



Universidad Nacional autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores
del Estado (ISSSTE)**
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

TESIS

Que para obtener el Título de la Especialidad en:

REUMATOLOGÍA

**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES CON SÍNDROME DE
SOBREPOSICIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES REUMATOLÓGICAS**

P R E S E N T A:
Dra. Diana Isabel Pérez Román

Asesor:
Dra. Lilia Andrade Ortega

NÚMERO DE REGISTRO (RPI): 205.2023
Ciudad de México, julio 2023





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.

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES CON SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN
DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES REUMATOLÓGICAS.

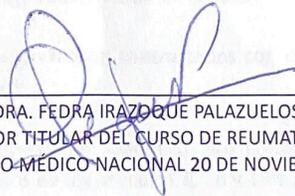
205.2023



DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL
ENCARGADO DE LA COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DRA. FEDRA IRAZÓQUI PALAZUELOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DRA. LILIA ANDRADE ORTEGA
TUTOR DE TESIS
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DRA. DIANA ISABEL PÉREZ ROMÁN
MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
Y AUTORA DE TESIS



GOBIERNO DE
MÉXICO



**NUEVO
ISSSTE**
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
DIRECCIÓN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN

Oficio: No. **96.230.1.3.2/511/2023**
Asunto: **Protocolo Retrospectivo Aprobado**

Ciudad de México a 10 de mayo de 2023

Dra. Lilia Andrade Ortega
Responsable del Proyecto
Servicio Reumatología.
Presente.

Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado: **Caracterización epidemiológica de pacientes con síndrome de sobreposición de enfermedades autoinmunes reumatológicas.** El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** en sesión conjunta por los comités de Investigación. Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **205.2023.**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio **Reumatología** el residente: **Dra. Diana Isabel Pérez Román** que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el "**Formato de Seguimiento**" donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

ATENTAMENTE

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Vo. Bo.

Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.
PMT/yfc*



Av. Félix Cuevas No. 540, Col. Del Valle. C.P. 03229,
Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX
Teléfono: 52005003 Extensión: 14613

www.issste.gob.mx



2023
Francisco
VILLA

DEDICATORIA

“Si volviera a recorrer el sendero; si otra vez se encontrará en la encrucijada de los caminos y tuviera que elegir alguno; si por mágica virtud tornara a juventud a mi ser, volvería a ser médico; volvería a dedicar mis entusiasmos de joven, mis energías de hombre maduro, mi entera capacidad, al servicio y al estudio de esa nuestra ciencia médica que ata, que liga y aún subyuga, y que constituye un perenne estímulo a la inteligencia por sus múltiples incógnitas; ciencia siempre espléndido desarrollo y que dispone de un horizonte siempre abierto, eterno, infinito.”

-Dr. Salvador Zubirán Anchondo-

A mis padres, por su incesante apoyo incondicional.

A mis hermanos, por siempre tener una palabra de aliento para continuar
adelante.

A Mario Dueñas, por ser mi mejor complemento.

A mis compañeros, que se convirtieron en mis amigos (Lucas, JC, Gera, Kikin,
Erick y Max, que definitivamente sin ellos, el camino por la residencia de
Reumatología no hubiera sido el mismo.

A la maestra Irazú Contreras, ya que sin ella, esto jamás se habría logrado.

“It’s kind of fun to do impossible” WD.

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	8
ABREVIATURAS	10
INTRODUCCIÓN	11
ANTECEDENTES	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
JUSTIFICACIÓN	21
OBJETIVO	21
DISEÑO	22
MATERIAL Y MÉTODOS	22
CRITERIOS	23
CONSIDERACIONES ÉTICAS	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
MEDICIONES Y VARIABLES	26
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIÓN	45
REFERENCIAS	46
APÉNDICE	51

RESUMEN

Introducción: El síndrome de sobreposición es la coexistencia de dos o más enfermedades reumáticas en un paciente. Hasta hace poco se reconoció que hay pacientes que tienen diagnosticada una enfermedad reumatológica y posteriormente desarrollan manifestaciones clínicas, que cumplen con alguna de las clasificaciones establecidas para hacer un diagnóstico adicional al inicial. A menudo, una enfermedad domina clínicamente. Esto puede llevar a terapia combinada, agravando ambas enfermedades y generando costos de atención.

Objetivo: Caracterizar la epidemiología de pacientes con síndrome de sobreposición en enfermedades reumatológicas autoinmunes atendidos en CMN 20Nov.

Material y métodos: Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con síndrome de sobreposición atendidos en el servicio de Reumatología del CMN 20 de enero de 2000 a diciembre de 2022. Se registraron variables epidemiológicas habituales, incluyendo diagnóstico inicial, segundo y tercer diagnóstico, tiempo entre diagnósticos, medicamentos prescritos, manifestaciones clínicas de cada enfermedad diagnosticada.

Resultados: Evaluamos a 3,445 pacientes con diagnósticos reumatológicos atendidos en un centro médico entre enero de 2000 y diciembre de 2022. De ellos, 18 pacientes presentaron el síndrome de sobreposición. La mayoría de la población estudiada fueron mujeres, con una edad promedio al diagnóstico de 32.3 años. El LES fue la enfermedad más frecuente involucrada en la sobreposición, siendo el "rhusus" (AR + LES) el patrón más común. Se observaron complicaciones graves, como nefritis y manifestaciones neurológicas, en algunos pacientes.

Discusión: El síndrome de sobreposición, donde coexisten múltiples enfermedades autoinmunes, plantea desafíos diagnósticos. Este estudio en el CMN analizó expedientes de 3,445 pacientes, identificando 18 con síndrome de sobreposición, principalmente mujeres jóvenes con lupus eritematoso sistémico, dichos hallazgos concuerdan con lo reportado en la literatura nacional e internacional.

Conclusión: El estudio tiene limitaciones por tamaño de muestra. Se recomiendan estudios multicéntricos más amplios para confirmar hallazgos y mejorar comprensión de síndromes de sobreposición.

Palabras clave: síndrome de sobreposición, autoinmunidad, Rhupus.

ABSTRACT

Introduction: Overlap syndrome is the coexistence of two or more autoimmune rheumatic diseases in a patient. Various types of overlap syndromes are documented in the literature. Until recently, it was recognized that some patients diagnosed with a rheumatologic disease later develop clinical manifestations that meet established classifications for an additional diagnosis. Often, one disease clinically dominates. This can lead to combined therapy, exacerbating both diseases and generating care costs.

Objective: To characterize the epidemiology of patients with overlap syndrome in autoimmune rheumatic diseases treated at CMN 20Nov.

Materials and Methods: Clinical records of patients diagnosed with overlap syndrome in the Rheumatology department of CMN 20 were reviewed from January 2000 to December 2022. Common epidemiological variables were recorded, including initial, second, and third diagnoses, time between diagnoses, prescribed medications, clinical manifestations of each diagnosed disease.

Results: We evaluated 3,445 patients with rheumatologic diagnoses at a medical center between January 2000 and December 2022. Among them, 18 patients had overlap syndrome. The majority of the studied population were women, with an average age at diagnosis of 32.3 years. Systemic lupus erythematosus (SLE) was the most frequent disease involved in the overlap, with "rhupus" (RA + SLE) being the most common pattern. Serious complications such as nephritis and neurological manifestations were observed in some patients.

Discussion: Overlap syndrome, where multiple autoimmune diseases coexist, presents diagnostic challenges. This CMN study analyzed records of 3,445 patients,

identifying 18 with overlap syndrome, predominantly young women with systemic lupus erythematosus, findings consistent with those reported in national and international literature.

Conclusion: The study has limitations due to sample size and single center. Broader multicenter studies are recommended to confirm findings and enhance understanding of overlap syndromes.

Keywords: overlap syndrome, autoimmunity, rhupus.

ABREVIATURAS

Lupus Eritematoso Sistémico	LES
Esclerosis Sistémica	ES
Miopatía Inflamatoria	MI
Dermatomiositis	DM
Polimiositis	PM
Artritis Reumatoide	AR
Anticuerpos Antinucleares	ANAs
Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos	SAAF
Síndrome de Sjögren	SS
Enfermedad Mixta de Tejido Conectivo	EMTC
Liga Europea Contra el Reumatismo	EULAR
Colegio Americano de Reumatología	ACR
Factor Reumatoide	FR
Anticuerpos Antipéptidos Cíclicos Citrulinados	ACPA
Anticuerpos Antinucleares	ANAs
Anticuerpos anti-DNA de doble cadena	DNAds
Sobreposición de esclerodermia/polimiositis	MyoSScOS

INTRODUCCIÓN

Existen alrededor de 250 afecciones que caen dentro del grupo de enfermedades reumáticas. A pesar de contar con criterios diagnósticos bien definidos, hasta un 25% de pacientes que presentan síntomas sistémicos de una enfermedad reumatológica enfrentan dificultades para una clasificación precisa (1). Estos pacientes comparten características clínicas y patológicas de inflamación sistémica, que logran cumplir completamente con los criterios de una o más enfermedades específicas (2). Uno de los aspectos que complica en gran medida este escenario son los síndromes de sobreposición (3). Los síndromes de sobreposición se definen como la coexistencia de dos o más enfermedades autoinmunes reumáticas, que presentan diversas características clínicas y autoanticuerpos asociados. Estos síndromes son considerados entidades complejas y poco comunes, ya que combinan elementos de diversas enfermedades reumáticas, lo que dificulta su diagnóstico y tratamiento. Un ejemplo de esto es el denominado “Rhupus” (Lupus Eritematoso Sistémico [LES] con Artritis Reumatoide [AR]) (1); además, pueden estar involucradas otras diferentes enfermedades reumáticas, como la esclerosis sistémica [ES], miopatías inflamatorias (MI), entre otras (1-4)

Se ha observado que después del primer diagnóstico, pueden surgir manifestaciones clínicas que cumplan con los criterios suficientes para ser consideradas una segunda enfermedad, e incluso podrían presentarse una tercera enfermedad en el desarrollo simultáneo o posterior.

Cabe mencionar, que en ocasiones surgen nuevos elementos clínicos y/o serológicos, que puede enmascarar la presentación clínica de una nueva

enfermedad o incluso enmascarar síntomas, lo que en ocasiones dificulta la decisión terapéutica a implementar (5).

El manejo de los síndromes de sobreposición se basa en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes individuales que lo componen y el control de los síntomas específicos presentes en cada paciente (6).

El curso distinto de los síndromes de sobreposición puede explicarse en parte por alteraciones ambientales con genes que predisponen la autoinmunidad en general (7).

En la literatura médica únicamente se han realizado reportes aislados de series de casos, pero no hemos encontrado información que indique las características epidemiológicas que pudieran estar condicionando el desarrollo de estos síndromes de sobreposición (1)

La magnitud del problema de los síndromes de sobreposición de enfermedades reumatológicas autoinmunes no está completamente establecida debido a la falta de definiciones uniformes y la variabilidad de criterios de diagnóstico utilizados en la literatura médica. Sin embargo, se sabe que los síndromes de sobreposición son una condición clínica poco frecuente, que puede afectar a personas de cualquier edad, género o raza. Se estima que la prevalencia es baja, y que puede representar entre el 5% y 20% de los pacientes con enfermedades autoinmunes reumatológicas (8).

Aunque el espectro total del problema asociado a la complejidad de los síndromes de sobreposición, continúa en estudio, los que hoy se conoce de ellos los ubica como una condición clínica importante que puede tener impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y su mortalidad. Por lo tanto, la caracterización

epidemiológica de pacientes con síndrome de sobreposición, es un paso importante para comprender mejor esta condición y mejorar la atención clínica y el manejo de la enfermedad (1,8,9).

ANTECEDENTES

Las enfermedades autoinmunes son un grupo diverso de condiciones caracterizadas por una reactividad aberrante de las células B y las células T a los constituyentes normales del huésped. Estas enfermedades ocurren ampliamente y afectan a personas de todas las edades, especialmente a las mujeres (10). Entre estas enfermedades, la manifestación inmunológica más destacada es la producción de autoanticuerpos, que proporcionan biomarcadores para el diagnóstico, la clasificación y la actividad de la enfermedad. En general, la enfermedad autoinmune resulta de una interacción entre una predisposición genética y factores ambientales (6). La predisposición genética a la autoinmunidad es compleja y puede involucrar múltiples genes que regulan la función de las poblaciones de células inmunitarias. Poco frecuente, la autoinmunidad puede resultar de mutaciones de un solo gen que afectan vías reguladoras clave. La infección parece ser un desencadenante común de la enfermedad autoinmune, aunque la microbiota también puede influir en la patogénesis (11).

Los síndromes de sobreposición son enfermedades de etiología multifactorial. La interacción de factores genéticos y ambientales conducen a la presencia de varias enfermedades autoinmunes (1,12). La prevalencia de ciertos subtipos de antígenos HLA aumenta el riesgo en otras enfermedades autoinmunes, incluido el lupus eritematoso sistémico [HLA-DR2 y HLA-DR3] y la esclerodermia [HLA-DR2, DQA1*0501 y DQB1*0301] (13). Así, incluso un paciente con enfermedad reumática autoinmune definida, puede desarrollar completamente dos o más enfermedades simultánea o secuencialmente y puede clasificarse como síndrome de

sobreposición (12). Además de estos síndromes, la enfermedad mixta del tejido conectivo, se ha descrito como una entidad controversial, que se caracteriza por la presencia del anticuerpo anti-U1-RNP y manifestaciones clínicas de al menos dos enfermedades relacionadas con el tejido conectivo, sin que éstas se puedan clasificar como una entidad definida (5) y que algunos autores sugieren que debería de considerarse como un tipo de síndrome de sobreposición (15,16).

La comprensión acerca de los mecanismos de la enfermedad y los procesos autoinmunitarios y autoinflamatorios en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes reumáticas se derivan de estudios de pacientes con diagnósticos bien definidos, basados en criterios de clasificación o diagnóstico (7). Sin embargo, muchos pacientes que cumplen los criterios para un diagnóstico tienen hallazgos superpuestos de una segunda enfermedad autoinmune; por ejemplo, los pacientes con lupus eritematoso sistémico junto con artritis reumatoide se nombra “Rhusus” (17). Aquellos con características clínicas de varias enfermedades que no cumplen los criterios clasificatorios y la presencia de anticuerpos anti-RNP, son clasificados como “Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo” (16), y otros pacientes que cumplen de manera incompleta los criterios para determinada enfermedad, se nombra como “Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo” (2).

El proceso de autoinmunidad no siempre es claro, hay pacientes que presentan datos muy característicos de una enfermedad que les permite clasificarse. Existe la probabilidad de que algún paciente presente manifestaciones aisladas y que ninguna sea suficiente para confirmar un diagnóstico y entonces se definen como:

1) enfermedad mixta del tejido conjuntivo, 2) enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (2) y 3) aquellos pacientes en los que existen suficientes elementos para hacer diagnóstico de una o más enfermedades, por lo que, estas combinaciones, se denominan "Síndromes de sobreposición".

Las siguientes presentaciones clínicas, representan los síndromes de sobreposición más descritos:

1.- Rhupus: La presencia concomitante de dos enfermedades autoinmunes, el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, en el mismo paciente se conoce como Rhupus y fue descrita por primera vez hace casi 50 años por Peter Schur (18).

El síndrome de Rhupus ha sido estimado entre el 0,09% y 9.7% de los pacientes con enfermedad reumática (20). Existe una variante de sobreposición entre artritis idiopática juvenil y LES, la cual es descrita como una rara condición clínica en niños (19).

El Rhupus se caracteriza por ser una poliartritis deformante y erosiva de simetría bilateral, acompañada de síntomas propios de LES y la presencia de anticuerpos altamente específicos para el diagnóstico, como el anti-DNA de doble cadena [DNADs], anti-Smith y anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos [ACPA] (20).

Este síndrome se destaca por su impacto a nivel renal; varios investigadores han identificado datos clínicos y bioquímicos de nefritis lúpica tipo IV en pacientes con diagnóstico de Rhupus, lo cual, en conjunto con los síntomas neurológicos, conlleva a una disminución en la calidad de vida y un aumento en la morbilidad (19,21,22)

La definición más ampliamente aceptada del Rhupus es el cumplimiento de los criterios diagnósticos tanto para LES ["SLICC/ACR"] como para AR ["ACR, ACR/EULAR"] (5,15,18). Sin embargo, algunos autores también incluyen en esta

definición la presencia de erosiones articulares (13,18), un resultado positivo para el FR, ACPAs (19, 20), anticuerpos antinucleares (ANAs) y anticuerpos DNAds (3, 21).

La definición más completa, aunque también más rigurosa y restrictiva, implica cumplir con los criterios SLICC 2012 para LES y los criterios ACR/EULAR 2010 para AR, además de mostrar presencia de erosiones articulares, afección típica de órganos específicos de LES, presencia de FR positivo o ACPA, ANA positivos y anticuerpos DNAds o anti-Sm positivos (24).

La causa y el desencadenante del rhus aún se desconocen, lo que sugiere el papel de factores genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales en el inicio y la progresión de la enfermedad (22). Las complicaciones del rhus incluyen nódulos, afección del sistema nervioso y renal que complican su diagnóstico y pronóstico.

Rhus se caracteriza principalmente por ser una enfermedad secuencial, en la cual las manifestaciones de la Artritis Reumatoide (AR) y el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) raramente emergen o son diagnosticadas de manera simultánea. Dentro de este contexto, aproximadamente dos tercios de los pacientes reciben inicialmente un diagnóstico de AR, mientras que los restantes son identificados en primer lugar con LES o directamente con la variante de Rhus (20).

Es importante notar que los individuos con Rhus, al momento de ser diagnosticados con AR (45 años), tienden a ser considerablemente más jóvenes en comparación con aquellos que únicamente presentan AR (35 años) (14,18, 20). Por otro lado, aquellos que reciben el diagnóstico de Rhus al mismo tiempo que él

LES, suelen ser de mayor edad en comparación con los pacientes que únicamente sufren de LES. Las mujeres son las más afectadas (20).

2.- Miopatía inflamatoria y esclerosis sistémica: La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por lesiones vasculares y fibrosis de múltiples órganos, predominantemente en piel, pulmones, corazón, tracto intestinal, articulaciones y músculos (25). La prevalencia de miopatías en pacientes con SSc varía del 5% al 81%, dependiendo del uso de diferentes definiciones de afectación muscular (26) La miositis en pacientes con SSc se parece a las características clínicas y biológicas de los pacientes con polimiositis (PM), de ahí el término sobreposición de esclerodermia/polimiositis (MyoSScOS) (27).

El síndrome de sobreposición de miopatías inflamatorias y esclerosis sistémica se considera clásicamente cuando un paciente cumple con los criterios de clasificación para ambas enfermedades (27,28). Es una enfermedad rara, cuya frecuencia es variable según series de casos heterogéneas, estudios transversales y observacionales (4,29,30).

Los pacientes con MyoSScOS parecen ser en su mayoría mujeres blancas en su quinta o sexta décadas (27). Sin embargo, pocos estudios incluyeron la etnia negra en sus muestras, mientras que las poblaciones blancas y/o asiáticas son la mayoría en las muestras reportadas (29).

La prevalencia de MyoSScOS reportada en un estudio de Países Bajos fue de 5,9% (26) en comparación con algunas otras investigaciones de poblaciones europeas que van desde 7.2 % a 7.6% (31,32).

En lo que respecta a la Esclerodermia Sistémica (SSc), se observa que el subtipo predominante es la forma difusa. Las complicaciones de índole cardiovascular y pulmonar representan un factor significativo en los fallecimientos asociados. Los anticuerpos anticentrómero, anti-PM/Scl, anti-Scl70, anti-ARN polimerasa III, anti-Ku y anti-RNP demuestran una correlación más notable con esta entidad, mientras que las biopsias musculares pueden reflejar un patrón de mayor agresividad (27). Diferentes anticuerpos están asociados con la sobreposición de SSc-PM, como anti-PM/Scl y anti-Ku (33). Estudios más recientes muestran nuevos anticuerpos relacionados con SSc-PM, anti-U3 RNP y anti-RuvBL1/2, respectivamente (34). Estos anticuerpos se relacionan con diferentes manifestaciones clínicas de pacientes con sobreposición de SSc-PM; por ejemplo, pacientes caucásicos con compromiso cutáneo limitado y fibrosis pulmonar (antiPM/Scl) o pacientes varones africanos con compromiso cutáneo difuso e hipertensión arterial pulmonar (anti-U3 RNP). Estudios previos demostraron una peor supervivencia y una mayor prevalencia de afectación miocárdica en la superposición SSc-PM en comparación con SSc (26). En estos pacientes se ha reportado presencia de fenómeno de Raynaud, esclerodactilia y enfermedad pulmonar intersticial (6).

Tratamiento

El manejo de los síndromes de sobreposición se basa en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes individuales que lo componen y el control de los síntomas específicos presentes en cada paciente (12).

En general, la mayoría de los pacientes requiere uso de dosis medias o bajas de corticosteroides (20, 26-27).

Pulsos intravenosos de metilprednisolona se utilizan con menos frecuencia en pacientes con rhupus que en pacientes con LES (20). El metotrexato fue el FARME más utilizado en pacientes con Rhupus. No existe algún FARME biológico de preferencia.

Dado el carácter poco común y complejo de los síndromes de sobreposición, resulta imperante llevar a cabo investigaciones y estudios clínicos adicionales con el propósito de ampliar la comprensión de estas entidades y desarrollar estrategias terapéuticas de mayor eficacia. Es de vital importancia que los médicos se mantengan alerta ante la posibilidad de síndromes de superposición en aquellos pacientes con presentaciones clínicas atípicas o que no se ajustan plenamente a los criterios diagnósticos de una única enfermedad autoinmune.

Un mayor conocimiento de las similitudes y diferencias en las características clínicas y biológicas, así como en los desenlaces, puede desembocar en un tratamiento y pronóstico más óptimos para los individuos afectados por estas condiciones de superposición (26-27).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los síndromes de sobreposición son entidades autoinmunitarias donde coexisten dos o más enfermedades. Por ser enfermedades poco frecuentes, se conoce poco aún de características de inicio, evolución, enfermedades asociadas y tratamientos empleados. En la literatura médica únicamente se han realizado reportes aislados de series de casos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes con síndrome de sobreposición de enfermedades autoinmunes reumatológicas?

JUSTIFICACIÓN

El síndrome de sobreposición es una enfermedad autoinmunitaria reumatológica que difiere del curso habitual de las enfermedades, dependiendo las enfermedades que estén asociadas. Aunque la magnitud del problema asociado a su complejidad, continúa en estudio, hasta ahora lo que se conoce describe a los síndromes de sobreposición como una condición clínica importante que puede tener impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y su mortalidad. Por lo tanto, la caracterización epidemiológica de pacientes con síndrome de sobreposición, es un paso importante para comprender mejor esta condición y mejorar la atención clínica y el manejo de la enfermedad.

OBJETIVO

Objetivo General

Caracterización epidemiológica de los pacientes con síndrome de sobreposición de enfermedades autoinmunes reumatológicas.

Objetivo Específicos

En pacientes con síndrome de sobreposición.

- Conocer las características clínicas al inicio de la enfermedad.
- Describir las características demográficas al inicio de la enfermedad.
- Conocer las características clínicas en cada una de las enfermedades y en las combinaciones.
- Describir las características serológicas en cada una de las enfermedades y en las combinaciones.
- Identificar las combinaciones de enfermedades más frecuentes.
- Reportar los tratamientos empleados

DISEÑO

Descriptivo, observacional, transversal, retrolectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes con diagnóstico de síndrome de sobreposición atendidos en el servicio de Reumatología del CMN 20 de enero de 2000 a diciembre de 2022.

Población de estudio

Pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” de enero de 2000 a diciembre de 2022.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Hombres y mujeres mayores de 18 años. Diagnóstico de más de una enfermedad reumatológica bien definida: Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica y miopatías inflamatorias.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con otros diagnósticos que en algunos casos se han sugerido como sobreposición: Síndrome de Sjögren, Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y otras enfermedades autoinmunes no reumatológicas hepatitis autoinmune, afección tiroidea de origen autoinmune, afección neurológica de etiología autoinmunitaria.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no cuentan con datos suficientes en el expediente.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación siguió la normatividad intencional en materia de investigación clínica apegándose a la Declaración de Helsinki de la Asociación Americana Mundial y a la Ley General de Salud Mexicana en materia de Investigación.

De acuerdo al artículo 17 de la NOM-012-SSA3-2012, el estudio se clasifica como una Investigación sin riesgo, puesto que es un estudio que empleó técnicas y métodos de investigación documental sin realizar ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. La revisión de expedientes clínicos de

los participantes no se le identificaron ni se trataron aspectos sensitivos de su conducta (35).

En este sentido, la carta de consentimiento informado no se consideró un requisito para el desarrollo del estudio (Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado). Los lineamientos de confidencialidad de la información fueron seguidos en el contexto de la investigación, el manejo de la información omitió el uso de datos personales a fin de garantizar la protección de la identidad de los participantes. Los datos utilizados fueron utilizados exclusivamente por los investigadores del estudio quienes son responsables del resguardo de las bases de datos utilizadas.

El estudio se registró ante el Comité de ética del CMN 20 Nov del ISSSTE, quien lo aprobó con el **registro 205.2023**.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para identificar a la población universo de pacientes del servicio de reumatología del CMN 20 Nov, se revisaron todos los registros del servicio de consulta externa para el periodo enero 2000 a diciembre de 2022.

De este universo de pacientes, se identificaron pacientes que cumplían con criterios diagnósticos para 2 o más enfermedades reumatológicas concomitantes; la información de éstos pacientes fue obtenida sistemáticamente, desde los datos del expediente clínico electrónico Institucional.

Una vez corroborado en el expediente el diagnóstico de síndrome de sobreposición, se corroboró la edad del paciente, a fin de confirmar el criterio de inclusión relacionado con una edad mínima de 18 años. En caso de cumplirse con los dos

criterios previos, se procedió a recabar todos los datos consignados en el protocolo del estudio.

El reporte del proceso de este estudio siguió las pautas establecidas por la iniciativa CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) en tanto los lineamientos descritos por la declaración STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) de estudios transversales (36). (Apéndice 1. Lista de cotejo STROBE para el estudio)

Para describir la epidemiología del síndrome de sobreposición y las características de la población, se realizó un análisis descriptivo de las principales variables de interés, utilizando frecuencias y porcentajes para variables categóricas y medias de resumen no paramétricas [medianas Percentil 25- Percentil 75]] para las variables continuas, considerando que se contó con menos de 30 observaciones.

Debido a la baja prevalencia de los distintos patrones de los síndromes de sobreposición encontrados en la población, no se realizaron análisis comparativos ni pruebas de hipótesis que plantean factores asociados a la presencia de los mismos o bien a diferencias en sus presentaciones clínicas.

Se construyó una base de datos cuyo diseño conceptual, alimentación y administración fue responsabilidad del residente postulante. La base fue administrada con el software Excel Microsoft Office Professional Plus 2013 para luego ser transferida al software SPSS versión 21. En este último se realizaron todos los análisis estadísticos.

MEDICIONES Y VARIABLES

Se obtuvieron las siguientes variables típicas para una descripción epidemiológica: prevalencia, edad de presentación y razón por sexo; todas ellas de forma global y por cada enfermedad que conforma alguno de los síndrome de sobreposición identificados para este estudio.

Adicionalmente se obtuvieron los diagnósticos, para la primera, segunda y tercera enfermedad diagnosticada, así como los intervalos de presentación entre ellas.

La siguiente tabla, “Tabla 1”, enlista y describe las principales variables de interés.

Tabla 1: Cuadro de variables epidemiológicas

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Es el tiempo en años, transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Es el concepto social que se refiere a las funciones, conductas y atributos por los que se identifican a hombres y mujeres.	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
Comorbilidades	Enfermedades que se encuentran presentes en un mismo momento en el mismo sujeto con una enfermedad de base y que contribuyen de manera sinérgica a la pérdida de la salud.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ● Diabetes ● Hipertensión ● Enfermedad renal crónica ● Dislipidemia ● Enfermedades tiroideas ● Enfermedades cardiovasculares ● Cáncer ● Hepatopatía ● Osteoporosis ● Tabaquismo
Enfermedad reumatológica asociada	Enfermedad que cumple con los criterios más actuales para el diagnóstico	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ● LES ● AR ● MI ● ES

Uso de glucocorticoides	Fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores derivados del cortisol	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ● Prednisona ● Equivalentes a prednisona
Inmunosupresor convencional	Medicamentos con diferentes mecanismos de acción que se utilizan para disminuir la respuesta inmunológica en los pacientes tratados.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ● Azatioprina ● Ciclofosfamida ● Ciclosporina ● Deflazacort ● Hidroxicloroquina ● Micofenolato ● Sulfasalazina
Inmunosupresor biológico	Medicamentos con diferentes mecanismos de acción que se utilizan para disminuir la respuesta inmunológica en los pacientes tratados.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ● Rituximab ● IL-6 ● Anti-TNF

Como parte de la descripción clínica de las enfermedades asociadas, se obtuvieron características específicas de cada enfermedad reumatológica como se menciona en la tabla 2.

Tabla 2: Características específicas de las enfermedades reumatológicas

Lupus eritematoso sistémico	<ul style="list-style-type: none"> ● Constitucionales (fatiga, fiebre) ● Hematológicas ● Serológicas ● Mucocutáneo articular ● Neurológicas ● Nefrológicas
Esclerosis sistémica	<ul style="list-style-type: none"> ● Cutáneas ● Gastrointestinales ● Pulmonares ● Vasculares
Miopatía inflamatoria	<ul style="list-style-type: none"> ● Cutáneas ● Articulares ● Musculares
Artritis reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> ● Constitucionales (fatiga, pérdida de peso, fiebre) ● Artritis ● Artralgias ● Pulmonares ● Nódulos reumatoides

RESULTADOS

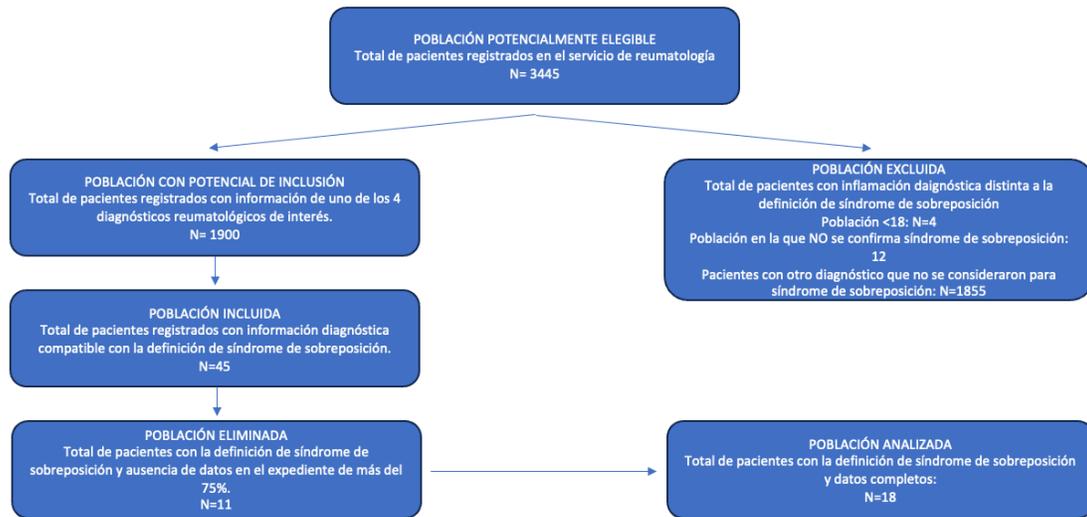
Características del Universo y población de estudio

La revisión de los registros de pacientes del servicio de reumatología desde el año 2000 hasta el 2022, identificó a 3,445 pacientes con algún diagnóstico reumatológico atendidos en el servicio durante el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2022. Luego del proceso de revisión de criterios de inclusión, exclusión y eliminación, del total de pacientes reumatológicos identificados en el servicio, se analizaron al final 18 con un diagnóstico de síndrome de sobreposición. La información de 18 pacientes con diagnóstico de síndrome de sobreposición en el servicio de Reumatología del CMN 20 Nov, fue extraída de los datos de sus expedientes electrónicos, por un único observador.

Al momento de la recolección de datos la población de estudio tenía una edad mediana de 50.5 años de edad P25-P75 (36.8-63.25) y un tiempo de evolución desde el primer diagnóstico reumatológico de una mediana de 19.5 años P25-P75 (5.5-25.5).

La figura 1, describe el proceso de inclusión de pacientes para el estudio en un diagrama de flujo.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de inclusión de pacientes para el estudio



Epidemiología del Síndrome de Sobreposición

El Síndrome de Sobreposición en la población universo del estudio tuvo una prevalencia de 0.52%, en tanto que sólo 18 pacientes de los 3445 pacientes reumatológicos atendidos, reciben atención por padecer algún síndrome de sobreposición.

La edad de presentación promedio fue a los 32.7 años de edad [mediana 29.5 P25-P75 (21-38.5) años] con una razón por sexos de 1 hombre por cada 10 mujeres diagnosticadas con ésta patología.

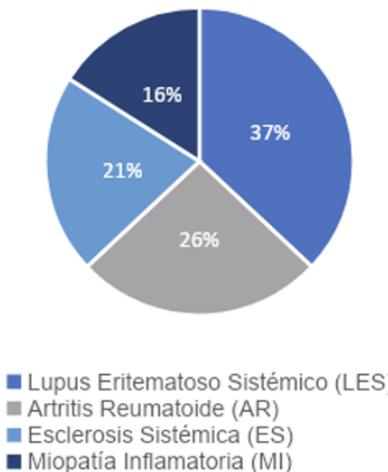
La presentación fue predominantemente en el sexo femenino, del total de la población de estudio, el 88.9% (n=16) fueron mujeres y solo el 11.1% (n=2) fueron hombres.

Del total de pacientes, dos (11.11%) tuvieron tres diagnósticos reumatológicos. Se identificaron 4 diagnósticos reumatológicos entre los 18 pacientes evaluados, la distribución de dichos diagnósticos independientes, según la magnitud de sus

frecuencias, fue en primer lugar, LES con 77.8% (n=14), seguido de la AR con 55.6% (n=10), enseguida la ES (todas con presentación limitada) con 44.4% (n=8) y finalmente MI 33.4% (n=6). De los patrones de las miopatías, se encontró la mitad de tipo dermatomiositis y la otra mitad Polimiositis, ambas con 16.7% (n=3). La información anterior se encuentra representada en la siguiente figura 2.

Figura 2. Distribución de los Diagnósticos identificados en pacientes con Síndrome de Sobreposición

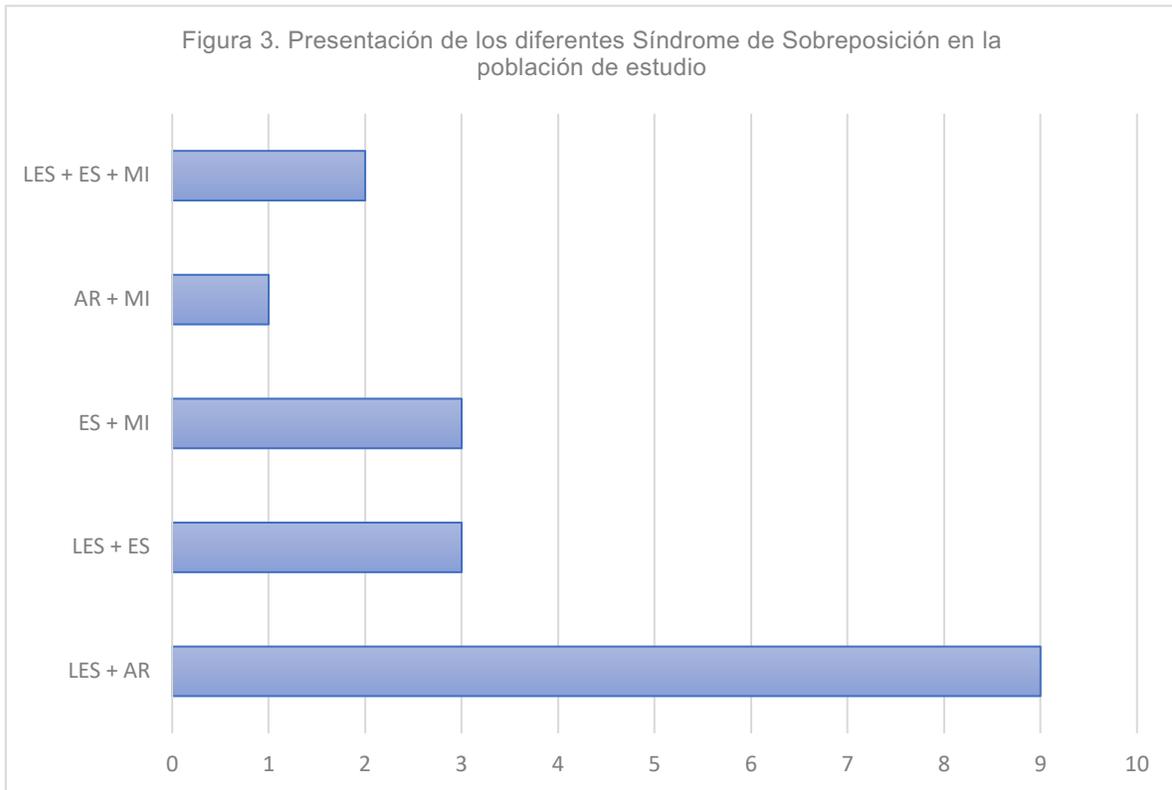
Figura 2: Distribución de los diagnósticos identificados en pacientes con Síndrome de Sobreposición



Se encontraron 6 patrones distintos de síndrome de sobreposición, de mayor a menor frecuencia, estuvieron: LES + AR (“Rhupus”) con un 50% (n=9), LES + ES con un 16.7% (n=3), ES +MI/Polimiositis con un 11% (n=2), LES + MI + ES con un 11% (n=2), AR+MI[Polimiositis] con un 5.6% (n=1) y ES +MI[Dermatomiositis] con un 5.6% (n=1).

La siguiente figura “figura 3”, refleja la distribución de los síndromes de sobreposición en los pacientes reumatológicos.

Figura 3. Presentación de los diferentes Síndromes de Sobreposición en la población de estudio.



ES: Esclerosis sistémica, MI: Miopatía Inflamatoria, AR: Artritis reumatoide, LES: Lupus eritematoso sistémico. Los colores en las barras representan la proporción del diagnóstico individual, en el orden presentado, dentro del patrón de síndrome de sobreposición descrito para cada una de ellas.

El lapso de tiempo entre el primer y el segundo diagnóstico reumatológico fue de 7 años en promedio [mediana 5.5 P25-P75 (2.8-11.3) años].

Características clínicas y de tratamiento en la población de estudio, según patología específica.

Lupus eritematoso sistémico

En el grupo de pacientes analizados, los pacientes con LES, son mayoritariamente mujeres (85.7%), con una edad mediana al primer diagnóstico reumatológico de 36

años (24.3-41.3) . Las características clínicas más frecuentes son la caída del cabello (92.9%), las manifestaciones hematológicas (85.7%), la artritis (71.4%) y la hipocomplementemia (64.3%). Son pacientes tratados mayoritariamente con corticosteroides (92.9%), antimaláricos (71.4%) y rituximab (57%). Son pacientes comórbidos a expensas de osteoporosis y cardiopatía, con más frecuencia. Poco más de un tercio tienen antecedentes de enfermedades reumatológicas (35.7%). Los detalles de las características de los pacientes con LES se describen en la siguiente tabla “tabla 3”.

Tabla 3. Características de los pacientes con LES

Característica	Pacientes con LES n=14
DEMOGRÁFICAS	
Edad al primer diagnóstico*	36(24.3-41.3)
Sexo femenino	12(85.7)
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
Caída de cabello	13 (92.9)
Constitucionales	14 (100)
Manifestaciones neurológicas	4 (28)
Manifestaciones hematológicas	12 (85.7)
Leucopenia	8(57.1)
Linfopenia	11(78.8)
Anemia hemolítica	1(7.1)
Trombocitopenia	2(14.3)
Eritema malar	7(50)
Úlceras orales	6(42.9)
Artritis	10(71.4)
Raynaud	4(28.6)

Vasculitis	3(21.4)
Serositis	0
Edema	2(14.3)
Hipocomplementemia	9(64.3)
Nefritis	4(28.6)
TRATAMIENTO	
Corticosteroide	13(92.9)
Micofenolato de mofetilo	5(35.6)
Azatioprina	3(21.4)
Antimalárico	10(71.4)
Ciclofosfamida	4(28.6)
Metotrexato	2(14.3)
Inmunoglobulina	2(14.3)
Plasmaféresis	2(14.3)
Rituximab	8(57.1)
Sulfasalazina	1(7.1)
ANTECEDENTES	
Enfermedad reumatológica familiar	5(35.7)
Tabaquismo	3(21.4)

Datos presentados como n (%) excepto * mediana (P25-P75)

Esclerosis sistémica

Los pacientes con ES, son mayoritariamente mujeres, con una edad mediana al primer diagnóstico reumatológico de 27 años. Las características clínicas más frecuentes son esclerodactilia, engrosamiento en manos y síndrome de Raynaud. Son pacientes tratados mayoritariamente con sulfasalazina, calcioantagonista y MMF. Son pacientes comórbidos a expensas con mayor frecuencia de osteoporosis

y neumopatía. Casi 6 de cada 10 pacientes, tienen antecedentes de enfermedades reumatológicas. Los detalles de las características de los pacientes con ES se describen en la siguiente tabla “tabla 4”.

Tabla 4. Características de los pacientes con ES.

Característica	Pacientes con ES n=8
DEMOGRÁFICAS	
Edad al primer diagnóstico*	27(18-32.5)
Sexo femenino	7(87.5)
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
Sal y pimienta	3(37.5)
Telangiectasias	3(37.5)
Disfagia	4(50)
Esclerodactilia	8(100)
Engrosamiento	8(100)
Manos	7(87.5)
Cara	1(12.5)
Tórax	1(12.5)
Raynaud	6(75)
Calcinosis	2(25)
Edema de manos	2(25)
Neumopatía	1(12.5)
Manifestaciones gastrointestinales	4(50)
Neumatosis	2(25)
Suboclusión intestinal	2(25)
TRATAMIENTO	
Sulfasalazina	8(100)
MMF	3(37.5)
Calcioantagonista	3(37.5)
Tocilizumab	1(12.5)

Pentoxifilina	1(12.5)
COMORBILIDADES	
Cardiopatía	4 (66.7)
Neumopatía	3 (50)
Renales	1 (16.7)
Síndrome de ojo seco	2 (33.3)
Osteoporosis	3 (50)
Cáncer	2 (33.3)
IMC	19.8 (18.6-23.3)
ANTECEDENTES	
Enfermedad reumatológica familiar	4 (50)
Tabaquismo	2 (25)

Datos presentados como n (%) excepto * mediana (P25-P75)

Miopatía inflamatoria

Los pacientes con Miopatía, son mayoritariamente mujeres, con una edad mediana al primer diagnóstico reumatológico de 18 años. Las características clínicas más frecuentes son artritis, artralgias, musculares, CPK y V de escote. Son pacientes tratados mayoritariamente con corticosteroides y azatioprina. Son pacientes comórbidos a expensas con mayor frecuencia de cardiopatía, neumopatía y osteoporosis. Casi 6 de cada 10 pacientes, tienen antecedentes de enfermedades reumatológicas.

La miopatía inflamatoria se presentó en 6 pacientes sin predominio de subtipo, entre dermatomiositis y polimiositis. El curso de la miositis fue benigno en todos los casos, con respuesta a dosis intermedias de corticosteroides más metotrexato como primer fármaco prescrito al momento del diagnóstico.

Los detalles de las características de los pacientes con miopatía, se describen en la siguiente “tabla 5”.

Tabla 5. Características de los pacientes con ES.

Característica	Pacientes con Miopatía n=7
DEMOGRÁFICAS	
Edad al primer diagnóstico*	18(18-34)
Sexo femenino	6(85.7)
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
Artritis	7(100)
Artralgias	7(100)
Muscular	7(100)
CPK	6(85.7)
Eritema en Heliotropo	3(42.9)
Signo de gottron	2(28.6)
V de escote	5(71.4)
Signo del chal	4(57.1)
Pápulas de gottron	2(28.6)
Manos de mecánico	2(28.6)
Disfagia	1(14.3)
Neumopatía	2(28.6)
Vasculitis	1(14.3)
TRATAMIENTO	
Corticosteroide	5(71.4)
MMF	1(14.3)
Azatioprina	2(28.6)
Anti TNF	1(14.3)
Inhibidores de JAK	1(14.3)
Metotrexato	1(14.3)

COMORBILIDADES	
Cardiopatía	4(57.1)
Neumopatía	3(42.9)
Renales	1(14.3)
Síndrome de ojo seco	2(28.6)
Osteoporosis	3(42.9)
Hipotiroidismo	1(14.3)
Cáncer	2(28.6)
IMC*	19.8(18.6-26.3)
ANTECEDENTES	
Enfermedad reumatológica familiar	4(57.1)
Tabaquismo	2(28.6)
Alcoholismo	1(14.3)

Datos presentados como n (%) excepto * mediana (P25-P75)
 IMC: Índice de Masa Corporal

Artritis reumatoide

La presentación de los pacientes con artritis reumatoide fue afección articular con un solo paciente con afectación extraarticular.

Los detalles de las características de los pacientes con artritis, se describen en la siguiente tabla “tabla 6”.

Tabla 6. Características de los pacientes con AR.

Característica	Pacientes con Artritis Reumatoide n=10
DEMOGRÁFICAS	
Edad al primer diagnóstico*	36(24.3-41.3)
Sexo femenino	9(90)
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
Astenia/Dinamia	9(90)
Artritis	10(100)
Artralgias	10(100)
Síndrome del ojo seco	3(30)
Neumopatía	1(10)

TRATAMIENTO	
Corticosteroide	10(100)
Meetotrexate	9(90)
Leflunomida	1(10)
Antimaláricos	1(10)
Anti TNF	2(20)
Anti CD20	5(50)
Inhibidores de JAK	1 (10)
ANTICUERPOS	
RO	3(30)
ACPAS	10(100)
FR Positivo	10(100)
COMORBILIDADES	
Cardiopatía	7 (70)
Neumopatía	2 (20)
Renales	3 (30)
Síndrome de ojo seco	3 (30)
Osteoporosis	5 (50)
Hipotiroidismo	4 (40)
Cáncer	1 (10)
IMC	25(23.4-27.9)
ANTECEDENTES	
Enfermedad reumatológica familiar	4 (40)
Tabaquismo	3 (30)
Alcoholismo	1 (10)

Datos presentados como n (%) excepto * mediana (P25-P75)
 IMC: Índice de Masa Corporal

Características clínicas y de tratamiento según síndrome de sobreposición específico.

Rhupus

De los 9 pacientes con Rhupus, 5 pacientes debutaron con AR y el resto con LES. Todos los pacientes tenían positividad para ACPAS, 8 pacientes con presencia de ANAS, 7 pacientes anti-DNAc y sólo 3 pacientes anti-SM. Las manifestaciones predominantes fueron síntomas constitucionales aunados a manifestaciones mucocutáneo articulares, hematológicas (linfopenia) y disminución de complemento.

Del total de la población, 4 pacientes presentaron algún tipo de nefritis, es interesante notar que 2 de ellos fue la manifestación de presentación de LES como segunda enfermedad en los síndromes de sobreposición. En general, los pacientes con LES presentaban manifestaciones clínicas leves; destacan 4 pacientes presentaron alteraciones neurológicas y sólo 1 paciente con anemia hemolítica que requirió plasmaféresis e inmunoglobulina.

En cuanto a los pacientes con AR, sólo 1 paciente presentó afección pulmonar intersticial.

Lupus eritematoso sistémico con esclerosis sistémica.

En el grupo de pacientes con LES + ES, la esclerodermia apareció primero con una edad mediana de 28.5 años P25-P75 (26 - 31).

Sobreposición triple

Se encontraron 2 pacientes con triple diagnóstico, ambos tenían la combinación de LES + MI + ES.

La media de edad de estos pacientes fue de 18 años, menor con respecto a la edad de la población estudiada.

Llama la atención que ambos pacientes presentaron manifestaciones graves tipo neurológicas en el rubro de LES. En cuanto a las manifestaciones de la miopatía inflamatoria, ambos presentaron alteración muscular, cutánea y tenían en común la presencia de anti-Ro52. Finalmente, en cuanto a la ES, uno de los 2 pacientes, presentó manifestación al sistema gastrointestinal que ameritó procedimiento quirúrgico.

El tiempo promedio entre el primer diagnóstico y el segundo fue una media de 6.5 años (DE 5 años).

DISCUSIÓN

Los síndromes de superposición ocurren en pacientes que presentan características clínicas y autoanticuerpos asociados con dos o más enfermedades autoinmunes (6). La etiología es multifactorial y se sugiere que una combinación de factores genéticos y ambientales podría desempeñar un papel en su desarrollo (2).

Se definen cuando en un mismo paciente coexisten varias enfermedades reumáticas autoinmunes y no sólo manifestaciones clínicas aisladas de diferentes enfermedades (12).

En este estudio, se ha identificado una prevalencia ligeramente mayor en mujeres con síndromes de sobreposición, abarcando un 88.9% de la muestra total, en comparación con lo reportado en la literatura que es de aproximadamente el 80% (20, 27). Por otro lado, únicamente el 11.1% de los participantes corresponden al género masculino. Estos hallazgos reflejan una correspondencia con la tendencia general de una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes en mujeres, llegando a representar hasta un notable 84% (7).

Entre los pacientes que presentaron síndrome de sobreposición, los diagnósticos reumatológicos más frecuentes fueron el lupus eritematoso sistémico (77.8%) y artritis reumatoide 55.6%. Sin embargo, es relevante destacar que estos resultados difieren en cierta medida de lo que se ha documentado en otras investigaciones. Según estudios previos (20), se ha informado una prevalencia mayor de artritis reumatoide, alcanzado hasta un 69%, mientras que el lupus eritematoso sistémico tiende a presentarse con una prevalencia menor, alrededor de 18%. Estas

discrepancias podrían indicar variaciones en la población estudiada, enfoques metodológicos distintos o posibles factores geográficos que podrían estar influyendo en los patrones de prevalencia observados (20).

El síndrome de superposición más frecuente es el denominado "rhupus", que refleja una combinación entre artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, siendo identificado en el 50% de los casos. Aunque esta prevalencia supera el 9.7% reportado en la literatura (20), es importante tener presente la limitación de una muestra de tamaño reducido. Le sigue en frecuencia la superposición entre lupus eritematoso sistémico y esclerodermia, presente en el 16.7% de los casos

Los pacientes diagnosticados con Rhupus exhibieron una amplia gama de manifestaciones clínicas, abarcando síntomas constitucionales, manifestaciones mucocutáneas, articulares y alteraciones hematológicas, entre otras. Además, se evidenció una alta prevalencia de positividad para diversos autoanticuerpos como ACPAs, ANAs, anti-DNAc y anti-SM en la mayoría de los casos. Estos hallazgos son de gran importancia por varias razones: la diversidad de las manifestaciones clínicas puede complicar la identificación temprana del diagnóstico, ya que no son exclusivas de una sola enfermedad; sin embargo, la presencia positiva de los distintos autoanticuerpos específicos podría atenuar esta complejidad diagnóstica. Es importante tener presente que el acceso a estos estudios de laboratorio es limitado y debe ser considerado en la interpretación de los resultados y en la toma de decisiones clínicas (3,6,19-21). Otra diferencia con respecto a lo reportado en la literatura, donde se hace referencia a la AR como enfermedad de debut, en este

estudio mayoría de los pacientes con Rhupus, debutaron con LES (20), esto podría explicarse por la mayor prevalencia de LES en pacientes de origen caucasico.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la mayoría de los pacientes tuvieron manifestaciones leves o moderadas, las escasas complicaciones graves en algunos pacientes fueron nefritis en 4 pacientes y manifestaciones neurológicas en 4 pacientes con LES (11). Estas características demográficas, clínicas y serológicas son parecidas a los que otros autores han reportado en la literatura (37).

Con respecto al tratamiento no se obtuvo ninguna diferencia respecto al resto de las poblaciones estudiadas (17,20). Toda la población estudiada requirió corticosteroides y el FARME más utilizado fue el metotrexato.

En cuestión de los pacientes con esclerosis sistémica y miopatía, encontramos mayor número de casos de dermatomiositis, a diferencia de los publicados, donde reportan mayor número de casos de polimiositis (32). Esto podría relacionarse con la mayor prevalencia de dermatomiositis descrita en pacientes mexicanos (26).

De los pacientes con sobreposición entre esclerosis sistémica y dermatomiositis, un paciente presentó positividad para anti-Ku y otro para PMSCL 100 y PMSCL 75. Nuevamente anticuerpos que ya se han descrito cuando coexisten estos padecimientos. De ahí la importancia de realizar mayor esfuerzo para poder realizar mediciones de anticuerpos más específicos en pacientes con datos clínicos sugestivos (26,27).

Se encontró un paciente con esclerodermia y LES, el cual presentó una manifestación grave que requirió un procedimiento quirúrgico (laparotomía

exploradora por suboclusión intestinal), a diferencia del estudio de “Nijmegen” quienes reportan a la disfagia como la manifestación gastrointestinal más prevalente en pacientes con SS y LES. Estos resultados resaltan la importancia de una vigilancia estrecha y un manejo adecuado de las complicaciones en los pacientes con síndromes de superposición.

Encontramos 2 pacientes con síndrome de sobreposición que contaban con 3 enfermedades clínicamente clasificables. Aún no se cuenta con reportes de dichas situaciones; sin embargo, se pone en juego el papel de la autoinmunidad y el perfil serológico, observando la presencia de positividad para Ro52 en ambos pacientes que presentaban las 3 enfermedades.

En cuestión del tratamiento, todos los pacientes en algún momento utilizaron corticosteroides. Muchos de ellos requirieron FARME sintético como inmunosupresor para el manejo de las manifestaciones clínicas que se presentaron durante la evolución, presentando buena respuesta. El uso de terapia biológica fue excepcional (20).

Es necesario tener en cuenta las limitaciones del estudio, como el tamaño de la muestra y el hecho de que se realizó en un solo centro médico. Este tamaño muestral, de 18 pacientes, con una cohorte de casi 3400 pacientes reumatológicos en el servicio de reumatología de CMN 20 Nov, evidencian lo infrecuente de esta entidad clínica y el reto diagnóstico y terapéutico que implica.

CONCLUSIONES

- Los síndromes de sobreposición representan una entidad clínica compleja y desafiante en el campo de las enfermedades autoinmunes.
- La coexistencia de características clínicas y autoanticuerpos asociados con dos o más enfermedades autoinmunes en un mismo paciente subraya la naturaleza multifactorial de su etiología, en la cual factores genéticos y ambientales podrían entrelazarse para desencadenar su desarrollo.
- En aras de mejorar el entendimiento de los síndromes de sobreposición, se sugiere iniciar con estudios epidemiológicos multicéntricos con muestras más grandes para confirmar estos hallazgos. Además, se requiere una mayor investigación longitudinal para determinar los factores de riesgo y los factores subyacentes que predisponen a estos síndromes autoinmunes.
- A través de este estudio, hemos identificado una prevalencia ligeramente mayor de síndromes de superposición en mujeres, lo que coincide con la tendencia general de una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes en este grupo demográfico.
- Las asociaciones más frecuentes fueron AR con LES y ES con MI.
- El comportamiento clínico, la evolución y el tratamiento estuvieron definidos por las enfermedades asociadas. Este estudio amplía nuestro conocimiento sobre las características de los pacientes con síndrome de sobreposición en pacientes mexicanos.

REFERENCIAS

1. Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. *Autoimmunity*. 2005 May;38(3):219-23.
2. Guseva NG. Overlap syndromes in rheumatology. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2008;(9):36-40.
3. Solís Cartas U, Martínez Larrarte JP, Prada Hernández DM, Gómez Morejón JA, Valdés González JL, Molinero Rodríguez C. Síndrome de Rhupus. Una superposición infrecuente. *Rev Colomb Reumatol*. Octubre de 2017;24(4):237-41.
4. Águila LA, Lopes MR, Pretti FZ, Sampaio-Barros PD, Carlos de Souza FH, Borba EF, Shinjo SK. Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014 Aug;33(8):1093-8.
5. Lee CT, Streck ME. The other connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: Sjogren's syndrome, mixed connective tissue disease, and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med*. 2021 Sep 1;27(5):388-395.
6. Lockshin MD, Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with 'pure' disease. *Lupus Sci Med*. 2015 May 6;2(1).
7. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol*. Octubre de 2021;17(10):585-95.
8. Späth M, Schröder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Hautmann H, Leinsinger G, Pongratz D, et al. The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. *J Neurol*. 2004 Jul;251(7):859-64.
9. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-

term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum.* 1999 May;42(5):899-909.

10. Chambers SA, Charman SC, Rahman A, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a multiethnic cohort of patients with systemic lupus erythematosus with reference to damage and mortality. *Ann Rheum Dis.* 2007 Sep;66(9):1173-7.

11. Pisetsky, DS. Patogénesis de la enfermedad autoinmune. *Nat Rev Nephrol* 19 , 509–524 (2023).

12. Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. The different faces of shared autoimmunity. *Autoimmun Rev.* febrero de 2006;5(2):86-8.

13. Alarcon-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies.* Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 1987:33-40.

14. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S, et al. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies.* Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 1987:41-47.

15. Alves MR, Isenberg DA. Mixed connective tissue disease: a condition in search of an identity. *Clin Exp Med.* 2020 May;20(2):159-166.

16 Sapkota B, Al Khalili Y. Mixed Connective Tissue Disease. 2023 Apr 3. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan

17. Simón JA, Granados J, Cabiedes J, Morales JR, Varela JA. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with «rhus». *Lupus.*

2002;11(5):287-92.

18. Liu T, Li G, Mu R, Ye H, Li W, Li Z. Clinical and laboratory profiles of rhus syndrome in a Chinese population: a single-centre study of 51 patients. *Lupus* 2014; 23: 958–963.

19. Tani C, D'Aniello D, Delle Sedie A, et al. Rhus syndrome: assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients. *Autoimmun Rev.* 2013;12(4):537-541.

20. Antonini L, Le Mauff B, Marcelli C, Aouba A, de Boysson H. Rhus: a systematic literature review. *Autoimmun Rev.* septiembre de 2020;19(9):102612.

21. Amezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, Gómez-García L, Vargas A, Bojalil R. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhus': a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5):R144.

22. Ahsan H. Rhus: dual rheumatic disease. *J Immunoassay Immunochem.* 2022;43(2):119-128.

23. Gormezano NW, Silva CA, Aikawa NE, et al. Chronic arthritis in systemic lupus erythematosus: distinct features in 336 paediatric and 1830 adult patients. *Clin Rheumatol.* 2016;35(1):227-231.

24. Lozada-Navarro AC, Castillo-Martínez D, Moreno-Ramírez M, et al. An imbalance in the T-helper phenotypes displayed by senescent CD4⁺CD28^{null} T cells is associated with erosive arthritis (rhus syndrome) in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27(13):2155-2160.

25. Furst DE, Clements PJ. Hypothesis for the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol Suppl.* 1997 May;48:53-7. PMID: 9150119.

26. Bhansing KJ, Lammens M, Knaapen HK, van Riel PL, van Engelen BG, Vonk

MC. Scleroderma-polymyositis overlap syndrome versus idiopathic polymyositis and systemic sclerosis: a descriptive study on clinical features and myopathology. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(3):R111.

27. Júnior JG, Mugii N, Inaoka PT, Sampaio-Barros PD, Shinjo SK. Inflammatory myopathies overlapping with systemic sclerosis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2022;41(7):1951-1963.

28. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, Alfredsson L, et al. International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):1955-1964.

29. Vánca A, Gergely L, Ponyi A, Lakos G, Németh J, Szodoray P, Dankó K. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatopolymyositis: Relevance for clinical classification: retrospective study of 169 patients. *Joint Bone Spine.* 2010 Mar;77(2):125-30.

30. Parker MJS, Oldroyd A, Roberts ME, Lilleker JB, Betteridge ZE, McHugh NJ, Herrick AL, et al. The performance of the European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology idiopathic inflammatory myopathies classification criteria in an expert-defined 10 year incident cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Mar 1;58(3):468-475.

31. Ranque B, Bérezné A, Le-Guern V, Pagnoux C, Allanore Y, Launay D, Hachulla E, et al. Myopathies related to systemic sclerosis: a case-control study of associated

- clinical and immunological features. *Scand J Rheumatol*. 2010 Nov;39(6):498-505.
32. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, Bancel DF, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1809-15.
33. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger TA Jr. Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum*. 1992 Oct;35(10):1211-7.
34. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, Oddis CV, Medsger TA Jr. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):1112-8.
35. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Diario Oficial de la Federación publicado el 04-enero-2013. Consultado desde internet el 02 de agosto 2023 en https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#gsc.tab=0
36. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18:805-35.
37. Simon TA, Kawabata H, Ray N, Baheti A, Suissa S, Esdaile JM. Prevalence of Co-existing Autoimmune Disease in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Adv Ther*. 2017;34(11):2481-2490.

Apéndice 1. Lista de cotejo STROBE para el estudio

Apéndice 1. Declaración STROBE: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales			
	Punto	Recomendación	Seguimiento
Título y resumen	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado	Hecho
Introducción Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica	Hecho
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis pre especificada	Hecho
Participantes	6	(a) Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes	Hecho
VARIABLES	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos	Hecho, exclusivamente para un contexto descriptivo
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida	No se establecieron comparaciones entre grupos
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo	Hecho
Tamaño de muestra	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral	Hecho
VARIABLES CUANTITATIVAS	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué	Hecho
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data) (d) Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad.	Hecho, excepto por el análisis de sensibilidad
Resultados			
Participantes potencialmente	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo	Hecho, se incorpora diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés.	Hecho
Datos de las variables	15*	Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen	Hecho
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante	Hecho
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio	Hecho
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo	Hecho
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes	Hecho