se ha reportado que las anomalías valvulares frecuentemente se resuelven con el paso del tiempo (Doria, 2005). Cuando la endocarditis se detecta en un estadio tardío de la enfermedad, requiere de un seguimiento clínico estrecho durante el curso de la enfermedad y si la lesión se vuelve hemodinámicamente significativa, se requerirá de cirugía valvular.

1.3.7.3. Miocarditis

La miocarditis es la afectación característica del involucre cardiaco en LES, sin embargo, en los pacientes con lupus, la disfunción miocárdica puede ser la consecuencia de otras lesiones, por ejemplo enfermedad arterial coronaria debido a aterosclerosis prematura, hipertensión, insuficiencia renal, enfermedad valvular y la toxicidad de los medicamentos (ciclofosfamida o cloroquina). Actualmente, la miocarditis clínicamente significativa es poco común (reportada sólo en el 7 a 10 % de los casos), probablemente como consecuencia de la introducción de la terapia con esteroides (Kao, 2002; Doria, 2005). Los hallazgos histológicos de esta entidad muestran focos pequeños de necrosis fibrinoide con infiltrados de células plasmáticas y linfocitos, así como focos de fibrosis miocárdica, comunes en los pacientes tratados con esteroides. Los estudios con inmunofluorescencia demuestran inmunocomplejos granulares finos y depósito de complemento en las paredes y tejidos perivasculares de los vasos sanguíneos miocárdicos, lo que soporta la hipótesis que la miocarditis por lupus es un fenómeno vascular mediado por complejos inmunes. Algunos reportes han demostrado una asociación entre los anticuerpos anti Ro y miocarditis. Los signos y síntomas de la miocarditis por LES son similares a aquellos con miocarditis debido a otras causas, p.ej., miocarditis viral, y pueden progresar a disfunción ventricular, miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca. El ecocardiograma muestra hallazgos que, aunque inespecíficos, son indicativos de inflamación miocárdica y/o disfunción tales como anomalías en el movimiento segmentario, regional o global de una pared miocárdica, fracción de eyección disminuida, incremento en el tamaño de las cavidades y un aumento

en el tiempo de relajación isovolumétrica. La RM con eco spin T1 y el tiempo de relajación T2 pueden ser útiles en el diagnóstico de inflamación miocárdica (Doria, 2005).

1.4. Diagnóstico

El diagnóstico es fácil cuando se trata de una paciente que presenta diferentes características clínicas compatibles con lupus y que además tiene estudios de laboratorio que lo soportan, sin embargo, el lupus puede causar citopenias aisladas o involucro de un solo órgano (p.ej. nefritis o pericarditis) o puede manifestarse inicialmente como un hallazgo de laboratorio (p.ej. VDRL positivo). Dichos pacientes pueden desarrollar posteriormente el espectro de síntomas de la enfermedad. Como parte del abordaje diagnóstico se requiere al menos los siguientes estudios: biometría hemática con cuenta diferencial, química sanguínea, CPK, velocidad de sedimentación glomerular y/o proteína C reactiva, examen general de orina y recolección de orina de 24 h. Los anticuerpos que usualmente se solicitan son anticuerpos antinucleares (ANA) anticuerpos antifosfolípidos, anti DNA de doble cadena (DNA dc) y anticuerpos anti Smith (Sm).

1.4.1. Criterios diagnósticos

En general se acepta el uso de los criterios diagnósticos del ACR, estos criterios fueron desarrollados para la clasificación de lupus con fines de investigación y comparación con otras enfermedades reumatológicas. Los criterios fueron definidos por análisis de conglomerados, principalmente en caucásicos y en centros académicos. Los criterios preliminares para LES fueron realizados en 1971 (tenían una sensibilidad del 90 % y especificidad del 98 %) y posteriormente revisados en 1982 para incorporar los conocimientos inmunológicos que se tenían en ese momento y mejorar esta clasificación (Feletar, 2003). Se incluyó entonces, anticuerpos antinucleares fluorescentes y anticuerpos anti DNA nativo y antígeno Sm. Algunos criterios que involucraban el mismo sistema fueron agrupados en un solo criterio. La alopecia y el fenómeno de Raynaud no fueron incluidos debido a su baja sensibilidad y especificidad. Además, se estableció que debían cumplir al menos cuatro criterios, ya sea, en forma seriada o simultáneamente. Los criterios de 1982 poseen una sensibilidad y especificidad del 96 % (Tan, 1982). De nuevo, en 1997 fueron revisados para modificar únicamente los criterios inmunológicos, removiendo el

apartado de positividad para células LE y agregando la positividad para anticuerpos antifosfolípidos basado en niveles séricos anormales para anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, una prueba positiva para anticoagulante lúpico y falso positivo en el VDRL por al menos 6 meses y confirmado por la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (Feletar 2003) **Tabla 1.** Actualmente estos criterios continúan siendo vigentes, sin embargo, recientemente fueron propuestos nuevos criterios por un grupo de expertos (Systemic Lupus International Collaborating Clinics SLICC): constan de 11 apartados clínicos y 6 inmunológicos, de igual manera que los anteriores se requiere que el paciente cumpla con al menos 4, sin embargo, a diferencia de los criterios del ACR al menos debe tener 1 criterio clínico y 1 inmunológico, además, también se puede definir lupus por la presencia de nefritis (corroborada por biopsia) más anticuerpos positivos ANA o anti DNA dc. Para la elección de las variables de estos criterios se revisaron análisis de regresión logística y posteriormente se llegó a un consenso de las variables más relevantes. Para su posterior validación fue necesaria la comparación con los criterios del ACR de 1997, encontrándose en éstos una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 97% contra una sensibilidad del 97 % con especificidad de 84% de los nuevos criterios (Petri, 2012).

Tabla 1. Actualización en 1997 de los criterios revisados de 1982 del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico

Criterio	Definición
Eritema Malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las prominencias malares y que respeta los pliegues nasolabiales.
Eritema discoide	Placas elevadas eritematosas con escama queratósica adherente y obstrucción folicular. En lesiones antiguas puede dejar cicatrices atróficas.
Fotosensibilidad	Eritema cutáneo como resultado de una reacción inusual de la piel a la exposición solar.
Ulceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente indolora y observada solo por el médico
Artritis no erosiva	Involucra 2 o más articulaciones periféricas, caracterizado por inflamación, dolor a la palpación y edema.

Pleuritis o Pericarditis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pleuritis: antecedente de dolor pleurítico típico o frote escuchado por un médico o evidencia de derrame pleural. 2. Pericarditis: documentado por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico
Enfermedad renal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proteinuria persistente > 0.5 g por día o > de 3 + si no se realiza la cuantificación Ó 2. Cilindros celulares, eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
Trastorno neurológico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Convulsiones: en la ausencia de fármacos desencadenantes o trastornos metabólicos (uremia, cetoacidosis o trastorno electrolítico) Ó 2. Psicosis: en la ausencia de fármacos desencadenantes o trastornos metabólicos.
Trastorno hematológico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia hemolítica con reticulocitosis Ó 2. Leucopenia < 4000/mm³ en más de 2 ocasiones Ó 3. Linfopenia < 1500/mm³ en más de 2 ocasiones Ó 4. Trombocitopenia < 100 000 / mm³ en la ausencia de fármacos que predispongan
Alteraciones inmunológicas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anti-DNA positivos con títulos anormales 2. Anti-Sm positivos 3. Anticuerpos antifosfolípidos positivos en presencia de: <ul style="list-style-type: none"> • Niveles séricos anormales de Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM • Anticoagulante lúpico positivo • VDRL falso positivo corroborado por pruebas Treponémicas

	negativas
Anticuerpos antinucleares positivos	1. Títulos anormales de Anticuerpos Antinucleares por técnicas de Inmunofluorescencia, en ausencia de Fármacos.

1.4.2. Anticuerpos antinucleares

El estudio de los anticuerpos antinucleares (ANA) se inició con la identificación en pacientes con lupus eritematoso generalizado de las células LE, descrito por Hargraves en 1948. En 1959, Holman mostró que el fenómeno de las células LE se debía a la presencia de anticuerpos que reconocen antígenos nucleares. Lo anterior llevó al desarrollo de técnicas como la inmunodifusión, hemoaglutinación, fijación de complemento, etc. y de técnicas de microscopía, empleando anticuerpos conjugados con moléculas fluorescentes (inmunofluorescencia indirecta [IFI]) que aumentaron la especificidad y sensibilidad para la detección. Actualmente, la técnica más utilizada para la detección de los ANA es la IFI, que emplea como sustratos líneas celulares HEp-2 y HeLa, siendo la primera por su facilidad de crecimiento la más utilizada (Cabiedes, 2010). La detección de ANA mediante IFI en líneas celulares se considera la prueba inicial de laboratorio que apoya al diagnóstico de las enfermedades autoinmunes debido a su alta sensibilidad (95-100%) (Kavanaugh, 2000; Cabiedes, 2010). Sin embargo, dada su relativa baja especificidad, es necesario emplear técnicas más sensibles y específicas como: radioinmunoanálisis (RIA), ELISA, electroinmunotransferencia (EIT) o Western blot, etc.

Los ANA son inmunoglobulinas que reaccionan contra diferentes componentes autólogos nucleares (p.ej. ADN doble cadena, SSA/Ro, proteínas del centrómero, etc.) y citoplásmicos (p.ej. aminoacil- tRNA sintetasa o Jo-1, mitocondrias, etc.). Estos últimos, no obstante, son antígenos citoplásmicos y los anticuerpos que los reconocen son referidos también como ANA. En circulación pueden estar presentes tres tipos de ANA. Uno de ellos está presente en todos los individuos a títulos relativamente bajos y forman parte del repertorio de los ANA naturales. Por ello, es importante establecer valores de referencia ajustados a las poblaciones étnicas que los van a usar como referencia (Tan, 1997). Los ANA son comunes especialmente en los adultos mayores con enfermedades. Por lo anterior los ANA carecen de valor predictivo positivo en población no seleccionada o cuando se

presentan en títulos bajos y no son diagnósticos. Una de cada tres personas sanas tienen ANA en células HEp-2 en una dilución 1:40 y 1 de cada 20 serán positivos en una dilución de 1:160 (Egner, 2000). Un segundo tipo de ANA son los que se producen como resultado de procesos infecciosos. En este sentido, los ANA cuyo origen son los procesos infecciosos no se asocian a manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune y sus títulos bajan en cuanto se resuelve el proceso infeccioso que les dio origen. El tercer tipo es el de los ANA autoinmunes, los cuales reflejan la pérdida de la tolerancia inmunológica y su origen es multifactorial. Su producción depende de carga genética, medio ambiente, cambios hormonales, etc. (Cabiedes, 2010).

A continuación se describen las características de los patrones que con mayor frecuencia se detectan por IFI en células HEp-2 en sueros de pacientes con enfermedades autoinmunes (Cabiedes, 2010; Egner, 2000):

- El patrón homogéneo se caracteriza por una tinción homogénea en el núcleo, cuya intensidad puede variar dependiendo de la concentración de los anticuerpos. Se asocia con la presencia de anti-DNA dc, anti-histonas, anti-nucleosomas. Clínicamente se relaciona con lupus eritematoso sistémico y hepatitis autoinmune crónica activa
- El patrón periférico se caracteriza por tinción regular alrededor del núcleo; el centro de este patrón muestra menos tinción. Se asocia con anticuerpos anti-DNA dc, anti-laminina y anti-poro nuclear. Se relaciona clínicamente con lupus eritematoso sistémico y hepatitis autoinmune crónica activa.
- Los patrones de ANA que se observan con mayor frecuencia son los moteados, tanto fino como grueso. No hay problema cuando los gránulos son muy gruesos o muy finos, en puntos intermedios la interpretación es subjetiva. El moteado grueso se asocia con anti-RNP/Sm y clínicamente correlaciona con LES y enfermedad mixta del tejido conectivo. El moteado fino tiene relación con anti-Ro/La y clínicamente se asocia a LES, lupus eritematoso cutáneo subagudo.
- El patrón centromérico tiene como características que los núcleos se tiñen con puntos finos distribuidos de manera homogénea en el nucleoplasma de las células en

interfase. La tinción en las células en división muestra un punteado fino localizado en la placa de la cromatina. Se asocia con Raynaud primario, escleroderma y LES.

- El patrón nucleolar tiene como característica una tinción intensa de los nucléolos. La placa de la cromatina en las células en división se tiñe de manera difusa debido a reactividad cruzada de los anticuerpos dirigidos contra los RNA nucleolares con el ADN de la cromatina.

1.4.3. Anticuerpos Anti-DNA

Los anticuerpos anti DNA están asociados con LES y con nefritis, pero no con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide. Las técnicas más comunes para detección de DNA de son ELISA, Inmunofluorescencia indirecta con *Crithidia lucilae* o ensayos de inmunoprecipitación (Farr). Existen varias dificultades en la detección de los anti-DNA de (Egner, 2000):

- Sustratos diferentes: múltiples fuentes de DNA (mamíferas y no mamíferas) son utilizadas, pero cada una puede detectar diferentes tipos de anticuerpos.
- El isotipo del anticuerpo detectado: los ensayos pueden detectar diferentes isotipos de anticuerpos (IgG, IgA, IgM o cualquier combinación). Todos los isotipos son detectados por ensayos tipo Farr, ELISA o CLIF, los cuales utilizan antisuero poliespecífico. Un ensayo poliespecífico positivo puede tener una relevancia clínica diferente, por ejemplo los anti-DNA IgM detectados por ELISA pueden no ser específicos para LES.
- Afinidad del anticuerpo: anti-DNA de alta afinidad puede ser más relevante para la patogénesis del LES, particularmente en nefritis. Anticuerpos de baja afinidad no son detectados por el ensayo Farr, pero si son detectados por ELISA.
- Parámetros específicos del ensayo: cada ensayo tiene causas conocidas de falsos positivos.
- Problemas para la estandarización y calibración.

1.5. Evaluación inicial y seguimiento

Durante el seguimiento y evaluación inicial de estos pacientes se debe distinguir entre lo que es actividad de la enfermedad y lo que es daño crónico. Además, cuando se trata a estos pacientes se debe de hacer énfasis en las consecuencias sociales y funcionales que conlleva esta enfermedad, con la finalidad de mejorar la calidad de vida. Cuando se trata a un paciente con lupus, el objetivo es suprimir la actividad y prevenir daño orgánico irreversible. Entonces, se requiere un abordaje sistematizado, el cual, puede ser guiado por los componentes de los índices de actividad del lupus. Es importante hacer énfasis en la búsqueda dirigida de afección renal, debido a que su presencia determina un mal pronóstico para el paciente. Una de las formas más fáciles y más efectivas de tamizar para involucro renal es a través de una tira reactiva para orina y evaluar la presencia de proteínas o sangre. La presencia de cristales de leucocitos o eritrocitos se debe de hacer por microscopia, aunque la confiabilidad de este método no siempre es tan buena. La función renal y la proteinuria pueden ser evaluados en una recolección de orina de 24 h, pero la precisión de éstas pruebas depende de la motivación del paciente para coleccionar la muestra. Una forma más confiable se puede obtener a través del índice albumina/creatinina o proteína/creatinina. La creatinina sérica puede ser utilizada para calcular la tasa de filtración glomerular, la cual, es la forma más sensible para detectar tempranamente afectación renal. La mejor manera de determinar si las alteraciones en la proteinuria y/o la función renal son debidas a inflamación activa o daño es realizar una biopsia de riñón. También se debe medir la presión arterial, ya que, las alteraciones en ésta afectan fuertemente el pronóstico. En estos pacientes la proteína C reactiva (PCR) está ligeramente elevada o es normal, a menos de que exista serositis lo que usualmente genera elevación marcada de este marcador. Usualmente existe discrepancia entre la elevación de VSG y PCR, lo cual, puede ser útil para realizar el diagnóstico. Por otra parte, un paciente con lupus que no se siente bien debe ser evaluado para determinar si el deterioro se debe a la actividad del lupus o al desarrollo de una infección. Las infecciones son particularmente comunes en pacientes con insuficiencia renal, deficiencias de complemento, en pacientes con altas dosis de esteroides e inmunosupresores y en aquellos que han sido esplenectomizados. Si la PCR está francamente elevada, particularmente por arriba de 50 g/l en la ausencia de serositis, el médico está obligado a descartar infección. Por lo general

los síntomas del lupus y de infección se sobreponen, por lo que se debe tener una alta sospecha cuando un paciente con lupus se enferma, particularmente cuando se trata de afección pulmonar. Por último, dentro de la evaluación inicial y el seguimiento es necesario tomar medidas preventivas en la evaluación de todos los pacientes con lupus. Tres áreas importantes de prevención son enfermedad cardíaca isquémica, osteoporosis y trombosis, ya que estas son comunes en esta población y pueden aparecer en cualquier momento de la enfermedad. En cuanto a la enfermedad cardíaca se deben realizar recomendaciones sobre modificaciones de estilo de vida y se deben de medir los niveles de lípidos y tratar la hiperlipidemia si está indicado. Los pacientes con lupus tienen un alto riesgo de osteoporosis y fracturas, que en parte, puede ser debido a la exposición a esteroides. Dosis de prednisolona mayores de 10 mg/día son predictivos de disminución de densidad mineral ósea y por ende, estos pacientes deben ser monitoreados con densitometría en intervalos regulares. Muchos pacientes con lupus tienen anticuerpos antifosfolípidos y están por lo tanto en un alto riesgo de desarrollar trombosis. Se deben medir estos anticuerpos en la presentación de estos pacientes y además, si desarrollan alguna manifestación que pueda estar asociada con trombosis (Griffiths, 2005).

1.5.1. Índices de actividad

No existe estándar de oro para medir la actividad de la enfermedad en lupus y la escala visual análoga del médico no es confiable en la práctica. Aunque, la opinión del médico es comúnmente considerada el estándar de oro para la evaluación de la actividad de la enfermedad. Por lo anterior, el uso de un índice de actividad es deseable aún en la práctica clínica diaria como una forma de guiar las decisiones terapéuticas. Dos formas principales de medición de la actividad pueden ser identificados: sistemas de puntaje global (por ejemplo ECLAM, SLAM, SLEDAI, LAI), los cuales proveen una medición general de actividad y aquellas escalas de evaluación de órganos/sistemas individuales. Aunque ninguno de estos índices ha sido oficialmente aceptado a nivel internacional, tres de éstos (SLEDAI, SLAM y BILAG) han mostrado ser validos en diferentes países. La reproducibilidad, validez, capacidad de respuesta y sensibilidad al cambio de los índices más comúnmente utilizados ya ha sido confirmado y además, han mostrado correlacionar bien entre ellas. Algunos índices (por ejemplo, BILAG y SLAM) registran síntomas que

han estado presentes durante el mes pasado, mientras otros se enfocan en una duración más breve de los síntomas, por ejemplo, SLEDAI, el cual registra la enfermedad en los diez días previos. Todos los índices incluyen algo de resultados de hematología y bioquímica pero solo algunos incluyen resultados inmunológicos. Por ejemplo, los anticuerpos anti-DNA dc y el complemento son recabados por el SLEDAI pero no SLAM o el índice BILAG. Es importante recordar que los anticuerpos anti-DNA dc no están presentes en todos los pacientes con lupus o que cambios significativos en sus niveles de éste anticuerpo y/o el descenso de C3 y C4 son comúnmente indicativos de un brote de la enfermedad, particularmente aquellos que afectan los riñones, el sistema hematológico o vasculitis (Griffiths, 2005).

1.5.1.1. El índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI)

Publicado en 1992, este índice mide la actividad de la enfermedad dentro de los últimos 10 días. Es un índice global que incluye 24 variables objetivas que son clínicas y de laboratorio. La actividad de la enfermedad puede ir desde 0 hasta 105. Incluye resultados de inmunología como niveles anormales de los anticuerpos anti DNA dc o complemento (C3 y C4). Modificaciones al SLEDAI original se han realizado para que la actividad de la enfermedad en curso, así como la actividad nueva o el deterioro puedan ser registrados. También existen versiones simplificadas en inglés y español sin estudios inmunológicos, lo cual genera un índice más barato de aplicar (MEX-SLEDAI). El puntaje del SLEDAI por arriba de 5 está asociado con una probabilidad de iniciar terapia en más del 50 % de los casos. Debido a lo anterior sean definidos las siguientes categorías de actividad: sin actividad (SLEDAI=0), actividad leve (SLEDAI =1-5), actividad moderada (SLEDAI=6-10), actividad alta (SLEDAI=11-19) y muy alta actividad (SLEDAI \geq 20). Un brote de lupus sea definido como un incremento en el SLEDAI $>$ 3, mejoría se define como una reducción del SLEDAI $>$ 3, enfermedad activa persistente está definido como un cambio en el SLEDAI \pm 13 y remisión se define como SLEDAI de 0. El índice original SLEDAI ha mostrado ser válido, confiable y sensible al cambio, incluso cuando es aplicado por médicos menos experimentados en la evaluación de la actividad del lupus. Ninguna versión del SLEDAI registra el empeoramiento de una característica ya existente o la mejoría de un

defecto parcial. Esto explica porque esta escala es menos sensible al cambio que otras escalas, y por esta razón es quizás menos adecuada para uso en estudios clínico que otros índices como por ejemplo el BILAG. En 1996, Arce-Salinas et al, evaluaron retrospectivamente el SLEDAI y encontraron que tenia buena correlación el índice realizado directamente con el calculado a través del expediente, sin embargo cuando se utilizó la evaluación retrospectiva solo se pudo proporcionar evaluación cualitativa (Griffiths, 2005).

1.5.1.2. Índice de daño crónico SLICC/ACR

Cada vez es menos frecuente que los pacientes fallezcan temprano en la evolución de la enfermedad y usualmente mueren de complicaciones asociadas al lupus y/o a las comorbilidades tardías asociadas ésta enfermedad, tales como enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria prematura. Usualmente estas complicaciones causan un incremento de la morbilidad en los pacientes con lupus en el momento en que la actividad de la enfermedad ha sido controlada por la terapia inmunosupresiva. Un grupo de investigadores interesados en el desenlace clínico de los pacientes con lupus desarrollaron un índice clínico de daño crónico: el índice de daño clínico del grupo de Colaboración Internacional del Lupus, el cual, ha sido respaldado por el Colegio Americano de Reumatología. El índice tiene 41 apartados cubriendo 12 sistemas. Incluye comorbilidades específicas asociadas a lupus, tales como fibrosis pulmonar e insuficiencia renal, además de características que son comúnmente debido a toxicidad atribuible al tratamiento, como por ejemplo cataratas secundarias a esteroides. Las manifestaciones deben de ser registradas como daño únicamente si se presentan después del inicio de la enfermedad. Además, la manifestación debe permanecer por lo menos 6 meses o estar asociada con una cicatriz patológica inmediata indicativa de daño (por ejemplo infarto al miocardio). Algunos apartados pueden aparecer en dos ocasiones para eventos recurrentes, tales como accidentes cerebrovasculares repetidos o necrosis avascular en 2 sitios. El puntaje máximo es 47 pero los pacientes raramente superan los 12 puntos. Éste índice ha probado ser válido y confiable y la acumulación temprana del daño correlaciona con un peor pronóstico, incluyendo un incremento en la mortalidad (Griffiths,2005).

Tabla 2 Puntaje para SLEDAI 2000: las variables deben de ser registradas si la manifestación ha estado presente tanto al momento de la entrevista como en los 10 días precedentes.

Puntaje SLEDAI	Manifestación	Definición
8	Convulsión	Inicio reciente; exclusión de causas metabólicas, infecciosas o farmacológicas.
8	Psicosis	Habilidad alterada para desarrollar actividades cotidianas debido a disfunción severa en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, empobrecimiento del contenido del pensamiento, marcado pensamiento ilógico, raro y comportamiento catatónico o desorganizado. Excluir uremia o fármacos causantes.
8	Síndrome Orgánico Cerebral	Función mental alterada con afección de la orientación, memoria u otras funciones intelectuales, con un inicio rápido y características clínicas fluctuantes más al menos uno de los siguientes: alteración perceptual, habla incoherente, insomnio o somnolencia diurna o aumento o disminución de la actividad psicomotora. Se debe excluir causas metabólicas, infecciosas o farmacológicas.
8	Alteración visual	Cambios retinianos del lupus: cuerpos citoides, hemorragias retinianas, hemorragias o exudados serosos en la coroides o neuritis óptica. Se requiere excluir causas infecciosas, hipertensión o efectos de medicamentos.
8	Patología de nervios craneanos	Inicio nuevo de neuropatía sensorial o motora que involucra éstos nervios.

8	Cefalea del lupus	Intensa y persistente; puede ser migrañosa pero debe de no responder a analgesia narcótica
8	Accidente cerebrovascular	Accidente cerebrovascular de inicio reciente. Exclusión de arterioesclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos digitales dolorosos, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.
4	Artritis	> de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (dolor a la palpación, edema o derrame)
4	Miositis	Debilidad y dolor muscular proximal, asociado con creatinin fosfoquinasa/aldolasa elevados o cambios por electromiografía o biopsia que muestra miositis.
4	Cristales urinarios	Cilindros granulares o de eritrocitos.
4	Proteinuria	>0.5 g/24 h
4	Piuria	>5 leucocitos/campo de alto poder. Se requiere excluir infección
2	Rash	Rash de tipo inflamatorio
2	Alopecia	Pérdida del cabello anormal difusa o en parches
2	Pleuresia	Dolor torácico tipo pleurítico con frote o derrame pleural; engrosamiento pleural
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos 1 de los siguientes: frote, derrame o confirmación por electrocardiograma o ecocardiograma
2	Complemento bajo	Disminución en CH50, C3 o C4 por debajo de los límites de normalidad de acuerdo a los valores del laboratorio.
2	Unión aumentada a DNA	Fijación a DNA por arriba del rango normal del laboratorio

1	Fiebre	> 38 ° C. Se requiere excluir causas infecciosas
1	Trombocitopenia	< 100, 000 plaquetas/l y se requiere excluir causas farmacológicas
1	Leucopenia	<3000/mm ³ leucos totales y se requiere excluir causas farmacológicas.

Tabla 3 Índice de daño del SLICC/ACR para lupus eritematoso sistémico*: daño (cambio irreversible, no relacionado a inflamación activa) que ocurre desde el inicio del lupus, evaluado por evaluación clínica y presente por al menos 6 meses a menos de que se establezca diferente.

Sistema	Puntaje
<i>Ocular</i>	
Cualquier catarata (documentada por oftalmoscopia)	1
Cambios retinianos o atrofia óptica (documentada por oftalmoscopia)	1
<i>Neuropsiquiátricos</i>	
Trastorno cognitivo (p.ej. déficit de memoria, dificultad con el cálculo, pobre concentración, dificultad con el lenguaje hablado o escrito, nivel de desempeño afectado) o psicosis mayor	1
Convulsiones que requieren terapia por 6 meses	1
Accidente cerebrovascular o resección quirúrgica (para causa no maligna)(puntaje = 2 si >1 evento)	1 ó 2
Neuropatía periférica o craneal (excluyendo óptico)	1
Mielitis transversa	1
<i>Renal</i>	
Tasa de filtración glomerular medida o estimada < 50 %	1
Proteinuria ≥3.6g/24 h	1
Insuficiencia renal terminal (independiente de diálisis o trasplante)	3
<i>Pulmonar</i>	
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o reforzamiento de P2)	1
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1

Infarto pulmonar (radiográfico) o resección (para causas no malignas)	1
Pulmón encogido (radiográfico)	1
Fibrosis pleural (radiográfico)	1
<i>Cardiovascular</i>	
Angina o puente arterial coronario	1
Infarto al miocardio (2 puntos si >1)	1
Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1
Enfermedad valvular (soplo diastólico o soplo sistólico >3/6)	1
Pericarditis por > de 6 meses o pericardiectomía	1
<i>Enfermedad periférica vascular</i>	
Claudicación por 6 meses	1
Pérdida mínima de tejido (por ejemplo pulpejo)	1
Pérdida significativa de tejido (por ejemplo pérdida de dedos o de la extremidad) (2 puntos si >1)	1 ó 2
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o estasis venosa (clínico)	1
<i>Gastrointestinal</i>	
Infarto o resección intestinal después del duodeno o resección del bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa.	1 ó 2
Insuficiencia mesentérica	1
Peritonitis crónica	1
Estenosis o cirugía gastrointestinal superior	1
Insuficiencia pancreática que requiere de reemplazo enzimático	1
<i>Musculoesquelético</i>	
Atrofia muscular o debilidad	1
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reversibles y excluyendo necrosis avascular)	1
Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1
Necrosis avascular (estudio de imagen)(2 puntos si >1)	1 ó 2
Osteomielitis (corroborado por cultivo)	1
Ruptura tendiniana	1
<i>Piel</i>	

Alopecia crónica cicatricial	1
Cicatrices extensas o panniculum (diferente de cuero cabelludo y espacio pulpar)	1
Ulceración de la piel por más de 6 meses (excluyendo trombosis)	1
Insuficiencia gonadal prematura (amenorrea secundaria antes de los 40 años)	1
Diabetes mellitus (independiente del tratamiento)	1
Malignidad (excluyendo displasia) (2 puntos si >1 sitio)	1 ó 2

*Los episodios repetidos deben ocurrir con al menos 6 meses de diferencia para puntuar 2; la misma lesión no puede ser puntuada 2 veces.

1.6. Lupus de inicio tardío

El diagnóstico de LES de inicio tardío representa un gran problema debido a la falta de conocimiento acerca de la forma de presentación, evolución y desenlaces. De acuerdo a diferentes estudios epidemiológicos se ha definido inicio tardío como aquel que se presenta después de los 50-55 años, sin embargo, se han definido múltiples puntos de corte (50, 55, 60 o 65 años) (Lazaro 2007, Kammer 2000). Durante los últimos años, múltiples estudios han intentado describir la forma de aparición del lupus en esta edad y a partir de éstos, se ha estimado que puede representar del 6 al 19% de los casos (Lazaro, 2007). En los diferentes estudios se ha observado una disminución de la relación mujer:hombre llegando a ser de 6.9:1 en promedio. La menopausia y la disminución de la síntesis de estrógenos podrían explicar la menor incidencia de LES en esta edad, así como, la disminución en la proporción de mujeres que padecen la enfermedad durante el envejecimiento. En relación a este punto, las mujeres con menopausia temprana que son tratadas con esquemas que contengan estrógenos tienen un riesgo aumentado de desarrollar LES (HR 1.5 a 2.1) (Costenbader, 2007). Usualmente el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es cerca de 32.5 meses, lo que constituye un intervalo relativamente largo (Kammer, 2000). Se acepta que la forma de presentación y el curso clínico de la enfermedad comúnmente difieren de lo observado en personas cuyo inicio se presentó entre la segunda y la cuarta década de la vida (Kammer, 2000). Se ha reportado en esta población una presentación atípica e insidiosa, siendo más común el involucro de serosas y menos común actividad cutánea o renal. También, múltiples autores han reportado una menor gravedad del LES de inicio tardío al inicio y seguimiento de la enfermedad, sin embargo el

impacto estimado por daño crónico y mortalidad parece ser mayor en este grupo de pacientes (Boddaert, 2004). Debido a que el lupus de inicio tardío comúnmente afecta pacientes con múltiples comorbilidades, se requiere una revisión cuidadosa de los medicamentos utilizados para descartar la posibilidad de lupus inducido por fármacos (acebutolol y otros beta bloqueadores, procainamida, hidralazina, isoniacida, metildopa, carbamazepina, interferon α y bloqueadores del factor de necrosis tumoral α) (Vedove, 2009). Para el tratamiento óptimo del LES de inicio tardío, es importante que la terapia sea individualizada para tratar síntomas específicos de la enfermedad. El tratamiento de elección para las manifestaciones articulares y la serositis consiste en administrar antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o dosis bajas de corticosteroides durante un período corto de tiempo. El tratamiento con AINE debe empezarse, preferentemente, a dosis bajas. Ante la aparición de manifestaciones cutáneas y artritis, los antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) representan los fármacos de elección, debido a su eficacia y menor incidencia de efectos secundarios (Xavier, 2012). Sin embargo, en un estudio reciente que analizó la utilización a largo plazo de antimaláricos en pacientes ancianos con LES, si bien el empleo de los mismos se asoció de forma significativa a una remisión clínica de la enfermedad, en 21 casos estos fármacos tuvieron que retirarse después de un período medio de 5,2 años como consecuencia de los efectos secundarios (principalmente maculopatía) (Shinjo, 2009). En el LES del anciano, la presencia de neumonitis lúpica y alteraciones hematológicas puede indicar la administración de dosis elevadas de corticosteroides, y, probablemente, de inmunosupresores. El desarrollo de nefritis lúpica conlleva la administración de esteroides y ciclofosfamida de forma similar al LES clásico. En caso de que la ciclofosfamida esté contraindicada, se debe administrar la azatioprina. Las complicaciones neuropsiquiátricas deben tratarse de forma sintomática y, en el caso que representen manifestaciones orgánicas por el propio LES, se deben añadir inmunosupresores a la terapia de base. Por otra parte, en los casos que con presencia de anticuerpos antifosfolípido e hipertensión arterial, el riesgo de accidente vascular cerebral está incrementado, por lo que se recomienda un tratamiento adecuado de la hipertensión y la administración de antiagregantes plaquetarios o incluso anticoagulantes orales (Xavier, 2012).

2. ANTECEDENTES

Se han realizado diversos intentos de describir la forma de presentación del lupus de inicio tardío. En cuanto a la presentación, artritis, artralgiyas y rash son las manifestaciones clínicas más frecuentes, sin embargo a diferencia de los jóvenes hay mayor prevalencia de neumonitis intersticial, serositis y hematocitopenias. También se encuentra aumentada la prevalencia de neuropatía periférica y una constelación de características sugerentes de síndrome de Sjögren (Kammer, 2000). No todos los estudios concuerdan con esta presentación, por ejemplo, algunos reportan aparición frecuente de nefritis. En algunos estudios donde se ha comparado el inicio tardío con el temprano a diferencia de lo descrito previamente se ha observado que las manifestaciones cutáneas, la fotosensibilidad, las artralgiyas y la afección renal son infrecuentes en esta población (Arnaud, 2012).

En cuanto a la frecuencia de anticuerpos en lupus de inicio tardío, los metaanálisis muestran a los ANA (93%) como el hallazgo inmunológico más frecuente, seguido por Anti DNA (64%) e hipocomplementemia (53%). Otros autoanticuerpos que se encuentran en menores porcentajes son: anti Ro/La (33 y 14% respectivamente), FR (30%), anti Sm (8%) y RNP (7%). Sin embargo, la prevalencia ha variado en los diferentes estudios (Xavier, 2011).

En cuanto a los hispanos este tema fue abordado en el estudio LUMINA donde se realizó un análisis de la forma de presentación, evolución y desenlace en los pacientes con lupus de inicio tardío (definido como aquel que se presentó después de los 49 años). La edad media de presentación fue de 60 años (DE \pm 6.5) e incluyo hispanos de Texas (19%), Hispanos de Puerto Rico (12%), Afroamericanos (33%) y caucásicos (36%). Concluyeron, que en el grupo de inicio tardío los pacientes se presentaba más comúnmente involucro neurológico, eventos trombóticos arteriales, osteoporosis, afección ocular y eventos cardiovasculares. Por otro lado, hubo menor afección renal y menor frecuencia de anti Sm (Bertoli, 2006).

También, existen controversias sobre si esta entidad presenta un curso más benigno cuando se presenta de inicio tardío y paradójicamente si se asocia a un aumento de la mortalidad y/o daño crónico acumulado (Appenzeller, 2008; Bertoli, 2006). Lo anterior se intentó

abordar por Tomic-Lucic en un estudio prospectivo llevado a cabo en el Instituto de Reumatología de Belgrado. Como se esperaba los pacientes con lupus de inicio tardío tuvieron una mayor prevalencia de comorbilidades debido a la mayor edad de esta población. Después del inicio del LES, el número de comorbilidades fue aumentando en ambos grupos, pero se mantuvo la tendencia hacia los pacientes con LES de inicio tardío. De manera similar sucedió con el índice SLICC/ACR que fue significativamente más alto en los pacientes con LES de inicio tardío (Tomic-Lucic, 2013). En el estudio de Bertoli et al, se observó mayor presencia de daño acumulado y de cualquier daño (última visita del seguimiento) en los pacientes con lupus de inicio tardío. También en este estudio se encontró mayor mortalidad en el grupo de inicio tardío comparado con el grupo de inicio menor a 50 años (19 % vs 6%, p.003) con un OR de 10.4 (CI 95 %, 3.07-37.5). (Bertoli, 2006). De igual manera Pu et al, encontró una menor sobrevida en la población de lupus de inicio tardío (Pu, 2000).

3. JUSTIFICACIÓN

Con el envejecimiento de la población cada vez es más frecuente el inicio tardío de problemas inmunológicos como por ejemplo, el lupus eritematoso sistémico. Esta enfermedad cuando se presenta puede llevar a complicaciones como insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica, eventos cerebrales isquémicos, etc., además de que sus tratamientos comúnmente pueden causar inmunosupresión y otras complicaciones inherentes al tratamiento. Si a lo anterior se suman los cambios asociados al envejecimiento, podemos comprender la importancia del diagnóstico temprano y certero de esta enfermedad. Sin embargo, en el adulto mayor es infrecuente que se considere al lupus como primera opción diagnóstica. En relación a este punto, en otros países se ha intentado describir la forma de presentación en los adultos mayores y se ha concluido que las manifestaciones clínicas son comúnmente atípicas e insidiosas, además de que algunos autores han descrito un aumento del daño crónico acumulado y una disminución en la tasa de sobrevida en este subgrupo de pacientes. En nuestro país y en general en Latinoamérica se desconoce la forma de presentación del lupus por delante de los 50 años y si ésta difiere de la población más joven, lo que podría llevar a retraso en el diagnóstico y por ende a diferentes grados de afectación y discapacidad en este grupo de pacientes.

4. HIPÓTESIS

Existe diferencia en la forma de presentación inicial y daño crónico acumulado al final del seguimiento (desde el diagnóstico hasta su última consulta en el instituto) entre los pacientes que presentan lupus eritematoso sistémico antes y después de los 50 años.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general:

- Determinar si existe diferencia en la forma de presentación inicial y daño crónico al final del seguimiento (desde el diagnóstico hasta la última consulta registrada) entre los pacientes con lupus de inicio antes y después de los 50 años.

5.2. Objetivos específicos:

- Cuantificar el tiempo que pasa desde la aparición del primer criterio del ACR hasta el diagnóstico y compararlo con el tiempo que transcurre en una población más joven.
- Establecer cuáles son los criterios del ACR iniciales y al momento del diagnóstico que más frecuentemente presentan los pacientes con lupus de inicio tardío y compararlo con los pacientes que presentaron lupus antes de los 50 años.
- Conocer las principales alteraciones de laboratorio que caracterizan al lupus de inicio tardío y establecer si existe diferencia con el grupo control menor a 50 años.
- Determinar la gravedad por la escala de SLEDAI al momento del diagnóstico en el grupo de inicio tardío y compararlo con una población joven.
- Describir los principales tratamientos iniciales que se prescriben a los pacientes con lupus de inicio tardío y compararlos con el tratamiento inicial que se le indicó a la población más joven.
- Determinar la afectación orgánica secundaria a lupus tanto al inicio de la enfermedad como en la evolución, a través, del índice de daño del SLICC/ACR.

6. DISEÑO GENERAL

Se trata de un estudio de casos y controles. Se identificó a los pacientes a través de la revisión retrospectiva de los expedientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran”. Se revisó la base de datos de egresos hospitalarios y el registro de pacientes en seguimiento en la consulta de reumatología (desde enero el 2000 hasta noviembre del 2013) y se seleccionaron los pacientes que hubieran sido diagnosticados en este instituto después de 1982. Se clasificaron de acuerdo a la edad de presentación siendo los ≥ 50 años el grupo de inicio tardío. Los controles se seleccionaran al azar y fueron pareados de acuerdo a genero, año de diagnóstico y tiempo de seguimiento en el instituto. Se recabó información socio-demográfica, manifestaciones clínicas y criterios que cumplieron del ACR, SLEDAI al inicio de la enfermedad, índice de daño SLICC/ACR al inicio de la enfermedad y al final del seguimiento, además de estudios de laboratorio al inicio de la enfermedad. Se elaboró una hoja de recolección de datos con los campos mencionados previamente (Ver anexo 1). Los casos que hayan requerido un intenso abordaje y a pesar de esto el diagnóstico de lupus no quedó claro, fueron revisados y discutidos con un reumatólogo experto en lupus.

6.1. Criterios de selección

6.1.1. Criterios de inclusión:

- Casos: Se incluyeron a todos los pacientes con LES a los cuales se les haya realizado el diagnóstico en nuestra institución a partir de 1982; que al inicio de las manifestaciones tengan al menos 50 años y que cumplan con al menos 4 de los criterios del ACR para lupus.
- Controles: pacientes diagnosticados en nuestra institución que cumplan 4 criterios del ACR para lupus y que tengan menos de 50 años.

6.1.2. Criterios de exclusión:

- Se excluyeron pacientes que no cuenten con la información del laboratorio que sustente el diagnóstico del lupus o que después de la revisión por parte del experto en lupus se considere que el diagnóstico no está bien sustentado.

- También se excluyeron a los pacientes que no contaron con seguimiento de por lo menos 6 meses.
- Que al momento del diagnóstico estén recibiendo fármacos de alto riesgo para causar lupus inducido por fármacos.

6.2. Variables del estudio

- GÉNERO: variable nominal que puede ser masculino o femenino.
- AÑO DE DIAGNÓSTICO: tipo de variable numérica que establece el año en que fue realizado el diagnóstico de lupus.
- ESCOLARIDAD: tipo de variable categórica que establece en grupos la escolaridad de la persona: sin escolaridad, estudios primarios (entre 1-6 años), secundarios (entre 6-12 años) y superiores (>12 años).
- NIVEL SOCIOECONÓMICO: variable categórica que asigna un nivel socioeconómico al paciente siendo el máximo 6 y el mínimo 0, lo anterior correlaciona con la capacidad económica del paciente.
- EDAD DE LA PRIMERA MANIFESTACIÓN: variable numérica cuantificada en años para referirse a la edad en la que presentó el primer criterio del ACR de lupus eritematoso.
- EDAD AL DIAGNÓSTICO: variable numérica cuantificada en años para referirse a la edad en que se cumplió el cuarto criterio del ACR y se realizó el diagnóstico de lupus eritematoso.
- MANIFESTACIÓN INICIAL: Se trata del primer criterio del ACR referida por el paciente y usualmente es el motivo de consulta médica, puede ser un grupo de síntomas o uno solo.
- TIEMPO ENTRE PRIMERA MANIFESTACIÓN Y DIAGNÓSTICO: variable numérica medida en meses y es el intervalo de tiempo que transcurrió entre la manifestación inicial y el diagnóstico de lupus (al menos 4 criterios del ACR).
- TIPO DE INICIO DE LA ENFERMEDAD: Tipo de variable nominal que hace referencia a la forma de presentación de la enfermedad, es decir aguda ó insidiosa.

Siendo aguda cuando se cumplan 4 criterios del ACR en menos de 2 meses e insidiosa cuando los cuatro criterios se cumplan en un plazo mayor a este tiempo.

- **NUMERO DE CRITERIOS AL DIAGNÓSTICO:** Se trata de una variable numérica que cuantifica el número de criterios al momento del diagnóstico, el valor mínimo es de 4 y el máximo de 11.
- **ERITEMA MALAR:** Eritema fijo, plano o elevado, sobre las prominencias malares y que respeta los pliegues nasolabiales. Se trata de una variable nominal y se define como ausencia o presencia de la característica.
- **ERITEMA DISCOIDE:** Placas elevadas eritematosas con escama queratósica adherente y obstrucción folicular. En lesiones antiguas puede dejar cicatrices atróficas. Se trata de una variable nominal y se define como ausencia o presencia de la característica.
- **FOTOSENSIBILIDAD:** Eritema cutáneo como resultado de una reacción inusual de la piel a la exposición solar. Se trata de una variable nominal y se define como ausencia o presencia de la característica
- **ÚLCERAS ORALES:** Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente indolora y observada solo por el médico. Se trata de una variable nominal y se define como ausencia o presencia de la característica.
- **ARTRITIS NO EROSIVA:** Involucra 2 o más articulaciones periféricas, caracterizado por inflamación, dolor a la palpación y edema. Se trata de una variable nominal y se define como ausencia o presencia de la característica.
- **PLEURITIS O PERICARDITIS:** Pleuritis: antecedente de dolor pleurítico típico o frote escuchado por un médico o evidencia de derrame pleural. Pericarditis: documentado por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico. Se trata de una variable nominal y se define como ausencia o presencia de la característica.
- **PROTEINURIA PERSISTENTE:** Proteinuria persistente > 0.5 g por día o $>$ de 3 + si no se realiza la cuantificación. Se trata de una variable nominal y se define como ausencia o presencia de la característica

- **CILINDROS:** Cilindros celulares, eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos. Se trata de una variable nominal y se define como ausencia o presencia de la característica.
- **CONVULSIONES:** crisis convulsivas que se presentan en la ausencia de fármacos desencadenantes o trastornos metabólicos (uremia, cetoacidosis o trastorno electrolítico). Se trata de una variable nominal y se define como ausencia o presencia de la característica.
- **PSICOSIS:** Habilidad alterada para desarrollar actividades cotidianas debido a disfunción severa en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, empobrecimiento del contenido del pensamiento, marcado pensamiento ilógico, raro y comportamiento catatónico o desorganizado. Lo anterior en la ausencia de fármacos desencadenantes o trastornos metabólicos. Se trata de una variable nominal y se define como ausencia o presencia de la característica.
- **ANEMIA HEMOLÍTICA:** Anemia hemolítica con reticulocitosis. Se trata de una variable nominal y se define como ausencia o presencia de la característica.
- **LEUCOPENIA:** $< 4000/\text{mm}^3$ en más de 2 ocasiones. Se trata de una variable nominal y se define como ausencia o presencia de la característica.
- **LINFOPENIA:** Linfopenia $< 1500/\text{mm}^3$ en más de 2 ocasiones. Se trata de una variable nominal y se define como ausencia o presencia de la característica.
- **TROMBOCITOPENIA:** Trombocitopenia $< 100\ 000 / \text{mm}^3$ en la ausencia de fármacos que predispongan. Se trata de una variable nominal y se define como ausencia o presencia de la característica.
- **ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA):** Títulos anormales de anticuerpos antinucleares por técnicas de inmunofluorescencia y en ausencia de fármacos que expliquen esta elevación. Se definió como positivo con títulos mayores 1:40.
- **ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA) CON TÍTULOS ELEVADOS:** Se utilizó como punto de corte títulos $\geq 1:640$.
- **COMPLEMENTO C3:** Títulos por debajo del rango de la normalidad definido por el laboratorio de referencia.

- COMPLEMENTO C4: Títulos por debajo del rango de la normalidad definido por el laboratorio de referencia.
- AC. ANTIFOSFOLÍPIDOS: Niveles séricos anormales de Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM de acuerdo a los valores de referencia del laboratorio.
- ANTICOAGULANTE LÚPICO: Positivo o negativo utilizando métodos estándares.
- VDRL: falso positivo en el VDRL por al menos 6 meses y confirmado por la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes.
- ANTI DNA dc: elevación por arriba del límite superior normal de acuerdo a los valores del laboratorio de referencia.
- ANTI Sm: Presencia ó ausencia de anticuerpos en contra del antígeno nuclear Sm.
- OTRAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS: Se incluyó en esta variable nominal la presencia de alguna de las siguientes manifestaciones relacionadas a lupus: alopecia, vasculitis cutánea, fenómeno de Raynaud y livedo reticularis.
- MANIFESTACIONES GRAVES: Se incluyó en esta variable nominal la presencia de alguna de las siguientes patologías secundarias a lupus: miopatía inflamatoria, hemorragia pulmonar, miocarditis y trombosis.
- PUNTAJE SLEDAI: índice que mide la actividad de la enfermedad dentro de los últimos 10 días. Es un índice global que incluye 24 variables objetivas que son clínicas y de laboratorio. La actividad de la enfermedad puede ir desde 0 hasta 105. Se han definido las siguientes categorías de actividad: sin actividad (SLEDAI=0), actividad leve (SLEDAI =1-5), actividad moderada (SLEDAI=6-10), actividad alta (SLEDAI=11-19) y muy alta actividad (SLEDAI \geq 20). Para fines de ésta investigación se tomará el puntaje global para punto de comparación.
- DOSIS DE ESTEROIDES INICIAL: Variable numérica estimada en mg que se recabará en caso de que el paciente haya utilizado esteroides. En el caso de que los pacientes hayan recibido bolos de esteroides se utilizó la dosis de mantenimiento al egreso hospitalario.
- USO DE OTROS INMUNOSUPRESORES: variable nominal que puede obtener el valor de cierto o falso, en caso de que se hayan utilizado otros medicamentos

inmunosupresores tales como azatioprina, metotrexate, hidroxicloquina, micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida.

- **COMORBILIDADES:** variable nominal utilizada para englobar las enfermedades que aparecen en el índice de comorbilidad de Charlson y se consideró como múltiples comorbilidades si al final del seguimiento estaban presentes más de 1 patología.
- **HOSPITALIZACIONES SECUNDARIAS A LUPUS:** Se trata de una variable categórica que donde se consideró como presente si al menos 1 vez el paciente fue hospitalizado por exacerbación de la enfermedad y/o como resultado de un efecto adverso de sus tratamientos. Se establecerá de igual manera al final del seguimiento.
- **PUNTAJE INDICE DE DAÑO SLICC/ACR:** índice para medir el daño secundario a lupus contiene 41 apartados cubriendo 12 sistemas. Incluye comorbilidades específicas asociadas a lupus, tales como fibrosis pulmonar e insuficiencia renal, además de características que son comúnmente debido a toxicidad atribuible al tratamiento, como por ejemplo, cataratas secundarias a esteroides. Las manifestaciones deben de ser registradas como daño únicamente si se presentan después del inicio de la enfermedad. Además, la manifestación debe permanecer por lo menos 6 meses o estar asociada con una cicatriz patológica inmediata indicativa de daño (por ejemplo infarto al miocardio). Algunos apartados pueden aparecer en dos ocasiones para eventos recurrentes, tales como accidentes cerebrovasculares repetidos o necrosis avascular en 2 sitios. El puntaje máximo es 47. Con fines de esta investigación se tomará el puntaje total como punto de comparación.

6.3. Estrategia de análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva paramétrica y no paramétrica a través del programa SPSS versión 18 para comparar a los grupos de estudio (p.ej., t de student para variables continuas y Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables categóricas). Se buscaron medidas de asociación con lupus de inicio tardío a través de regresión logística condicionada utilizando el paquete estadístico STATA versión 12.

7. RESULTADOS

Se localizaron 34 casos y 43 controles que cumplieron los criterios de inclusión. En total fueron 33 mujeres en el grupo de lupus de inicio tardío y 42 en el grupo de los controles. La media de la edad al momento del diagnóstico fue de 60.74 ± 1.19 en el grupo de los casos y 27.44 ± 1.41 en el grupo de comparación. El nivel socioeconómico mostró la siguiente distribución: a la categoría 1-2 correspondieron 3 (8.8%) pacientes que iniciaron después de los 50 años comparado con 18 pacientes en el grupo control (43.9%); en cuanto a lo correspondiente para el nivel 3-4 fueron 28 pacientes en los casos y 20 en el grupo con lupus de inicio temprano (48.8%); finalmente para el nivel 5-6 se observaron 3 pacientes en cada grupo. La variable escolaridad mostró la siguiente distribución: \leq a 6 años fueron 14 (43.8%) en los casos y 5 (12.2%) en los controles; entre 6-12 años se identificaron 7 (21.9%) comparado con 22 (53.7 %); por último en los >12 años se encontró una frecuencia de 8 (25%) en el grupo de inicio tardío y 13 (31.7%) en los de inicio temprano (ver tabla 4).

Tabla 4. Características sociodemográficas*			
	Casos (n = 34)	Controles (n = 43)	Valor de p
Edad media al diagnóstico	60.74 \pm 1.19 [52-79]	27.44 \pm 1.41 [15-48]	<0.00
Mujeres	33 (97)	42 (97)	-
Nivel socioeconómico			
Nivel 1-2	3 (8.8)	18 (43.9)	-
Nivel 3-4	28 (82.4)	20 (48.8)	-
Nivel 5-6	3 (8.8)	3 (7.3)	-
Escolaridad			
\leq 6 años	14 (43.8)	5 (12.2)	-
6-12 años	7 (21.9)	22 (53.7)	-
$>$ 12 años	8 (25)	13 (31.7)	-

*Los resultados son expresados como número de pacientes; entre paréntesis se observa el porcentaje; [min-max].

A continuación se describen las principales características de la forma de presentación inicial. El tiempo en meses para el diagnóstico fue de 16.88 ± 3.82 en los pacientes con edad ≥ 50 años comparado con 12.58 ± 3.74 en los controles ($p=0.432$). La presentación del lupus después de los 50 años no se asoció con una presentación insidiosa (> 2 meses) (OR 2.62, $p=0.16$). Tampoco se observó asociación significativa entre la primera manifestación del LES (primer criterio del ACR en aparecer) y el lupus de inicio tardío: articular (OR 0.47, $p=0.17$), serosas (OR 7.92, $p=0.06$) y hematológico (OR 1.58, $p=0.5$) (ver tabla 5). El resto de criterios no alcanzó una frecuencia significativa para incluirse en el modelo de regresión logística condicionada.

Tabla 5. Primer criterio del ACR en aparecer*				
Criterio del ACR (1997)	Casos (n = 34)	Controles (n=43)	OR [IC 95%]	Valor de p
Articular	10 (29.4)	20 (46.5)	0.47 [0.16-1.37]	0.17
Serosas	6 (17.6)	2 (4.7)	7.92 [0.93-67]	0.50
Hematológica	6 (17.6)	3 (7)	1.58 [0.41-5.99]	0.50
Actividad Cutánea	2 (5.9)	3 (7)	-	-
Renal	2 (5.9)	1 (2.3)	-	-
Otras[‡]	8 (23.4)	13 (32.6)	-	-

*Los resultados son expresados como número de pacientes con la característica y entre paréntesis se observa el porcentaje al que corresponde. [‡]Incluye la combinación de cualquiera de los diferentes criterios clínicos.

Al momento del diagnóstico la media del número de criterios presentes fue de 4.62 ± 0.16 comparado con 4.93 ± 0.1 en el grupo control ($p=0.15$). Cuando se analizó esta variable como múltiples criterios al momento del diagnóstico (>5 criterios presentes) no se encontró asociación con el inicio del lupus después de los 50 años (OR 0.43, $p=0.14$). En cuanto a los criterios del ACR presentes al momento del diagnóstico se observó la siguiente relación: eritema malar (OR 0.55, $p=0.35$), eritema discoide (OR 2, $p=0.45$), fotosensibilidad (OR 0.11, $p=0.04$), úlceras orales (OR 0.52, $p=0.20$), artritis (OR 2.48, $p=0.08$), pleuritis/pericarditis (OR 2.82, $p=0.13$), proteinuria persistente (OR 0.41, $p=0.11$),

cilindros (OR 0.6, p=0.45), anemia hemolítica (OR 0.55, p=0.39), leucopenia (OR 1.24, p=0.56), linfopenia (OR 1.85, p=0.41) y trombocitopenia (OR 0.77, p=0.64). No se encontraron casos que hubieran presentado algún criterio neurológico (ver tabla 6).

En cuanto a los estudios de laboratorio y los criterios inmunológicos para lupus de acuerdo al ACR se encontraron los siguientes resultados: la media de hemoglobina fue de 10.96 ± 0.41 comparado con 10.9 ± 0.48 (p=0.92); a excepción de un caso todos los pacientes tuvieron ANA positivos y se analizó entonces la asociación con títulos elevados, sin embargo no se encontró relación con el inicio tardío de la enfermedad (OR 1.42, p=0.63). En cuanto al patrón de ANA se encontró la siguiente distribución: el patrón homogéneo apareció en 12 pacientes con inicio después de 50 años (36.4%) comparado con 16 pacientes en el grupo control (39%); el patrón moteado fino se identificó en 8 de los casos (24.2%) y en 8 del grupo de inicio temprano (19.5%); el moteado grueso se identificó en 4 de los pacientes con lupus tardío (12.1%) y la proporción en los controles fue de 10 (24.4%); en el grupo control no se encontró patrón nucleolar al contrario de los casos (15.4%). Los anticuerpos anti DNA tuvieron una frecuencia más baja en el grupo de inicio tardío pero no se encontró asociación (OR 0.46, p=0.22) el otro criterio que alcanzó una frecuencia de observaciones suficiente para ser analizado fueron los anticuerpos antifosfolípidos IgG pero de igual manera no hubo asociación con la presentación de inicio tardío (OR 2, p=0.45). En cuanto al complemento C3 se encontró una asociación significativa con la presentación de esta enfermedad después de los 50 años (OR 0.19, p=0.01), de igual manera se encontró una menor frecuencia de hipocomplementemia C4 en este grupo pero no fue significativo (OR 0.53, p=0.22) (ver tabla 7).

Tabla 6. Criterios clínicos presentes al diagnóstico del LES*				
Criterio del ACR (1997)	Casos (n = 34)	Controles (n = 43)	OR [IC 95%]	Valor de p
Número de criterios al diagnóstico	4.62 ± 0.16	4.93 ± 0.15	-	0.15
Tiempo en meses para el diagnóstico	16.88 ± 3.82	12.58 ± 3.74	-	0.43

Eritema malar	6 (17.6)	11 (25.6)	0.55 [0.15-1.95]	0.35
Eritema discoide	3 (8.8)	2 (4.7)	2 [0.32-12.27]	0.45
Fotosensibilidad	3 (8.8)	11 (25.6)	0.11 [0.014-0.95]	0.04
Úlceras orales	9 (26.5)	18 (41.9)	0.52[0.19-1.42]	0.20
Artritis	28 (82.4)	28 (65.1)	2.48 [0.87-7.08]	0.08
Pleuritis/pericarditis	9 (26.5)	7 (16.3)	2.82[0.72-11.01]	0.13
Proteinuria persistente	6 (17.6)	16 (37.2)	0.41[0.14-1.23]	0.11
Cilindros	5 (14.7)	10 (23.3)	0.6[0.16-2.22]	0.45
Convulsiones	0	2 (4.7)	-	-
Psicosis	0	1 (2.3%)	-	-
Anemia hemolítica	4 (11.8)	7 (16.3)	0.55 [0.14-21]	0.39
Leucopenia	16 (47.1)	16 (37.2)	1.24 [0.58-2.65]	0.56
Linfopenia	28 (82.4)	34 (79.1)	1.85 [0.43-7.98]	0.41
Trombocitopenia	7 (20.6)	10 (23.3)	0.77 [0.25-2.33]	0.64

*Los resultados son expresados como número de pacientes con la característica y entre paréntesis se observa el porcentaje al que corresponde.

Otras manifestaciones que fueron documentadas como parte del estudio fueron fiebre (OR 2.31, p=0.19), pérdida de peso (OR 1.14, p=0.8) y síntomas sicca (OR 2.03, p=0.34). Se observó una asociación inversa entre el inicio tardío de la enfermedad y otras manifestaciones dermatológicas (OR 0.16, p=0.02), además de otras manifestaciones graves del lupus (OR 0.06, p=0.02) (ver tabla 8).

Tabla 7. Criterios inmunológicos y otros estudios al momento del diagnóstico*				
Estudio de laboratorio	Casos (n= 34)	Control (n=43)	OR [IC 95%]	Valor p
Hemoglobina g/dl	10.96 ± 0.41	10.9 ± 0.48	-	0.92
ANA	33/33 (100)	43 (100)	-	-
ANA con títulos elevados	23 (67.6)	24/42 (57.1)	1.42 [0.33-6.02]	0.63

Patrón ANA				
✓ Homogéneo	12 (36.4)	16 (39)	-	NS
✓ Moteado Fino	8 (24.2)	8 (19.5)	-	NS
✓ Moteado Grueso	4 (12.1)	10 (24.4)	-	NS
✓ Otro	9 (27.3)	4 (9.8)	-	NS
Anti-DNA	18/31 (58.1)	31/41 (75.6)	0.46 [0.13-1.61]	0.22
Antifosfolípidos IgG	10/18 (55.6)	15/32 (50)	2 [0.32-12.27]	0.45
Antifosfolípidos IgM	8/18 (44.4)	19/32 (59.49)	-	0.38
Anticoagulante lúpico	2/14 (14.3)	1/8 (12.5)	-	0.90
Anti Sm	10/12 (83.3)	13/14 (92.9)	-	0.58
C3	7/30 (23.3)	25/38 (65.8)	0.19 [0.05-.69]	0.01
C4	20/30 (66.7)	29/38 (76.3)	0.53 [0.12-2.3]	0.22

*Los resultados son expresados como número de pacientes con la característica y entre paréntesis se observa el porcentaje al que corresponde; ± DE; NS= no significativo.

Tabla 8. Otras manifestaciones relacionadas a lupus*				
Manifestación clínica	Casos (n=34)	Controles (n=43)	OR [IC 95%]	Valor de p
Fiebre	14 (41.2)	13 (30.2)	2.31 [0.66-8.12]	0.19
Pérdida de peso/Astenia	18 (52.9)	21 (48.8)	1.14 [0.40-3.24]	0.79
Otras dermatológicas[§]	17 (50)	32 (74.4)	0.16 [0.03-0.77]	0.02
Síntomas sicca	5 (14.7)	4 (9.3)	2.03 [0.47-8.81]	0.34
Manifestaciones graves[¥]	2 (5.9)	14 (32.6)	0.09 [0.01-0.74]	0.02

*Los resultados son expresados como número de pacientes con la característica y entre paréntesis se observa el porcentaje que corresponde. [¥]Incluye miopatía inflamatoria, hemorragia pulmonar, trombosis y miocarditis. [§]Incluye vasculitis, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis y caída fácil de cabello.

En cuanto a la gravedad del lupus al momento de la presentación inicial se obtuvo la media del SLEDAI para los casos que fue de 10.12 ± 0.79 vs 12.88 ± 1.07 en los controles

(p=0.04). El tratamiento inicial para los pacientes con lupus incluyó en general alguno de los siguientes: la dosis media de prednisona fue de 29.39 ± 4.69 en los casos comparado con 34.94 ± 3.54 (p=0.34). En cuanto al uso de otros inmunosupresores se observó que en los casos no se utilizaron otros fármacos inmunosupresores en 14 pacientes (38.1%) contra 16 pacientes en los controles (41.2%). A los que se les indicó otro inmunosupresor el más frecuente fue hidroxicloroquina/cloroquina en 10 pacientes en el grupo de inicio tardío (29.4%) y en 16 pacientes del grupo de inicio temprano (35.7%). Otro inmunosupresor que frecuentemente fue indicado fue azatioprina en 5 pacientes con lupus tardío (14.7%) y en 6 personas del grupo control (14.3%). No se encontró diferencia estadística entre los diferentes inmunosupresores indicados (p=0.82)(ver tabla 10).

Tabla 10. Severidad y tratamiento al momento del diagnóstico*			
	Casos (n=34)	Controles (n=43)	Valor de p
SLEDAI	10.12 ± 0.79	12.88 ±1.07	0.04
Dosis de prednisona en mg	29.39 ± 4.69	34.94 ±3.54	0.34
No se uso otro inmunosupresor	14 (38.1)	16 (41.2)	NS
Azatioprina	5 (14.7)	6 (14.3)	NS
Hiroxicloroquina/cloroquina	10 (29.4)	15 (35.7)	NS
Otro	5 (14.7)	4 (9.5)	NS

*Los resultados son expresados como número de pacientes con la característica y entre paréntesis se observa el porcentaje; ± DE; NS= no significativo.

Finalmente, como se esperaba se encontraron diferencias en las comorbilidades al final del seguimiento (definida como > 1 comorbilidad) entre los grupos de inicio tardío y temprano, 27.3 % contra 7 % respectivamente (p=0.02). Se estimó la fuerza de asociación del lupus de inicio tardío para esta variable resultando un OR de 5.61 (p=.03). No se observó diferencia en el número de hospitalizaciones relacionadas directamente al lupus (> 1 hospitalización) siendo 6 ocasiones para los casos contra 9 en los controles (p=0.71). En cuanto al daño crónico estimado por SLICC no se encontraron diferencias significativas y la media del

puntaje fue de 1.74 ± 0.254 en los de inicio tardío comparado con 1.6 ± 0.258 en las personas con lupus de inicio temprano ($p=0.72$). Cuando se analizó esta variable como la presencia o no de algún daño crónico ($SLICC \geq 1$) no se encontró asociación con el inicio tardío de la enfermedad ($OR 2.77, p=0.13$) (ver tabla 11).

Tabla 11. Impacto y seguimiento después del diagnóstico*				
	Casos (n=34)	Controles (n=43)	OR [IC 95%]	Valor de p
Comorbilidades				
iniciales[§]	4 (11.8)	0	-	0.02
# Hospitalizaciones por LES	6 (17.6)	9 (20.9)	-	0.71
Puntaje final SLICC	1.64 ± 0.26	1.5 ± 0.26	-	0.72
Comorbilidades				
finales[§]	9 (27.3)	3 (7)	5.61 [1.16-27.01]	0.02
Algún daño crónico				
al final[¥]	26 (76.5)	26 (60.5)	2.77 [0.73-10.41]	0.13

*Los resultados son expresados como número de pacientes con la característica y entre paréntesis se observa el porcentaje; \pm DE;[§] Presencia de más de una comorbilidad de acuerdo al índice de Charlson;[¥] Por lo menos 1 punto en la escala de SLICC/ACR.

8. DISCUSIÓN

Se ha reportado que el inicio tardío de esta enfermedad tiene un fuerte efecto modificador en la presentación clínica, curso de la enfermedad, respuesta al tratamiento y pronóstico en el lupus de inicio tardío. En comparación con los pacientes jóvenes, los adultos mayores con lupus son reportados con un inicio más insidioso y una menor frecuencia de manifestaciones graves. Por lo tanto, el diagnóstico de lupus de inicio tardío comúnmente se retrasa y se establece después de un abordaje diagnóstico exhaustivo. En general se ha reportado que el intervalo de tiempo al diagnóstico en los adultos mayores lleva entre 5-60 meses (Lazaro, 2007). En el presente estudio se observó una tendencia al diagnóstico más

tardío en el grupo de mayores de 50 años, sin embargo no alcanzó significancia estadística. Además, en este estudio se investigó si existía diferencia en el tipo de presentación de la enfermedad (agudo o insidioso), pero tampoco se encontró diferencia. Una de las razones que pueden explicar lo anterior es que el INCMNSZ es un centro de referencia, por lo que los pacientes que son diagnosticados en esta institución son usualmente de difícil diagnóstico y presentan un curso insidioso independientemente de la edad. Lo anterior se refleja en que en este estudio se encontraron pocos pacientes con un inicio agudo (6 pacientes del grupo de inicio tardío contra 11 pacientes en el grupo control).

En general se ha reportado que el involucro pulmonar y la serositis se observan más frecuentemente en el lupus de inicio tardío, mientras que eritema malar, fotosensibilidad, artritis y nefropatía ocurren con menos frecuencia (Arnaud, 2012). Boddaert et al, realizó un estudio donde analizó una serie personal de 47 pacientes con lupus de inicio tardío y la información acumulada sobre el lupus de inicio tardío hasta ese momento (714 pacientes con inicio tardío y 4700 de inicio temprano) y encontró que eritema malar (31 vs 62%, $p=10^{-44}$), fotosensibilidad (26% vs 38 %, $p = 6.10^{-6}$), alopecia/caída fácil de cabello (24% vs 45%, $p=3.1^{-11}$), purpura/vasculitis cutánea (13% vs 26%, $p=9.10^{-4}$), fenómeno de Raynaud (25% vs 37%, $p=3.10^{-7}$), manifestaciones neuropsiquiátricas (15% vs 20%, $p=0.025$), linfadenopatía (9% vs 20%, $p=2.10^{-4}$), nefritis lúpica (29% vs 43%, $p=2.10^{-10}$) y síndrome nefrótico (8% vs 24%, $p=0.015$), ocurrieron menos frecuentemente en el lupus de inicio tardío. Al contrario, serositis (37% vs 39%, $p=7.10^{-4}$) e involucro pulmonar (21% vs 11%, $p=6.10^{-8}$) fueron más frecuentes (Boddaert, 2004). Una de las fortalezas de este estudio es que incluyó preferentemente para el análisis las manifestaciones que son parte de los criterios del ACR, a diferencia de otros estudios donde sus definiciones de las manifestaciones han sido poco claras y heterogéneas. En el presente estudio se identificó en general una menor frecuencia de manifestaciones cutáneas, lo cual es consistente con lo reportado en la literatura, sin embargo de estos criterios cutáneos el único que fue estadísticamente significativo fue la fotosensibilidad. Una explicación a este fenómeno podría ser la mayor incidencia y prevalencia en la población más joven de otras enfermedades dermatológicas que pueden simular a la fotosensibilidad en el lupus (erupción polimorfa a la luz y urticaria solar) (Nalleway, 2002). Otro factor que puede contribuir a la menor expresión cutánea es la menor exposición solar que presentan algunos

adultos mayores, en particular aquellos con múltiples comorbilidades (Gloth, 1996). La menor presencia de manifestaciones cutáneas puede contribuir a la dificultad diagnóstica descrita por otros autores. Mención aparte requiere la serositis, ya que en este estudio se observó una tendencia a ser el primer criterio en aparecer en los pacientes con lupus de inicio tardío, sin embargo no se alcanzó la significancia estadística. También al momento del diagnóstico la presencia de serositis fue más frecuente en el grupo de los casos, pero no fue estadísticamente significativo. Si bien la presencia de serositis ha sido comúnmente reportado por varios autores en el grupo de inicio tardío, estudios más recientes con diseños similares al presente análisis no han reportado diferencia entre los grupos de inicio tardío y temprano (Chien, 2007; Padovan, 2009; Tomic-Lucic, 2013). Este estudio no incluyó otras manifestaciones pulmonares en los pacientes con lupus. También se observó una tendencia a mayor presencia de artritis en el grupo de inicio tardío, aunque no hay que olvidar que se trató de un estudio retrospectivo y que la presencia de osteoartritis es muy común en la población de mayor edad. Este estudio no encontró diferencia significativa en afección renal en los pacientes de inicio tardío. Sin embargo, debe notarse que los criterios utilizados para definir nefritis lúpica o insuficiencia renal en algunos estudios han sido heterogéneos o no se mencionaron, además de que los hallazgos histológicos rara vez son reportados. En un estudio reciente realizado por Mak et al, se analizó la frecuencia y gravedad de la afección renal por el lupus en relación al inicio de la edad del paciente y concorde a nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas (Mak, 2007). No sólo las características clínicas pero también las manifestaciones serológicas del lupus se modifican con la edad. En el estudio de Boddaert et al, se encontró menor frecuencia en el grupo de inicio tardío de anti-RNP (10% vs 21%, $p=9.10^{-5}$), positividad anti-SM (9% vs 17%, $p=0.001$), así como complemento hemolítico 50% (CH50) (45% vs 65%, $p=0.002$). No se encontró diferencia significativa en los niveles de anti-DNA dc entre los grupos. En el presente estudio la única diferencia relevante fue la menor presencia de hipocomplementemia C3 en el grupo de inicio tardío, lo cual puede ser explicado por la menor gravedad que presentó este grupo. Otro dato interesante es la presencia de ANA positivos en todos los pacientes. Se ha reportado que los adultos mayores pueden tener ANA positivos sin manifestaciones clínicas y, en este grupo etario se ha propuesto modificar el corte clásico a 1:160 (Arnaud, 2012).

Múltiples estudios han enfatizado que la gravedad del lupus disminuye con el envejecimiento. En el estudio de Ho et al, los pacientes con lupus de inicio tardío tuvieron un curso más benigno, lo cual se reflejó por un menor número de recaídas importantes por paciente (Ho, 1998). Formiga et al, al igual que nosotros, reportó menor gravedad del lupus estimado por SLEDAI (Formiga, 1999). Algunas explicaciones que se han propuesto para este fenómeno es que algunos de estos pacientes clasificados como LES de inicio tardío podrían ser en realidad pacientes con síndrome de Sjögren. Por ejemplo, en un estudio que comparó los pacientes con LES con o sin síndrome de Sjögren asociado mostró que los primeros fueron de mayor edad, tenían un lupus leve, con una menor frecuencia de involucro renal, linfadenopatía y trombocitopenia y con una mayor frecuencia de fenómeno de Raynaud (Manoussakis, 2004). En el presente estudio no se pudo comparar la frecuencia de anticuerpos anti Ro o La, ya que el reporte de estos valores fue muy bajo en particular en aquellos pacientes que fueron diagnosticados antes del año 2000. Lo que si se obtuvo fue la frecuencia de aparición de síntomas sicca que si bien fueron más frecuentes en el grupo de inicio tardío no alcanzó la significancia estadística.

Debido a que el envejecimiento modula ambas manifestaciones clínicas y serológicas del lupus, es interesante evaluar si la menor gravedad de la enfermedad que ha sido reportada en los adultos mayores se traduce en la necesidad de tratamientos menos intensivos en estos pacientes. En el estudio de Ho et al, menos pacientes con lupus de inicio tardío requirieron uso de agentes citotóxicos para el control de la enfermedad durante su evolución (Ho, 1998). En el estudio de Boddaert et al, hubo una menor frecuencia de uso de dosis altas de esteroides y fármacos inmunosupresores en los pacientes con inicio tardío de la enfermedad, sin embargo esto no se mantuvo significativo después de la corrección de Bonferroni (Boddaert, 2004). En este estudio no se encontraron diferencias significativas en la dosis inicial de la prednisona, lo que hace suponer que el manejo de la enfermedad en los adultos mayores depende del tipo más que de la menor gravedad de las manifestaciones.

Como se ha comentado previamente existe controversia sobre si la aparición del lupus después de los 50 años se asocia con un mayor daño crónico y un peor desenlace. Por ejemplo Padovan et al, reportó un mayor índice de daño crónico estimado por SLICC/ACR, sin embargo la mayoría de la diferencia en este puntaje se debió a elementos como

debilidad muscular, distrofia de la piel y osteoporosis con fracturas vertebrales (Padovan, 2007). Es importante mencionar que las condiciones anteriores son comúnmente secundarias a efectos adversos de los tratamientos. También, Appenzeller et al, encontró una incidencia aumentada de daño orgánico en el lupus de inicio tardío (Appenzeller, 2008). En nuestro estudio se observó un infra reporte de debilidad muscular y distrofia de la piel en ambos grupos, lo que puede explicar la similitud en el índice de daño crónico que se observó. Si bien no encontramos diferencias significativas en el índice de daño crónico, tampoco pareciera que el curso de la enfermedad es benigno como se supondría por la menor gravedad que presentaron estos pacientes al momento de la presentación. De igual manera tampoco se observaron diferencias en el número de hospitalizaciones relacionadas a lupus. En lo que si encontramos diferencia fue en el número de comorbilidades al inicio y al final del seguimiento, sugiriendo un mayor efecto del envejecimiento que una relación directa con la aparición del lupus después de los 50 años.

9. CONCLUSIONES

- El tiempo para el diagnóstico en una institución de tercer nivel no fue diferente entre los grupos de comparación. Por lo que en este estudio no se encontró retraso en el diagnóstico cuando el lupus se presenta después de los 50 años.
- Se encontraron diferencias en la forma de presentación entre los grupos de inicio tardío y temprano, caracterizado por una menor presencia de fotosensibilidad e hipocomplementemia en el grupo de mayores de 50 años.
- La gravedad del lupus al inicio de la enfermedad fue menor en el grupo de inicio tardío lo que sugiere una presentación más benigna de la enfermedad. Lo anterior se corrobora por la menor presencia de enfermedades graves secundarias a LES observado en este grupo.
- Si bien el lupus de inicio tardío en este estudio tuvo una menor gravedad al inicio de la enfermedad, esto no se tradujo en una disminución de la dosis de esteroide utilizada.
- El lupus de inicio tardío en este estudio tuvo un inicio más benigno, sin embargo durante el seguimiento el daño crónico acumulado fue igual que en el grupo de inicio temprano.
- Se encontró diferencia significativa en el número de comorbilidades al final del seguimiento en el grupo de inicio tardío, más sin embargo como se comentó esto no se acompañó de un aumento en el daño crónico estimado por SLICC/ACR, sugiriendo a los efectos de la edad como el determinante de la presencia de comorbilidades.

10. LÍMITES

Las limitaciones de este estudio incluye el pequeño tamaño de la muestra. Lo anterior se debe a la menor aparición de esta enfermedad después de los 50 años y a que se excluyeron los casos que no hubieran sido diagnosticados en el instituto con la finalidad de disminuir el error asociado a los estudios retrospectivos. Otra de las limitaciones del estudio es que no se pudo parear a los grupos de acuerdo a su escolaridad y nivel socioeconómico, factores conocidos que pueden afectar la evolución de la enfermedad. El estudio no recabó información sobre el estado hormonal de las mujeres en especial entre aquellas que se encontraban entre la 5ta y 6ta década de la vida, ya que la menopausia es un factor que ha sido propuesto como parte de la explicación de las diferencias en la presentación clínica. Debido a que el estudio incluyó a pacientes que fueran diagnosticados a partir de 1982, aquellos pacientes que fueron diagnosticados antes del 2000 tuvieron un menor reporte de criterios inmunológicos en el expediente. Lo anterior impidió que se pudieran analizar algunos criterios como antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, anti SM y VDRL. Tampoco se pudo analizar anti Ro y anti La.

11. REFERENCIAS

1. ALARCÓN, Graciela S., et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. *Arthritis Care & Research*, 2004, vol. 51, no 4, p. 609-615.
2. ACHOUR, Achouak, et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheumatology international*, 2012, vol. 32, no 5, p. 1225-1229.
3. ANTOLIN, J., et al. Systemic lupus erythematosus: clinical manifestations and immunological parameters in 194 patients. Subgroup classification of SLE. *Clinical rheumatology*, 1995, vol. 14, no 6, p. 678-685.
4. APPENZELLER, S.; PEREIRA, D. A.; COSTALLAT, L. T. L. Greater accrual damage in late-onset systemic lupus erythematosus: a long-term follow-up study. *Lupus*, 2008, vol. 17, no 11, p. 1023-1028.
5. ARNAUD, Laurent, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus. *Drugs & aging*, 2012, vol. 29, no 3, p. 181-189.
6. BERTOLI, Ana M., et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort: Clinical features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis & Rheumatism*, 2006, vol. 54, no 5, p. 1580-1587.
7. BERTSIAS, George; CERVERA, Ricard; BOUMPAS, Dimitrios T. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. *EULAR textbook on rheumatic diseases, Geneva, Switzerland: European League Against Rheumati*
8. BIDANI, Anil K., et al. Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine*, 1980, vol. 69, no 6, p. 849-858.
9. BODDAERT, Jaques, et al. Late-Onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine*, 2004, vol. 83, no 6, p. 348-359.
10. BOSCH, Xavier; FORMIGA, Francesc; LÓPEZ-SOTO, Alfonso. Lupus eritematoso sistémico en el anciano. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 2012, vol. 47, no 2, p. 71-75.
11. BRENNAN, Michael T., et al. Oral manifestations of patients with lupus erythematosus. *Dental Clinics of North America*, 2005, vol. 49, no 1, p. 127-141.

12. CERVERA, R.; KHAMASHTA, M. A.; HUGHES, G. R. V. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*, 2009, vol. 18, no 10, p. 869-874.
13. CHEEMA, Gurtej S.; QUISMORIO JR, Francisco P. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in pulmonary medicine*, 2000, vol. 6, no 5, p. 424-429.
14. CHEN, Tien-Ling, et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *International Journal of Gerontology*, 2009, vol. 3, no 2, p. 108-113.
15. CHIU, Y. M.; LAI, C. H. Nationwide population-based epidemiologic study of systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus*, 2010, vol. 19, no 10, p. 1250-1255.
16. COSTENBADER, Karen H., et al. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis & Rheumatism*, 2007, vol. 56, no 4, p. 1251-1262.
17. CRISWELL, Lindsey A. Genome-wide association studies of SLE. *The rheumatologist*, 2011, p. 26-32.
18. CROSSLIN, Katie L.; WIGINTON, Kristin L. Sex differences in disease severity among patients with systemic lupus erythematosus. *Gender medicine*, 2011, vol. 8, no 6, p. 365-371.
19. DALLE VEDOVE, Camilla, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Archives of dermatological research*, 2009, vol. 301, no 1, p. 99-105.
20. DORIA, A., et al. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2005, vol. 14, no 9, p. 683-686.
21. EGNER, William. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *Journal of clinical pathology*, 2000, vol. 53, no 6, p. 424-432.
22. FELETAR, Marie, et al. The impact of the 1997 update of the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: what has been changed?. *Arthritis & Rheumatism*, 2003, vol. 48, no 7, p. 2067-2069.
23. FORMIGA, F., et al. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. *Lupus*, 1999, vol. 8, no 6, p. 462-465.

24. GIANNOULI, Stavroula, et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006, vol. 65, no 2, p. 144-148.
25. GLOTH 3RD, F. M.; TOBIN, Jordan D. Vitamin D deficiency in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1995, vol. 43, no 7, p. 822-828.
26. GRIFFITHS, Bridget; MOSCA, Marta; GORDON, Caroline. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2005, vol. 19, no 5, p. 685-708.
27. HABIB, George S.; SALIBA, Walid R.; FROOM, Paul. Pure red cell aplasia and lupus. *En Seminars in arthritis and rheumatism*. WB Saunders, 2002. p. 279-283.
28. HAHN, Bevra H., et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis care & research*, 2012, vol. 64, no 6, p. 797-808.
29. HO, Carmen Tze Kwan, et al. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Annals of the rheumatic diseases*, 1998, vol. 57, no 7, p. 437-440.
30. KAMEN, Diane; Strange, Charlie. Pulmonary manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Chest Med*, 2010, vol 31, p.479-488
31. KAO A; MANZI S. How to manage patients with cardiopulmonary disease? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 211–227.
32. KARIM, M., et al. Presentation and prognosis of the Shrinking Lung Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2002, Vol 31 (5), p. 289-298
33. KWOK, S. K., et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: results from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus*, 2011, vol. 20, no 1, p. 102-107.
34. LAZARO, Deana. Elderly-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs & aging*, 2007, vol. 24, no 9, p. 701-715.
35. LERANG, K., et al. High incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Norway. *Lupus*, 2012, vol. 21, no 12, p. 1362-1369.
36. LIM, S. Sam; DRENKARD, Cristina. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: capturing the butterfly. *Current rheumatology reports*, 2008, vol. 10, no 4, p. 265-272.

37. LIU, H., et al. Suppression of haematopoiesis by IgG autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clinical & Experimental Immunology*, 1995, vol. 100, no 3, p. 480-485.
38. MAK, S. K.; LAM, E. KM; WONG, A. KM. Clinical profile of patients with late-onset SLE: not a benign subgroup. *Lupus*, 1998, vol. 7, no 1, p. 23-28.
39. MAK, A., et al. Renal damage in systemic lupus erythematosus: a comparative analysis of different age groups. *Lupus*, 2007, vol. 16, no 1, p. 28-34.
40. MANADAN, Augustine M., et al. The frequency of thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with systemic lupus erythematosus undergoing kidney biopsy. *The Journal of rheumatology*, 2003, vol. 30, no 6, p. 1227-1230.
41. MANOUSSAKIS, Menelaos N., et al. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 2004, vol. 50, no 3, p. 882-891.
42. MOSER, Kathy L., et al. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes and immunity*, 2009, vol. 10, no 5, p. 373-379.
43. MURRAY, Sara G., et al. Cardiovascular disease and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*, 2012, vol. 64, no 9, p. 1328-1333.
44. NALEWAY, ALLISON L. Erupción luminosa polimorfa. *International Journal of Dermatology* 2002; 41: 377-383.
45. OKON, Lauren G.; WERTH, Victoria P. Cutaneous lupus erythematosus: Diagnosis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2013, vol. 27, no 3, p. 391-404.
46. ORTEGA, LM., et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*, 2010, vol 19, p 557-574.
47. PADOVAN, Melissa, et al. Late onset systemic lupus erythematosus: no substantial differences using different cut-off ages. *Rheumatology international*, 2007, vol. 27, no 8, p. 735-741.
48. PETRI, M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2008, vol. 17, no 5, p. 412-415.

49. PETRI, Michelle, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 2012, vol. 64, no 8, p. 2677-2686.
50. PETRI, Michelle. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2005, vol. 31, no 2, p. 245-254.
51. PONS-ESTEL, Bernardo A., et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: Ethnic and disease heterogeneity among " hispanics". *Medicine*, 2004, vol. 83, no 1, p. 1-17.
52. PONS-ESTEL, Guillermo J., et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. En *Seminars in arthritis and rheumatism*. WB Saunders, 2010. p. 257-268.
53. PU, S. J., et al. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus*, 2000, vol. 9, no 2, p. 96-100.
54. QUADRELLI, S. A., et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus*, 2009, vol. 18, no 12, p. 1053-1060.
55. RAMOS-CASALS, M., et al. Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus*, 2003, vol. 12, no 5, p. 341-355.
56. SANCHEZ-GUERRERO, Jorge, et al. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Annals of internal medicine*, 1995, vol. 122, no 6, p. 430-433.
57. TAN, E. M., et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis & Rheumatism*, 1997, vol. 40, no 9, p. 1601-1611.
58. TAN, Eng M., et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 1982, vol. 25, no 11, p. 1271-1277.
59. TOMIC-LUCIC, Aleksandra, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clinical rheumatology*, 2013, vol. 32, no 7, p. 1053-1058.
60. URIBE, A. G., et al. Relationship between adherence to study and clinic visits in systemic lupus erythematosus patients: data from the LUMINA cohort. *Lupus*, 2004, vol. 13, no 8, p. 561-568.

61. URIBE, América G., et al. What have we learned from a 10-year experience with the LUMINA (Lupus in Minorities; Nature vs. nurture) cohort? Where are we heading?. *Autoimmunity reviews*, 2004, vol. 3, no 4, p. 321-329.
62. UVA, Luís, et al. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune diseases*, 2012, vol. 2012.
63. VASUDEVAN, Archana; KRISHNAMURTHY, Aneesa Niravel. Changing worldwide epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2010, vol. 36, no 1, p. 1-13.
64. VILA, L. M., et al. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatology*, 2004, vol. 43, no 3, p. 358-363.
65. VOULGARELIS, Michalis, et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Annals of the rheumatic diseases*, 2000, vol. 59, no 3, p. 217-222.
66. WALLACE, Daniel Jeffrey, and Bevra Hannahs, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. Wolters Kluwer Health, 2007.(The Clinical presentation of Systemic lupus erythematosus, Chapter 32, Wallace D)
67. WALLING, Hobart W.; SONTHEIMER, Richard D. Cutaneous lupus erythematosus. *American journal of clinical dermatology*, 2009, vol. 10, no 6, p. 365-381.
68. WALLING, Hobart W.; SONTHEIMER, Richard D. Cutaneous lupus erythematosus. *American journal of clinical dermatology*, 2009, vol. 10, no 6, p. 365-381.
69. WALSH, Bridget T., et al. SLE in a United States-Mexico border community. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2001, vol. 7, no 1, p. 3-9.
70. ZAMORA, Martin R., et al. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus: clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine*, 1997, vol. 76, no 3, p. 192-202.

Anexo1. HOJA DE RECOLECCIÓN**COMPARACIÓN DE LA PRESENTACIÓN INICIAL Y EL DAÑO ORGÁNICO AL FINAL DEL SEGUIMIENTO ENTRE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO TARDÍO Y TEMPRANO**

DATOS GENERALES Y ANTECEDENTES			
Nombre			
Registro:	Edad (manifestación inicial):	Edad diagnóstico:	Género:
Raza:	Escolaridad:	Nivel S/E:	Año diagnóstico:
MANIFESTACIONES CLÍNICAS INICIALES (CRITERIOS DEL ACR)			
Manifestación clínica inicial:		Tiempo entre manifestación inicial y diagnóstico:	Forma de presentación:
Eritema malar	Eritema discoide	Fotosensibilidad	Úlceras orales
Artritis no erosiva	Pleuritis/pericarditis	Proteinuria	Cilindros
Convulsiones	Psicosis	Anemia hemolítica con reticulocitosis	Leucopenia
Linfopenia	Trombocitopenia	ANA	Anti-DNA doble C
C3	C4	Antifosfolípidos IgG	Antifosfolípidos IgM
VDRL	Anticoagulante lúpico	Anti Sm	
OTRAS MANIFESTACIONES Y ESTUDIOS DE LABORATORIO INICIALES			

Síntomas constitucionales	Fiebre	Pérdida de peso	Otras
Síntomas sicca:		Otras dermatológicas: ¿Cuáles?	
Hb: g/dl	VGM: fl	Cr: mg/dl	
Anti Ro/La:	Otros anticuerpos:		
TRATAMIENTO INICIAL Y EVOLUCIÓN			
Comorbilidades iniciales		Comorbilidades finales	
Uso de esteroides	Dosis de esteroide	Otro inmunosupresor (dosis)	
Puntaje SLEDAI:			
INDICE DE DAÑO SLICC/ACR INICIAL:		INDICE DE DAÑO SLICC/ACR SEGUIMIENTO	
Número de hospitalizaciones por lupus		Tiempo total de seguimiento:	
Mortalidad:		Año: Causa:	