



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**TRASTORNOS HEMOSTÁTICOS ASOCIADOS AL LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

CARLOS IVÁN MARTÍNEZ ANAYA

TUTOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Para mis padres Flor e Israel, quienes fueron los responsables de hacerme el hombre que soy ahora, por su esfuerzo y dedicación hacia mi persona y porque me dieron el cariño y la confianza necesarias junto con las bases y los medios para estudiar una carrera al final y en contra de todo lo que sentía termino enamorándome. En especial a mi madre, por todo el tiempo y esfuerzo que me brindo para poder realizar este objetivo. Te amo Mucho.

A mis abuelos Lázaro, José y Gloria por siempre preguntarme ¿cómo va la escuela?

A mis tíos por prestar atención a los problemas y darme un consejo oportuno, en especial a mi tío Daniel, quien me enseñó técnicas de laboratorio, clínicas y el instrumental que me faltaba.

A mis amigos fuera de la facultad Gerardo y José, tenía que ser el primero de los tres en titularse, ya me tocaba ganar en algo y a Diana, por ser la mejor hermana y la más Down todo el tiempo.

A los buenos amigos que la Facultad me entregó, a Kevin, Beto, Belmont, Ema y Lalo (con ellos las clases eran más divertidas). A Eli que es mi hermana de carrera y una muy gran amiga. A Yuri por siempre ayudarme y estar al pendiente de las cosas, me has hecho mejorar muchos aspectos de mi persona y fue una gran suerte encontrarte, gracias por estar en mi vida.

A todos los maestros que me ayudaron con su experiencia a lograr mi objetivo. A mi tutor el Dr. Luis Fernando Jacinto Alemán por su tiempo y su apoyo en este trabajo. A la C.D. María Eugenia Rodríguez Sánchez por la ayuda en el seminario.

A la Facultad de Odontología por ofrecerme todo lo que necesito para ejercer una profesión digna y a la UNAM por ser parte de mi vida por casi la mitad de ella, por permitirme crecer de forma individual dentro y fuera de sus aulas.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVO.....	8
CAPÍTULO I ETIOLOGÍA.....	9
1.1 Definición.....	9
1.2 Factores de riesgo.....	9
1.2.1 Género y edad.....	9
1.2.2 Étnicos y socioeconómicos.....	10
1.2.3 Factores genéticos.....	10
1.2.3.1 Genes que alteran el reconocimiento de auto-antígenos.....	10
1.2.3.2 Genes que alteran el procesamiento y la presentación de auto-antígenos.....	10
1.2.4 Enfermedades relacionadas al desarrollo de LES.....	11
1.2.4.1 Endometriosis.....	11
1.2.4.2 Mononucleosis infecciosa.....	11
1.2.4.3 Deficiencia de vitamina D.....	11
1.2.5 Factores exógenos.....	12
1.2.5.1 Cigarro.....	12
1.2.5.2 Alcohol.....	12
1.2.5.3 Exposición al polvo del sílice.....	12
1.2.5.4 Contaminación ambiental.....	13
1.2.5.5 Dieta.....	13
CAPÍTULO II PATOGÉNESIS.....	14

2.1	Sobre inmunidad innata, adaptativa y auto-inmunidad.....	14
2.2	Mecanismos celulares que actúan en el desarrollo del LES.....	16
2.2.1	Alteración de células T.....	16
2.2.2	Alteración de células B.....	18
2.2.3	Formación de auto-anticuerpos.....	18
2.3	Proceso de lesión tisular en el LES.....	19
CAPÍTULO III MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL LES.....		20
3.1	Manifestaciones cutáneas.....	20
3.1.1	Agudas.....	20
3.1.2	Sub-agudas.....	20
3.1.3	Crónicas.....	21
3.2	Manifestaciones articulares.....	22
3.3	Manifestaciones renales.....	23
3.4	Manifestaciones pulmonares.....	23
3.5	Manifestaciones neuro-psiquiátricas.....	23
3.6	Manifestaciones cardíacas.....	24
3.7	Manifestaciones gastrointestinales.....	24
CAPÍTULO IV TRASTORNOS HEMOSTÁTICOS ASOCIADOS AL LES.....		25
4.1	Leucopenia.....	25
4.1.1	Neutropenia.....	25
4.1.1.1	Patogénesis.....	25

4.1.1.2	Manifestaciones clínicas.....	26
4.1.2	Linfopenia.....	26
4.1.2.1	Patogénesis.....	26
4.1.2.2	Manifestaciones clínicas.....	27
4.2	Trombocitopenia.....	27
4.2.1	Patogénesis.....	27
4.2.2	Manifestaciones clínicas.....	28
4.3	Anemia hemolítica auto-inmune.....	28
4.3.1	Patogénesis.....	28
4.3.2	Manifestaciones clínicas.....	29
4.4	Hipoprotrombinemia.....	30
4.4.1	Patogénesis.....	30
4.4.2	Manifestaciones clínicas.....	30
4.5	Púrpura trombocitopénica.....	30
4.5.1	Patogénesis.....	31
4.5.2	Manifestaciones clínicas.....	31
CAPÍTULO V IDENTIFICACIÓN DEL LES.....		32
CAPÍTULO VI PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO.....		35
6.1	Anticuerpos anti-nucleares.....	35
6.1.1	Inmunofluorescencia directa.....	35
6.1.2	ELISA.....	35
6.2	Anticuerpo anti-dsDNA.....	37
6.3	Anticuerpo anti-Sm.....	37

6.4 Anti-Ro (SS-A).....	37
6.5 Anti-La (SS-B).....	38
CAPÍTULO VII TRATAMIENTO.....	39
7.1 Corticoesteroides.....	39
7.2 Inmunosupresores.....	39
7.3 Antipalúdicos.....	40
7.4 Resumen de fármacos utilizados en el tratamiento del LES.....	40
CAPÍTULO VIII MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON LES.....	42
8.1 Consideraciones farmacológicas.....	42
8.2 Manifestaciones orales.....	43
CONCLUSIONES.....	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica mediada por auto-anticuerpos que afecta a varios sistemas orgánicos, tiene predominancia hacia dos poblaciones; las razas afroamericanas e hispánicas y las mujeres, principalmente entre la tercera y la quinta década de vida.

En su etiología intervienen tanto factores genéticos como hormonales y ambientales; y sus manifestaciones clínicas se pueden dividir en cutáneo-mucosas, hematológicas y articulares.

El diagnóstico de la enfermedad se hace en conjunto con la inspección clínica y pruebas de laboratorio que identifican a los auto-anticuerpos.

Los tratamientos van dirigidos a las manifestaciones cutáneas y complicaciones que involucran daño orgánico. En este punto es donde el trabajo odontológico se puede ver inmerso, participando en detectar interacciones medicamentosas. Para el odontólogo una de las manifestaciones de interés son los trastornos hemostáticos, ya que están ligadas a alteraciones en la coagulación, mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas e incluso infecciones.

OBJETIVO

Realizar una revisión de la literatura actual sobre el Lupus Eritematoso Sistémico y los trastornos hemostáticos asociados, para la generación de una monografía que brinde información clara y un manejo odontológico adecuado.

CAPÍTULO I ETIOLOGÍA

1.1 Definición

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria autoinmune en la cual los órganos, tejidos y células de múltiples sistemas se dañan por la adherencia de diversos auto-anticuerpos, tales como los antinucleares o los anti-doble cadena y complejos inmunitarios.¹ En la mayoría de los pacientes hay anticuerpos años antes de que aparezca el primer signo clínico; estas manifestaciones clínicas son heterogéneas.²

El LES es una de las enfermedades más variables en cuanto a su etiología, siendo la disfunción inmune de carácter multifactorial el factor de riesgo más relevante para el desarrollo de esta.³

Diversas observaciones sugieren la intervención de factores genéticos, hormonales y ambientales que pueden influir en el sistema inmunitario y provocar el cuadro clínico del LES⁴ así como la edad, el género, factores exógenos, entre otros.

1.2 Factores de riesgo

1.2.1 Género y edad

Diversos estudios epidemiológicos sobre el LES reportan que este se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres. Adicionalmente, su incidencia varía conforme a la edad del paciente, es decir, se observa una proporción hombre-mujer de 1:1 en la primera década de vida seguida de un incremento radical de 1:9 para la cuarta década de vida. En resumen se estima que la relación hombre-mujer en adultos es de 1:7-15 y de 1:3-5: en niños.⁵

Aunque las razones del por qué existe este predominio en mujeres se mantienen elusivas, estudios fundamentan que puede ser el resultado de una compleja interacción entre hormonas sexuales femeninas, genética, epigenética e incluso microbiota intestinal.⁶

1.2.2 Étnicos y socioeconómicos

Se tiene registro de que el LES afecta en mayor proporción a pacientes no caucásicos, siendo los que componen el grupo de hispanoamericanos, afro-americanos y asiáticos los que tienen mayor tendencia de expresar la enfermedad.⁷ La posible explicación para esta diferencia radica en las variaciones de riesgo genético y en la actividad de los auto-anticuerpos, así como diferencias en el estatus socioeconómico, el posible acceso a terapias de calidad, las desventajas educacionales y la pobreza por parte de países en vías de desarrollo.⁵

1.2.3 Factores genéticos

Aunque, como ya se mencionó, la causa del LES todavía no se entiende totalmente se han identificado fuertes enlaces genéticos en estudios a gran escala.⁸

1.2.3.1 Genes que alteran el reconocimiento de auto-antígenos

Muchas variantes funcionales de polimorfismo de nucleótido único (SNP por sus siglas en inglés) y las variantes de número de copia (CN) en genes asociados con el reconocimiento de auto-antígenos han demostrado estar asociados al desarrollo o progresión del LES, por ejemplo, el FcRIIA (que es un receptor de la célula dendrítica DC32) y el FcRIIIB (DC16), ambos receptores de baja afinidad para la inmunoglobulina G (IgG), se han relacionado con el LES en dos diferentes poblaciones de estudio: una población Japonesa (FcRIIIB) y una caucásica (FcRIIA).⁸

1.2.3.2 Genes que alteran el procesamiento y la presentación de los auto-antígenos

Una fuerte asociación entre el LES y variantes en la región de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) ha sido conocida durante años y progresos significantes han sido hecho en los recientes años.

La primer señal sobre la existencia alteraciones genéticas en el HLA que se relacionan con el LES fue identificada en familias europeas que contenían HLA-DRB1, HLA-DQA1 Y HLA-DQB1 (genes encargados de codificar proteínas).⁸

1.2.4 Enfermedades relacionadas al desarrollo de LES

1.2.4.1 Endometriosis

Se ha confirmado que la endometriosis, diagnosticada por medio de laparoscopia, está asociado significativamente al desarrollo de LES, revisando datos obtenidos de 1989 a 2011 en el Nurses Health Study II. Aunque los hallazgos demuestran ésta asociación, todavía no se tiene claro si la endometriosis por si sola causa el desarrollo de LES, o es un efecto secundario de la histerectomía practicada para el tratamiento de la misma.⁹

1.2.4.2 Mononucleosis infecciosa

El agente infeccioso con la evidencia más concreta a la fecha de contribuir en el desarrollo del LES ha sido el EBV (virus Epstein-Barr) y la evidencia epidemiológica ha apoyado la conexión entre la infección por EBV y el LES. La mononucleosis infecciosa y el LES activo comparten características clínicas similares resultando en la positividad de anticuerpos anti-nucleares (ANA) y la producción de auto-anticuerpos relacionados con el LES como el antígeno-Sm. Uno de los epítopes iniciales que desencadena la formación de auto-anticuerpos en el LES se cree que es el antígeno-Ro, el cual se cruza reactivamente con el antígeno nuclear del EBV (EBNA1)⁴

1.2.4.3 Deficiencia de vitamina D

Los datos actuales son insuficientes para delimitar el mecanismo exacto por el cual la deficiencia de vitamina D puede contribuir al desarrollo de LES o su progresión. Sin embargo, el estado de la vitamina D y el gen CYP24A1 (miembro de los citocromos p450) pueden tener un rol combinado en la transición de LES incompleto a LES completo.¹⁰

Una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D se ha encontrado en pacientes de LES en todo el mundo, esta a su vez se ha relacionado con la auto-inmunidad y con respuestas alteradas por las células B y T, dejándola como un factor potencial de riesgo para el desarrollo de LES.⁴

1.2.5 Factores exógenos

1.2.5.1 Cigarro

Considerado por la National Institute of Environmental Health Sciences como promotor del desarrollo de LES. En un meta-análisis realizado por Costenbader *et. al.* se reportó un riesgo incrementado de padecer LES.¹¹ Los resultados con respecto a pacientes que nunca han fumado y pacientes que consumían más de 10 cajetillas por año arrojaban un riesgo incrementado de presentar anticuerpos hacia la doble cadena de ADN (anti-dsDNA) los cuales están implicados en la patogénesis de LES.¹²

1.2.5.2 Alcohol

Se demostró una asociación inversa entre el consumo moderado de vino (<5g o medio vaso al día) y el desarrollo del LES, ya que mujeres que lo bebían tenían un riesgo significativamente menor de padecerlo en comparación con las mujeres que no bebían vino. No obstante el riesgo a desarrollarlo era mayor cuando se ingerían otras bebidas alcohólicas como cerveza y licores.¹³

1.2.5.3 Exposición al polvo del sílice

La exposición al polvo del sílice proviene comúnmente de la minería y trabajos asociados a residuos de polvo como el “sandblasting” en construcciones, albañilería y también en la agricultura cuando esta se ejerce en suelo con alto contenido de sílice⁵

Datos epidemiológicos han dado evidencia acerca del rol del sílice en el desarrollo de LES aunque todavía no se identifica ni la cantidad o el tiempo de exposición necesarios para incrementar el riesgo así como los mecanismos patológicos exactos.¹⁴

1.2.5.4 Contaminación ambiental

Se ha ligado la contaminación ambiental al desarrollo de enfermedades reumáticas autoinmunes, incluyendo al LES. La exposición a dióxido de sulfuro, dióxido de nitrógeno, ozono y monóxido de carbono se asoció al incremento en la actividad de LES juvenil, sin embargo, se requieren más estudios para confirmar el impacto que tiene.¹⁵

Los compuestos orgánicos halogenados que son resistentes a la degradación ambiental, ya sea por un proceso químico, biológico o fotolítico ejercen un fuerte impacto en el desarrollo del LES. Dentro de estos se encuentran los insecticidas organoclorados, pesticidas, bifenilos policlorados (PCBs), dioxanos y foranos los cuales son considerados como químicos que tienen efectos potencialmente adversos a la salud.¹⁶

Parks *et. al.* Encontraron que el uso de pesticidas de manera habitual (una vez al mes) o teniendo una infancia cerca de granjas donde sea usado conferían un riesgo incrementado a padecer LES aunque se necesita información adicional.¹⁴

En un grupo de estudio de una población Taiwanesa que accidentalmente fue expuesta a altos niveles de PCB y foranos a través del consumo de arroz contaminado se encontró una mayor mortalidad por LES, empezando 10 años después de la exposición.¹⁷

1.2.5.5 Dieta

Existen factores dietéticos que han sido propuestos como patogénicos de LES a través asociarse con cambios epigenéticos o relacionándose y cambiando la microbiota intestinal. Por ejemplo, el consumo de té negro y café ha arrojado una asociación con el desarrollo del LES entre poblaciones japonesas.¹⁸

CAPÍTULO II PATOGÉNESIS

2.1 Sobre inmunidad innata, adaptativa y auto-inmunidad

Cuando un microorganismo infecta el cuerpo por primera vez, los mecanismos de defensa presentes pueden ser adecuados para prevenir la replicación y propagación del agente infeccioso, así previniendo el desarrollo de alguna enfermedad. Nos referimos a que estos mecanismos establecidos constituyen el sistema innato inmunitario. Sin embargo, cuando esta es insuficiente para hacerse cargo del agente infeccioso la inmunidad adaptativa entra en acción, aunque le toma tiempo alcanzar su eficiencia máxima.

La principal característica que distingue una inmunidad de otra es que una memoria específica de la infección queda almacenada en el sistema inmune adaptativo, dado que si ocurre una infección subsecuente provocada por el mismo agente infeccioso se tendrá una respuesta inmune rápida y efectiva (fig. 1).¹⁹

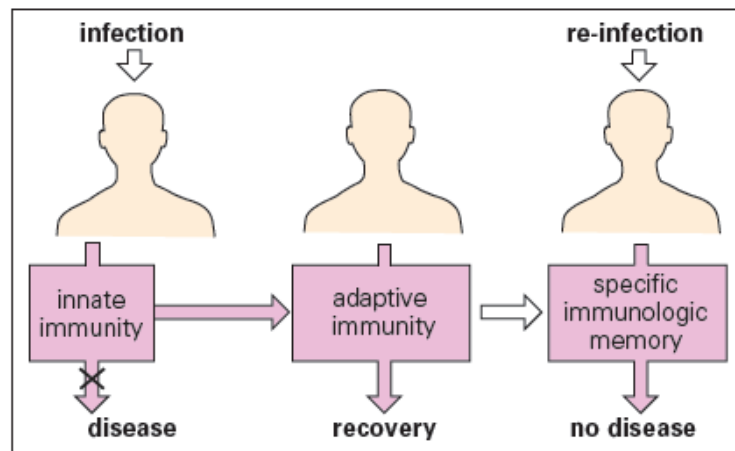


Figura 1 Inmunidad innata y adaptativa. Un agente infeccioso primero encuentra células y moléculas del sistema inmune innato, si no previene la infección, entra el sistema inmune adaptativo con células y mediadores específicos. Después de la resolución de la enfermedad, la memoria inmunológica específica prevendrá una nueva infección.

La respuesta auto-inmunitaria es similar a la que se desarrolla frente a infecciones, con la excepción de que la diana de la respuesta es, en este caso, algún antígeno propio (auto-antígeno). Estos auto-antígenos pueden dirigir un proceso localizado en un órgano específico, como la glándula tiroidea (enfermedad de Graves o la tiroiditis de Hashimoto) o el cerebro (esclerosis múltiple), o bien la respuesta a los mismos puede conllevar una afectación más general o sistémica (lupus eritematoso sistémico).

Una enfermedad autoinmune se produce cuando el sistema inmunitario ataca los propios tejidos sanos de un organismo. Como cualquier respuesta adaptativa, va dirigida hacia antígenos específicos mediante los receptores de los linfocitos T y B. Al contrario que las respuestas frente a agentes infecciosos, los antígenos que son reconocidos por estas células, son procesados a partir de proteínas propias del órgano diana, lo cual provoca una reacción inflamatoria crónica que altera el correcto funcionamiento del tejido (fig. 2).²⁰

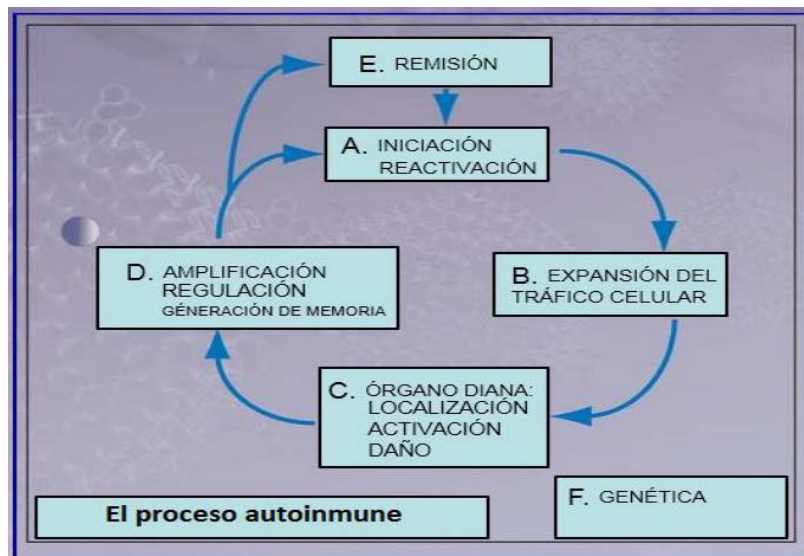


Figura 2 Pasos de la auto-inmunidad.

2.2 Mecanismos celulares que actúan en el desarrollo del LES

2.2.1 Alteración de células T

Las células T juegan un papel importante en la caída de la tolerancia inmunológica y el desarrollo del LES ya que, además de presentar secreción anormal de citocinas, lleva a un incremento en el reclutamiento y activación de células B y Células dendríticas en sitios de inflamación.²¹

Las células de mayor importancia en el inicio del LES son las células Th1/Th2, las cuales son un subtipo de linfocitos T CD4+. Se dividen así de acuerdo a las citocinas que producen (tab. 1).

Las células Th1 secretan factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-2 y IFN- γ , que están involucradas en la activación de macrófagos y linfocitos T CD8+, asociados a las enfermedades autoinmunes como el LES. Las células Th2 secreta IL-4, IL-6 e IL-10, las cuales pueden promover la activación de linfocitos B e inducir la producción de IgG. En circunstancias normales, ambos tipos de células regulan y se inhiben entre sí por medio de las citocinas para mantener el balance inmunitario. En el LES se cree que está caracterizado por una función disminuida de células Th1 y una función incrementada por parte de las células Th2, lo que lleva a una activación excesiva de células B, la creación de auto-anticuerpos y daño tisular.²²

Citocinas.	Fuente.	Efecto fisiológico.	Tendencia en el LES.	Función en el LES.
IL-2	Células T y NK activadas.	Inducir la proliferación de células T y mantener la tolerancia inmune.	↓	La disminución de IL-2 promueve la diferenciación de células T en Th17, inhibe la apoptosis y activa células T auto-inmunes.
IL-4	Células Th2.	Promueve la inmunidad humoral, inhibe la inmunidad celular.	↓	Promueve la producción de anticuerpos IgG y dsDNA: promueve la ocurrencia de Lupus Nefritis.
IL-6	Macrófagos, linfocitos T y B.	Participa en la respuesta inmune e inflamatoria.	↑	Las células B expresan altos niveles de IL-6R que se une a la IL-6 para promover que éstas células produzcan IgG y dsDNA, resultando en un daño inmune.
IL-10	Macrófagos, monocitos, células T y B.	Tiene tanto funciones inflamatorias como anti-inflamatorias.	↑	Promueve la activación y proliferación de células B mientras inhibe la función del CPA y Th1
IFN-γ	Células T y NK activadas.	Regula la respuesta inmune y ataca células tumorales.	↑	Promueve la activación de células B.
TNF-α	Macrófagos mononucleares.	Involucrada en el proceso inflamatorio de la auto-inmunidad.	↑	Promueve la expresión de antígenos del complejo de histocompatibilidad, produciendo respuestas inmunes.

Tabla 1 Citocinas de importancia en el balance Th1/TH2 del LES.

Otras células T encargadas del desbalance inmunológico son las células T reguladoras (Treg) ya que son las encargadas de la auto-tolerancia y su disfunción desencadena una respuesta autoinmune. Se ha encontrado que el número de Treg en pacientes con LES se reduce cuando la enfermedad está activa.^{23, 24}

2.2.2 Alteración de células B

En los pacientes con LES existe un gran número de células B auto-reactivas que son las que producen los auto-anticuerpos. El factor activador de células B (BAFF) está sobre expresado lo que propicia la proliferación de estas células y prolonga el tiempo de supervivencia de las células B auto-reactivas, así como la formación del anticuerpo anti-dsDNA,²² actuando como presentadoras de auto-antígeno y estimulando a las células T en procesos de inflamación.²⁵

Las células B reguladoras (Breg) son un grupo de células que regulan de manera negativa a la respuesta inmune y su efecto inmuno-modulatorio juega un rol importante en la regulación inmunitaria y la inflamación, las cuales, en un paciente con LES activo, se encuentran disminuidas.²⁶

2.2.3 Formación de auto-anticuerpos

Los auto-anticuerpos son, en esencia, identificadores inmunológicos hacia células propias del organismo, su producción puede ser por activación policlonal de las células B o por estimulación inmune dirigida por auto-antígenos. Los auto-anticuerpos pueden provocar lesiones tisulares por depósito de inmunocomplejos y una reacción inflamatoria secundaria o por interferir directamente con la función celular (citopenias). Estos dos sistemas no son excluyentes y pueden complementarse.

Sin embargo, no todos los anticuerpos son patogénicos. Los que tienen la capacidad de producir una lesión tisular son del tipo IgG y con alta afinidad por el DNA bicatenario.²⁷

2.3 Proceso de lesión tisular en el LES

Este se da a partir de la apoptosis de las células, en la cual los residuos celulares se convierten en una fuente de moléculas endógenas que promueven la inflamación al activar a las células B y a las células dendríticas. Éstas a su vez promueven la producción de INF- α y autoanticuerpos que inician una correlación con las células T, desplegando un proceso inflamatorio (fig. 3).²⁸

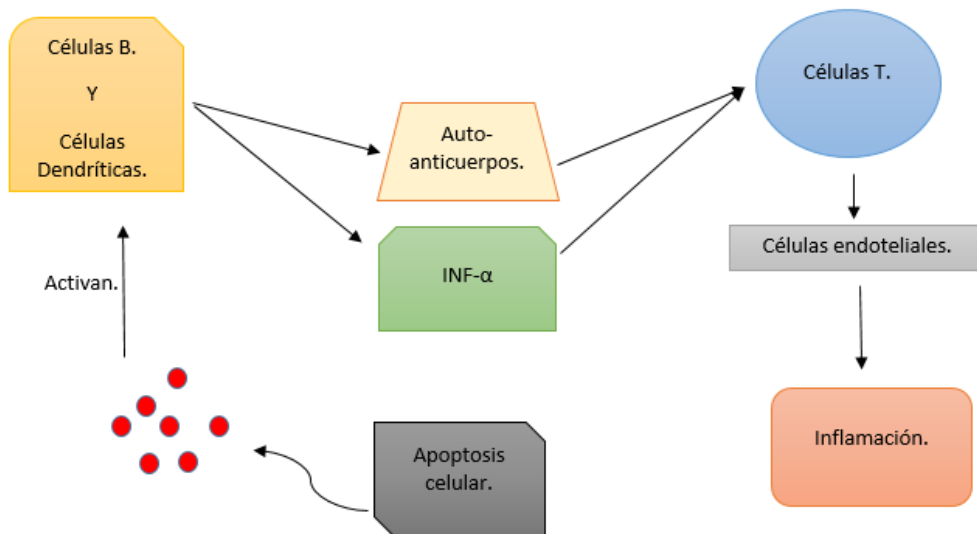


Figura 3 Proceso de lesión tisular en el LES.

CAPÍTULO III MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL LES

3.1 Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas aparecen en el 80% de los pacientes con LES, concretamente se identifican la fotosensibilidad, aftas bucales, exantema malar y lesiones discoides. Se dividen a su vez en 3 grupos de lesiones: Manifestaciones cutáneas agudas, sub agudas y crónicas.²⁹

3.1.1 Agudas

El edema y el eritema se encuentran delimitados en el área malar, respetando surcos nasolabiales (exantema en vespertilio o alas de mariposa), suele ser agudo y doloroso, desencadenado por la exposición solar y no deja cicatriz (fig. 4).^{30, 31}



Figura 4 Erupción en alas de mariposa en la zona malar.

3.1.2 Sub-agudas

Aparece aproximadamente en el 10% de los pacientes con LES y ocurre tanto en zonas expuestas a la luz y en zonas protegidas de la piel. Se puede presentar de forma anular con lesiones redondeadas, de borde eritematoso y centro claro con tendencia al crecimiento periférico y curación central (fig. 5), y de forma pápulo-escamosa de crecimiento uniforme sin aclaramiento central capaces de dejar un área hipopigmentada al término de la resolución.



Figura 5 Lesiones cutáneas en forma de eritema anular.

Estos pacientes presentan con frecuencia lesiones en mucosas como placas blanquecinas o ulceraciones, alopecia difusa transitoria, telangiectasias periungueales, fenómeno de Raynaud y livedo reticularis (patrón vascular reticulado generalmente de color púrpura) (fig. 6).³¹



Figura 6 Livedo Reticularis.

3.1.3 Crónicas

Las lesiones discoides parecen en el 25% de los pacientes con LES y consisten en placas o pápulas eritematosas, descamativas o hiperqueratósicas de tamaño variable, bien delimitadas con tendencia al crecimiento periférico que dejan cicatrices hipertróficas y alteran la pigmentación de la piel (fig. 7).

Así también las manifestaciones cutáneas crónicas abarcan aftas bucales, alopecia no cicatrizal y livedo reticularis.³¹



Figura 7 Lesiones discoides en cara y zona retroauricular.

3.2 Manifestaciones articulares

El compromiso articular es una de las primeras manifestaciones del LES que se pueden presentar en forma de artropatía de Jaccoud (10 a 35% de afectación) (fig. 8)^{31,32}, artritis simétrica erosiva (similar a la artritis reumatoide) o artritis no deformante.³⁰

Es importante recordar que los pacientes con LES pueden presentar mialgias de carácter localizado o generalizado, se estima que es una manifestación clínica propia de la enfermedad aunque todavía no se esclarecen los mecanismos de acción desencadenantes.³³



Figura 8 Artropatía de Jaccoud. Deformidades en forma de cisne.

3.3 Manifestaciones renales

Según Danila *et. al.* Entre un 30 y un 50% de los pacientes con LES desarrollan afectación renal y supone una de las primeras manifestaciones de la enfermedad en el 10% de los casos.³⁴ Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la proteinuria, la micro-hematuria, los cilindros renales, la insuficiencia renal, aumento en nivel de creatinina y la hipertensión arterial. Al inicio de la enfermedad, el riñón puede afectarse de forma leve y pasar inadvertido.³⁵

3.4 Manifestaciones pulmonares

La manifestación más frecuente en el LES es la pleuritis, se presenta en el 45-60% de los pacientes, se caracteriza por la inflamación de la pleura parietal y visceral originando un dolor agudo que se intensifica al inspirar profundamente o al toser.³⁶

3.5 Manifestaciones neuro-psiquiátricas

La manifestación más frecuente reportada en pacientes con LES es la disfunción cognitiva siendo esta del 50% de pacientes.³⁷

Aunque se tiene registro de más manifestaciones neuro-psiquiátricas las cuales son:

- a) Síndromes neurológicos focales: abarcan la cefalea y la migraña, las cuales se encuentran presentes de un 10 a un 40% en pacientes con LES.³⁸
- b) Síndromes neurológicos del sistema nervioso periférico: los más frecuentes son la polineuritis sensitivo-motora, la multineuritis y la afectación a pares craneales.³⁹

3.6 Manifestaciones cardiacas

Todas las estructuras cardiacas se ven afectadas por el LES debido a la actividad inflamatoria que la enfermedad provoca. Dentro de esto, la pericarditis es la afectación más frecuente, afectando del 25 al 40% de los pacientes con LES, se presenta como un dolor precordial con o sin roce pericárdico y en ocasiones puede complicarse con taponamiento cardiaco. La enfermedad coronaria y el infarto agudo al miocardio también son frecuentes.⁴⁰

3.7 Manifestaciones gastrointestinales

La presencia de manifestaciones gastrointestinales se limita a casos espontáneos de vasculitis, pancreatitis o peritonitis, todas estas provocando dolor abdominal en el paciente.⁴¹

CAPÍTULO IV TRASTORNOS HEMOSTÁTICOS ASOCIADOS AL LES

4.1 Leucopenia

Así se define al conteo total disminuido de células blancas en sangre siendo este por debajo de $4,300/\mu\text{L}^2$

4.1.1 Neutropenia

Se define como niveles de neutrófilos en sangre disminuidos que son de $<2,000/\mu\text{L}$. Existe un mayor riesgo de infección bacteriana cuando este conteo cae a menos de 1,000 unidades por micro litro.²

4.1.1.1 Patogénesis

La patogenia de la neutropenia durante el transcurso del LES todavía no es clara, pero se tiene noción de tres sistemas potenciales en acción los cuales son: el incremento de la destrucción periférica de los neutrófilos, cambio en el plasma marginal o marginación incrementada y producción medular disminuida.⁴² En un estudio hecho por Yamasaki *et. al.*⁴³ sobre la patogénesis del fallo granulopoyético en pacientes con LES se encontró un número disminuido de unidades formadoras de colonias en la médula ósea en 16 mujeres con LES, así mismo, este dato se correlacionaba con el conteo periférico de neutrófilos/monocitos. También se demostró que los linfocitos T de la sangre periférica tienden a suprimir el crecimiento de las unidades formadoras de colonias, lo que juega un papel esencial en la patogénesis de la neutropenia.

La destrucción periférica de los neutrófilos se debe principalmente a anticuerpos anti-neutrófilos circulantes. Rustagi *et. al.* sugirió que estos se encontraban presentes en el LES y que su existencia se correlacionaba con la neutropenia.⁴⁴

4.1.1.2 Manifestaciones clínicas

Infecciones recurrentes son la única consecuencia conocida de la neutropenia, los signos y síntomas locales de la infección (rubor, calor, tumor, dolor) pueden estar atenuados en pacientes con LES.⁴⁵

4.1.2 Linfopenia

Se define como el conteo disminuido de linfocitos siendo de menos de 1,000 por microlitro.² El bajo conteo de linfocitos es común que ocurra en pacientes con LES, su prevalencia va desde el 20% hasta el 93%⁴⁶ y se observa frecuentemente en pacientes con LES activo o severo.⁴⁷

Tanto los linfocitos B como los T son afectados, de estos, el conteo de linfocitos T es más reducido en comparación con los linfocitos B.

4.1.2.1 Patogénesis

Los anticuerpos anti-linfocíticos han sido señalados como los responsables del bajo conteo de linfocitos y su función disminuida, así como defectos en la apoptosis de linfocitos producida por el LES.⁴⁸ Estos anticuerpos han sido identificados in vitro por su habilidad de lisar linfocitos y, recientemente, también por unirse a los mismos o a los componentes de la membrana plasmática. Otros anticuerpos, como el anti-Ro, también son asociados con la linfopenia.⁴⁹

Se pueden encontrar presentes anticuerpos linfotóxicos en el LES, que son identificados por su habilidad de unirse a los linfocitos CD45 y receptores peptídicos de las células T, estos anticuerpos tienen la habilidad de disminuir los linfocitos por acción de la toxicidad celular dependiente de anticuerpos, otros de sus objetivos moleculares incluyen a receptores de la IL-2, productos solubles de células T activadas, glicofosfolípidos y la proteína P ribosomal.^{50, 51}

Se cree que la apoptosis acelerada de linfocitos se debe a una expresión mal regulada de antígeno fas en células T periféricas inmaduras haciéndolas más susceptibles a la apoptosis mediada por antígeno fas, en

contraste, en pacientes sanos, se encuentran células T que carecen de dicho antígeno.⁵²

4.1.2.2 Manifestaciones clínicas

La presencia de linfopenia puede cursar sin manifestarse clínicamente o incrementando el riesgo de sufrir infecciones en el LES activo. También se cree que puede causar fiebre y poliartritis (artritis en 5 o más articulaciones de manera simultánea).⁴⁵ Fig. 9



Figura 9 Desviación de las articulaciones metacarpofalangeas.⁵³

4.2 Trombocitopenia

El recuento plaquetario normal va de 150,000 a 350,000/ μ L. la trombocitopenia se define como un recuento plaquetario de $<100,000/\mu$ L, el tiempo de sangrado se prolonga si el recuento plaquetario es menor y una intervención quirúrgica o lesión puede causar una hemorragia mayor.²

4.2.1 Patogénesis

La trombocitopenia puede ocurrir por medio de tres mecanismos: producción deficiente de plaquetas en la médula ósea, retención de

plaquetas en el bazo o destrucción acelerada de plaquetas en la circulación periférica. En la mayoría de los pacientes con LES la trombocitopenia se presenta por medio de la destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos anti-plaquetarios.⁵⁴

4.2.2 Manifestaciones clínicas

La trombocitopenia asociada al LES se puede manifestar de dos diferentes maneras, la primera siendo causa de una exacerbación generalizada del LES. Estos pacientes pueden tener un conteo plaquetario muy bajo lo que causa hemorragias que ponen en peligro su vida. La segunda manifestación se da de una forma más crónica, que se encuentra presente aunque otros aspectos del LES se encuentren ausentes, sin embargo, los pacientes tienden a mostrar un conteo plaquetario por arriba de los estándares de la trombocitopenia, siendo este conteo bajo pero sin causar alteraciones severas.⁴⁵

4.3 Anemia hemolítica auto-inmune

Es un desorden en el cuál un anticuerpo de la IgG (anti-eritrocito) es formado para unirse a proteínas de la membrana de los eritrocitos.⁵³

4.3.1 Patogénesis

El anticuerpo anti-eritrocitos va comúnmente dirigido contra los componentes básicos del sistema Rh presentes en los eritrocitos, éstos cubren la membrana celular y son reconocidos por los macrófagos presentes en el bazo y otras porciones del sistema retículo-endotelial. La interacción entre estos macrófagos y el eritrocito cubierto del anticuerpo resulta en la remoción de la membrana celular del eritrocito y la formación de una hematíe esferoidal. Estas células esferoidales son incapaces de atravesar la pulpa roja del bazo y son destruidas en un proceso hemolítico desencadenado por el complemento C3b, el cual permite a las células de Kupffer (macrófagos) iniciar el proceso hemolítico.⁵³

4.3.2 Manifestaciones clínicas

La anemia hemolítica auto-inmune típicamente se identifica por pacientes que padecen fatiga y disnea así como angina de pecho o fallo cardíaco. A la examinación se puede encontrar ictericia y esplenomegalia, aunque no son características de la anemia.⁵³ Fig. 9

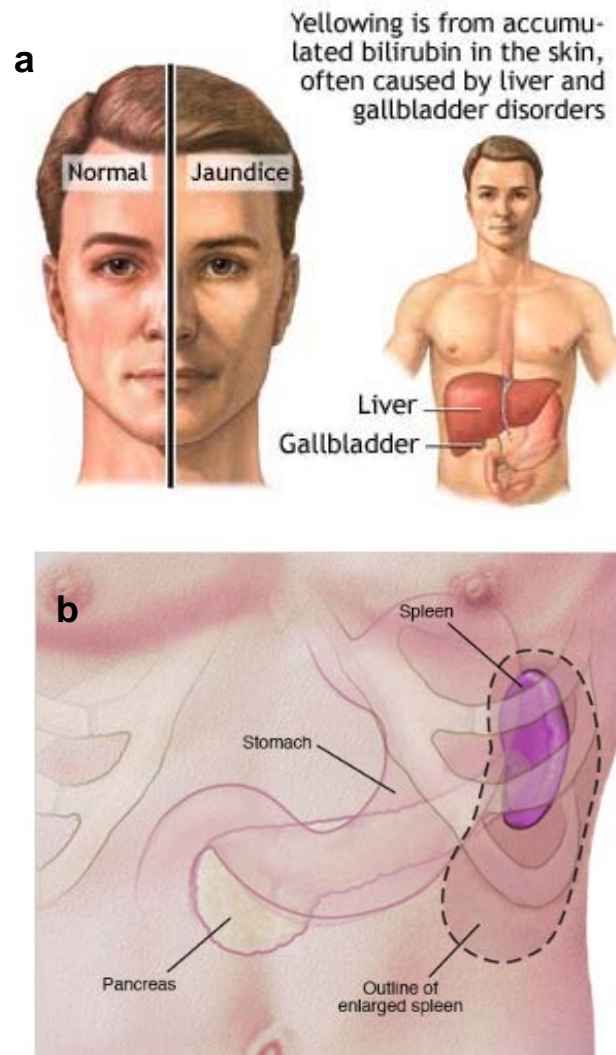


Figura 9 a) Ictericia provocada por el aumento de bilirrubina y b) esplenomegalia delineada en comparación con el tamaño normal del bazo.^{55,56}

4.4 Hipoprotrombinemia

Es una rara enfermedad causada por anticuerpos dirigidos hacia el factor II de la cascada de la coagulación (protrombina) resultando en la incapacidad de coagulación de la sangre llevando al paciente a un potencial riesgo fisiológico de sangrado espontáneo que puede ser observado macroscópicamente (gingivorragia, menorragia, hematuria) y microscópicamente (hematuria microscópica).⁵⁷

4.4.1 Patogénesis

La hipoprotrombinemia se da por la rápida eliminación de complejos del factor II por la acción del anticuerpo anti-protrombina en la circulación sanguínea, causando una deficiencia de factor II y tendencias hemorrágicas.⁵⁸

Este anticuerpo no inactiva la protrombina, aunque causa su rápida disgregación del plasma lo que causa la hipoprotrombinemia.⁵⁹

4.4.2 Manifestaciones clínicas

Los pacientes manifiestan episodios hemorrágicos que varían en severidad, desde heridas subcutáneas de fácil presentación (hematomas) hasta hemorragias que pueden atentar contra la vida (hemorragias post-operatorias) así como fiebre, petequias en articulaciones, hematuria, gingivorragia, melena, hemorragia en el tracto digestivo, hematoma cerebral, menorragia entre otros.⁵⁷

4.5 Púrpura trombocitopénica

Es un desorden sanguíneo caracterizado por un conteo bajo de plaquetas y eritrocitos que resulta en la formación de coágulos sanguíneos en los capilares a través de todo el cuerpo, lo que puede causar bajo o nulo flujo sanguíneo hacia el cerebro, corazón o riñones.⁶⁰

4.5.1 Patogénesis

La principal característica patogénica es la formación de agregados plaquetarios dentro de la microcirculación sanguínea. Aquí entra en juego una proteasa adherente del factor von Willebrand (ADAMTS-13) la que es inhibida por anticuerpos de la IgG aumentando la actividad del mismo factor y desencadenando agregación plaquetaria.⁶¹

4.5.2 Manifestaciones clínicas

Comúnmente se manifiesta por medio de púrpura en mucosas o piel, causados por el micro sangrado subcutáneo, así como petequias. Puede cursar con fiebre, fatiga, ictericia, taquicardia, bradipnea, náuseas y en raros casos convulsiones y coma.⁶² Fig. 10



Figura 10 Púrpura en carrillo.⁶³

CAPÍTULO V IDENTIFICACIÓN DEL LES

El primer criterio de identificación del LES fue desarrollado por la Asociación Americana de Reumatismo (la cual fue predecesora del actual Colegio Americano de Reumatología (ACR)) en 1971. Este criterio ha pasado por varias revisiones en las cuales han sido incorporados tanto nuevos exámenes inmunológicos⁶⁴ como nuevos parámetros y conocimiento avanzado de la enfermedad.⁶⁵ Para su identificación como LES el paciente debe reunir 4 de los 11 criterios propuestos, simultánea o seriadamente, durante un intervalo de observación de 4 meses (tab. 2).

Criterio.	Definición.
Eritema malar.	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, con tendencia a respetar pliegues nasolabiales.
Eritema discoide.	Zonas elevadas eritematosas con escamas adherentes queratósicas y taponamiento folicular. Puede producirse cicatrización atrófica en las lesiones antiguas.
Fotosensibilidad.	Erupción cutánea desproporcionada tras exposición a la luz solar, por historia u observada por el médico.
Úlceras orales.	Úlceras orales o nasofaríngeas, normalmente asintomáticas, observadas por el médico.
Artritis.	Artritis no erosiva de al menos dos articulaciones periféricas, con inflamación, derrame articular o dolor a la palpación.
Serositis.	Pleuritis: historia clínica convincente, roce auscultado por el médico o demostración del derrame pleural. Pericarditis: documentada por ECG, roce o demostración de derrame pericárdico.
Nefropatía.	Proteinuria persistente superior a 0.5 g/día mayor a 3+ si no se ha cuantificado. Cilindruria: de hemáties o hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixtos.

Continúa...

Continúa...

Alteraciones neurológicas.	Convulsiones, en ausencia de trastorno metabólico, electrolitos o de fármacos y tratamientos que lo puedan producir. Psicosis en ausencia de trastorno metabólico, electrolitos o de fármacos y tratamientos que lo puedan producir.
Alteraciones hematológicas.	Anemia hemolítica con reticulocitos. Leucopenia con menos de 4000/ μ L de leucocitos totales en dos o más ocasiones. Linfopenia con menos de 1500/ μ L en dos o más ocasiones. Trombocitopenia no secundaria a fármacos con plaquetas inferiores a 100.000/ mm^3
Alteraciones inmunológicas.	Células LE positivas. Anti-dsDNA: Título normal de anticuerpos anti-DNA nativo, Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm.
Anticuerpos anti-nucleares.	Título anormal de anticuerpos anti-nucleares por inmunofluorescencia en ausencia de tratamiento con fármacos capaces de producir Lupus inducida por los mismos.

Tabla 2 Criterios del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación del LES.

Aunque el criterio del ACR ha sido aceptado y usado mundialmente, sólo unas pocas manifestaciones clínicas que suceden durante el transcurso del LES activo están descritas en el mismo. Es por eso que se crean los criterios de clasificación del LES de las Clínicas Internacionales Colaboradoras de Lupus Sistémico (SLICC). Esta clasificación comprende 11 manifestaciones clínicas y 6 inmunológicas. En contraste del criterio del ACR donde se necesitan 4 criterios confirmados, los criterios de las SLICC sólo requieren identificar un criterio clínico y uno inmunológico para la clasificación del LES (tab. 3).⁶⁶

Criterios clínicos.	Criterios inmunológicos.
Manifestaciones cutáneas agudas: eritema malar, eritema máculo-papular, fotosensibilidad)	Elevadas concentraciones de anticuerpos anti-nucleares.
Manifestaciones cutáneas crónicas: eritema discoide.	Altas concentraciones de anticuerpos anti-dsDNA.
Úlceras orales o nasales.	Presencia de anticuerpos anti-Sm.
Alopecia no cicatrizante.	Presencia de anticuerpos anti-fosfolípidicos.
Sinovitis en ≥ 2 articulaciones.	Conteo bajo de complementos C3, C4 y CH50.
Serositis.	Prueba de Coombs directa positiva.
Renal: Proteinuria en concentraciones de 500mg/24 hrs o cúmulos cilíndricos de células rojas.	
Neurológico: Convulsiones, psicosis.	
Anemia hemolítica.	
Leucopenia o linfopenia sin una causa identificable.	
Trombocitopenia sin una causa identificable.	

Tabla 3 Criterios de las SLICC para la identificación del LES.

CAPÍTULO VI PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

6.1 Anticuerpos anti-nucleares

Son anticuerpos que tienen como objetivo el núcleo celular que, al examinarlos por medio de pruebas de laboratorio, se encuentran en una concentración alta en pacientes con LES o alguna otra enfermedad auto-inmune. La prueba mide el patrón y la cantidad de anticuerpos por medio de dos estudios de laboratorio siendo estas la inmunofluorescencia y la prueba ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay).⁶⁷

6.1.1 Inmunofluorescencia directa

Es una técnica de inmuno-marcación que hace uso de anticuerpos unidos químicamente a una sustancia fluorescente para demostrar la presencia de un determinado antígeno.⁶⁷

6.1.2 ELISA

Es un método autoinmunométrico para detectar y medir anticuerpos específicos, los componentes básicos de este método son sustratos a los cuales se les han fijado antígenos, sangre del paciente, pozos con soluciones separadoras y un método de detección en donde una enzima es ligada a un anticuerpo que detecta el antígeno.⁶⁸

En un estudio estándar de ELISA un anticuerpo, puesto en el fondo del pozo, provee tanto la captación del antígeno como la especificidad inmune, mientras otro anticuerpo ligado a una enzima provee la detección y actúa como un factor amplificante lo que provoca una detección acertada del antígeno de interés.⁶⁸

Los ELISA se dividen en cuatro formas de realizarlo, ELISA directo e indirecto, ELISA tipo sándwich y ELISPot.

- ELISA directo (ensayo ELISA simple de dos capas): Las placas ELISA se preparan recubriendo los pozos con las soluciones en las que se sospecha se encuentra el antígeno. Se incuban con anticuerpos marcados. Indican la presencia de antígeno en la

solución analizada. Es necesario incluir controles negativos que serán muestras del mismo tipo que las analizadas (sangre, orina, etc.), pero en las que se tenga la certeza de la ausencia del antígeno buscado. Asimismo se incluyen controles positivos (soluciones donde se encuentra el antígeno buscado).⁶⁹

- ELISA indirecto: Se prepara de la misma forma cambiando el sistema de detección que ahora emplea dos anticuerpos: uno primario contra el antígeno y uno secundario marcado contra el primero. La detección tiene mayor sensibilidad por presentar una amplificación de señal debida a la unión de dos o más anticuerpos secundarios por cada primario. Esto da un margen de detección de varios antígenos, lo que lo hace menos específico al tratar de encontrar un antígeno en solitario.⁷⁰
- ELISA en sándwich: Se trata de un ensayo muy empleado en el que se recubre el pozo con un primer anticuerpo. Después de lavar el exceso de anticuerpo, se aplica la muestra en la que se encuentra el antígeno, que será retenido en el pozo al ser reconocido por el primer anticuerpo. Después de un segundo lavado que elimina el material no retenido, se aplica una solución con un segundo anticuerpo marcado. Así cada molécula de antígeno estará unida a un anticuerpo en la base que lo retiene y un segundo anticuerpo que lo marca. Este ensayo tiene una gran especificidad y sensibilidad debido a la amplificación de señal que permite el segundo anticuerpo.⁷¹
- ELISPot: es un método altamente sensible en la inmunología para enumerar las células que producen una citoquina dada. Las células se estimularon en una placa de microtitulación pre-recubierta con un anticuerpo específico. En respuesta a la estimulación, las células liberan citocinas que se unen al anticuerpo y después de una etapa de lavado, que elimina las células de los pozos, la ubicación de citoquinas secretadas se visualiza mediante un anticuerpo de detección marcado con enzima y su sustrato cromógeno

correspondiente. El resultado final es un conjunto de manchas de color, cada uno de los cuales representa un área donde se había localizado una célula que secreta la citoquina.⁷²

6.2 Anticuerpo anti-dsDNA

Los anticuerpos dirigidos hacia el DNA bicatenario son específicos del LES y para identificarlos se usan actualmente dos métodos de laboratorio: una prueba de inmunofluorescencia donde se utiliza un protozoo flagelado llamado *Crithidia luciliae*, ya que contiene DNA bicatenario en su cinetoplasto al cual se unen los anticuerpos y un examen ELISA en el cual el DNA bicatenario es unido al fondo del pozo, a este se unen los anticuerpos presentes en la sangre del paciente.⁶⁸

6.3 Anticuerpo anti-Sm

Son anticuerpos dirigidos al antígeno Sm (Smith) presente en el núcleo celular. Son específicos del LES y se relacionan a las manifestaciones neurológicas del Lupus.⁷³ Se realiza por medio de un ELISA en el que se usa un antígeno Sm unido a la placa del fondo del pozo, se añade un cromógeno (tetrametil bencidina) y se realiza el conteo de anticuerpos.⁷⁴

6.4 Anti-Ro (SS-A)

Es un antígeno nuclear presente en el LES y en el Síndrome de Sjögren, aunque puede presentarse en pacientes sanos en un conteo bajo, el cual tiene una especificidad de 80-93% para el diagnóstico de LES.⁷⁵ Se detecta usando un examen ELISA y se cree que estos antígenos están asociados a desencadenar LES infantil.⁷⁶

6.5 Anti-La (SS-B)

Es un antígeno nuclear el cual sólo está presente cuando existe alguna enfermedad auto-inmune como el LES o el síndrome de Sjögren y hay presencia de Anti-Ro, éste tiene una especificidad del 88-97% para el diagnóstico de LES.⁷⁵ Se utiliza el ELISA para detectarlo.

CAPÍTULO VII TRATAMIENTO

Ya que no hay una cura para la enfermedad y debido al amplio margen de manifestaciones clínicas del LES el plan de tratamiento se verá enfocado hacia los signos y síntomas, así como mejorar la calidad de vida del paciente. La actividad del LES tiende a aminorar el efecto de los medicamentos, así que deben ser congruente con la severidad de la enfermedad. También se recomienda a los pacientes la poca exposición al sol o, en su defecto, el uso de bloqueadores UV, sombreros, paraguas, etc.⁵³

7.1 Corticoesteroides

Los corticoesteroides son el medicamento de primera elección en el LES severo, con manifestaciones como glomerulonefritis, anemia hemolítica, pericarditis o miocarditis, afecciones al sistema nervioso central, hemorragia alveolar y púrpura trombocitopénica.

Como tratamiento inicial se prescribe de 40 a 60 mg de Prednisona (glucocorticoide) de forma oral, sin embargo, esta dosis puede aumentar en caso de no haber una resolución clara de los síntomas.⁵³

Los glucocorticoides están asociados a efectos secundarios cuando son usados por un periodo largo de tiempo (como daño a órganos), por consiguiente, se recomienda la reducción de la dosis o el retiro de este fármaco cuando sea posible.⁷⁷

7.2 Inmunosupresores

Este tipo de tratamiento entra en acción cuando hay alguna resistencia o alergia a los corticoesteroides, se utilizan medicamentos como ciclofosfamida, micofenolato y azatioprina.⁵³

Aunque sus efectos son perfectos a nivel de tratamiento clínico su uso debe ser muy limitado, esto debido a los efectos secundarios que conlleva usar este tipo de medicamentos por un tiempo prolongado ya que es considerado tóxico para el sistema gastrointestinal, el hígado y la médula ósea.⁷⁸

7.3 Antipalúdicos

Los antipalúdicos han sido usados como agentes anti-reumáticos modificadores de la inflamación en múltiples enfermedades autoinmunes incluyendo el LES. Los medicamentos como la hidroxicloroquina y la cloroquina han demostrado inhibir la salida de citocinas pro-inflamatorias como la IL-1, IL-6 y el TNF α por parte de los monocitos activados.⁷⁹

7.4 Resumen de fármacos utilizados en el tratamiento del LES

Los fármacos usados en el LES y sus principales indicaciones, así como sus riesgos se muestran a continuación (tab. 4).⁸⁰

Fármaco.	Principal indicación.	Riesgos potenciales.
Corticoesteroides.	<ul style="list-style-type: none">• Signos agudos de la enfermedad.• Mantener el estado de remisión de la enfermedad en pacientes que han tenido formas más severas de Lupus (cerebral, renal)	<ul style="list-style-type: none">• Riesgo cardiovascular aumentado.• Riesgo de sufrir fracturas en pacientes con Osteoporosis.• Necrosis avascular.
Hidroxicloroquina, cloroquina.	<ul style="list-style-type: none">• Manifestaciones leves del LES.• En general los antipalúdicos se deberían considerar en cada paciente con LES a menos que exista alguna contraindicación.	<ul style="list-style-type: none">• Toxicidad retinal.• Efectos secundarios gastro-intestinales.
Azatioprina.	<ul style="list-style-type: none">• Terapia de mantenimiento en casos que involucren daño a órganos en combinación con corticoesteroides.	<ul style="list-style-type: none">• Efectos secundarios gastro-intestinales.

Continúa...

Continúa...		<ul style="list-style-type: none"> • Tóxico para médula espinal dependiente del tiempo y la dosis. • Hepatotoxicidad. • Infecciones.
Micofenolato.	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus nefritis. (terapia de inducción y mantenimiento) • Mismas indicaciones que la azatioprina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos secundarios gastro-intestinales. • Infecciones por parte de agentes oportunistas. • Contraindicado en el embarazo.
Ciclofosfámid.	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus nefritis. • Vasculitis. • Involucración del sistema nervioso central. • Hemorragia alveolar. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cistitis hemorrágica. • Mielosupresión. • Infecciones por parte de agentes oportunistas. • Incrementa el riesgo de sufrir cáncer. • Infertilidad.
Metotrexato.	<ul style="list-style-type: none"> • Involucración articular. • Manifestaciones de piel. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mielosupresión. • Hepatotoxicidad.
Belimumab.	<ul style="list-style-type: none"> • Involucración articular. • Manifestaciones en piel. • Anti-dsDNA elevados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo a infecciones aumentado.
Rituximab.	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus nefritis. • Trombocitopenia o anemia hemolítica. • Involucración del sistema nervioso central. 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo a infecciones aumentado. • Mielosupresión.

Tabla 4 Fármacos usados para el tratamiento del LES.

CAPÍTULO VIII MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON LES

En el manejo del paciente con LES se debe estar sujeto a las manifestaciones clínicas que exhiba el paciente, así como a una historia clínica completa. Si el paciente no tiene conocimiento de esta enfermedad pero exhibe dos o más de sus signos (eritema malar, eritema discoide, fotosensibilidad, problemas de coagulación etc.) es necesario referirlo con el reumatólogo para que se le dé el tratamiento adecuado.

Además, el manejo dental estará influenciado particularmente por la terapia empleada para el manejo del LES, la afectación de órganos y la selección farmacológica en odontología. Los procedimientos de operatoria y protésicos no ofrecen un reto particular y tienen una mínima correlación con la enfermedad. En cambio los procedimientos quirúrgicos deben ser evitados cuando la enfermedad se encuentre en estado activo ya que la exposición quirúrgica de antígenos del sostén submucoso pudiera complicar el manejo médico; el cirujano dentista o el periodoncista pudieran obtener resultados cicatrizales deficientes con riesgo de infección por deficiencia reparativa. Se debe tomar en cuenta las reacciones a los fármacos prescritos por el conocido efecto que la penicilina y las tetraciclinas pueden tener sobre la activación del Lupus. Es aconsejable que durante el interrogatorio se descarten problemas renales relacionados y sea concertado un manejo en corresponsabilidad con el médico tratante.⁸¹

8.1 Consideraciones farmacológicas

En los casos asociados a manifestaciones artríticas el consumo prolongado de AINES puede afectar la selección farmacológica en odontología, ya que el uso constante de ácido acetil salicílico induce a la anti-agregación plaquetaria, lo que desemboca en problemas de coagulación y retraso en los tiempos de sangrado.

Cuando el paciente reporta el uso de corticoesteroides la interconsulta médica es indispensable debido a que se pueden presentar varias condiciones adversas como son, complicaciones reparativas, aumento del

riesgo infeccioso, cambios sustanciales en la función y componentes hematológicos e inmunitarios.⁸¹

8.2 Manifestaciones orales

Por efecto de la enfermedad pueden presentarse ulceraciones bucales que no presentan áreas de predilección, las lesiones tienden a formar una cicatriz o deformaciones del área afectada, además, en los labios y mucosas se presentan lesiones discoides, aisladas o relacionadas con el eritema malar. Su manejo puede ser a través del uso de esteroides tópicos (hidrocortisona). Otras manifestaciones se deben a los fármacos que el paciente toma, por ejemplo, el uso de corticoesteroides puede favorecer la aparición de estomatitis de tipo micótico. Los complejos inmunitarios que se forman por la patogenia propia de la enfermedad pueden inducir a lesiones petequiales palatinas por vasculitis o cuando hay trauma directo de la zona.⁸¹ Fig. 11







Figura 11 a) Petequias en el paladar, b) estomatitis micótica asociada al uso de prótesis, c) lesión discoide cicatrizante en mucosa del carrillo y d) úlcera en borde de lengua.⁶³

CONCLUSIONES

El Lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune de manifestaciones clínicas que van desde un eritema localizado hasta trastornos que pueden poner en riesgo la vida. Al ser tan amplio el margen de manifestaciones y al tener un inicio que no da signos ni síntomas hace difícil el diagnóstico temprano.

Al ser una enfermedad sin cura, el tratamiento se ve enfocado en mejorar la calidad de vida del paciente, la mayoría de las veces no produce más que alteraciones en la piel y fotosensibilidad, siendo estas las formas más fáciles de tratar; en otros casos el proceso de la enfermedad produce fallos a nivel orgánico y, aunque es menos probable, son unas de las manifestaciones que compromete la vida del paciente, he aquí la importancia del diagnóstico.

Para el odontólogo es importante conocer sus trastornos hemostáticos, ya que es el principal problema en la consulta privada poniendo en riesgo cualquier procedimiento quirúrgico llevado a cabo y, al tener manifestaciones clínicas en cavidad bucal, se puede sospechar la enfermedad antes de cualquier tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramos PS, Brown EE, Kimberly RP, Langfeld CD. Genetic Factors Predisposing to Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Seminars in Nephrology* March 2010; 30(2): 164-176.
2. Kasper DL, Fauchi AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson LL, Loscalzo L, Harrison Manual de Medicina, 19a Ed, México, McGraw Hill Education, 2017 Pp. 843-844.
3. Oku K, Atsumi T. Systemic Lupus Erythematosus: nothing stale her infinite variety. *Modern Rheumatology*, 2018; 1-20, doi.org/10.1080/14397595.2018.1494239
4. Kamen DL, Environmental influences on systemic lupus erythematosus expression, *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2014, August; 40(3): 401-vii. doi:10.1016/j.rde.2014.05.003
5. Gergianaki I, Bartoluzzi A, Bertias G, Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2018; 30: 1-18 doi.org/10.1016/j.berh.2018.09.004.
6. Krasselt M, Baerwald C, Sex, symptom severity and quality of life in Rheumatology. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* Aug 9 2017; 1-16. doi.org/10.1007/s12016-017-8631-6
7. Lewis MJ, Jawad AS, The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 67-77
8. Kim SJ, SLE-associated risk factors affect DC Function, *Current Rheumatology Reports*. 2019; 21: 1-4
9. Harris HR, Costenbader KH, Mu F, Kvaskoff M, Malspeis S, Karlson EW, *et. al.* Endometriosis and the risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75: 1279-1284
10. Young KA, Munroe ME, Guthridge JM, Kamen DL, Niewold TB, Gilkeson GS, *et. al.* Combined role of vitamin D status and CYP24A1

-
-
- in the transition to systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76: 153-158
11. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis & Rheumatology*. 2004; 50: 849-857.
 12. Barbhaya M, Tedeschi SK, Lu B, Malspeis S, Freps D, Sparks JA et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses' Health Study cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77: 196-202
 13. Barbhaya M, Lu B, Sparks JA, Malspeis S, Chang SC, Karlson EW, et al. Influence of alcohol consumption on the risk of systemic lupus erythematosus among women in the nurses' health study cohorts. *Arthritis Care & Research (Hoboken)* 2017; 69: 384-392
 14. Parks CG, De Roos AJ. Pesticides, chemical and industrial exposures in relation to systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23(6): 527-36
 15. Fernandes EC, Silva CA, Braga AI, Sallum AM, Campos LM, Farhat SC. Exposure to air pollutants and disease activity in juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Care & Research (Hoboken)* 2015; 67: 1609-1614
 16. DeWitt JC, Peden-Adams MM, Keller JM, Germolec DR. Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments. *Toxicologic pathology* 2012; 40: 300-311
 17. Tsai PC, Ko YC, Huang W, Liu HS, Guo YL. Increased liver and lupus mortalities in 24-year follow-up of the Taiwanese people highly exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *The science of the total environment*. 2007; 374: 216-222
 18. Washio M, Fujii T, Kuwana M, Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, et al. Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue disease among Japanese females in comparison

-
-
- with systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology* 2014; 24: 788-792
19. Goering RV, Dockrell HM, Zuckerman M, Chiondini PL, MIMS' *Medical Microbiology and Immunology*, 6a Ed, United Kingdom, Elsevier, 2019 Pp. 64-65
 20. Nicholson L, *Autoinmunidad: Introducción*, British Society of Immunology, Hallado en: <http://inmunologia.eu/disfunciones-inmunitarias/autoinmunidad-introduccion>
 21. Comte D, Karampetsou MP, Tsokos GC. T cells as a therapeutic target in SLE. *Lupus*. 2015; 24: 351–63.
 22. Pan L, Lu MP, Wang JH, Xu M, Yang SR. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World Journal of Pediatrics* 2018. doi.org/10.1007/s12519-01900229-3
 23. Lee HY, Hong YK, Yun HJ, Kim YM, Kim JR, Yoo WH. Altered frequency and migration capacity of CD4+ CD25+ regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47: 789–794.
 24. Horwitz DA. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Arthritis Research & Therapy*. 2008; 10: 227.
 25. Reddy V, Jayne D, Close D, Isenberg D. B-cell depletion in SLE: clinical trial experience with rituximab and ocrelizumab and implications for study design. *Arthritis Research & Therapy* 2013; 15(Suppl 1): S2.
 26. Wang L, Zhao P, Ma L, Shan Y, Jiang Z, Wang J, *et. al.* Increased interleukin 21 and follicular helper T-like cells and reduced interleukin 10+ B cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 2014; 41: 1781–1792.
 27. Hahn BH, Ebling F, Singh RP, Karpouzias G, La Cava A. Cellular and molecular mechanisms of regulation of autoantibody production in lupus. *Annals of the New York Academy of Science*. 2005; 1051: 433-441.

-
-
28. Deng GM, Tsokos GC. Pathogenesis and targeted treatment of skin injury in SLE. *Nature Reviews Rheumatology* 2015; 11: 663–669.
 29. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2009; 10: 365-381.
 30. Acosta CI, Avila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*. 2016; 14(1): 94-109.
 31. Galindo M, Molina RA, Pablos JL, Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia Natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Medicine* 2017; 12(25): 1429-1439.
 32. Santiago MB, Galvao V. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of clinical characteristics and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87(1): 37-44.
 33. Pipili C, Sfrizeri A, Cholongitas E. Deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus. *European Journal of Intern Medicine*. 2008; 19(7): 482-487.
 34. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 542-545.
 35. Petri M, Kasitanon N, Lee SS, Link K, Magder L, Bae SC *et. al.* Systemic lupus international collaborating clinics renal activity/response exercise: development of a renal activity score and renal response index. *Arthritis & Rheumatology*. 2008; 58(6): 1784-1788.
 36. Alamoundi OS, Attar SM. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: Associations with disease activity. *Respirology*. 2015; 20(3): 474-480.

-
-
37. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Cognitive impairment and employment status in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *Arthritis & Rheumatology*. 2009; 61(5): 680-687.
 38. Wong KL, Woo EK, Yu YL, Wong RW. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Quarterly Journal of Medicine*. 1991; 81: 857-870.
 39. Colasanti T, Delunardo F, Margutti P, Vacirca D, Piro E, Siracusano A. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus. *Journal of Neuroimmunology*. 2009; 25: 212:213.
 40. Miner JJ, Kim AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2014; 40: 51-60.
 41. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2010; 16: 2971-2977.
 42. Starkebaum G, Price TH, Lee MY, et al. Autoimmune neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 1978; 21: 504–512.
 43. Yamasaki K, Niho Y, Yanase T. Granulopoiesis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 1983; 26: 516–521.
 44. Rustagi PK, Currie MS, Logue GL. Complement-activating antineutrophil antibody in systemic lupus erythematosus. *American Journal of Medicine* 1985; 78(6 Pt 1): 971–977.
 45. Fayyas A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of Lupus, *Lupus Science & Medicine* 2015; 2(1). doi:10.1136/lupus-2014-000078.
 46. Rivero SJ, Diaz-Jouanen E, Alarcon-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance. *Arthritis & Rheumatology* 1978; 21: 295–305.

-
-
47. Bhuyan UN, Malaviya AN. Deficiency of T cells in blood and tissues and severity of infections in systemic lupus erythematosus. *Indian Journal of Medical Research* 1978; 67: 269–78.
 48. Chen W, Lin J. Lymphopenia relating to T-lymphocyte apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*. 2011; 30: 1515–1516.
 49. Keser G, Sequeira J, Khamashta MA. Anti-Ro and lymphopenia in SLE. *Lupus* 1993; 2(1): 63.
 50. Noguchi M, Iwamori M, Hirano T. Autoantibodies to T and B cell lines detected in serum samples from patients with systemic lupus erythematosus with lymphopenia and hypocomplementaemia. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992; 51: 713–716.
 51. Stafford HA, Chen AE, Anderson CJ. Anti-ribosomal and 'P-peptide'-specific autoantibodies bind to T lymphocytes. *Clinical & Experimental Immunology* 1997; 109: 12–19.
 52. Amasaki Y, Kobayashi S, Takeda T, Ogura N, Jodo S, Nakabayashi T *et. al.* Up-regulated expression of Fas antigen (CD95) by peripheral naive and memory T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a possible mechanism for lymphopenia. *Clinical & Experimental Immunology* 1995; 99: 245–250.
 53. Papadakis MA, McPee SJ, Rabow MW. *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 58a Ed, U.S.A., McGraw Hill Education, 2019. Pp 853-856.
 54. Kapouzas GA. Hematological and Lymphoid Abnormalities in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *DUBOIS' Lupus erythematosus and Related Syndromes*. 8th eds. Philadelphia: Elsevier, 2013: 426–437.
 55. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER) December 21 2018 Hallado en <https://www.drugs.com/cg/jaundice.html>
 56. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER) August 3 2018 Hallado en <https://www.drugs.com/mcd/enlarged-spleen-splenomegaly>

-
-
57. Mulliez SMN, De Keyser F, Verbist C, Vantilborgh A, Wijins W, Beukinga I, *et. al.* Lupus Anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of two cases and review of the literature. *Lupus* 2015; 24; 736-745
 58. Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, Herbst KD, Schwartz DB. A Mechanism for the Hypoprothrombinemia of the Acquired Hypoprothrombinemia-Lupus Anticoagulant Syndrome. *Blood Journal* 1983; 61: 684–692.
 59. Bhowmick R, Agarwal I, Arumugam V, Kumar TS. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome. *Indian Journal of Pediatrics*. 2018; 85: 392–393.
 60. George JN and Cuker A. Acquired TTP: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate. November 25 2015 Hallado en <https://www.uptodate.com/contents/acquired-ttp-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
 61. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine* 1998; 339: 1585–1594
 62. George JN, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *The New England Journal of Medicine* May 5 2006; 354: 1927-1935.
 63. MEDSTED, Red Lesions of the Oral Mucosa-Differential Diagnosis, Clinical Features and Treatment, January 12 2012 Hallado en <https://medsted.wordpress.com/2012/01/02/red-lesions-of-the-oral-mucosa-differential-diagnosis-clinical-features-and-treatment/>
 64. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, *et. al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 1982; 25: 1271–1277.
 65. Feletar M, Ibañez D, Urowitz MB, Gladman DD. 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 & Rheumatology* 2003; 48: 2067–2069.

-
-
66. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 2012; 64: 2677–2686.
67. Burtis CA, Bruns DE. Tietz, fundamentals of clinical chemistry 6a Ed, U.S.A. Elsevier 2008 Pp. 244-252.
68. Castro C, Gourley M. Diagnostic Testing and Interpretation of Test for Autoimmunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* February 2010; 125: 238-247.
69. Lin AV. Direct ELISA. *ELISA: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. 2015; 61-67.
70. Lin AV. Indirect ELISA. *ELISA: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. 2015; 51-59.
71. Aydin S. A short story, principles and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides* April 2015; 72: 4-15.
72. Navarrete MA. ELISPot and DC-ELISPot Assay to Measure Frequency of Antigen-Specific IFN γ -Secreting Cells. *ELISA: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. 2015; 79-86
73. López F, González M, Monteagudo I. Anticuerpos anti-U1RNP y anti Sm. *Revista Española de Reumatología* 1996; 23: 369-374
74. Butler JE. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. In: Howard GC ed. *Methods in Nonradioactive Detection*. Appleton & Lange, 1993.
75. Cerradura, RJ, Unsworth, DJ Anticuerpos contra los antígenos nucleares extraíbles. ¿Deriva tecnológica ha afectado interpretación clínica? *Diario de patología clínica*, 2001; 54: 187-190.
76. Mofors J, Eliasson H, Ambrosi A, Salomonsson S, Skog A, Fored M, *et al.* Comorbidity and long-term outcome in patients with congenital heart block and their siblings exposed to Ro/SSA autoantibodies in utero. *Annals of Rheumatic Diseases* 28 February 2019. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214406.

-
-
77. Apostolopoulos D, Morand EF. It hasn't gone away: the problem of glucocorticoid use in lupus remains. *Rheumatology* 2017; 56 suppl.1:i114–22. doi:10.1093/rheumatology/kew406.
 78. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, *et. al.* Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Annals of Rheumatic Diseases* 2010; 69: 2083–2089.
 79. López P, Gómez J, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Cytokine polymorphism influence treatment outcomes in SLE patients treated with antimalarial drugs. *Arthritis Research and Therapy* 2006; 8: 42
 80. Bakshi J, Tejera B, Wincup C, Rahman A. Unmet needs in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2018; 55: 352-367.
 81. Castellanos JL, Díaz LM, Gay O. *Medicina en Odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas.* 2a Ed. México. Manual Moderno. 2002. Pp. 204-207