



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO**

---

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ASOCIACION DE LA OBESIDAD CON ACTIVIDAD DE LA  
ENFERMEDAD EN PACIENTES CON LUPUS  
ERITEMATOSO SISTEMICO, DEL HRG. IGNACIO  
ZARAGOZA.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE POSGRADO COMO  
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DRA. GUILLERMINA VILLANUEVA ARANDA**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. OCTAVIO MARTÍNEZ RUEDA**



**ISSSTE**

**México, D. F. Agosto, 2012**



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.



## AGRADEZCO

*A mis padres Guillermo y Benigna  
por apoyarme incondicionalmente en  
cada momento de este arduo camino.*

*A mis hermanos Marta y Guillermo  
por hacerme sentir que nunca estuve  
sola para alcanzar esta meta.*

*A mi novio Daniel por la inmensa  
comprensión que ha tenido para  
conmigo en estos años para  
continuar con mi profesión.*

*A mis profesores Dr. Alberto Trejo  
González, Octavio Martínez, Víctor  
García, Rosi Santos, Héctor  
Arizmendi y Gabino Pelaez, Paty  
Zamudio que creyeron en mi y que me  
apoyaron para concluir este sueño y  
se hiciera realidad.*

*A mis amigos por compartir esta  
etapa de mi vida y hacerla más  
amena cada día y por sus palabras de  
aliento en esos momentos difíciles.*

---

Dr. Victor García Barrera  
Coordinador de CAPADESI

---

Dr. Armando Pérez Solares  
Jefe de Enseñanza

---

Dr. Alberto Trejo González  
Jefe de Servicio de Medicina Interna

---

Dr. Octavio Martínez Rueda  
Asesor de Tesis

# INDICE

- 1 PROBLEMA
- 2 HIPOTESIS
- 3 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
  - A. Antecedentes históricos
  - B. Definición
  - C. Epidemiología
  - D. Etiología
  - E. Fisiopatología
  - F. Manifestaciones Clínicas
  - G. Laboratorios
  - H. Diagnóstico
  - I. Clasificación e Índices de Actividad
  - J. Tratamiento
- 4 ASOCIACION DE LES Y OBESIDAD
- 5 OBJETIVO
  - A. General
  - B. Específico
- 6 JUSTIFICACION

## 7 MATERIAL Y METODOS

A. Tipo de estudio

B. Grupo de estudio

- Grupo problema
- Grupo testigo

C. Tamaño de la muestra

- Criterios de inclusión
- Criterios de exclusión
- Criterios de eliminación

D. Descripción General del Estudio

## 8 RESULTADOS

## 9 ANÁLISIS DE DATOS

## 10 DISCUSION

## 11 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

## 12 CONCLUSIONES

## 13 ABREVIATURAS

## 14 ANEXOS

## 15 BIBLIOGRAFIA

# 1. PROBLEMA

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por ser un desorden crónico inflamatorio, con un amplio espectro de autoanticuerpos. El lúpus eritematoso sistémico tiene predominancia femenina, puede aparecer a cualquier edad y es más frecuente, en mujeres en edad reproductiva, entre 15-50 años. Edad y género, en las que también es muy frecuente la obesidad. Encontrando correlación, de ambas patologías en la literatura internacional en 20% al 56%.

Actualmente la obesidad puede considerarse como un problema de salud prioritario en México, dada su prevalencia, sus consecuencias y relación con la morbimortalidad. Ambas patologías, tienen componente de inflamación, sugerido por el aumento los niveles séricos de factor de necrosis tumoral (FNT), de los niveles de interleucina-1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCR), y debido a que no está reportado a nivel nacional, nos que surge la pregunta:

***¿Existe relación de la obesidad, con la gravedad de la enfermedad autoinmune (actividad lúpica), en pacientes con LES?***

## **2. HIPOTESIS**

La obesidad es un factor determinante de gravedad (actividad Lúpica), en los pacientes con LES.

Hipótesis Nula:

En los pacientes obesos con Lupus Eritematoso Sistémico, el grado de actividad lúpica se comporta de manera similar, que en los no obesos.

### 3. ANTECEDENTES

#### Lupus Eritematoso Sistémico.

##### 1.- ANTECEDENTES HISTORICOS

El primer conocimiento que aparece en un contexto médico de la palabra “lupus” es en la bibliografía de San Martín en el siglo X, mientras que el primer caso conocido de lupus eritematoso sistémico (LES) fue probablemente una momia peruana en el siglo VIII, en la cual los investigadores fueron capaces de revelar la presencia de alopecia, hematuria, pleuritis y pericarditis. Rogerius Frugardi, también conocido como Roger de Salerno, un cirujano del siglo XII, introdujo el término de “noli me tangere” (no me toques) para referirse a una ulcera facial. La primera descripción de una patología similar a LES fue realizada en 1833 por Bielt Laurent con el nombre de *eritema figurado* (1) En 1845, Ferdinand von Hebra describe el rash en forma de alas de mariposa. En 1851, el francés Pierre L. Cazénave introdujo el término “Lupus Érythémateaux” por primera vez (2), refiriéndose a la similitud con los rasguños de un lobo. Es de hacer notar que este mismo autor distingue claramente las lesiones cutáneas de LES de las lesiones del lupus vulgar. En 1856, Ferdinand Von Hebra describe el eritema malar, simulando alas de mariposa (3). En 1872 Moritz Kaposi, introdujo el término “discoide” para denominar a las lesiones cutáneas y describe como “sistémico” al lupus cuyas características son fiebre, sinovitis, anemia, afección pulmonar y coma. En 1879 Hutchinson realizó varias observaciones originales en el estudio de lupus entre las cuales sugieren la presencia de fotosensibilidad e introduce la comparación entre rash o eritema malar emulando las alas de un murciélago.

En 1880, William Osler estableció firmemente la existencia de una forma de lupus diseminada y otra sistémica. En 1941 el Dr Paúl Klemperer publicó las lesiones anatomopatológicas en este tipo de pacientes y menciona por primera vez el término “Enfermedad de la Colágena” en donde incluyo el lupus como la enfermedad prototipo (4). En 1948, El Dr. Malcolm Margraves describió las células LE (medula ósea), lo que representó uno de los mayores avances en la comprensión de la enfermedad (5). Este fenómeno consiste en la visualización de leucocitos que fagocitan otros leucocitos y en donde los núcleos de aquellos que son fagocitados permanecen intactos. En ese entonces se uso como prueba definitiva para diagnóstico de la enfermedad (70-80% de los pacientes).

Al principio se conocía muy poco sobre los mecanismos implicados en el desarrollo del fenómeno LES. Sin embargo, este hallazgo fue la base para el entendimiento inicial de la enfermedad como un proceso autoinmune. Otro hito importante para el diagnóstico de la enfermedad lo constituyó la determinación por Fricu de los anticuerpos antinucleares (ANAs) mediante inmunofluorescencia (6) En 1949, el reumatólogo Phillip Hench de la Clínica Mayo descubrió la cortisona, la cual se uso con gran éxito en pacientes con artritis reumatoide y posteriormente en lupus. En 1952 Jean Louis Broca en 1952 fue probablemente el que describió por primera vez el LESC con el término de *eritema centrifugum*, una forma cutánea de LE simétrica, no cicatricial, que afecta mejillas, nariz, orejas, muslos, tronco superior y

áreas extensoras de los brazos, sobre todo áreas de fotosensibles. En 1979 Sontheimer, Gilliam y colaboradores proponen la existencia de tres tipos de lesiones cutáneas específicas. A partir de los años 60 se empezaron a identificar los anticuerpos dirigidos contra el DNA en pacientes con afección renal o con actividad clínica (7) y en los años 70 se reconocieron diversos anticuerpos dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo (anti-ANA) (8).

## 2.- DEFINICION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad reumática crónica, autoinmune, de etiología desconocida, que se caracteriza por diversas alteraciones inmunológicas entre las que se destacan la pérdida de la autotolerancia, la activación policlonal de linfocitos B y la producción de múltiples anticuerpos no órgano específicos (9).

## 3.- EPIDEMOLOGIA

### *Incidencia.*

La tasa de incidencia de lupus eritematoso sistémico en los Estados Unidos se ha estimado entre 1.8 y 7.6 por 100. 000 años persona. La incidencia anual de pacientes con LES probable, es similar a la de los casos definitivos 1.6 vs 1.8 por 100. 000 habitantes. Un estudio demostró que la tasa de incidencia se triplicó en el período 1980-1992 comparado con el período 1950-1979 (5.56 vs 1.51/ 100.000) (10). Este incremento probablemente se deba al reconocimiento de pacientes con enfermedad más leve y al empleo generalizado de la prueba de anticuerpos antinucleares como examen de escrutinio.

No existen estimadores sobre la incidencia de la población latinoamericana; sin embargo en México el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) informó que cada año unas tres mil personas desarrollan lupus.

En los Estados Unidos, la incidencia y la prevalencia de LES son mayores en sujetos de raza negra que de raza blanca, independientemente del sexo (11). En mujeres blancas la tasa máxima de incidencia por edad por 100.000 años mujeres en el grupo de 25-54 años es de 6.3 a 7.2. En mujeres negras la tasa máxima de incidencia por edad por 100.000 años mujeres se encontró en el grupo de 25-34 años y fue de 21.6.

En hombres blancos en los Estados Unidos, la tasa máxima de incidencia por edad por 100.000 años se encontró en el grupo de 35-44 años y fue de 1.21, mientras que en hombres negros, la tasa fue de 5.06 en el grupo de 55 a 64 años. Al analizar la incidencia de la enfermedad por sexo entre la raza negra y la blanca, las tasas de incidencia por grupo fueron consistentemente mayores entre mujeres negras y más bajas en hombres blancos. La razón por la cual, el LES es más frecuente en personas de raza negra que blanca es desconocida. Hay que tener en cuenta factores de exposición ambiental así como genéticos. Estos conceptos son aplicables a personas de raza oriental y mestizos latinoamericanos.

### *Prevalencia.*

La prevalencia global de LES definitivo y probable es de 40 a 50 a 100. 000 habitantes. De acuerdo con el censo de población de 1990 en los Estados Unidos, 239.000 personas tienen LES incompleto o definitivo: 4.000 hombres blancos, 41.000 mujeres blancas, 31.000 hombres negros y 163.000 mujeres negras. Además se considera que la prevalencia es más alta en los grupos afroamericanos (200 por cada 100. 000 habitantes), y asiáticos (40 por cada 100.000 habitantes) que el caucásico (9).

En México sólo existe un informe sobre su prevalencia con una cifra de 88 por cada 100.000 mujeres de 15-65 años de edad (12).

### *Mortalidad.*

A medida de los años 1950, el lupus eritematoso sistémico era catalogado como una enfermedad mortal. Ahora se considera una entidad crónica ya que la tasa de supervivencia ha mejorado gradualmente desde esa época. En los años 50, la supervivencia para llegar a cinco años era de menos del 50 por ciento, y actualmente llega a 90 por ciento; a 10 años ya es de 85 por ciento, y a 20 años, de 70 por ciento.

En Estados Unidos se ha observado que la mortalidad incrementa con la edad, en el género masculino, en los pacientes con menos recursos económicos. Las tres principales causas de muerte son infecciones, actividad de la enfermedad y eventos vasculares agudos (9).

México en el INNSZ entre 1960-1994 se reportaron como las principales causas de muerte de LES: sepsis 42.1%, hemorragia pulmonar o SNC 37%, actividad lúpica 8.8%, tromboembolia pulmonar 6.6% e insuficiencia renal 5.2%. Mientras que en CMRIMSS entre 1996-1997 se reportaron las siguientes causas de muerte: sepsis 33%, hemorragia pulmonar 26%, anemia hemolítica 13%, neumonitis 6.6%, ACV cerebral hemorrágico 6.6%, choque cardiogénico 3.3%, infarto agudo del miocardio 3.3%, edema agudo pulmonar 3.3% pancreatitis 3.3% (13).

## 4.- ETIOLOGIA

La causa exacta por lo que se produce LES es desconocida pero se sabe que el LES es una enfermedad multifactorial compleja que surge como resultado de la combinación de factores genéticos, ambientales, hormonales y estocásticos ocurridos al azar, los cuales provocan una alteración en la respuesta inmune, esto es lo que la hace extremadamente variable (14).

De hecho algunos de estos factores pueden estar presentes en individuos normales, pero no son suficientes para causar la enfermedad y en algunos casos evitan su expresión completa; este fenómeno ocurre principalmente en los familiares de pacientes con LES.

## Factores Genéticos

Desde el punto de vista genético, el lupus eritematoso sistémico probablemente resulta de los efectos de varios genes que actúan conjuntamente. Sin embargo esto puede ser algo simplista por que un individuo aun teniendo todas las variantes de genes presumiblemente requeridas para desencadenar la enfermedad, no la desarrolla. En genética esto se llama *penetrancia*. También puede suceder que la combinación de genes que se requieren para desarrollar esta enfermedad, en un determinado grupo étnico, es diferente en otro grupo étnico; esto se llama *heterogeneidad genética*. ¿Es el lupus eritematoso sistémico una enfermedad genética? Los estudios realizados en gemelos sugieren que sí. Las comparaciones entre gemelos monocigóticos y dicigóticos demuestran que la concordancia en los primeros es de 8 veces mayor y más elevada la presencia de autoanticuerpos (92%). La menor concordancia en la expresión clínica de la enfermedad, puede ser por la carencia de un factor ambiental que desencadene una enfermedad manifiesta, mientras que los autoanticuerpos pueden representar marcadores “tempranos” de una enfermedad latente.

El lupus eritematoso sistémico es muy heterogéneo clínicamente, pero ¿qué determina esa heterogeneidad? En qué forma los diferentes genes juegan un papel en la expresión completa del LES es un tema de intensa investigación. Sin embargo desde el punto de vista genético es una enfermedad en la cual múltiples genes contribuyen a la susceptibilidad de la misma. Solo en una porción pequeña de pacientes (menos el 5%) un único gen pudiera ser el responsable del LES (9).

**Tabla 1. PRINCIPALES LOCI IDENTIFICADOS EN EL LES**

<b>Cromosoma humano</b>	<b>Población</b>
<b>1q 23-24</b>	África-América
<b>1q 41-42</b>	África-América
<b>2q 37</b>	Escandinavia
<b>4p 15</b>	Islandia
<b>6p 21-11</b>	África-América-Europa
<b>16q 13</b>	África-América-Europa

Se requieren muchas investigaciones sobre la importancia de los diferentes genes en el LES, ya sean genes que actúan mediante la modificación de otros genes o que sean responsables de la susceptibilidad de la enfermedad. Pueden existir genes que predispongan al desarrollo autoinmune en general, que se evidencian por asociaciones personales o familiares con otras enfermedades (p. ej. Tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide, anemia perniciosa, miastenia gravis, hepatitis autoinmune).

Los genes involucrados en el LES pueden participar en diferentes vías inmunes; manejo del complemento inmune, señalizaciones de células B, regulación de la apoptosis, procesamiento y presentación del antígeno, conformación del receptor de células T y estructuras de las inmunoglobulinas.

Si bien, las deficiencias parciales del complemento no pueden explicar por sí misma la enfermedad, si existe asociación con los alelos nulos de C4A (C4AQ0), que en algunas poblaciones está en desequilibrio de enlace con el B8, haplotipo DR3 del HLA (antígeno leucocitario humano). Aunque en muchas ocasiones se ha encontrado la asociación de C4QA0 sin asociación con DR3, lo contrario también se ha demostrado. Aunque no se ha determinado la fuerza el papel del HLA en el LES, se debe recordar que otros genes potencialmente importantes como el factor de necrosis tumoral (TNF), se encuentran localizados en la región del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). También se encuentran relacionados con el manejo del complejo inmune los receptores de la porción Fc de las inmunoglobulinas, los receptores FcG se expresan en los macrófagos, las células asesinas naturales o las células B y que unen subclases de IgG con diferentes afinidades.

Las diferencias cuantitativas en la unión de diferentes alelos pueden ser un factor predisponente para la enfermedad por su influencia sobre la activación de las células B o los niveles de IgG, principalmente en relación con los anticuerpos o el desencadenamiento de procesos inflamatorios mediados por complejos inmunes. Además, los receptores FcG pueden participar en el manejo de las infecciones virales o bacterianas. En los negros y otros grupos étnicos, se han encontrado una fuerte asociación genética entre un alelo polimórfico del FcGRIIa y la nefritis lúpica. Puede suceder entonces, que tal asociación represente la de un gen de gravedad de la enfermedad que esté influyendo en el desarrollo de nefritis en el LES, pero sin ningún papel en la susceptibilidad genética primaria para el desarrollo de la propia enfermedad.

Con lo anterior podemos decir que existen genes generales o específicos de susceptibilidad para enfermedades autoinmunes, genes para la gravedad o la aceleración de la enfermedad y genes que la modifican. Puede haber participación de genes en la respuesta inmune, en los componentes del complemento, en las estructuras de las inmunoglobulinas, en los alelos de receptores de células T, en los promotores de citocinas, en los genes FcGR, en el sistema mayor de histocompatibilidad, en la regulación de la apoptosis y en la proliferación; también puede haber genes de la línea germinativa que codifiquen para los autoanticuerpos naturales. Además existen genes que regulan la estructura hormonal y los alelos de receptores hormonales.

### *Factores hormonales*

Debido a que el LES se presenta primordialmente en mujeres entre la menarquía y la menopausia se puede relacionar con factores hormonales. Se ha demostrado que los *estrógenos* tienen un efecto acelerador de la enfermedad que también causa producción de anticuerpos relacionados con H-2. En cuanto a la *testosterona* se ha demostrado un efecto protector en lugar de un efecto deletéreo. Estos efectos contrarios de los dos grupos de hormonas se pueden relacionar con sus respectivas interacciones con el sistema inmune. En general, los estrógenos tienden a tener un efecto activador del sistema inmune, mientras que la testosterona suele tener un papel apaciguador (15).

Otra hormona que puede tener un papel en la patogenia de la enfermedad es la *prolactina*, que puede estar elevada en ambos sexos. La prolactina participa en las funciones inmunes y hay receptores para ella en los linfocitos y monocitos humanos. Los pacientes sin LES con hiperprolactinemia pueden tener autoanticuerpos de LES y disminución de la producción y de la respuesta a la interleucina 2 (IL-2), que se puede corregir mediante el tratamiento con bromocriptina que disminuye los niveles de prolactina. Esto podría señalar hacia un asa autocrina de prolactina que estaría participando en la alteración de la regulación inmune del LES. Sustentando esto está el hallazgo de que la prolactina puede mejorar la producción in vitro de IgG por las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con LES, en comparación con los controles normales (16).

Aunque las mujeres con LES pueden tener niveles normales de *estradiol*, se ha demostrado que presenta un aumento en la hidroxilación 16 alpha de la estrona con una actividad estrogénica potente. Al contrario tienden a tener bajos niveles de testosterona. Los hombres con lupus pueden tener un aumento de la 16 alpha hidroxiestrona plasmática y disminución de la testosterona, y los pacientes con síndrome de Klinefelter que tienen un aumento significativo de la 16 alpha hidroxilación de estrona pueden ser más propensos a desarrollar LES. Esto también puede indicar un papel de los genes en el cromosoma X. Como ya se mencionó antes los factores hormonales también pueden estar genéticamente influidos, ya sea en la estructura hormonal o en la de los alelos de los receptores hormonales.

### *Factores ambientales*

El hecho de que los factores ambientales juegan un papel en la etiopatogenia del LES no está en discusión. La luz Ultravioleta puede provocar la iniciación o la activación de la enfermedad. Los individuos con acetilación lenta de las drogas son más propensos a presentar lupus inducida por estas ante la exposición a medicamentos que sean un sustrato para la acetiltransferasa hepática.

Hace tiempo se ha sospechado el papel potencial de los virus en la etiopatogenia del LES, se ha encontrado un aumento notable de la prevalencia de infección por virus de Epstein-Barr (VEB), especialmente el desencadenamiento de la enfermedad se da en individuos con el perfil genético apropiado. El hallazgo del aumento de la infección por virus del Epstein-Barr puede ser significativo en vista de las bien conocidas propiedades del virus para la activación e inmortalización de las células B. Se debe tener presente que en diferentes grupos étnicos o en distintas geografías, otros virus pueden estar involucrados.

Varias drogas, al igual que algunos alimentos (p. ej. tallos de alfalfa), también han demostrado causar síndromes similares al LES y su potencial de inducirlo puede estar influenciado por su farmacocinética (17).

## 5.- FISIOPATOLOGIA

### **Etiopatogenia**

Los factores genéticos, hormonales y ambientales, ejercen su influencia sobre el sistema inmune provocando alteración en su regulación y por ende al desarrollo de LES. Estas son las principales afecciones inmunes presentes en el LES:

#### *Disfunción de las células T.*

---

Se ha demostrado ampliamente que existe disfunción de las células T en el LES. En general, las células mononucleares sanguíneas circulantes de los pacientes, muestran una disminución del perfil Th1 y un aumento de Th2. Las células que operan en los órganos activamente inflamados en el LES pueden pertenecer a los Th1 y subconjuntos Th0. Además existe una disminución general de las citocinas producidas por células T para regular otras células T. Estas incluyen IL-2, FNT, IL-12 e interferon  $\gamma$  T. Por el contrario las citocinas producidas por las células Th2 son en su mayoría factores de crecimiento, de diferenciación y de estimulación de células B (p. ej. IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10). Las propias funciones de las células T se afectan, lo que incluye la respuesta a mitógenos de células T, la disminución de la supresión de las células T sobre las células B (18). La suma algebraica de estas alteraciones tendería a facilitar la producción de autoanticuerpos.

#### *Activación de las células B policlonal.*

---

Los pacientes con LES sistémico tienen hipergammaglobulinemia y característicamente producen un gran número de autoanticuerpos. En la actualidad es difícil decir si estos hechos reflejan pasivamente la activación de las células B policlonal en sí misma, son provocados por antígenos o son el resultado de una hipermutación somática de autoanticuerpos naturales codificados por genes en la línea germinativa V. Pero es bien sabido que en pacientes con LES se produce una sobreactivación de células B. Esto incluye anormalidades en la activación, señalización y migración de las células B; en el aumento constitutivo de la expresión de moléculas coestimuladoras; el aumento de la producción de diversas citoquinas que fomentan a su vez la estimulación de las células B; un marcado aumento de la actividad mutacional; y anormalidades en la selección positiva y negativa de las células B que pueden directamente o indirectamente contribuir al desarrollo de LES. Recientemente se ha evaluado el papel de las células B en el sistema inmune, indicando que funcionan más como simples precursoras de células secretoras de anticuerpos. En una respuesta inmune normal, las células B son las precursoras de células secretoras de anticuerpos, funcionan como CPA y también regulan las funciones de un gran número de células implicadas en la respuesta inmune, como por ejemplo células T o células dendríticas (19).

Por el contrario, en el caso de LES diversos factores genéticos pueden incrementar la reactividad de células B, lo cual puede dar lugar directamente a la producción de autoanticuerpos y finalmente generar el daño orgánico. Este proceso también puede aumentar la capacidad de las células B de aumentar la función de otros tipos celulares implicados en la

respuesta de las células B. Además, los distintos factores genéticos pueden directamente alterar la función de las células T y de las CPA, así como la producción de quimiocinas o la disponibilidad de antígenos endógenos, lo que puede contribuir probablemente a un aumento de la susceptibilidad de las células B, y dar lugar a la autoinmunidad y finalmente al daño orgánico. Finalmente cabe mencionar que es interesante observar que las células B en cada paciente pueden responder de forma diferente a la terapia inmunosupresora.

### Producción anormal de citocinas.

La producción de citocinas en pacientes con LES difiere de la que ocurre en individuos sanos o pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide (AR), incluso esta producción difiere entre los diversos fenotipos de la enfermedad. Las células Th CD4+ pueden dividirse en dos subpoblaciones principales basándose en las citocinas producidas por estas células. Las células Th1 que producen principalmente IFN- $\gamma$  e IL-2 (citocinas proinflamatorias) y que promueven la inmunidad mediada por células, y las células Th2 que secretan principalmente IL-4, IL-5 e IL-10 (citocinas anti-inflamatorias) y que están asociados con la respuesta inmune humoral, lo cual, induce producción de autoanticuerpos. En pacientes con LES, los niveles en suero de citocinas anti-inflamatorias como IL-4, IL-6 e IL-10 están elevados, mientras que se produce una disminución de los niveles de citocinas proinflamatorias como IL-2. También se ha descubierto que la producción y respuesta de la IL-1 es defectuosa. Probablemente la producción de IL-2 es el resultado del agotamiento secundario al efecto de otros factores, incluso otras citocinas y aumento en la expresión del incremento del elemento modulador además de observar que la IL-10 inhibe la producción de IL-1 e IL-2 y también estimula la producción de citocinas Th2, y que los monocitos y las células B de pacientes con LES tienen una producción espontánea aumentada de IL-10. El papel de la IL-10 fue aprobado in vitro e in vivo en la producción de autoanticuerpos en el LES, además de ser comparado con la IL-6, otra citocina que posiblemente participa en estas anomalías. Cabe mencionar que los niveles de IL-6 están aumentados en el líquido cerebrospinal de pacientes que presentan síntomas neurológicos, pero este incremento no ocurre en pacientes que no presentan estos síntomas. La producción espontánea in vitro de inmunoglobulinas se aumentó en forma modesta por la IL-6 recombinante, pero en forma acentuada por la IL-10 (20).

Por tanto bajo la influencia de la disfunción de las células T, la activación de las células B y la producción de citocinas interactúan entre ellas y determinan la producción de autoanticuerpos patógenos.

### Otros trastornos en la regulación inmune del LES

La depuración de los inmunocomplejos por células fagocíticas es un mecanismo que se encuentra alterado en los pacientes con LES. La fagocitosis de IgG 2 e IgG3 disminuida puede explicarse por alteraciones en los receptores para inmunoglobulinas, cuyo polimorfismo genético ha sido asociado a la enfermedad. También se ha determinado que la fagocitosis no inflamatoria de las células apoptóticas está disminuida. La persistencia de estos cuerpos

apoptóticos podría servir como inmunógenos para la inducción de linfocitos autoreactivos y como antígenos para la formación de complejos inmunes. Por tanto el papel de la apoptosis en el LES parece deberse más a las alteraciones en la depuración de células apoptóticas por parte de los macrófagos, la cual se encuentra disminuida (21). Las razones que explican esta alteración no son claras, pero pueden estar asociadas a defectos cualitativos y cuantitativos de proteínas del complemento como C2, C4 y C1q.

Por tanto los individuos con alteraciones en la vía clásica del complemento (C4, C1q) tienen un mayor riesgo de presentar LES. En la práctica clínica niveles bajos del complemento indican actividad de la enfermedad, en particular en el riñón. Dos hipótesis se han propuesto para explicar el desarrollo de LES en personas con deficiencias del complemento. La primera de ellas es la “hipótesis de depuración” que plantea que una inadecuada depuración de cuerpos apoptóticos genera una inapropiada activación de células T y B autoreactivas. La segunda “hipótesis de tolerancia”, plantea que los componentes de la inmunidad innata son importantes en la selección negativa de los linfocitos autorreactivos, principalmente de las células B específicas para autoantígenos. Los componentes C1q y C4 aumentan la presentación de antígenos a las células B inmaduras en la médula ósea. Cuando estas células B inmaduras encuentran un antígeno en estas circunstancias son seleccionadas negativamente. Así disminuye el proceso de maduración y activación de células B autoreactivas (9).

## Patogenia.

Se consideran 3 mecanismos de daño potencial producido por los autoanticuerpos: daño mediado por complejos inmunes, un efecto lesivo directo y efectos funcionales de los autoanticuerpos.

### *Daño mediado por complejos inmunes*

Hace mucho tiempo que el LES se considera una enfermedad mediada por complejos inmunes (hipersensibilidad tipo III según la clasificación de Coombs y Gell), pero este es sólo uno de los mecanismos mediante los cuales los autoanticuerpos participan en la patogenia de la enfermedad con un depósito de complejos inmunes circulantes preformados en el sitio de la lesión. Ésta es una situación más bien pasiva o de oportunidad que no tendrá otra especificidad que la otorgada por las características cuantitativas y cualitativas (es decir, exceso de antígenos) de los complejos como sucede en la enfermedad sérica. Se logra una mayor especificidad de su localización cuando el anticuerpo logra una mayor especificidad de su localización cuando el anticuerpo busca un antígeno depositado en un órgano (es decir, ADN adherido a las membranas basales de la piel o los glomérulos) en una reacción de tipo Arthus. Una o ambas situaciones pueden participar en la nefritis lúpica, la vasculitis, la cistitis intersticial, la hemorragia pulmonar, la neumonitis y el compromiso del sistema nervioso central a través del depósito de complejos inmunes en el plexo coroideo (22).

### Efectos dañinos directos de los autoanticuerpos.

La anemia hemolítica, la trombocitopenia, la neutropenia y quizás algunos aspectos de la linfopenia del LES, al parecer se deben más posiblemente a un efecto lítico directo de los autoanticuerpos y/o a la facilitación de la remoción de estas células por el sistema fagocítico (hipersensibilidad tipo II según la clasificación de Coombs y Gell). En LES existen dos tipos generales de autoanticuerpos que pueden ocasionar este fenómeno: los autoanticuerpos dirigidos contra antígenos específicos en la superficie celular y los dirigidos contra antígenos más ubicuos como los fosfolípidos y/o sus cofactores proteicos (22).

### Efectos funcionales de los autoanticuerpos.

Además de su potencial para causar daño celular o tisular, los autoanticuerpos séricos, presentes en los pacientes con LES, pueden ocasionar alteraciones funcionales que se manifiestan en el espectro clínico de los pacientes. Otro mecanismo mediante el cual los autoanticuerpos pueden causar alteraciones funcionales es su penetración en las células vivas. Este mecanismo fue descrito en 1978 pero, a pesar de haber sido estudiado ampliamente por el grupo Alarcón-Segovia, solamente hasta hace muy poco se ha reconocido como un fenómeno potencialmente importante.

Se ha demostrado que los anticuerpos anti-RNP pueden causar alteraciones de regulación inmune. También se encontró que los anticuerpos anti-RNP y anti-DNA pueden detener el ciclo celular en diferentes puntos y que ambos podrían causar muerte celular por apoptosis. El aumento de la apoptosis en el LES puede ocasionar una mayor disponibilidad de nucleosomas, que debido a las alteraciones fagocíticas inherentes, no son removidos prontamente y por tanto estimulan la producción de anticuerpos anti DNA/nucleosoma. El fenómeno de las células LE es, en sí mismo, un ejemplo de estos mecanismos: presentación de la apoptosis por la penetración del anticuerpo anti-DNA y la fagocitosis del cuerpo apoptótico por un leucocito polimorfonuclear. Los anticuerpos contra proteínas P ribosómicas también pueden penetrar dentro de los hepatocitos vivos y causar disfunción celular, esto puede explicar la asociación de estos anticuerpos con el compromiso hepático en pacientes con LES.

También es posible el bloqueo cardíaco ocasionado por los anticuerpos anti-Ro y/o anti-La, en los descendientes de pacientes lúpicas embarazadas, sea causando por este mismo mecanismo, pues los anticuerpos penetran mejor en las células inmaduras. Para ello se ha postulado el papel de la calreticulina como un receptor de superficie que permite la penetración de los autoanticuerpos y se ha encontrado que el aumento de la expresión de esta proteína está asociada con el bloqueo cardíaco congénito. Otros autoanticuerpos producidos en LES dirigidos contra componentes nucleares son de histonas, nucleares pequeñas y la partícula ribonucleoproteica de Robert (Ro) (22).

## 6.-MANIFESTACIONES CLINICA

Si bien no existe un cuadro característico de la enfermedad ni en la fase inicial ni en el curso de su evolución, esto se debe a que LES, es una enfermedad de naturaleza muy variada, en la que cualquier órgano puede estar comprometido en un grado de intensidad variable. Algunas manifestaciones pueden ser la forma de inicio o aparecer durante el curso evolutivo de la enfermedad y suelen experimentar remisiones y exacerbaciones espontáneas o provocadas.

### *Manifestaciones generales*

La *fiebre* puede ser ocasionada por actividad de la enfermedad o secundaria a procesos infecciosos. Puede ser la primera manifestación de la enfermedad y en general no tiene curva característica, sin embargo también puede encontrarse en el transcurso de la enfermedad. Puede haber febrícula, fiebre alta intermitente, remitente u ondulante y a veces, es muy difícil determinar si es debida a actividad lúpica o complicaciones infecciosas. Se presenta en 41-86% de los casos. Los síntomas constitucionales como la *astenia*, la *anorexia* y *pérdida de peso* son frecuentes en el cuadro clínico inicial del LES, apareciendo en el 60-80% de los pacientes (23). Esta última es de comienzo gradual e insidioso y, en general es menor del 10 % del peso total del paciente. En cuanto al *decaimiento* y la *fatiga* son síntomas precoces y acompañan a otras manifestaciones, especialmente durante períodos de actividad de la enfermedad.

### *Manifestaciones musculo-esqueléticas*

Las manifestaciones musculo-esqueléticas muestran una amplia variedad, pueden ser artralgias o mialgias, deformidades o incapacidades como la necrosis ósea vascular. El 90% de los pacientes con LES presenta afectación musculo-esqueléticas a lo largo del transcurso de la enfermedad. Las más presentes se encuentran en la siguiente tabla:

<b>MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELETICAS EN EL LES</b>		
<b>LOCALIZACION</b>	<b>MANIFESTACIONES</b>	<b>CARACTERISTICA</b>
1. Articulares	Artralgia Artritis Artritis por cristales Artritis séptica	No deformante Deformante no erosiva (artropatía de Jaccoud) Deformante erosiva Artropatía de resorción
2. Extraarticulares	Musculares Tendinosas Subcutáneos Fibromialgia	Miositis Miopatía por esteroides Calcinosis Tenosinovitis Ruptura tendinosa Nódulos Calcinosis
3. Óseas	Osteonecrosis Osteoporosis Osteomielitis	

### Manifestaciones articulares.

El compromiso articular es muy frecuente, se encuentra en 53-95% de los pacientes. La mayoría presentan poliartritis episódica, usualmente migratoria, y rigidez matinal de corta duración. Inicialmente, las articulaciones más frecuentemente afectadas son las interfalángicas proximales (82%), las rodillas (76%), las muñecas y las metacarpofalángicas; luego y con menor frecuencia las temporomandibulares y la columna cervical sin erosiones óseas radiológicas. La subluxación atlantoaxoidea es rara y puede presentarse en etapas crónicas de la enfermedad. Muchos pacientes tienen compromiso articular simétrico. El 10 % de los casos tienen nódulos subcutáneos o tendinosos, a veces indistinguibles de los nódulos reumatoides. Aproximadamente, 10-50% de los pacientes presentan el síndrome de Jaccoud que se caracteriza por deformidad en flexión de los dedos de las manos y los pies, desviación cubital, deformidad en cuello de cisne e hiperelasticidad articular. En las radiografías no se aprecia destrucción del cartílago o el hueso, se puede encontrar una lesión marginal en forma de gancho, en las cabezas de los metacarpianos (24).

### Manifestaciones extraarticulares.

Las manifestaciones musculares son de menor frecuencia por lo general pasan desapercibidas y solo en 10 % de los pacientes se ha documentado miositis. Los tendones también se afectan y un rasgo poco frecuente pero de gran interés, es la ruptura tendinosa espontánea aguda o subaguda. Algunos pacientes refieren síntomas de fibromialgia y se desconoce cuáles son los mecanismos subyacentes.

### Manifestaciones óseas.

La necrosis ósea aséptica o avascular, es relativamente frecuente en el LES y, en particular, se localiza en la cabeza femoral (bilateral en el 90% de los casos) o humeral y en los cóndilos femorales, aunque puede presentarse en cualquier hueso. Puede ser única o múltiple. La osteoporosis y sus consecuencias son un problema adicional y es secundario a causas multifactoriales.

### *Manifestaciones hematológicas.*

En los pacientes con lupus eritematoso sistémico, frecuentemente se encuentran varias alteraciones hematológicas como anemia hemolítica, prueba de Coombs positiva, leucopenia, trombocitopenia y linfopenia.

---

## Anemia.

La anemia es una de las anormalidades más frecuentes y se encuentra en casi todos los casos de actividad de la enfermedad. Los eritrocitos pueden ser normocíticos normocrómicos (inflamación crónica) o microcíticos hipocrómicos (pérdida sanguínea). La anemia hemolítica autoinmune ocurre, aproximadamente en el 40 % de los pacientes como un fenómeno transitorio, recurrente o persistente, y es la manifestación inicial en un 5-10% de los casos. Casi siempre el anticuerpo responsable es de la clase IgG y más raramente IgM. La prueba de Coombs se encuentra positiva, pero un resultado negativo no excluye la presencia de anticuerpos en la membrana eritrocitaria (25).

## Leucocitos.

La leucopenia ( $< 4.0000/\text{mm}^3$ ) es un hallazgo frecuente hasta en 50% de los casos. Rara vez son inferiores a  $< 2.000/\text{mm}^3$  y, excepcionalmente, menores de  $1.000/\text{mm}^3$ . La leucopenia aislada no se asocia con mayor incidencia de infecciones (25).

## Linfocitos.

La linfopenia ( $< 1.500/\text{mm}^3$ ) ocurre en número importante de pacientes con LES activo; se puede observar en un 6% de los casos al comienzo de la enfermedad y en 42% durante su curso evolutivo (25).

## Plaquetas

La anormalidad más importante es la trombocitopenia. La mitad de los pacientes tiene trombocitopenia leve en algún momento de su evolución; y en 10% existe un marcado descenso ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ) con manifestaciones de púrpura y hemorragias (25).

### *Manifestaciones cutáneo-mucosas*

Las lesiones cutáneas aparecen en un 80% de los pacientes con LES. Las manifestaciones mucotánneas ocurren en 55-85% de los casos. Forman parte de los criterios de clasificación de la enfermedad. Concretamente fotosensibilidad, aftas bucales, exantema malar y lesiones discoides son cuatro de los criterios clasificatorios. Las lesiones cutáneas pueden ser específicas o inespecíficas (26).

<b>MANIFESTACIONES MUCOCUTANEAS</b>		
<b>ESPECIFICAS</b>	Lupus eritematoso cutáneo agudo	Eritema malar (“alas de mariposa”) Eritema discoide Fotosensibilidad Úlceras orales Urticaria papulosa Paniculitis lúpica Alopecia Telangiectasias reticuladas Tromboflebitis Púrpura Gangrena Fenómeno de Raynaud Úlcera Ampolla
	Lupus eritematoso cutáneo subagudo	Papuloescamosas Anular policíclico Mixto
	Lupus eritematoso cutáneo crónico	Discoide fijo Discoide diseminado Lupus migrans Lupus profundo (paniculitis lúpica)
<b>INESPECIFICAS</b>	Vasculitis leucocitoclástica Livedo reticulareis Hemorragia en “astilla” Infartos periungueales Alopecios a no cicatrizal Nódulos subcutáneos	

### *Manifestaciones renales*

El compromiso renal se presenta en 31-65% de los casos. Ocurre con mayor frecuencia en los mestizos (53%) y afroamericanos (51%) que en los blancos (37%). El inicio de la nefropatía lúpica puede oscilar desde lo insidioso a lo abrupto, la mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad renal crónica, típicamente con remisiones y exacerbaciones. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la proteinuria, microhematuria, los cilindros renales, la insuficiencia renal y la hipertensión arterial (27).

La biopsia renal es útil para la confirmación del diagnóstico y determinar rápidamente la gravedad de la enfermedad. Usualmente la evolución y el pronóstico guardan relación con la forma anatomopatológica de la nefropatía (28).

**BIOPSIA RENAL EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

<b>INDICACIONES</b>	<b>CONTRAINDICACIONES</b>	<b>REPETICION DE LA BIOPSIA</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clasificación morfológica y de índices de actividad / cronicidad</li> <li>2. Documentación del daño renal irreversiblemente que puede requerir modificación de la terapéutica</li> <li>3. Diferenciación de la nefritis lúpica de otras complicaciones</li> <li>4. Previa a la decisión del embarazo</li> <li>5. Protocolos terapéuticos prospectivos controlados</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Insuficiencia renal grave</li> <li>2. Riñón único</li> <li>3. Prolongación de los tiempos de coagulación</li> <li>4. Hipertensión no controlada</li> <li>5. Vasculatura renal anormal</li> <li>6. Paciente no cooperador</li> <li>7. ¿Embarazo?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Falta de respuesta al tratamiento indicado</li> <li>2. Documentación morfológica fehaciente de IRC que requiere modificación de la terapéutica</li> <li>3. En el embarazo deseado, para evaluar el riesgo de agravamiento de la nefropatía</li> </ol>

Pollack y Pirani dividen los cambios observado con el microscopio en cinco categorías mayores o tipos 20:

<b>NEFRITIS LUPICA</b>	
<b>1</b>	<i>Riñón normal</i>
<b>2</b>	<i>Compromiso glomerular mínimo</i>
<b>3</b>	<i>Glomerulonefritis proliferativa focal</i>
<b>4</b>	<i>Glomerulonefritis proliferativa difusa</i>
<b>5</b>	<i>Nefropatía membranosa</i>

Baldwin incluye nuevas formas anatomopatológicas como la nefritis del mesangio, caracterizada por el depósito de complejos inmunes en esta estructura, que es la forma inicial de toda nefritis lúpica.

Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud clasifica la nefritis lúpica, de acuerdo con la microscopía óptica en seis grandes grupos (28):

<b>OMS. NEFROPATIA LUPICA</b>	
<b>CLASE I</b>	<i>Normal</i>
<b>CLASE II</b>	<i>Glomerulonefritis mesangial pura</i>
<b>CLASE III</b>	<i>Glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria</i>
<b>CLASE IV</b>	<i>Glomerulonefritis proliferativa difusa</i>
<b>CLASE V</b>	<i>Glomerulonefritis membranosa difusa</i>
<b>CLASE VI</b>	<i>Glomerulonefritis esclerosante avanzada</i>

Balow y Austin han agregado a la clasificación de la OMS criterios de calificación de las lesiones activas (potencialmente reversibles) y crónicas (presuntamente irreversibles) (28):

<b>INDICE DE LESIONES PATOLOGICAS EN LA NEFRITIS LUPICA</b>	
<b>INDICE DE ACTIVIDAD</b>	<b>INDICE DE CRONICIDAD</b>
<b>ALTERACIONES GLOMERULARES</b>	<b>ALTERACIONES GLOMERULARES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proliferación celular</li> <li>▪ Necrosis / Cariorrexis*</li> <li>▪ Semilunas celulares*</li> <li>▪ Trombos hialinos</li> <li>▪ Infiltración leucocitaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Esclerosis glomerular</li> <li>▪ Semilunas fibrosas</li> </ul>
<b>ALTERACIONES TUBULOINTERSTICIALES</b>	<b>ALTERACIONES TUBULOINTERSTICIALES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infiltración mononuclear</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atrofia tubular</li> <li>▪ Fibrosis intersticial</li> </ul>
Las lesiones tienen una clasificación en una escala de 0 a 3.	
*La necrosis/cariorrexis y las semilunas celulares se multiplican por 2 por su implicación pronóstica.	
El máximo de puntaje para los índices de actividad es 24 y para los de cronicidad es 12.	

### Manifestaciones pulmonares

Existen múltiples informes sobre las anomalías clínicas, las radiológicas, las funcionales y las pulmonares histológicas en el LES. El compromiso primario abarca una amplia variedad de condiciones que van desde alteraciones leves, de buen pronóstico y fácil tratamiento hasta verdaderas urgencias médicas que ponen en peligro la vida de los pacientes (29).

<b>COMPROMISO RESPIRATORIO PRIMARIO EN EL LES</b>	
<b>ENTIDAD</b>	<b>PRONOSTICO</b>
▪ <b>Neumonitis Lúpica</b>	
<b>Aguda</b>	Benigno grave
<b>Crónica</b>	Grave
▪ <b>Pleuritis</b>	Benigno
▪ <b>Neumonía intersticial linfocítica</b>	Benigno
▪ <b>Tromboembolismo pulmonar</b>	Grave
▪ <b>Hipertensión pulmonar</b>	Grave
▪ <b>Hemorragia pulmonar</b>	Muy grave – <b>Urgencia</b>

### Neumonitis lúpica

---

La neumonitis lúpica ocurre hasta en 12 % de los pacientes de LES activo. Se reconocen una forma aguda (inflamatoria) y una forma crónica (fibrótica). Aunque en la mayoría de los casos el compromiso pulmonar es leve, ocasionalmente puede presentar una evolución rápidamente progresiva y la mortalidad es de 50% (29).

## Neumonitis intersticial linfocítica

La neumonía intersticial linfocítica, es una forma de compromiso pulmonar que puede ser asintomática, usualmente es un proceso benigno (29).

## Alteración diafragmática

La alteración diafragmática (debilidad) es el resultado de un proceso de miositis localizada, ocasionando atelectasia y fibrosis con evidente capacidad restrictiva. La manifestación clínica sobresaliente es la disnea de esfuerzo que suele ser un fenómeno reversible (29).

## Tromboembolia pulmonar

El tromboembolismo pulmonar debe hacer sospechar la presencia de anticoagulante lúpico y, por lo general el pronóstico es malo (29).

## Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es poco común y es indistinguible de la de causa primaria, las pruebas serológicas muestran alta incidencia de anticuerpos anti-RNP nuclear, factor reumatoide y anticuerpos antifosfolipidos (29).

## Hemorragia pulmonar

La hemorragia pulmonar se suele presentar como un proceso catastrófico caracterizado por disnea, hemoptisis, infiltrados pulmonares y reducción súbita del hematocrito. Es la complicación respiratoria más grave y evoluciona rápidamente a la insuficiencia respiratoria y la muerte a pesar del tratamiento (50-90%)(29).

### *Manifestaciones cardiovasculares.*

En los últimos años, la gama de manifestaciones cardiovasculares en el LES se ha modificado y expandido. Las causas son: prolongación de la supervivencia, terapia con glucocorticoides, inmunosupresores, hemodiálisis y trasplante renal y mejores posibilidades diagnósticas. La incidencia de las manifestaciones cardiovasculares es de 55%, y son la tercera causa de mortalidad después de las infecciones y la insuficiencia renal (30).

<b>MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES EN EL LES</b>	
<b>LOCALIZACION</b>	<b>CUADRO CLINICO</b>
<b>Pericardio</b>	<i>Pericarditis Pericarditis constrictiva Tratamiento cardiaco</i>
<b>Miocardio</b>	<i>Miocarditis Miocardiopatía secundaria</i>
<b>Endocardio</b>	<i>Endocarditis de Libman – Sacks Daño valvular Prolapso de la válvula mitral</i>
<b>Arterias coronarias</b>	<i>Arteriosclerosis precoz Vasculitis Anticuerpos antifosfolípidos Embolización por endocarditis</i>
<b>Arritmias cardiacas</b>	<i>Fibrilación auricular Aleteo auricular Extrasístoles ventriculares BAV de primer y tercer grado (congénito y adquirido)</i>

#### Pericarditis

La pericarditis es la manifestación cardiovascular más frecuente, por ecocardiografía, 30-40% de los pacientes tienen compromiso pericárdico, pero solamente 20-30% de ellos tienen manifestaciones clínicas (30).

#### Miocardiopatía

La miocardiopatía clínica se encuentra en 10% de los pacientes y la mayoría de las veces es secundaria a infecciones, uremia, hipertensión arterial, terapia con glucocorticoides o cardiopatía isquémica por aterosclerosis (30).

#### Endocarditis

La endocarditis de Libman – Sacks es un hallazgo propio de la enfermedad. Se describe como la presencia de vegetaciones no bacterianas atípicas, pequeñas (1-4mm) sobre la superficie

valvular o del endocardio mural. Cualquier válvula puede estar afectada, pero la localización más frecuente en la valva posterior de la mitral. Y las complicaciones valvulares más frecuentes son la insuficiencia y estenosis aórtica y mitral (30).

### Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es poco frecuente pero de muy mal pronóstico (30).

### *Manifestaciones gastrointestinales*

A pesar de que es difícil determinar la incidencia exacta de los síntomas gastrointestinales, alrededor de 50% de los pacientes presentan algún síntoma a lo largo de su enfermedad (9). Las manifestaciones pueden ser variadas. Entre otras manifestaciones, se describen: enfermedad esofágica, vasculitis mesentérica, enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía perdedora de albúmina, pancreatitis y enfermedad hepática.

### Vasculitis mesentérica

La vasculitis mesentérica se presenta con dolor abdominal bajo que puede ser insidioso e intermitente por semanas a meses. En general estos pacientes tienen una enfermedad activa con múltiples signos sistémicos (9).

### Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal es poco frecuente y es difícil diferenciarla de la previa (9).

### Pancreatitis

La pancreatitis ocurre hasta en el 8 % de los pacientes siendo la causa más frecuente la vasculitis y uso de glucocorticoides (9).

### Insuficiencia hepática

Y el compromiso hepático puede estar relacionado con: lesión propia del LES, fármacos y enfermedad concomitante. La anormalidad más común es el aumento de las transaminasas, las cuales se normalizan cuando la enfermedad entra en remisión o suspenden los fármacos utilizados para el tratamiento (9).

### Hepatitis lupoide

La hepatitis lupoide es una forma de hepatitis crónica activa y es eminentemente focal (9).

## Manifestaciones neuropsiquiátricas

Los episodios clínicos varían desde manifestaciones que van desde una convulsión aislada hasta catástrofes hemorrágicas o trombóticas. Estas manifestaciones se pueden detectar hasta en 66% de los casos, y los mecanismos patogénicos que tratan de explicar el daño neuropsiquiátrico son: vasculitis, anticuerpos antineuronales y coagulopatía mediada por anticuerpos anifosfolípidos (31).

### Disfunción cognitiva

La disfunción cognitiva se presenta hasta en el 66% de los pacientes, los glucocorticoides son en parte responsables de esta manifestación (31).

### Psicosis

La psicosis es poco frecuente y se asocia con anticuerpos anti P ribosomal. Entre las neurosis se han descrito una amplia variedad: ansiedad fobias, manías y depresión (31).

### Convulsiones

En cuanto a las convulsiones cualquier tipo puede ocurrir pero el tipo gran mal es el más frecuente (31).

### Accidente vascular cerebral

Los accidentes vasculares cerebrales pueden tener origen trombótico o embólico y asociarse a endocarditis (31).

### Cefalea

La cefalea se encuentra en 16-39% de los casos 36. Entre sus causas se encuentran: hipertensión arterial, enfermedad renal, tratamiento con glucocorticoides, vasculitis lúpica cerebral y más recientemente, los anticuerpos antifosfolípidos (31).

## *Manifestaciones oculares*

En algunos casos, se encuentran ciertas manifestaciones como conjuntivitis, escleritis y queratoconjuntivitis seca, las manifestaciones oculares están confinadas al fondo de ojo, se puede apreciar una retinopatía caracterizada por exudados superficiales algodonosos o "cuerpos citoides" (9).

## 7.- LABORATORIOS

Los exámenes se deben valorar dentro de un contexto clínico, además por medio del laboratorio se pueden evidenciar complicaciones como infecciones, compromiso de órganos mayores y síndromes vasculíticos. Igualmente, mediante las pruebas de laboratorio se pueden decidir medidas profilácticas y se finalmente se debe enfatizar que cualquier resultado de laboratorio valorado aisladamente, puede inducir a errores diagnósticos.

La VSG (velocidad de sedimentación glomerular) puede estar elevada cuando la enfermedad está en actividad y en el curso de complicaciones infecciosas (32).

La proteína C reactiva aumenta solo ligeramente en las reagudizaciones de la enfermedad, mientras que en los casos de infección sobreañadida sufre un marcado aumento (32).

Los exámenes de laboratorio que miden los niveles de complemento en sangre son de utilidad. El complemento es una proteína normal de la sangre que junto con los anticuerpos destruyen las bacterias. Es un “amplificador” de la respuesta inmunológica. Si los niveles totales de complemento en sangre, el C3 y C4 se encuentran bajos y el paciente se tiene los ANA positivos, es casi seguro que tiene lupus activo. También los niveles bajos de complemento C3 y C4 en un paciente con ANA positivos, indican que el lupus está afectando al riñón. La actividad hemolítica del complemento esta descendida y se correlaciona también con el grado de actividad de la enfermedad, en estos pacientes C3 y C4 se encuentran bajos (32).

Las células LE son el resultado de fagocitosis por leucocitos polimorfonucleares de núcleos de linfocitos destruidos por la acción de los ANA, presentes en el suero de pacientes con LES. Se encuentra en la mayoría de los pacientes pero su detección es complicada, por lo que su determinación se ha sustituido por otros parámetros inmunológicos de técnicas más sencillas (32).

Los anticuerpos son la característica más prominente de LES y su diagnóstico. Los ANA son muy sensibles para LES, están presentes en el 95% de los casos, pero son poco específicos y están presentes en otras enfermedades del tejido conectivo, procesos inflamatorios crónicos y tumores. Los Anti DNA de doble cadena son específicos para LES y están positivos en 50-75 % de los casos, los títulos altos se correlacionan con actividad de la enfermedad y sugieren riesgo de nefritis. Los Anti DNA de una cadena, no son sensibles ni específicos y ocurre en muchas otras enfermedades. Los Anti-Ro se encuentran positivos en LES pero también en Sjögren. Es frecuente en LES con ANA negativos. Puede causar LES neonatal y tiene riesgo de bloqueo cardíaco congénito y es frecuente en lupus cutáneo subagudo. Los Anti-Sm son específicos de LES. Los títulos no varían con la actividad de la enfermedad.

Los Anti- RNP (ribonucleoproteína) están presente en muchas enfermedades del tejido conectivo, sin embargo los pacientes con LES con solo este anticuerpo no desarrollan nefritis grave ni alteraciones del SNC (33). Los Anticardiolipina están positivos en alrededor del 30-50% de los casos con LES y en otras enfermedades del tejido conectivo e incluso en algunos

sanos. Se asocia con trombosis y pérdida fetal recurrente. El anticoagulante lúpico dirigido contra fosfolípidos de la cascada de coagulación. Se asocia con trombosis y pérdida fetal recurrente. Los Ac antihistona se asocia con LES inducido por drogas, también es común en el LES espontáneo. Y los Anti proteína P ribosomal se ha asociado con psicosis Lúpica (34).

<b>ANTICUERPOS DEL LES UTILIZADOS EN LA PRACTICA CLINICA</b>			
<b>SITIO</b>	<b>AUTOANTICUERPO</b>	<b>PREVALENCIA (%)</b>	<b>ASOCIACIONES</b>
<b>INTRACELULAR</b>			
	<i>ADN</i>	<i>40-90</i>	<i>Nefropatía</i>
	<i>HISTONA</i>	<i>30-80</i>	<i>LES inducido por fármacos</i>
	<i>Sm</i>	<i>30 (africanos) 10 (caucásicos)</i>	
	<i>UI PRN</i>	<i>20-30</i>	<i>Nefropatía</i>
	<i>PRNr</i>	<i>5-15</i>	<i>¿LES neuropsiquiatrico?</i>
	<i>Ro – SS-A</i>	<i>25-40</i>	<i>Síndrome de Sjögren, LES cutáneo Bloqueo cardiaco congénito</i>
	<i>La – SS-B</i>	<i>10-15</i>	<i>Síndrome de Sjögren, LES cutáneo Bloqueo cardiaco congénito</i>
<b>MEMBRANA CELULAR</b>			
	<i>Cardiolipina</i>	<i>20-40</i>	<i>Aborto recurrente, trombosis</i>
	<i>Hematíe</i>	<i>&lt; 10</i>	<i>Anemia hemolítica</i>
	<i>Plaquetas</i>	<i>&lt; 10</i>	<i>Trombocitopenia inmunitaria</i>
<b>EXTRACELULAR</b>			
	<i>FR</i>	<i>25</i>	<i>Reacción cruzada con histonas y Ro</i>
	<i>Cl complemento</i>	<i>50</i>	<i>Elevación puede preceder a la nefritis</i>

El factor reumatoide puede estar positivo en un 40% de los pacientes. Un 25% de los pacientes tiene un test falsamente positivo para sífilis (VDRL), traduciendo al igual que el TTPa alargado la presencia de anticoagulante lúpico.

Dentro e otros estudios a solicitar se encuentran el examen general de orina con análisis de sedimento para valorar la presencia de hematuria, leucocituria, cilindros granulosos, hialinos y grados variables de proteinuria.

Otro estudio a solicitar debe ser la biometría hemática completa con diferencial para verificar la presencia de leucopenia, linfopenia, trombocitopenia y anemia.

Otros son la biopsia renal en caso que se sugiera afección a este nivel, ecocardiograma, electrocardiograma, radiografía manos, cadera, tórax, pruebas de función hepática, imagen de resonancia magnética de encéfalo según amerite el caso y se manifieste el cuadro clínico.

## 8.- DIAGNOSTICO

El diagnóstico de LES se realiza reuniendo datos clínicos y ciertas pruebas de laboratorio. En 1971 la American Association of Rheumatology (ARA) estableció los criterios preliminares para la clasificación de LES. En 1982 fueron revisados por el American College of Rheumatology (ACR) (9). Estos criterios no fueron desarrollados con fines diagnósticos, sino con el propósito de realizar estudios clínicos y epidemiológicos. Recientemente el comité sugirió modificar el criterio número 10, llamado alteraciones inmunológicas. Determinó, entonces, eliminar el subcriterio (a), células LE positivas e incorporar la prueba positiva para anticuerpos antifosfolípidos. La sensibilidad y especificidad alcanzan el 96%. A pesar de ser clasificatorios estos criterios también se utilizan para el diagnóstico, siendo necesaria la presencia de al menos cuatro criterios, ya sea de forma seriada o simultánea durante cualquier intervalo u observación.

### **ASOCIACION AMERICANA DE REUMATOLOGIA (ARA)**

#### 1. RASH MALAR.

Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.

#### 2. RASH DISCOIDE.

Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces retracción en las lesiones antiguas.

#### 3. FOTOSENSIBILIDAD.

Rash cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.

#### 4. ULCERAS ORALES.

Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.

#### 5. ARTRITIS.

No erosiva en 2 ó más articulaciones periféricas. Caracterizada por:

- hipersensibilidad al tacto dolor a la presión
- hinchazón
- derrame articular.
- 

#### 6. SEROSITIS.

Pleuritis:

- Historia de dolor pleurítico, o
- roce pleural, o
- derrame pleural.

Pericarditis:

- Documentada por EKG, o
- roce pericárdico, o
- derrame pericárdico.
- 

7. TRASTORNOS RENALES.

Proteinuria persistente. Mayor de 0,5 gr/día o mayor de 3 + si no se cuantifica, o

Cilindros celulares: Eritrocitos, Hb, granulares, tubulares o mixtos.

8. TRASTORNOS NEUROLOGICOS.

Convulsiones. En ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrolíticas, o

Psicosis. En ausencia de todos los factores descritos en párrafo anterior.

9. TRASTORNOS HEMATOLOGICOS.

Anemia hemolítica con reticulocitosis, o

Leucopenia menor de 4000 en 2 ó más ocasiones, o

Linfopenia menor de 1500 en 2 ó más ocasiones, o

Trombocitopenia menor de 100.000 en ausencia de toxicidad medicamentosa.

10. TRASTORNOS INMUNOLOGICOS.

Células LE positivas, o

Anticuerpos anti DNA nativo, o

Anticuerpos anti Sm, o

### Pruebas serológicas falsas positivas para sífilis:

- por lo menos 6 meses consecutivos.
- confirmadas por: inmovilización Treponema; FTA abs.

### 11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES.

Un título anormal de Acs. Antinucleares por inmunofluorescencia o por una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos implicados en Síndrome Lupus inducido.

## 9.- CLASIFICACION E INDICES DE ACTIVIDAD

El LES, dadas sus características de brotes y remisiones, es una enfermedad que presenta actividad variable en todo su curso, es por ello que se define como Actividad Lúpica al grado o intensidad de afección de la enfermedad en un momento dado. Ello precisa, pues de datos de clínica y laboratorio y por ende, el tratamiento será proporcional a dicho grado, no significa que Actividad sea igual a Daño, si puede a la larga y de acuerdo al grado de afección, provocarle. Dicha Actividad permite además, establecer morbilidad y la respuesta al tratamiento. También es esencial para cuantificar los cambios en los pacientes, sus respuestas clínicas, diferentes entre pacientes. Se ha podido establecer una relación entre actividad y estadio clínico LES. Generalmente a mayor estadio las manifestaciones serán mayores y por ende, la actividad puede ser mayor y a la larga habrá un mayor grado de daño. Si consideramos la Actividad en cuanto a órganos específicos, resulta en daño órgano específico y aumento de la morbilidad. Sin embargo, en muchos pacientes la sobrevida > 10 años la causa muerte no es simplemente la mera actividad de la enfermedad, ya que habrá otras dolencias, sea provocadas por el tratamiento, desarrolladas por este no asociadas con la patología en sí. Por lo tanto, el manejo de los pacientes LES consiste en dos aspectos básicos:

- 1) Prevenir la muerte por LES.
- 2) Reducir la morbilidad por la actividad o la terapia.

De aquí dependen que tanto la actividad como el daño acumulado son factores importantes en el pronóstico (35).

En 1988 un grupo de investigadores británicos publicó el *British Lupus Isles Assessment Group Index* (BILAG), cuestionario de 86 acápites con base en los síntomas de ocho sistemas. En el año siguiente (1989) se realizó el *Systemic Lupus Activity Measure* (SLAM), el cual determina, por lo menos con un mes previo, el grado de afección y su puntuación va de 0 a 84. En la Universidad Johns Hopkins de San Francisco, California, se desarrolló el *Lupus Activity Index* (LAI), en 1992, que resume de manera global cinco partes que definen la actividad de la enfermedad que acontece hasta 14 días previos. En 1990 Bombardier y colaboradores presentaron el esbozo de lo que posteriormente, en 1992, se conociera como

Índice de Actividad Lúpica (IALES), SLEDAI en inglés, que a diferencia de los demás, permitía una rápida revisión de los signos y síntomas manifestados, al menos, 10 días antes. Este Índice de Actividad Lúpica (SLEDAI) experimentó dos modificaciones: el MEX SLEDAI, diseñado para países en vías de desarrollo y creado por mexicanos, el cual no incluye algunos parámetros inmunológicos de laboratorio como los complementos y tiene ciertas variaciones en los acápites a valores, y el SELENA SLEDAI, diseñado para mujeres y cohorte de terapia de estrógenos, también muestra algunas modificaciones significativas. Más adelante surgió el RIFLE, *Response Index For Lupus Erythematosus*, que contiene 60 acápites y se basa en la escala de puntuación de Likert (presente, ausente, presente grave, sin modificaciones, respuesta parcial y resolución). En el año 2000 Gladman y colaboradores realizaron una modificación al SLEDAI, el cual se denominó SLEDAI-2K. Éste se ha revisado y calificado como acertado para la evaluación de la actividad Lúpica (36).

INDICE DE ACTIVIDAD BILAG (British Isles Lupus Assessment Group)		
<p>El índice de actividad BILAG fue creado en 1988 como una herramienta para medir la actividad en el lupus eritematoso sistémico. Desde entonces ha sido sometido a varias modificaciones hasta llegar a la versión actual.</p> <p>Ha demostrado ser reproducible, sensible a los cambios y efectivo en captar las exacerbaciones y las remisiones que se caracterizan al curso clínico de LES. El diseño de este índice está basado en el principio de intención de tratamiento por parte del médico.</p> <p>Establece varias categorías según la conducta terapéutica que se asumiría luego de evaluar cada órgano o sistema a saber:</p>		
Categoría A	Actividad severa del signo, Síntoma o laboratorio	Tratar con dosis de prednisona mayor a 20 mg o con inmunosupresores.
Categoría B	Actividad moderada del signo, síntoma o laboratorio	Tratar con 20 mg de prednisona o menos, antipalúdicos o aines.
Categoría C	Actividad leve. Enfermedad estable.	No generaría conducta con respecto a tratamiento previo.
Categoría D	Mejoría del síntoma, signo o laboratorio.	Se reduce dosis de tratamiento.
Categoría E	El síntoma, signo o laboratorio nunca se presentó.	No hay tratamiento indicado.
<p>El objetivo final no es atribuir un puntaje o valor numérico sino encuadra al paciente en una de dichas categorías. Sin embargo, puede ser convertido a una escala de actividad asignando puntos a cada letra del escore:</p>		
A = 9	B = 3	C = 1
D = 0	E = 0	Dando un suma de 72.
<p>El BILAG tiene en cuenta 8 sistemas y órganos: general, mucocutáneo, músculo esquelético, neurológico, cardiorrespiratorio, renal, hematológico y vasculitis.</p> <p>Evalúa 86 signos, síntomas y parámetros de laboratorio vinculados a dichos sistemas. Tiene un alto valor predictivo positivo para el criterio de iniciar o modificar la terapéutica.</p> <p><b>INSTRUCCIONES DE USO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos y cada uno de los 86 signos, síntomas y parámetros de laboratorio deben ser evaluados.</li> </ul>		

- Las alteraciones deben ser atribuibles a LES
- La evaluación se remite a las 4 semanas previas al día de la consulta.

La aplicación es en 2 tiempos:

1. Comparar cada aspecto con la evaluación previa y asignar a cada uno un puntaje de 0-4, teniendo en cuenta que:

0	No está presente
1	Presenta mejoría
2	Se encuentra igual
3	Ha empeorado
4	Es nuevo o es recurrencia

Algunos ítems no llevan puntaje, solo se registra el presente o no; en otros se registra el valor del laboratorio.

2. El segundo paso consiste en encuadrar a cada órgano o sistema en uno de las siguientes 5 categorías de intención de tratamiento usando la siguiente referencia:

<b>GENERAL</b>	
----------------	--

<b>CATEGORIA</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>A</b>	<i>Pirexia registrada como 2,3 o 4 más dos de los ítems restantes registrados como 2, 3 o 4.</i>
<b>B</b>	<i>Pirexia registrada como 2,3, o 4 o dos de los ítems registrados como 2,3 o 4.</i>
<b>C</b>	<i>Alguno de los ítems registrado como 1,2,3 o 4</i>
<b>D</b>	<i>Compromiso general previo, actualmente inactivo.</i>
<b>E</b>	<i>Sin compromiso general previo.</i>

<b>MUCOCUTANEO</b>	
--------------------	--

<b>CATEGORI</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>A</b>	<p><b>Uno de los siguientes que haya sido registrado como 2, 3 o 4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Erupción severa maculopapular discoide o bullosa.</i></li> <li>• <i>Angioedema</i></li> <li>• <i>Ulceración extensa de mucosa.</i></li> </ul>
<b>B</b>	<p><b>Alguno de los siguientes que haya sido registrado como 2, 3 o 4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Eritema malar.</i></li> <li>• <i>Alopecia grave, activa.</i></li> <li>• <i>Erupción maculopapular leve.</i></li> <li>• <i>Nódulos subcutáneos.</i></li> <li>• <i>Paniculitis.</i></li> <li>• <i>Lesiones cutáneas pernióticas.</i></li> <li>• <i>Lesiones discoideas activas localizadas (incluido lupus profundo).</i></li> </ul>
<b>C</b>	<p><b>Cualquiera de los criterios de las categorías A y B registrados como 1 o uno de los siguientes que haya sido registrado como 1,2,3 o 4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Eritema periungueal.</i></li> <li>• <i>Esclerodactilia.</i></li> <li>• <i>Dedos edematizados.</i></li> <li>• <i>Alopecia leve.</i></li> <li>• <i>Calcinosis.</i></li> <li>• <i>Ulceración pequeña de mucosas.</i></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Telangiectasias.</i></li> </ul>	
<b>D</b>	<i>Compromiso mucocutáneo previo, actualmente inactivo.</i>	
<b>E</b>	<i>Sin compromiso mucocutáneo previo.</i>	
<b>NEUROLOGICO</b>		
<b>CATEGORI A</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	
<b>A</b>	<p><b>Uno de los siguientes que hayan sido registrado como 3 o 4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Nivel de conciencia en deterioro.</i></li> <li>• <i>Psicosis, delirio o estado confusional.</i></li> <li>• <i>Convulsiones.</i></li> <li>• <i>Accidente o síndrome cerebrovascular.</i></li> <li>• <i>Meningitis aséptica</i></li> <li>• <i>Mononeuritis múltiple.</i></li> <li>• <i>Mielitis ascendente o transversa.</i></li> <li>• <i>Neuropatía periférica o craneal.</i></li> <li>• <i>Corea.</i></li> <li>• <i>Ataxia cerebelosa.</i></li> </ul>	
<b>B</b>	<p><b>Uno de los siguientes que haya sido registrado como 3 o 4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cefalea grave que no remite.</i></li> <li>• <i>Enfermedad orgánica depresiva.</i></li> <li>• <i>Síndrome orgánico cerebral incluido seudotumor cerebral, inflamación de cuerpos citoides o</i></li> </ul> <p><b>Cualquiera de los siguientes que haya sido registrado como 1 o 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Nivel de conciencia en deterioro</i></li> <li>• <i>Psicosis, delirio o estado confusional.</i></li> <li>• <i>Convulsiones.</i></li> </ul>	
<b>C</b>	<p><b>Cefalea migrañosa episódica que hayan sido registrada como 1,2,3 o 4 o cualquiera de los siguientes que haya sido registrado como 1 o 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Accidente o síndrome cerebrovascular.</i></li> <li>• <i>Meningitis aséptica.</i></li> <li>• <i>Mononeuritis múltiple.</i></li> <li>• <i>Mielitis ascendente o transversa.</i></li> <li>• <i>Neuropatía periférica o craneal</i></li> <li>• <i>Corea</i></li> <li>• <i>Ataxia cerebelosa</i></li> <li>• <i>Cefalea grave que no remite</i></li> <li>• <i>Enfermedad orgánica depresiva</i></li> <li>• <i>Síndrome orgánico cerebral incluido pseudomotor cerebral inflamación de cuerpos citoides.</i></li> </ul>	
<b>D</b>	<i>Compromiso neurológico previo, actualmente inactivo.</i>	
<b>E</b>	<i>Sin compromiso neurológico previo.</i>	
<b>MUSCULOESQUELETICO</b>		
<b>CATEGORI A</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	

<b>A</b>	<b>Uno de los siguientes que haya sido registrado como 2,3 o 4:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miositis definida ( Bohan and Peter).</li> <li>• Poliartritis grave con pérdida de la función (no respondedora a esteroides &lt; 20 mg/día, antipalúdicos o AINES).</li> </ul>
<b>B</b>	<b>Uno de los siguientes que haya sido registrado como 2, 3 o 4:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artritis</li> <li>• Tendinitis</li> </ul>
<b>C</b>	<b>Cualquiera de categoría A y B que haya sido registrado como 1 o no o más de los siguientes que haya sido registrado como 1, 2, 3 o 4:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artralgias.</li> <li>• Mialgias.</li> <li>• Contracturas del tendón y deformidad fija.</li> <li>• Necrosis aséptica</li> <li>• Miositis crónica leve</li> </ul>
<b>D</b>	Compromiso musculoesqueletico previo, actualmente inactivo.
<b>E</b>	Sin compromiso musculoesqueletico previo.

### **CARDIORESPIRATORIO**

<b>CATEGORIA</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>A</b>	<b>Insuficiencia cardiaca que haya sido registrada como 2, 3 o 4 más dos de los siguientes criterios enlistados debajo que hayan sido registrados como 2, 3 o 4 o</b> <b>Derrame sintomático que haya sido registrado como 2, 3 o 4 más dos de los criterios enlistados debajo que hayan sido registrados como 2, 3 o 4 o</b> <b>Cuatro de los criterios enlistados abajo que hayan sido registrados cada uno como 2, 3 o 4:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor pleuropericardico.</li> <li>• Disnea.</li> <li>• Frote.</li> <li>• Cambios progresivos en la radiografía de tórax-campos pulmonares.</li> <li>• Cambios progresivos en la radiografía de tórax-tamaño del corazón.</li> <li>• Evidencia ECG de pericarditis o miocarditis.</li> <li>• Arritmias cardiacas incluyendo taquicardia &gt; 100 en ausencia de fiebre.</li> <li>• Deterioro de la función pulmonar &lt; 20% de lo esperado o disminución &gt; 20%.</li> <li>• Evidencia cito histológica de enfermedad pulmonar inflamatoria.</li> </ul>
<b>B</b>	<b>Dos de los criterios enlistados abajo que hayan sido registrados cada uno como 2, 3 o 4:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor pleuropericárdico</li> <li>• Disnea</li> <li>• Frote</li> <li>• Cambios progresivos en la radiografía de tórax-campos pulmonares.</li> <li>• Cambios progresivos en la radiografía de tórax-tamaño del corazón.</li> <li>• Evidencia ECG de pericarditis o miocarditis</li> <li>• Arritmias cardiacas incluyendo taquicardia &gt; 100 en ausencia de fiebre</li> <li>• Deterioro de la función pulmonar &lt; 20 % de lo esperado o disminución &gt;</li> </ul>

	<p>20 %</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencia cito histológica de enfermedad pulmonar inflamatoria.</li> </ul>
<b>C</b>	<p><b>Uno de los criterios enlistados abajo que hayan sido registrados cada uno como 1, 2, 3 o 4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor torácico leve o intermitente.</li> <li>Dolor pleuropericardico</li> <li>Disnea</li> <li>Frote</li> <li>Cambios progresivos en la radiografía de tórax-campos pulmonares.</li> <li>Cambios progresivos en la radiografía de tórax-tamaño del corazón.</li> <li>Evidencia ECG de pericarditis o miocarditis</li> <li>Arritmias cardiacas incluyendo taquicardia &gt; 100 en ausencia de fiebre</li> <li>Deterioro de la función pulmonar &lt; 20 % de lo esperado o disminución &gt; 20 %</li> <li>Evidencia cito histológica de enfermedad pulmonar inflamatoria.</li> </ul>
<b>D</b>	Compromiso cardiorespiratorio previo, actualmente inactivo.
<b>E</b>	Sin compromiso cardiorespiratorio previo.
<b>VASCULITIS</b>	
<b>CATEGORIA</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>A</b>	<p>Vasculitis cutánea mayor (incluidas úlceras) con infarto ocurrido en las 4 semanas previas y que haya sido registrada como 2, 3 o 4 o</p> <p>Crisis abdominal mayor debida a vasculitis que haya sido registrada como 2, 3 o 4.</p> <p>Tromboembolismo recurrente (excluyendo ACV) que haya sido registrado como 2, 3 o 4.</p>
<b>B</b>	<p>Vasculitis cutánea menor que haya sido registrada como 2, 3 o 4 o</p> <p>Flebitis superficial que haya sido registrada como 2, 3 o 4 o</p> <p>Tromboembolismo (excluyendo ACV; primer episodio) que haya sido registrado como 2, 3 o 4.</p>
<b>C</b>	<p>Cualquier criterio de categorías A y B que haya sido registrado como 1 o</p> <p>Raynaud que haya sido registrado como 1, 2, 3 o 4 o</p> <p>Livedo reticulares que haya sido registrado como 1, 2, 3 o 4.</p>
<b>D</b>	Compromiso vasculítico previo, actualmente inactivo.
<b>E</b>	Sin compromiso vasculítico previo.
<b>RENAL</b>	
<b>CATEGORIA</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>A</b>	<p><b>Dos o más de los siguientes (al menos uno debe ser de 1, 4 o 5):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Proteinuria definida como: <ul style="list-style-type: none"> <li>Prueba con tira reactiva ++ o mayor; o</li> <li>Elevación de proteinuria de 24 horas desde &lt; 0.20gr a &gt; 1 gr o</li> <li>Elevación de proteinuria de 24 horas desde &gt; 1 gr en un 100% o</li> <li>Proteinuria &gt; 1 gr recientemente documentada.</li> </ul> </li> <li>Hipertensión acelerada</li> <li>Deterioro de la función renal definida como: <ul style="list-style-type: none"> <li>Creatinina plasmática &gt; o = 130µmol/L ( &gt; o = 1.5 mg/dl) y una</li> </ul> </li> </ol>

	<p>elevación &gt; 130% del valor previo; o</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución del aclaramiento de creatinina a o = &lt; 67% del valor previo; o</li> <li>Aclaramiento de creatinina &lt; 50 ml/ min el cual era previamente &gt; o = 50 ml/min o no estaba medido.</li> </ul> <p>4. Sedimento urinario activo con piuria, hematuria o cilindros hemáticos en ausencia de otra causa.</p> <p>5. Evidencia histológica de nefritis activa dentro de los últimos tres meses (o desde la evaluación previa si fue hace menos de tres meses; excluida esclerosis sin inflamación).</p>
<b>B</b>	<p><b>Uno de los siguientes :</b></p> <p>% prueba de tira reactiva que ha aumentado en una + o más (a al menos dos +) o proteinuria de 24 horas que ha aumentado desde &lt; 1 gr en más del 50% pero en menos de 100% o</p> <p>Creatinina plasmática &gt; o = 30 <math>\mu</math>mol /L (&gt; o = 1.5 mg/dl) y una elevación &gt; 115% del valor previo.</p>
<b>C</b>	<p><b>Uno de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proteinuria de 24 horas &lt; 0.25 gr</li> <li>Prueba de tira reactiva 1 + o mayor</li> <li>Aumento de la presión (arterial, definida como: aumento de sistólica mayor o igual a 30mmHg o incremento de diastólica mayor o igual a 15mmHg) con valores mayores a 140/90mmHg.</li> </ul>
<b>D</b>	Compromiso renal previo, actualmente inactivo.
<b>E</b>	Sin compromiso renal previo.
<b>HEMATOLOGICO</b>	
<b>CATEGORI</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>A</b>	<p><b>Uno de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobina &lt; 8 g/dl</li> <li>Recuento leucocitario &lt; 1000 x 10/L</li> <li>Recuento plaquetario &lt; 25 x 10/L</li> </ul>
<b>B</b>	<p><b>Uno de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobina &lt; 11 g/dl</li> <li>Recuento leucocitario &lt; 2500 x 10/L</li> <li>Recuento plaquetario &lt; 100 x 10/L</li> <li>Prueba de Coombs positiva y evidencia de hemólisis activa</li> </ul>
<b>C</b>	<p><b>Uno de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recuento leucocitaematolrio &lt; 4000 x 10/L</li> <li>Recuento plaquetario &lt; 150 x 10/L</li> <li>Recuento linfocitario &lt; 1500 x 10/L</li> </ul> <p>Prueba de Coombs positiva (sin hemólisis activa).</p> <p>Evidencia de anticoagulante lúpico otro anticuerpo antifosfolipídico.</p>
<b>D</b>	Compromiso hematológico previo, actualmente inactivo.
<b>E</b>	Sin compromiso hematológico previo.

**INDICE DE ACTIVIDAD SLAM  
(SYSTEMIC LUPUS ACTIVITY MEASURE)**

Se trata de un índice que evalúa la presencia de actividad lúpica mediante una serie de síntomas clínicos y medidas de laboratorio referente a 9 órganos.

Mide la actividad clínica. Es un índice de actividad aplicado por el médico que evalúa la presencia y severidad de 24 manifestaciones clínicas y 8 medidas de laboratorio en el mes anterior a la visita. El rango es de 0-84.

**CONSTITUCIONAL**

1. Pérdida de peso	0	Ausente
	1	10% del peso corporal
	3	>10 % del peso corporal
		Desconocido
2. Fatiga	0	Ausente
	1	Limitación mínima o nula de la actividad normal
	2	Limitación de la actividad normal
		Desconocido
3. Fiebre	0	Ausente
	1	37.5-38.5°C
	3	>38.5°C
		Desconocido

**TEGUMENTOS**

4. Úlceras oral/nasal, eritema periungueal, rash malar, fotosensibilidad o infarto del lecho ungueal.	0	Ausente
	1	Presente
		Desconocido
5. Alopecia	0	Ausente
	1	Caída del cabello con el trauma
	2	Alopecia
		Desconocido
6. Rash eritematoso, macular o papular, lupus discoide, lupus profundo o lesiones bulosas.	0	Ausente
	1	< 20% de la superficie corporal total (SCT)
	2	20-50% de la SCT
	3	>50% de la SCT
		Desconocido.
7. Vasculitis (vasculitis leucocitoclastica, urticaria, purpura palpable, livedo reticularis, ulcera o paniculitis).	0	Ausente
	1	< 20% de la SCT
	2	20-50% de la SCT
	3	>50% de la SCT o necrosis
		Desconocido

**OJOS**

8. Cuerpos citoides	0	Ausente
	1	Presente
	3	Agudeza visual < 20/200
		Desconocido

9. Hemorragias (retiniana o coroidea) o epiescleritis	0	Ausente
	1	Presente
	3	Agudeza visual < 20/200
		Desconocido
10. Papilitis o pseudotumor cerebral	0	Ausente
	1	Presente
	3	Agudeza visual < 20/200 o en el campo de corte
		Desconocido
RETICULOENDOTELIAL		
11. Linfadenopatía	0	Ausente
	1	Palpables
	2	Difusos o nódulos de > 1 cm x 1.5 cm
		Desconocido
12. Hepatomegalia o esplenomegalia	0	Ausente
	1	Palpable solo con la inspiración
	2	Palpable sin la inspiración
		Desconocido
PULMONAR		
13. Pleuresis / efusión pleural	0	Ausente
	1	Dificultad para respirar o dolor pleurítico
	2	Dificultad para respirar o dolor pleurítico con el ejercicio
	3	Dificultad para respirar o dolor pleurítico en reposo
		Desconocido
14. Neumonitis	0	Ausente
	1	Infiltración solo en Radiografía
	2	Falta de aliento con el ejercicio
	3	Falta de aliento con el reposo
		Desconocido
CARDIOVASCULAR		
15. Fenómeno de Raynaud	0	Ausente
	1	Presente
		Desconocido
16. Hipertensión (presión diastólica, mmHg)	0	<90
	1	90-104
	2	105-114
	3	>115
		Desconocido
17. Pericarditis/ carditis	0	Ausente
	2	
	3	Miocarditis con compromiso hemodinámico y/o arritmia

		Desconocido
<b>GASTROINTESTINAL</b>		
18. Dolor abdominal (serositis, pancreatitis o isquemia intestina, etc).	0	Ausente
	1	Molestias
	2	Dolor limitado
	3	Signos peritoneales o ascitis
		Desconocido
<b>NEUROMOTOR</b>		
19. Síndrome isquémico, incluido mononeuritis múltiple (MM), déficit neurológico reversible (DNR), accidente cerebrovascular (ACV), Oclusión vascular de la retiniana (OVR).	0	Ausente
	2	DNR, MM, Neuropatía craneal o corea
	3	ACV, Mielopatía, o OVR.
		Desconocido
20. Convulsión	0	Ausente
	2	1 o por más de un mes
	3	Estatus epiléptico
		Desconocido
21. Disfunción cortical	0	Ausente
	1	Depresión leve, trastorno de la personalidad, déficit cognitivo.
	2	Cambio en el sensorio, depresión severa o limitación por el deterioro cognitivo
	3	Psicosis, demencia o coma
		Desconocido
22. Cefalea (incluyendo equivalente a migraña y meningitis aséptica)	0	Ausente
	1	Solo síntomas
	2	Interfiere con actividades normales / meningitis aséptica
		Desconocido
23. Mialgias /miositis	0	Ausente
	1	Solo síntomas
	2	Limita algunas actividades
	3	Incapacitante
		Desconocido
<b>ARTICULACIONES</b>		
24. Articulaciones	0	Ausente
	1	Solo artralgias
	2	Sinovitis
	3	Limitación de la función
		No registrado
25. Hematocrito (mg/dl)	0	>35
	1	30-35
	2	25-29
	3	<1000

		No registrado
26. Conteo de leucocitos (por mm <sup>3</sup> )	0	>3500
	1	2000-3500
	2	1000-1999
	3	<1000
		No registrado
27. Conteo de linfocitos ( por mm <sup>3</sup> )	0	1500-4000
	1	1000-1499
	2	500-999
	3	<500
		No registrado
28. Conteo de plaquetas (x 1.000 por mm <sup>3</sup> )	0	>150
	1	100-149
	2	50-99
	3	<50
		No registrado
29. Velocidad de sedimentación globular VSG(mm/h)	0	<25
	1	25-50
	2	51-75
	3	>75
		No registrado
30. Creatinina sérica (mg/dl) o el aclaramiento de creatinina (% de lo normal)	0	0.5-1.3 o 80-100%
	1	1.4-2.0 o 60-79%
	2	2.1-4.0 o 30-59%
	3	>4.0 o < 30
31. Sedimento urinario ( por campo de alto poder)	0	Normal
	1	6-10 glóbulos rojos o 6-10 glóbulos blancos o 0-3 gránulos o rastros 1 + de proteínas (< 500mg/L de proteínas en orina de 24hr).
	2	11-25 glóbulos rojos o 11-25 glóbulos blancos o >3 gránulos o 2-3 + de proteínas (> 500mg/L o 3.5 g /L de proteínas en orina de 24hr).
	3	>25 glóbulos rojos o >25 glóbulos blancos o 4 + de proteínas (> 3.5 g /L de proteínas en orina de 24hr).

**INDICE DE ACTIVIDAD LAI  
(LUPUS ACTIVITY INDEX)**

El Lupus Activity Index (LAI), fue diseñado en la Universidad de John Hopkins y la Universidad de California, Estados Unidos, y estratifica las manifestaciones por gravedad, teniendo en cuenta los hallazgos clínicos y de laboratorio de las últimas 2 semanas. Consta de 5 apartados. Todas las variables se valoran de 0 a 3 según gravedad.

**INDICE DE ACTIVIDAD SLEDAI  
(INDICE DE ACTIVIDAD LUPICA)**

En 1992 se dio a conocer el Índice de Actividad Lúpica (IALES), SLEDAI en inglés, que a diferencia de los demás, permitía una rápida revisión de los signos y síntomas manifestados, al menos 10 días antes. Este índice experimento 3 modificaciones: MEX SLEDAI y EL SELENA SLEDAI y SLEDAI 2-K.

Este instrumento contiene una revisión por sistemas (examen físico, interrogatorio y pruebas de laboratorio) y determina con cierta certeza el grado de actividad o la intensidad del brote de la enfermedad lúpica en un momento dado, que precisa en manifestarse al menos 10 días antes de su realización. Su puntuación va de 0-105, se aplica a cualquier edad. La aplicación es relativamente fácil, sólo se requiere conocer y manejar adecuadamente el contenido. Implica la valoración y realización de exámenes por más de una especialidad, así como datos de laboratorio. Su sumatoria se clasifica de la siguiente manera:

EVOLUCION	SLEDAI	TRATAMIENTO
INACTIVA	0-2	
LEVE	>2<4	Se mantiene dosis de prednisona 10 mg o aumentar 5mg/d o agregar antimalarico o citotóxico en última instancia.
MODERADA	>4<8	Precisa aumentar la dosis de prednisona al doble, sin exceder los 0.5mg/kg/día.
SEVERA	>8	Precisa doblar la dosis de prednisona > 0.5mg/kg/d u hospitalizar, o bien agregar citotóxicos.

Durante el seguimiento del paciente se han establecido parámetros adicionales relacionados con la puntuación;

EVOLUCION	SLEDAI	
Recaída	Aumento>3	
Mejoría	Reducción>3	
Persistencia	Cambia +/-3	
Remisión	0	

A lo largo del tiempo los investigadores se han percatado que el SLEDAI pronostica los daños al organismo, según el grado de gravedad.

VALOR	DESCRIPTOR	DEFINICION
8	Convulsiones	Inicio reciente. Excluir causa metabólica, infecciosa o fármacos
8	Psicosis	Capacidad alterada para la función diaria debido a una alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencias, asociaciones ilógicas, empobrecimiento del contenido del pensamiento, pensamiento ilógico marcado, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y fármacos

8	Síndrome cerebral orgánico	Función mental alterada con alteración de la orientación, memoria u otra función intelectual de rápido inicio y características clínicas fluctuantes. Incluir alteración de la conciencia con capacidad disminuida para enfocarse e incapacidad para mantener el foco de atención en el ambiente, mas por lo menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, habla incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o mayor o menor actividad psicomotriz. Excluir causas metabólicas, infecciosas o farmacológicas.
8	Alteración visual	Retinopatía lúpica. Incluir cuerpos citoides, hemorragias retíneas, exudado seroso por hemorragia en la coroides, neuritis óptica. Excluir hipertensión, infecciones o fármacos.
8	Afección del nervio craneal	Nueva manifestación de neuropatía motora o sensitiva
8	Cefalea lúpica	Grave, persistente. Puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8	Accidente Vascular Cerebral	De reciente comienzo. Excluir aterosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme vasculitis
4	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios
4	Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de CPK/Aldolasa. EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4	Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulados
4	Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otra causa
4	Proteinuria	>0.5 g/24 hs. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 horas.
4	Piuria	>5 leucocitos/c. Excluir infección
2	Rash	Eritema lupico inflamatorio. Nuevo o recurrente
2	Alopecia	De reciente comienzo o recurrente
2	Ulceras mucosas	Bucales o nasales. De reciente comienzo o recurrente
2	Pleuritis	Dolor torácico pleurítico o frote pleural o derrame o engrosamiento pleural
2	Pericarditis	Dolor pericárdico o frote o derrame o confirmación mediante ECG
2	Complemento bajo	Disminución de CH50, C3 ò C4por debajo del límite inferior normal para pruebas de laboratorio
2	Mayor fijación a ADN	Fijación mayor del 25% mediante ensayo Farr o por encima del rango normal para pruebas de laboratorio
1	Fiebre	>38 <sup>a</sup> . Excluir infección
1	Trombocitopenia	<100.000 plaquetas /mm3
1	Leucopenia	<3.000 leucocitos /mm3. Excluir causas

**MEX – SLEDAI**  
**(INDICE DE ACTIVIDAD LUPICA EN MEXICANOS)**

El MEX-SLEDAI es una versión modificada de SLEDAI, fue desarrollada por Guzmán et al. en 1992 principalmente para países en desarrollo, creado por mexicanos, el cual no incluye parámetros inmunológicos de laboratorio, y pueda ser aplicable en aquellas unidades de salud donde los anticuerpos doble cadena de DNA o niveles de C3 del complemento no siempre estén disponibles. El MEX-SLEDAI ha sido validado al ser comparado con SLEDAI y demostró ser tan fiable como este último, más fácil de interpretar al ser aplicada en forma prospectiva a 39 pacientes con diversos grados de actividad de la enfermedad en 3 visitas consecutivas, observando asociación significativa demostrada entre los índices y el juicio de los expertos; tiene una sensibilidad del 85.7% y especificidad del 100%, demostró ser 30 % más barato que SLEDAI y es aceptado para investigación clínica.

MEX SLEDAI calificó como un descriptor presente si se ha producido en los últimos 10 días. La actividad de la enfermedad es definida por 10 variables clínicas principales a diferencia de las 24 variables originales las cuales requieren laboratorios de confirmación. No considera algunas variables como el anti DNA, complemento sérico, alteraciones visuales, cefalea Lúpica, piuria, pero acentúa la proteinuria e incluye creatinina mayor de 5mg/dl. Es una escala ordinal que da una puntuación que tiene un rango entre 0-32. Un puntaje más amplio implica una mayor actividad de la enfermedad. Los pacientes con una puntuación inferior a 2 se dice que tienen claramente enfermedad inactiva; mientras que los de puntuación mayor de 5 se dice que están claramente activos.

CALIFICACION	DESCRIPTOR	DEFINICION
(8) Trastorno neurológico	Psicosis	Capacidad alterada para la función diaria debido a una alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencias, asociaciones ilógicas, empobrecimiento del contenido del pensamiento, pensamiento ilógico marcado, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y fármacos
	Evento vascular cerebral	Episodio nuevo. Se excluye aterosclerosis.
	Convulsiones	De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundaria a drogas.
	Síndrome orgánico cerebral.	Función mental alterada con alteración de la orientación, memoria u otra función intelectual de rápido inicio y características clínicas fluctuantes. Incluir alteración de la conciencia con capacidad disminuida para enfocarse e incapacidad para mantener el foco de atención en el ambiente, mas por lo menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, habla incoherente, insomnio

		o somnolencia diurna, o mayor o menor actividad psicomotriz. Excluir causas metabólicas, infecciosas o farmacológicas.
	Mononeuritis	Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno o más nervios craneales o periféricos.
	Mielitis	Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de esfínteres excluyendo otras causas.
(6) Trastorno renal	Cilindros granulosos o eritrocitarios, hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas. Proteinuria de inicio reciente mayor de 0.5g/L en una muestra al azar. Aumento de creatinina mayor de 5mg/dl.	
(4) Vasculitis	Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de los dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.	
(3) Hemólisis/ trombocitopenia	Hb < 12 g/dl y con reticulocitos corregidos > 3%. < 100.000 plaquetas, no debida a drogas otras causas.	
(3) Miositis	Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK.	
(2) Artritis	Más de 2 articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular.	
(2) Afección cutánea	Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Áreas difusas de alopecia o caída fácil del cabello.	
(2) Serositis	Pleuritis: Historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. Pericarditis: Historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: dolor abdominal difuso con rebote ligero ( excluyendo causas intra abdominales).	
(1) Fiebre. Fatiga.	Más de 38°C después de la exclusión de proceso infeccioso. Fatiga inexplicable.	
(1) Leucopenia/ linfopenia	Leucocito < 4 000 x mm <sup>3</sup> , no secundario al uso de drogas. Linfocitos < 12 000 x mm <sup>3</sup> no secundario al uso de drogas.	

SLEDAI – SELENA (SAFETY OF STROGEN IN LUPUS ERYTHEMATOSUS NACIONAL ASSESSMENT)		
Diseñado para mujeres y cohorte de terapia con estrógeno y progesterona. Excluye convulsiones pasadas, agrega E epiescleritis y escleritis y emplea las erupciones cutáneas como descriptores pero no como marcadores de actividad.		
VALOR	DESCRIPTOR	DEFINICION
8	Convulsiones	Inicio reciente. Excluir causa metabólica, infecciosa o fármacos
8	Psicosis	Capacidad alterada para la función diaria debido a

		una alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencias, asociaciones ilógicas, empobrecimiento del contenido del pensamiento, pensamiento ilógico marcado, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y fármacos
8	Síndrome cerebral orgánico	Función mental alterada con alteración de la orientación, memoria u otra función intelectual de rápido inicio y características clínicas fluctuantes. Incluir alteración de la conciencia con capacidad disminuida para enfocarse e incapacidad para mantener el foco de atención en el ambiente, mas por lo menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, habla incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o mayor o menor actividad psicomotriz. Excluir causas metabólicas, infecciosas o farmacológicas.
8	Alteración visual	Retinopatía lúpica. Incluir cuerpos citoides, hemorragias retíneas, exudado seroso por hemorragia en la coroides, neuritis óptica, episcleritis y escleritis. Excluir hipertensión, infecciones o fármacos.
8	Afección del nervio craneal	Nueva manifestación de neuropatía motora o sensitiva
8	Cefalea lúpica	Grave, persistente. Puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8	Accidente Cerebral Vascular	De reciente comienzo. Excluir aterosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme vasculitis
4	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios
4	Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de CPK/Aldolasa. EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4	Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos
4	Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otra causa
4	Proteinuria	>0.5 g/24 hs. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 hs
4	Piuria	>5 leucocitos/c. Excluir infección
2	Rash	Eritema lúpico inflamatorio. Nuevo o recurrente
2	Alopecia	De reciente comienzo o recurrente
2	Ulceras mucosas	Bucales o nasales. De reciente comienzo o recurrente
2	Pleuritis	Dolor torácico pleurítico o frote pleural o derrame o engrosamiento pleural

2	Pericarditis	Dolor pericárdico o frote o derrame o confirmación mediante ECG
2	Complemento bajo	Disminución de CH50, C3 ò C4 por debajo del límite inferior normal para pruebas de laboratorio
2	Mayor fijación a ADN	Fijación mayor del 25% mediante ensayo Farr o por encima del rango normal para pruebas de laboratorio
1	Fiebre	>38 <sup>a</sup> . Excluir infección
1	Trombocitopenia	<100.000 plaquetas /mm <sup>3</sup>
1	Leucopenia	<3.000 leucocitos /mm <sup>3</sup> . Excluir causas

SLEDAI – 2 K		
Fue revisado e incluye la erupción cutánea, lesiones de membranas, alopecia y proteinuria de menores niveles como marcadores de actividad persistente.		
VALOR	DESCRIPTOR	DEFINICION
8	Convulsiones	Inicio reciente. Excluir causa metabólica, infecciosa o fármacos
8	Psicosis	Capacidad alterada para la función diaria debido a una alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencias, asociaciones ilógicas, empobrecimiento del contenido del pensamiento, pensamiento ilógico marcado, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y fármacos
8	Síndrome cerebral orgánico	Función mental alterada con alteración de la orientación, memoria u otra función intelectual de rápido inicio y características clínicas fluctuantes. Incluir alteración de la conciencia con capacidad disminuida para enfocarse e incapacidad para mantener el foco de atención en el ambiente, mas por lo menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, habla incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o mayor o menor actividad psicomotriz. Excluir causas metabólicas, infecciosas o farmacológicas.
8	Alteración visual	Retinopatía lúpica. Incluir cuerpos citoides, hemorragias retíneas, exudado seroso por hemorragia en la coroides, neuritis óptica, episcleritis y escleritis. Excluir hipertensión, infecciones o fármacos.
8	Afección del nervio craneal	Nueva manifestación de neuropatía motora o sensitiva
8	Cefalea lúpica	Grave, persistente. Puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8	Accidente Vascular	De reciente comienzo. Excluir aterosclerosis.

	Cerebral	
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme vasculitis
4	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios
4	Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de CPK/Aldolasa. EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4	Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos
4	Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otra causa
4	Proteinuria	>0.5 g/24 hs. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 hs
4	Piuria	>5 leucocitos/c. Excluir infección
2	Erupción	Eritema lúpico inflamatorio. Nuevo o recurrente
2	Alopecia	Pérdida de cabello anormal en parche o difuso. De reciente comienzo o recurrente
2	Ulceras mucosas	Bucales o nasales. De reciente comienzo o recurrente
2	Pleuritis	Dolor torácico pleurítico o frote pleural o derrame o engrosamiento pleural
2	Pericarditis	Dolor pericárdico o frote o derrame o confirmación mediante ECG
2	Complemento bajo	Disminución de CH50, C3 ò C4por debajo del límite inferior normal para pruebas de laboratorio
2	Mayor fijación a ADN	Fijación mayor del 25% mediante ensayo Farr o por encima del rango normal para pruebas de laboratorio
1	Fiebre	>38 <sup>a</sup> . Excluir infección
1	Trombocitopenia	<100.000 plaquetas /mm <sup>3</sup>
1	Leucopenia	<3.000 leucocitos /mm <sup>3</sup> . Excluir causas

## 10.- TRATAMIENTO

El manejo de estas enfermedades es un desafío para el reumatólogo pues no existe, hasta el momento, curación de la enfermedad; demás pueden presentar exacerbaciones –aún con terapia de mantenimiento- luego de haber controlado la enfermedad. A veces, la entidad es benigna, y por lo general su manejo es conservador, pero si es grave y existe compromiso de órganos vitales se justifica una terapia más intensa, generalmente, con inmunosupresores. Luego de controlar el proceso inflamatorio orgánico, el tratamiento se orienta hacia la disminución de la inmunosupresión requerida para contrarrestar la actividad de la enfermedad y en la vigilancia estricta de una recaída potencial. Por consiguiente muchos pacientes requieren terapia de mantenimiento a largo plazo con antimaláricos, dosis bajas de glucocorticoides y otros agentes.

Bien importante en el manejo del paciente es la educación, mediante una buena comunicación y el entendimiento que debe haber entre médico y el enfermo, porque de la óptima información que obtenga el paciente depende en gran parte el cumplimiento del tratamiento y la confianza en su médico (9).

#### *Antiinflamatorios no esteroideos*

En el LES, estos agentes se utilizan en el manejo de las manifestaciones músculo-esqueléticas como artralgias, artritis y mialgias. También se usan en el tratamiento de la serositis, y de las manifestaciones constitucionales como fiebre, cefalea, fatiga y dolor de tejidos blandos. En ellos hay que tomar en cuenta sus efectos adversos (37).

<b>PRECAUCIONES CON EL USO DE AINE EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO</b>		
<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>	<b>ASPECTOS RELEVANTES</b>	<b>RECOMENDACIONES</b>
<b>Gastrointestinales</b>	Las complicaciones gastrointestinales se pueden enmascarar por el uso concomitante de glucocorticoides	Considerar la prescripción de inhibidores Cox-2 o gastroprotección con AINE no selectivo
<b>Renales</b>	Disminución de la función renal Alteraciones hidroelectrolíticas Nefritis intersticial Hipertensión arterial Necrosis tubular aguda	Control del balance de líquidos, peso corporal, presión arterial, creatinina, sodio y potasio.
<b>Cutáneos</b>	Aumento de las reacciones cutáneas alérgicas	Los AINE pueden producir reacciones fototóxicas en pacientes positivos con anti-Ro y anti-La
<b>Hepáticos</b>	Hepatotoxicidad	Control de transaminasas a intervalos regulares durante los primeros 6 meses de tratamiento
<b>SNC</b>	Meningitis aséptica (más frecuente con ibuprofeno).	Suspender AINE en caso de síntomas inexplicables del SNC
<b>Reproducción</b>	Inhibición de la ovulación Riesgo de efectos adversos renales y cardiacos en el feto expuesto a AINE en la gestación tardía	Suspender AINE a la semana 32 de gestación

En cuanto al uso de los AINES el interés principal es que puede confundirse con actividad de la enfermedad.

#### *Glucocorticoides*

Son la piedra angular del tratamiento, y por su rápido inicio de acción, usualmente, resuelven las manifestaciones inflamatorias, por tan son eficaces en el manejo de las manifestaciones

agudas del LES; sin embargo el uso prolongado y la gran cantidad de efectos indeseables han limitado su utilización en altas dosis, en el manejo a largo plazo de LES (38).

DOSIS	ESQUEMA	INDICACION
<b>Bajas</b>	< 0.25 mg/kg al día o < 7.5 mg de prednisona oral	Artritis, linfadenopatía generalizada, síntomas constitucionales leves o terapia de mantenimiento.
<b>Moderadas</b>	0.125 – 0.5 mg/kg día de prednisona oral	Miositis, serositis o Trombocitopenia
<b>Altas</b>	0.6-1mg/kg día de prednisona (x 6-8semanas)	Glomerulonefritis proliferativa difusa, anemia hemolítica, trombocitopenia grave, neumonitis Lúpica
<b>Más altas</b>	1-2 mg/kg/día de prednisolona	Compromiso de órganos vitales y muerte.

En la terapia con pulsos intravenosos de glucocorticoides, la metilprednisolona es la más utilizada pero también se han usado megadosis de dexametasona. La dosis recomendada es de 10-30mg/kg al día 500mg-1 gr al día por 3 días consecutivos.

El descenso posterior se inicia después de 4-6 semanas de tratamiento con prednisona 1mg/kg/día y se disminuye 5 mg cada semana hasta lograr una dosis de 0.25-0.50 mg/kg al día siempre y cuando no presente una reactividad de la enfermedad. Además en estos casos se debe realizar profilaxis con calcio, vitamina D y difosfonatos por riesgo osteoporosis(39).

Cabe mencionar que hay ciertas entidades que no responden al tratamiento con glucocorticoides a saber:

- Trombosis
- Nefropatía lúpica esclerosante o glomerulonefritis membranosa pura
- Psicosis por glucocorticoides
- Trombocitopenia o anemia hemolítica resistente

### *Antimaláricos*

Los antimaláricos (más utilizados son hidroxicloroquina y cloroquina) son medicamentos con acciones inmunomoduladoras, efectivos en el tratamiento de las manifestaciones leves a moderadas.

La excreción de ambos agentes ocurre en dos fases: una rápida con una vida media de tres días y una más lenta con una vida media de 40 días. Son medicamentos de acción retardada; la respuesta a la cloroquina se logra a las 4-16 semanas pero la hidroxocloroquina puede requerir entre 3-6 meses (40).

Los antimaláricos son útiles en el manejo de las siguientes manifestaciones del LES:

- Compromiso cutáneo.
- Manifestaciones articulares.
- Serositis leve a moderada
- Síntomas constitucionales
- Disfunción cognitiva
- Manifestaciones hematológicas

Otras indicaciones generales para el uso de antimaláricos son:

- Tratamiento del LES que no comprometa la vida del paciente.
- Prevención de la progresión de la enfermedad leve a un lupus grave con compromiso de un órgano blanco.
- Manejo de un síndrome de Sjögren
- Ahorrador de glucocorticoides
- Reducción de los riesgos de hiperlipidemia, hiperglicemia y trombosis por glucocorticoides
- Prevención de trombosis o embolia en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos
- Reducción de las exacerbaciones del LES.

Su efecto tóxico más importante es la retinopatía, por lesión irreparable de la mácula y la retina, que puede progresar tras la supresión del tratamiento. Este riesgo de retinopatía está en relación con la dosis diaria, siendo independiente de la dosis acumulada y la duración del tratamiento. Se realizan controles oftalmológicos antes de comenzar el tratamiento y después cada 6-12 meses.

### *Citotóxicos*

En presencia de manifestaciones graves o cuando no se logra el control adecuado de la enfermedad o si se presentan complicaciones graves con los glucocorticoides, se pueden recurrir a los inmunosupresores:

### ***Ciclofosfamida***

---

Agente alquilante que produce depleción de linfocitos B y T y disminuye la proliferación de linfocitos, disminuye la producción de anticuerpos y modula la actividad de las células T. Sus acciones inmunológicas ocurren en cualquier estadio del ciclo celular y sus efectos inmunomoduladores son responsables del inicio rápido de la acción (2-4 días). La administración IV produce disminución de linfocitos CD4, CD8 y también de los linfocitos B. Al suspender el tratamiento los linfocitos B retornan con rapidez a sus valores basales, pero las poblaciones de las células CD4 permanecen relativamente suprimidas (37).

La dosis se debe ajustar según la depuración de creatinina, disminuyendo el 25% con niveles de creatinina de 2-2.5mg/dl o depuración de creatinina de 25-50ml/min. En pacientes con un deterioro más importante de la función renal, la dosis se disminuye entre 30-50%.

## ***Azatioprina***

---

Análogo de purinas, que se metaboliza in vivo y pasa a 6-mercaptopurina, que es la droga activa; su mecanismo para inducir estado de supresión no es muy claro, pero se cree que se debe a la inhibición de síntesis de ADN, por metabolitos de 6-MP que inhibe la conversión de ácido iosínico a ácido xantílico y de ácido adenilsuccinato a ácido adenílico (9). La azatioprina a dosis de 1.5-2.5mg/kg se ha utilizado como agente ahorrador de glucocorticoide, y para inducir inmunosupresión y control de la enfermedad. Su utilización como parte de una terapia de manifestación a largo plazo puede evitar el desarrollo de manifestaciones graves de la enfermedad.

## ***Metotrexate***

---

Se puede utilizar en pacientes con enfermedad cutánea activa o artritis que no responden a dosis bajas de prednisona ni a los antimaláricos. No se debe emplear en presencia de enfermedad renal, pues su toxicidad aumenta cuando hay una baja tasa de filtración (9).

## ***Ciclosporina***

---

Es un polipéptido cíclico lipofílico de 11 aminoácidos que inhibe la calcineurina y como consecuencia de ello, inhibe la transcripción y la producción de IL-2, la proliferación y la maduración de linfocitos T, y además selectivamente la respuesta mediada por los linfocitos T. Este agente puede disminuir la actividad de la enfermedad, mejorar los parámetros inmunológicos y servir como ahorrador de glucocorticoides. Por ser un medicamento nefrotóxico, se debe tener un valor basal de creatinina previo al inicio del tratamiento y, luego cada 2 semanas los primeros 3 meses de tratamiento y si no hay alteraciones, mensualmente. Si la creatinina sérica se eleva en 30 % de la basal o más la dosis se debe disminuir, igualmente es importante controlar la función hepática (37).

## ***Micofenolato de mofetilo***

---

Inhibe la proliferación de linfocitos T y B, y como consecuencia la respuesta inmune celular y la formación de anticuerpos. Además es un inhibidor de la glicosilación y la expresión de las moléculas de adhesión y del reclutamiento de linfocitos y monocitos en los sitios de inflamación, también tiene efectos antiinflamatorios al inhibir la producción de óxido nítrico por la sintasa de óxido nítrico inducible (9).

Algunos autores utilizan bajas dosis de ciclofosfamida intravenosa (6 pulsos de 500mg) como terapia de inducción, seguidas por azatioprina o mofetil micofenolato como mantenimiento.

## **Gammaglobulina intravenosa**

Se considera una inmunoterapia no específica que se ha utilizado con resultados favorables. Los mecanismos de acción propuestos para la inmunoglobulina intravenosa son:

- Bloqueo del receptor Fc de las células fagocíticas.
- Inhibición de la producción de citocinas
- Inactivación de los autoanticuerpos patogénicos (anti-idiotipos).
- Inhibición de la producción de autoanticuerpos por las células B.
- Modulación de la función de linfocitos T y B.
- Disminución de la proliferación de células T.
- Inducción de la apoptosis en linfocitos y monocitos.
- Acciones de las citocinas solubles y receptores de citocinas.
- Inhibición del daño mediado por el complemento.

Se ha utilizado en la nefritis lúpica tipo IV, y aunque ha demostrado reducción en la proteinuria y en los niveles séricos de creatinina, también tiene el riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda, debido a una nefrosis osmótica atribuida a la gran cantidad de sucrosa utilizada como preservativo en algunos productos de gammaglobulina para reducir la agregación de las inmunoglobulinas. También ha demostrado ser útil en la pautopenia, la trombocitopenia, la anemia hemolítica autoinmune, la aplasia pura de células rojas, la pericarditis, la cerebritis y la psicosis (41).

### *Inmunoterapias*

En la última década se ha desarrollado una variedad de terapias novedosas dirigidas hacia los aspectos autoinmunes de esta enfermedad que se encuentran en diferentes fases de investigación.

### Terapias anti-célula B

La producción de autoanticuerpos y la formación de depósito subsecuente de inmunocomplejos tisulares resultando en una reacción inflamatoria es la función patogénica principal de los linfocitos B en el LES; adicionalmente los autoanticuerpos estimulan los TLR (Receptores Toll-Like) e influyen en la producción de citocinas como IL-1, IL-2, FNT e INF $\alpha$  a través de las células de inmunidad innata. Las funciones de células B independientes de anticuerpos incluye la activación de células T, la presentación de antígeno y efectos de células dendríticas.

## ***Inhibidores de factores de supervivencia de células B.***

---

### **BELIMUMAB.**

Anticuerpo IgG 1γ que se une a BLYS (B Lymphocyte Stimulator), también es conocido como BAFF B soluble (Cell Activating Factor) soluble, un factor de supervivencia clave para los linfocitos B. Fue aprobado por la FDA el 8 de marzo de 2011 para pacientes con LES activo y autoanticuerpos positivos que reciben terapia estándar (41).

### **ATACICEPT (TACI-Ig).**

La proteína APRIL (A Proliferating Inducing Ligand) se une a receptores TACI (Transmembrane Activator and Calcium-modulator and Cyclophilin Ligand Interactor) y BMCA (B Cell Maturation Antigen) en los linfocitos B e influye en los efectos de la proteína BLYS. Un estudio fase II en la nefritis lúpica fue interrumpido al observarse un incremento en las infecciones. Otro estudio Fase II/III en LES no renal, con el objetivo de reducir las exacerbaciones, está en desarrollo (42).

## ***Depleción de células B***

---

### **RITUXIMAB**

Anticuerpo monoclonal quimérico humano-murínico contra CD20 que se encuentra en la superficie de las células pre B y células B maduras, pero no en células plasmáticas, no siendo afectadas por el tratamiento. Tiene un efecto variable en la reducción de los niveles de autoanticuerpos. Al discontinuarse permite la repoblación de células B (generalmente dentro de 2-8 meses) debido a que el CD20 no se expresa en las células madre hematopoyéticas. El Rituximab induce lisis y depleción de células B por medio de complemento, células citotóxicas y la inducción de apoptosis. Fue aprobado en la FDA en 1997 para el tratamiento de Linfoma no Hodgkin, con su posterior introducción a las enfermedades autoinmunes.

Los efectos adversos más comunes observados en pacientes tratados con Rituximab fueron infecciones, reacciones de infusión, erupción cutánea y prurito, náusea y abdominal. Se describió una glomerulonefritis extracapilar en un paciente con anticuerpos anticardiolipina y también se ha reportado reactivación de hepatitis. EL desarrollo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva es conocido en paciente con Linfoma y también ha sido reportando en pacientes con LES (43).

### **ANTI CD 22 (EPRATUZUMAB)**

Anticuerpo monoclonal anti-CD22 humanizado recombinante que modifica las funciones de células B, pero no las depleta. Estudios mostraron que este anticuerpo reduce la activación y proliferación de células B lúpicas estimuladas (CD27), pero no tiene efecto sobre las Células B normales. Sin embargo hasta el momento hay información inadecuada para su uso (44).

## OCRELIZUMAB

Es un anticuerpo anti CD20 monoclonal recombinante humanizado, que ha sido estudiado en Fase III en LES extrarrenal. El tratamiento se interrumpió tras obtener resultados negativos en un diseño de estudio similar con Rituximab, debido a un aumento de infecciones serias y resultados negativos en la nefritis Lúpica (41).

### ***Tolerización de Células B***

---

## ABETIMUS

Consiste en 4 epítomos de Ds DNA en una plataforma de polietilenglicol. Forma enlaces cruzados con los receptores de superficie de inmunoglobulina anti-ds DNA en las células B llegando a la anergia o apoptosis. También induce los títulos de anticuerpos anti-dsDNA. Una desventaja es su frecuencia en su administración, una infusión semanal por 4 meses. Los ensayos iniciales sugirieron una reducción en las exacerbaciones renales en pacientes con anticuerpos anti-dsDNA de alta afinidad. En este medicamento es una consideración importante dada la administración semanal por meses, no obstante su perfil de seguridad es una desventaja comparado con otros tratamientos para nefritis lúpica y tiene un posible rol en combinación con otras terapias (42).

### ***Terapia anti-células T y modulación de moléculas coestimuladoras.***

---

## ABATACEPT

Además del reconocimiento específico del antígeno, la activación de linfocitos requiere señales coestimuladoras provistas por pares de receptores y ligandos en Células B y T. CD28 y CTLA4 son moléculas expresadas en la superficie de las células T, la primera expresión en reposo y la segunda después de su activación inicial. La interacción coestimuladora CD28:27 se produce entre CD28 expresada en las células T y los ligandos B7-1 y B7-2 (CD80 y CD86), que se encuentran en las células presentadoras de antígenos (CPAs); esta es señal independiente de antígenos más importante en la activación de las células T. El CTLA-4 interactúa con CD80 y CD86, evitando su unión al ligando CD28 e inhibiendo la activación de Células T.

El Abatacept es una proteína de fusión entre CTLA-4 y una inmunoglobulina (CTLA4-Ig); fue aprobado por la FDA para el tratamiento de AR, en pacientes con LES, ha sido o está siendo estudiado en los ensayos Fase I a III (41).

## *ANTICUERPOS ANTI-CD40L*

Otro par coestimulador importante que induce la proliferación de Células B y la producción de anticuerpos dependientes de Células T es el CD40-CD40L. El CD40 se expresa en CPAs y se une a CD40L en las células Th CD4+. El CD40L está sobre-expresado en las Células Th de pacientes con LES y el CD40L soluble está elevado en el suero de los pacientes. Dicho anticuerpo fue evaluado en su eficacia sólo en 18 pacientes por que la recurrencia de eventos tromboembólicos obligó a la interrupción del estudio, sin embargo se observó una reducción significativa de proteinuria en dos pacientes (42).

### ***Inhibidores de la calcineurina***

---

Los inhibidores de la calcineurina alteran la activación de células T al reducir la producción de IL-2. Los efectos adversos y la falta de control de la actividad serológica pueden ser las razones por las que actualmente Ciclosporina A no se estudia en ensayos Fase III en la nefritis lúpica proliferativa; más su uso parece razonable en pacientes con nefropatía membranosa lúpica ya que hasta 75% de los pacientes muestran una respuesta (41).

### ***Terapias anticitocina***

---

## *ANTICUERPOS ANTI IL-10*

La producción incrementada de IL-10 por monocitos y Células B se ha demostrado, en LES, la IL-10 está involucrada en la proliferación de células B. Se ha conducido un único ensayo abierto pequeño evaluándose un anticuerpo monoclonal murino anti-IL10 en 6 pacientes con LES activo, el SLEDAI disminuyó significativamente en el día 21 y se mantuvo durante el seguimiento; los síntomas articulares y cutáneos mejoraron en todos los pacientes y la dosis de prednisolona se redujo significativamente (42).

### ***Inhibidores de factor de necrosis tumoral- $\alpha$***

---

Se sabe que en pacientes con LES activo los niveles de TNF $\alpha$  pueden estar elevados en LES y puede depositarse en los riñones en la nefritis lúpica. Pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$  disminuyeron la proteinuria significativamente. Por tanto es posible utilizar a los anti-TNF $\alpha$  como terapia de tercera línea en pacientes con nefritis lúpica refractaria, pero se debe tener cautela en estos pacientes que ya tienen un riesgo aumentado de infección debido a la propia enfermedad y a la inmunosupresión de base (42).

## *TOCILIZUMAB*

La IL-6 es una citocina proinflamatoria importante que induce la diferenciación de Células B y T y se expresa intensamente en la nefritis lúpica. El Tocilizumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado dirigido contra el receptor IL-6, el cual puede causar neutropenia a dosis máximas y puede limitar su uso (41).

## *ANTICUERPOS ANTI INTERFERON $\alpha$*

Aparentemente el INF- $\alpha$  juega un rol significativo en LES. Los niveles se encuentran elevados en los pacientes y se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Datos recientes de un ensayo Fase I en desarrollo sugieren que un anticuerpo monoclonal neutralizante anti-INF $\alpha$  puede mejorar la actividad de la enfermedad (41).

### ***Terapia complemento***

---

#### *ECULIZUMAB (anti-C5b)*

El C5b es un factor quimiotáctico de neutrófilos y monocitos generados por la división del C5. En pacientes con LES, el depósito de inmunocomplejos produce la activación del sistema del complemento, amplificando la respuesta inflamatoria. La activación del complejo terminal del complemento se asocia con la reactivación de la enfermedad.

El eculizumab un anticuerpo monoclonal que bloquea la división de la proteína C5 del complemento, ha mostrado seguridad y eficacia en un ensayo Fase I de dosis única en humanos.

Para considerar la indicación de una terapia biológica en pacientes con LES es necesario, en primer lugar, haber agotado la posibilidad del tratamiento inmunodepresor convencional. En caso de ser refractario al mismo, presentar intolerancia, efectos adversos graves o estar frente a una situación crítica con riesgo vital inminente, será necesario valorar de forma individual cada situación así como la relación riesgo-beneficio antes de optar por su utilización. Queda por resolver el interrogante de si la combinación de diferentes terapias biológicas potenciaría sus beneficios sin olvidar que sus efectos secundarios y toxicidad a largo plazo aún deben ser evaluados (41).

### ***Trasplante autólogo de célula madre hematopoyética e inmunoblación.***

---

Esta modalidad terapéutica se ha utilizado en pacientes antes de administrar una dosis de ciclofosfamida inductora de aplasia. Luego se procede con el trasplante autólogo de células madre. Este tipo de trasplante tiene un menor índice de mortalidad que el alogénico, por la ausencia de enfermedad injerto contra huésped. El potencial del trasplante autólogo de células madre se basa en la capacidad de revertir la progresión de una enfermedad grave a una de curso más benigno y más sensible a la inmunoterapia convencional (54).

## 4. ASOCIACION DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y OBESIDAD.

En las últimas décadas la supervivencia en los pacientes afectados con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) ha mejorado mucho a corto y mediano plazo, esto es debido a que actualmente se sabe que la principal causa de muerte en los primeros 5 años de la enfermedad es de etiología infecciosa o por la misma actividad de la enfermedad, actualmente esto ha disminuido gracias a los nuevos tratamientos con la finalidad de controlar la actividad de la enfermedad y al gran número de antibióticos nuevos; sin embargo una vez que estos pacientes han logrado sobrevivir estos primeros años se enfrentan a nuevas enfermedades. El pronóstico a largo plazo aún es deficiente, debido a las complicaciones de la enfermedad y/o a su tratamiento. Doria C (46) menciona que para evitar complicaciones a largo plazo debemos tratar de controlar la actividad de la enfermedad y su severidad con las dosis más efectivas y bajas de los fármacos.

Nikpour y cols.(47) mencionan que en la población general la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-us), un marcador de inflamación, es relativamente estable en el tiempo y es un predictor independiente de eventos cardiovasculares; además refieren que el LES, es una enfermedad inflamatoria crónica que está fuertemente asociada con la enfermedad arterial coronaria (EAC); por lo que determino la variabilidad y correlaciones de PRC-us en pacientes con LES concluyendo que la variabilidad de PCR-us el LES es independiente de la duración de la enfermedad, por lo que pone en duda su utilidad como predictor independiente de EAC en esta enfermedad al observar que la misma aumenta con la edad, estado posmenopausico, tabaquismo y la presencia de infección y disminuyó con el uso de inmunosupresores.

Al estudiar la epidemiología de la aterosclerosis en el LES Nikpour y cols(48) mencionan que el LES tiene un riesgo significativamente mayor de eventos coronarios ateroscleróticos. Los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión, la hipercolesterolemia, sólo explican en parte el aumento del riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con LES. Otros factores de riesgo importantes son la enfermedad y los factores relacionados con el tratamiento. Y aunque el tratamiento agresivo de los factores de riesgo reversible como los lípidos y la presión arterial es defendida por muchos, no hay investigaciones publicadas que hayan demostrado una clara reducción en el riesgo de eventos coronarios.

Ibañez y cols.(49) Realizaron un estudio para determinar la frecuencia de visitas óptimas al año para el cálculo de la actividad de la enfermedad, concluyendo que las visitas trimestrales proporcionan una buena estimación de la actividad de la enfermedad durante un período de un año y son preferibles a las visitas semestrales y anuales.

Goldgberg y cols. (50) al estudiar de forma comparativa 241 pacientes con LES y 237 pacientes sin LES, con un seguimiento promedio de 7.2 años concluyo que los pacientes con LES desarrollaron significativamente más eventos de enfermedad arterial coronaria que los controles, además de mencionar que el LES es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad coronaria.

Jallouli y Cols (51) al realizar un estudio retrospectivo y examinar los registros de 146 pacientes con LES al sur de Tunez, observo que hay una mejoría en los últimos años de las tasas de supervivencia entre los pacientes con LES. Además concluyo que las infecciones y la actividad de la enfermedad siguen siendo las causas más comunes de muerte. También menciona que el síndrome nefrótico es un factor de riesgo independiente de mortalidad en estos pacientes.

Dentro de los factores de mal pronóstico que observo Sushchuk y cols. (52) fueron la edad de comienzo del LES tarde, la ausencia de una respuesta rápida al tratamiento y una lesión inicial grave. Feng y Cols (53) al analizar los factores asociados a la mortalidad determina que el retraso en el tratamiento y la enfermedad resistente al mismo se asocia con un peor pronóstico. Además observó que la infección, la insuficiencia renal y el lupus neuropsiquiátrico fueron las principales causas de muerte en su estudio. Dentro de los factores independientes de mortalidad encontró a la manifestación neuropsiquiátrica, anemia, puntuación de SLEDAI mayor de 8, aumento de la creatinina sérica, albumina sérica baja y manifestaciones cardiopulmonares.

Rabbani MA y cols. (54) en su cohorte de 198 pacientes y revisión retrospectiva de los mismos publica que al momento del diagnóstico la artritis el eritema malar, las úlceras orales y la alopecia son las manifestaciones más comunes; y durante el seguimiento la prevalencia de nefritis, artritis, enfermedades neurológicas y hematológicas aumento significativamente. La afección renal y las infecciones fueron factores independientes de riesgo de mortalidad. La infección sigue siendo la causa más frecuente de muerte.

La enfermedad cardiovascular se ha convertido en la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico. La creciente evidencia sugiere que la inflamación juega un papel en la patogénesis de la disfunción endotelial previa a la ruptura de placas de ateroma. El aumento de la frecuencia de la aterosclerosis en el LES es probablemente debido a una compleja interacción entre los factores de riesgo tradicionales, y los relacionados con los factores de la enfermedad tales como los medicamentos, la actividad de la enfermedad y factores inflamatorios e inmunológicos. Por tanto la identificación de nuevos factores de riesgo conducirá a una mejor comprensión de la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares y nuevas estrategias de tratamiento. Agarwal y cols. (55)

Vadacca y Cols. (56) estudiaron las concentraciones de adipocinas en pacientes con LES y la relación entre las adipocinas y el síndrome metabólico, y la enfermedad cardiovascular en 50 pacientes con LES y 26 controles; determinando que la prevalencia del síndrome metabólico aumenta en los pacientes con LES y que la leptina es mayor en estos mismos pacientes y por tanto podría desempeñar un papel en el LES relacionado con las enfermedades cardiovasculares.

El lupus eritematoso sistémico se asocia con una mayor riesgo de enfermedad coronaria, esta no está completamente explicada por factores de riesgo clásico. Parker y cols (57) al estudiar 200 mujeres con LES y 100 controles observaron que el síndrome metabólico es más frecuente en el LES, pero no se asocia con la presencia de placa carotídea ya sea en los pacientes con LES o en los controles.

Telles y Cols. (58) realizaron un estudio con la finalidad de determinar la frecuencia del síndrome metabólico (SM) en pacientes con LES y analizar la asociación del síndrome metabólico con factores de riesgo tradicionales para las características de la enfermedad coronaria y el lupus. Observaron que el SM se presentó en 32.1% de su población de 62 pacientes, donde la obesidad abdominal y la hipertensión fueron los dos componentes más comunes del síndrome (86.5%). Además el SM se asoció con la edad avanzada, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, la obesidad, el estado posmenopáusicos. Dentro de las características asociadas entre LES y SM se observó el antecedente de proteinuria y rango nefrótico, mayor puntuación del SLEDAI 2K, mayor puntuación del SLICC/ACR y edad avanzada al diagnóstico de LES. Con lo anterior se llegó a la conclusión de que el diagnóstico de SM en los pacientes con LES es frecuente; el síndrome no solo se asocia con factores de riesgo tradicionales de enfermedad coronaria, sino también como una característica de lupus.

Hahn y cols. (59) realizó un estudio en ratones propensos al lupus en base a una dieta alta en grasa y leptina, esto en base a que la aterosclerosis está acelerada en las personas con lupus eritematoso sistémico, y la presencia de lipoproteínas proinflamatorias de alta densidad son marcadores de un mayor riesgo. Observando que la dieta alta en grasas aumentó el colesterol sérico total, y en la cepa de ratones propensos a lupus, la adición de leptina aumentó las lipoproteínas inflamatorias de alta densidad dando como resultado aterosclerosis acelerada y proteinuria; estos datos sugieren que los factores ambientales asociados con la obesidad y el síndrome metabólico pueden acelerar la aterosclerosis y la enfermedad en un fondo propenso al lupus.

Maynard JW (60) concuerda en que la aceleración de la aterosclerosis es la causa principal de muerte en el LES; en su estudio él determina que los bajos ingresos, el bajo nivel de educación, están asociados con factores de riesgo cardiovascular.

Sidiropoulos PI (61) menciona que los sujetos con síndrome metabólico, una constelación de factores de riesgo cardiovascular de los cuales la obesidad central y la resistencia a la insulina son los más característicos, se encuentran en mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares. En estos temas, el tejido adiposo abdominal es una fuente de citocinas inflamatorias tales como factor de necrosis tumoral alfa, conocido para promover la resistencia a la insulina. La presencia de citocinas inflamatorias, junto con el riesgo bien documentado provoca un aumento de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, ha impulsado estudios para examinar la prevalencia del síndrome metabólico en un esfuerzo para identificar los sujetos en riesgo. Estos estudios han documentado una alta prevalencia de síndrome metabólico que se correlaciona con la actividad de la enfermedad y los marcadores de aterosclerosis. La correlación de la actividad de la enfermedad inflamatoria con el síndrome metabólico proporciona evidencia adicional de un vínculo entre la inflamación y las alteraciones metabólicas.

En cuanto a la edad al diagnóstico de LES Arnaud L (62) menciona que la aparición de LES más allá de la edad de 50 años se presenta en un 3-18% de los pacientes. Esta edad inicial para el diagnóstico tiene un fuerte efecto modificador sobre la presentación clínica; curso de la

enfermedad, respuesta al tratamiento, y el pronóstico del LES. En comparación con los pacientes más jóvenes, los pacientes con LES de inicio tardío a menudo tiene un retraso en el diagnóstico y la aparición menos frecuente de manifestaciones severas. Además los pacientes mayores tienen una mayor frecuencia de factor reumatoide y de la positividad de anticuerpos antinucleares, y una menor frecuencia de anticuerpos anti-ribonucleoproteína (anti-RNP) y anti Sm positivos. Finalmente es importante destacar que la causa de muerte en pacientes con LES de inicio tardío por lo general no es por LES sino más bien por infecciones, trastornos cardiovasculares, tumores malignos o complicaciones inducidas por las drogas.

La obesidad se caracteriza por una inflamación crónica de bajo grado de inflamación originado por el aumento del tejido adiposo. Van Asseldonk (63) demostró que la IL-1F6 está presente en el tejido adiposo y que la IL-1F6 y IL-1F8 están involucrados en la regulación de la expresión génica del tejido adiposo al inducir la expresión de genes inflamatorios en los adipocitos maduros.

Rizk A. (64) realizó un estudio para estudiar el efecto de la obesidad sobre la calidad de vida, la capacidad funcional y el riesgo de formación de placa aterosclerótica en la carótida en pacientes con lupus eritematoso sistémico, y correlacionar los resultados con los parámetros de la enfermedad, la actividad y el daño. Obtuvo resultados donde observó una asociación significativa del aumento del IMC con nefritis lúpica e hipertensión; en los pacientes con LES y obesidad se observó una disminución significativa de la calidad de vida, capacidad funcional y dislipidemia. Concluyó que en los pacientes con LES hay una asociación del IMC con la dislipidemia y disminución de la calidad de vida, pero su papel en la actividad de la enfermedad no está clara. En tanto la obesidad se asoció con una acumulación de daños en el LES, especialmente la nefritis por lupus.

En cuanto al impacto de la obesidad en el funcionamiento entre las mujeres con lupus eritematoso sistémico Katz y Cols. (65) proponen que la obesidad se asocia con altas tasas de discapacidad en la población general, ahora bien en estudios recientes se ha reportado que las personas con lupus experimentan una discapacidad funcional, y la mitad de ellos son obesos. Estudiaron 716 mujeres con lupus de los cuales 568 fueron seguidos por cuatro años. Durante este tiempo se evaluaron tres medidas de funcionamiento incluyendo 1 sobre la situación laboral, y 2 de calidad de vida. Durante el seguimiento se reveló que las mujeres lúpicas con obesidad tienen niveles significativamente más altos de síntomas depresivos y un mayor número de comorbilidades. A los 4 años de seguimiento las mujeres obesas aún tenían dificultades significativas en el funcionamiento. Además observaron que las alteraciones comienzan incluso con IMC de sobrepeso por tanto un IMC de 26.8 o más puede ser útil en la identificación de mujeres con lupus que corren el riesgo para la salud, como la discapacidad; y además identificar estos factores de riesgo prevenibles, tienen el potencial de disminuir los efectos negativos e la obesidad.

En su estudio Lozovoy y cols (66) tuvieron como objetivo reportar la frecuencia del síndrome metabólico en el lupus eritematoso sistémico y verificar las diferencias en los marcadores inflamatorios y de estrés oxidativos en pacientes con LES con o sin síndrome metabólico. En su población de 58 pacientes con LES y 100 controles el SM se observó en 41.4% de la población con LES, y 10.5% en los controles. Además observaron que la puntuación del índice de actividad SLEDAI se correlaciona positivamente con el IMC y la circunferencia de la

cintura. En conclusión los pacientes con LES tienen una alta prevalencia de síndrome metabólico, el cual contribuye directamente al estado inflamatorio y estrés oxidativo.

Oeser y Cols (67) también estudiaron el impacto de la obesidad en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas como el LES; al saber que en la población general es una causa importante de morbilidad. Estudiaron a 100 pacientes determinando la relación entre el IMC, capacidad funcional, fatiga, calidad de vida, PCR, VSG, IL-6. En dicha población observaron 39% de obesidad observando que tenían una peor capacidad funcional, más fatiga y mayores concentraciones de los marcadores de inflamación. Con dicho estudio se concluyó que la obesidad se asocia de forma independiente con la capacidad funcional y marcadores de inflamación en pacientes con lupus. Por tanto, la pérdida de peso puede mejorar la capacidad funcional y disminuir los factores de riesgo cardiovascular.

Katz y Cols (68) realizó un estudio para evaluar si la obesidad y la inactividad están relacionadas con el deterioro cognitivo en las mujeres con LES. Determinaron que de 138 pacientes con LES el 28% eran físicamente inactivos y un 50% de ellas eran obesas; 20 % tuvo impedimento cognitivo. Por tanto observo que las mujeres que eran obesas eran más propensas a mostrar deterioro cognitivo global; y el deterioro cognitivo era más común en mujeres inactivas. Con lo cual se llega a la conclusión de que tanto la obesidad y la inactividad fueron significativamente e independientemente asociados con el deterioro en la función cognitiva. Por tanto hace hincapié que si la obesidad y la inactividad física son los precursores de deterioro cognitivo, estos pueden convertirse en objetivos importantes para la intervención terapéutica en la evolución de la enfermedad.

Magadmi y cols (69) examinaron la prevalencia del SM y evaluaron la relación entre el SM y las características de la enfermedad y los eventos cardiovasculares en mujeres con LES. Se encontró una alta prevalencia de SM (16.3% de 148 mujeres con LES), los factores de riesgo para SM en pacientes con LES fue el uso previo de metilprednisolona IV, insuficiencia renal, edad avanzada, VSG alta, y niveles de C3 alta.

Katz y cols (70) realizaron un estudio para estimar la prevalencia e incidencia de la discapacidad en personas con LES; encontrando que un mayor IMC se asoció con una mayor discapacidad.

Khaodhiar y cols (71) estudiaron los niveles de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT), receptor soluble del factor de necrosis tumoral II (sFNT-RII), interleucina 6 (IL-6) proteína C reactiva (PCR) que se encuentran característicamente en los obesos; buscando una correlación de estos marcadores con el IMC. Encontrando que los pacientes obesos tienen niveles significativamente superiores de estos marcadores inflamatorios. Además evidenciaron que la obesidad representa un estado inflamatorio. En la obesidad mórbida la correlación de la IL-6 y la PCR con el IMC especialmente en varones, sugiere que la IL-6 puede ser secretada en una forma endocrina en proporción del tejido graso particularmente en la región abdominal.

Katalin Eder y cols (72) reportan al tejido adiposo como una de las principales fuentes de mediadores inflamatorios entre ellos a la interleucina 6 (IL-6), hoy en día es una tesis ampliamente difundida de que en el fondo de la obesidad se puede encontrar un bajo nivel de

la inflamación crónica y esta interleucina es uno de los muchos mediadores propuestos, ellos encontraron niveles elevados de IL-6 en pacientes obesos y describen el papel de los adipocitos y los macrófagos del tejido adiposo en la producción de la misma, su secreción está regulada por varios factores fisiológicos y patológicos, las hormonas, citocinas, actividad física, estrés, hipoxia entre otros. La IL-6 derivada de tejido adiposo puede tener un efecto sobre el metabolismo incluyendo la expresión génica del tejido adiposo específico, la liberación de triglicéridos, regulación a la baja de la lipoproteína lipasa, y sensibilidad a la insulina.

Strackowski y cols (73) estudiaron a la IL-8 como una citocina proinflamatoria que podría tener propiedades aterogénicas; en estudios *in vitro* se reveló que la IL-8 es producida y secretada por los adipocitos humanos. Ellos demostraron un aumento significativo de IL-8 en el plasma de pacientes con obesidad y una relación con el IMC, % de grasa corporal, por tanto podría ser uno de los factores que vinculan la obesidad con un mayor riesgo cardiovascular.

La obesidad representa un aumento del tejido adiposo, que es una fuente importante y contribuye a un entorno proinflamatorio. El tejido adiposo parece tener una función comparable con un órgano endocrino dinámico, producir y secretar adipocinas tales como la leptina y la adiponectina y citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, IL-6, los cuales juegan un papel importante en la aparición de la enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y resistencia a la insulina. Además las citocinas proinflamatorias se han reportado para inducir la producción y liberación de IL-8, por diferentes tipos de células incluyendo los adipocitos humanos, también se ha implicado en la patogénesis de la aterosclerosis (74).

Chung CP y cols (75), en su estudio de 102 pacientes con LES y 101 controles observó que el síndrome metabólico definida por la OMS estuvo presente en el 32.4% de los pacientes con LES y solo en el 10.9% de los pacientes controles ( $p < 0.001$ ), además los pacientes con LES se asociaron con concentraciones mayores de proteína C reactiva ( $p < 0.001$ ). En los pacientes con LES no se asoció el síndrome metabólico con la actividad de la enfermedad ni puntuaciones con daño orgánico.

Bellomio y cols (76), incluyó 147 pacientes con LES y 119 pacientes controles, determinó la presencia de Síndrome Metabólico en 41 pacientes con LES, los 106 pacientes con LES restantes no la presentaban, en dicho estudio no observó diferencias significativas respecto a la duración de la enfermedad, SLEDAI o dosis de prednisona acumulada, pero en los pacientes con LES sí observó mayor aparición de hipertensión arterial sistémica.

Negra AM y cols (77) estudiaron los factores asociados con el síndrome metabólico en los pacientes con lupus eritematoso sistémico encontrando a la edad, nivel socioeconómico bajo, la falta de ejercicio, trombocitopenia, aumento de la VSG, el aumento de la actividad de la enfermedad y prednisona a dosis mayores de 10 mg/día, se asociaron de forma independiente con el síndrome metabólico.

Pereira RM y cols (78) determinaron que la prevalencia del síndrome metabólico en las enfermedades reumatológicas varía del 14% al 62.8%; lo que sugiere que la presencia o el tratamiento de estas enfermedades parece influir en el riesgo de desarrollar síndrome

La enfermedad cardiovascular se encuentra entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias. Se ha propuesto que, además de los tradicionales factores de riesgo cardiovascular, la inflamación es un factor importante en la aterogénesis. Los biomarcadores inflamatorios suelen estar elevados en personas con síndrome metabólico, por el contrario, la prevalencia de síndrome metabólico es mayor en pacientes con enfermedades crónicas reumáticas inflamatorias, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. El tejido adiposo ha surgido recientemente como un órgano activo que produce y secreta numerosos mediadores - adipocinas - particularmente relevante en la homeostasis de la energía, la inflamación, la regulación inmune y la angiogénesis. Estos mediadores surgen como un posible vínculo entre síndrome metabólico, la regulación inmune y la aterogénesis (79)

Diaz Rizo y cols (80), mencionan que en las enfermedades reumáticas, las enfermedades cardiovasculares incrementan el riesgo de morbimortalidad; en su estudio al analizar 68 pacientes con LES, 57 con AR y 136 como grupo control; observaron que la frecuencia de los componentes del síndrome metabólico es elevada en pacientes con LES y AR; por lo que el reumatólogo debe estar atento al manejo de esta comorbilidad y así reducir la frecuencia de complicaciones de este síndrome a largo plazo.

Scofield y cols (81), llevan a cabo una búsqueda bibliográfica en Medline de artículos sobre empleo o discapacidad los problemas laborales laboral en LES, localizan 12 publicaciones; en estos estudios la prevalencia de desempleo fue de 15-51% a los 3-15 años del diagnóstico, los factores predictores de discapacidad laboral fueron: un bajo nivel educativo, mayor actividad de la enfermedad, mayor índice de lesión crónica, edad avanzada y necesidad de mayor esfuerzo físico en el trabajo. Además los síntomas de la enfermedad contribuyen a la discapacidad laboral (astenia, dolor, disfunción cognitiva), pero pueden ser difíciles de valorar; por lo que concluyen que el curso clínico del LES no es solo un proceso agudo cuyos resultados pueden valorarse mediante índices de actividad, sino que se trata de una enfermedad crónica que produce déficit funcional definitivo a diferentes niveles. La discapacidad que se deriva de la enfermedad tiene diferentes consecuencias entre las cuales, las dificultades para desarrollar las actividades diarias de la vida diaria, los problemas laborales y los costos ocasionados indirectamente son importantes.

Oeser y cols (82), mencionan que la obesidad induce un estado proinflamatorio y es una causa importante de morbilidad en la población general. Observo altas concentraciones de marcadores inflamatorios en pacientes con una media de IMC más alto, lo que sugiere una mayor actividad inflamatoria en pacientes con acumulación de tejido adiposo. Sin embargo poco se sabe acerca de los efectos de la obesidad en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas tales como lupus eritematoso sistémico. Un mayor IMC se asocia con mayor riesgo de estar en el grupo con peor capacidad funcional y calidad de vida, el aumento de los niveles de las concentraciones de PCR e IL-6, mayor dolor, fatiga e impotencia, lo que sugiere una mayor actividad inflamatoria en pacientes con acumulación de tejido adiposo.

Debido a que estos pacientes tienen una mayor actividad inflamatoria, pueden tener un mayor potencial para el desarrollo de daño de órgano.

Sabemos que existe una relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la tasa de mortalidad, y que esta es siempre menor en la mujer que en el varón para un mismo IMC, Farriol M y cols (83).

En la actualidad se sabe que el tejido adiposo, además de su función de almacenamiento de reservas energéticas en forma de triglicéridos, tienen importantes funciones como órgano endocrino, productor de diversas hormonas y otras moléculas de señalización, Ahima RS y cols (84). La leptina junto con otras citocinas como IL-6 o FNT  $\alpha$ , podrían acelerar el desarrollo de aterosclerosis, diabetes mellitus tipo 2, Síndrome X, todas ellas enfermedades inflamatorias o inmunológicas. Los pacientes con LES tienen múltiples factores que aumentan el riesgo de obesidad, sin embargo; el impacto, la gravedad y la frecuencia de la obesidad en el LES está en gran parte sin estudiar.

La identificación de la obesidad como una causa de deterioro de la calidad de vida y un contribuyente a la inflamación en el LES es importante, ya que la obesidad es un factor de riesgo que puede ser modificada, y dicha modificación alterara el riesgo. En la población general, la reducción de la obesidad ha mejorado la función, la disminución de dolor y las concentraciones de los marcadores de inflamación vascular. El ejercicio, modificación de la dieta, el peso mejoró la salud relacionados con la calidad de vida y los cambios de estilo de vida diseñado para reducir el peso corporal en mujeres obesas disminución de las concentraciones de IL-6 y PCR.

Se ha observado una relación directa entre el índice de masa corporal y los niveles de proteína C reactiva, IL-6, inhibidor de plasminógeno tisular (PAI-1), P –selectina o VCAM -1. Este incremento no sólo se ve en niños obesos, que presentan niveles de proteína C reactiva más elevado que en niños con peso normal. Ahora bien factores proinflamatorios como la IL-6 pueden estimular la síntesis y secreción de leptina que participa en el control del peso corporal a través de sus efectos sobre la ingesta de alimentos y el gasto energético; la leptina puede actuar además, en la pared vascular donde puede inducir daño, pues las células endoteliales expresan el receptor de leptina (85).

La obesidad entre otros problemas médicos, está estrechamente asociada con un mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. Los mecanismos que subyacen a este proceso no están bien establecidos, aunque se ha observado que la obesidad está asociada a otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia. Todas estas alteraciones en conjunto generan una situación de daño vascular constante y progresivo que se manifiesta por un proceso inflamatorio de bajo grado y disfunción endotelial, que favorece el desarrollo aterosclerótico (85).

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que la obesidad se asocia a un proceso inflamatorio crónico de bajo nivel, ya que existe un aumento de los niveles circulantes no solo de citoquinas proinflamatorias como la IL6 y el FNT  $\alpha$ , sino también de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva y la haptoglobina en sujetos obesos sanos. De hecho, se

ha observado una relación directa entre el índice de masa corporal y los niveles de proteína C reactiva, IL-6, inhibidor de plasminógeno tisular ( PAI-1), P- selectina o VCAM-1 (85).

Esta asociación entre obesidad e inflamación se confirma con el hecho de que la pérdida de peso mediante dieta va asociada a una reducción de los niveles circulantes de IL-6, proteína C reactiva, PAI-1, FTN $\alpha$  y selectina P, independientemente del sexo y el índice de masa corporal (85).

En el tejido adiposo, no sólo los macrófagos que lo forman, sino los propios adipocitos, tienen capacidad de producir factores proinflamatorios. Los adipocitos, al igual que los macrófagos, a través de la estimulación de receptores sensibles a agentes patógenos, o de mediadores de inflamación, estimulan múltiples cascadas de señalización que llevan, finalmente, a la secreción de citocinas como de reactantes de fase aguda. Uno de los mediadores de esta cascada de eventos es el factor de transcripción FN $\kappa$ B (86).

Aunque está bien establecida la asociación entre inflamación y obesidad, no se conoce bien cuál es la causa que determina que el tejido adiposo produzca citocinas inflamatorias y proteínas de fase aguda. Una posible explicación es que el origen de este proceso sea intrínseco al propio tejido adiposo, siendo la hipoxia el factor desencadenante (86).

La hipoxia se produciría con el crecimiento excesivo del tejido durante el desarrollo de la obesidad. En estas condiciones se produce un proceso inflamatorio inducido por agrupaciones de adipocitos hipóxicos, que permitiría aumentar el flujo sanguíneo y estimular la angiogénesis. Esta sugerencia se basa en estudio en los que se ha observado que el tejido adiposo es capaz de producir factores estimuladores de la angiogénesis como el factor de crecimiento derivado del endotelio (VEGF), el PAI-1 y la leptina (85).

El tejido adiposo ejerce otras funciones, entre las que podemos incluir acciones sobre el proceso inflamatorio, ya que ejerce una gran cantidad de mediadores proinflamatorios: FNT $\alpha$ , IL-6, leptina, inhibidor de plasminogeno tisular 1, angiotensinógeno, resistina y proteína C reactiva. Esto puede contribuir a la resistencia a la insulina, así como al daño vascular y al desarrollo aterosclerótico asociado al síndrome metabólico.

Factores proinflamatorios como la IL-6 pueden estimular su síntesis, así como su secreción en el tejido adiposo, donde pueden actuar de manera paracrina. La leptina puede actuar, además en la pared vascular donde puede inducir daño, ya que estimula la producción de ET-1 y de especies reactivas de oxígeno, así como de moléculas de adhesión. Además de favorecer el estrés oxidativo y la inflamación vascular, la leptina estimula la proliferación y migración de células endoteliales y células de músculo liso, por lo que favorece el desarrollo aterosclerótico (85).

La resistina se produce tanto en los macrófagos como en los adipocitos, aunque los niveles circulantes sólo tienen su origen en el tejido adiposo (87). Esta favorece la resistencia a la insulina, y puede ejercer efectos sobre la pared vascular y participar en el desarrollo aterosclerótico al estimula la producción de ET-1, así como la expresión de moléculas de adhesión como CAM-1 y MCP-1 (85).

En el tejido adiposo, la IL-6 es producida tanto por los macrófagos como por los adipocitos. Se ha sugerido que la IL-6 puede participar en el desarrollo aterosclerótico, puesto que tanto las células espumosas como las células musculares de las lesiones ateromatosas expresan IL-6 (87). Además pueden favorecer el daño vascular indirectamente al estimular la producción de proteína C reactiva en el hígado.

El PAI-1 es un importante factor regulador de la cascada de coagulación que inhibe la degradación de fibrina al inhibir el activador del plasminógeno tisular (88). Sus niveles se encuentran elevados en sujetos obesos y ante una disminución de la fibrinólisis, consecuencia de un aumento de los niveles de PAI-1, induce un estado de hipercoagulabilidad que favorece las complicaciones de la aterosclerosis. El PAI, además de su papel en la hemostasia, es una proteína de fase aguda que aumenta en respuesta de los procesos inflamatorios (89).

El FNT $\alpha$  también puede ejercer efectos deletéreos sobre la función vascular a través de diversos mecanismos. En las células endoteliales, así como en las del músculo liso, el FNT $\alpha$  induce activación del factor NF $\kappa$ B que estimula la formación de moléculas de adhesión y, en consecuencia favorece el desarrollo de un proceso inflamatorio local (90). Este factor también es capaz de reducir la disponibilidad de óxido nítrico, y por tanto, de participar en las alteraciones de la función endotelial (91). Además el FNT $\alpha$  estimula la producción de proteína C reactiva, por lo que contribuye a un proceso inflamatorio sistémico que puede dañar la pared vascular, favoreciendo, en consecuencia, el desarrollo aterosclerótico (92).

Se ha observado que la proteína C reactiva induce la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en el endotelio arterial, así como la expresión de proteína 1 quimioatrayente de los monocitos (MPC-1) que facilita el reclutamiento de los monocitos. Además, la proteína C reactiva favorece la formación de un medio proinflamatorio en la subíntima, ya que estimula la liberación de diversas citocinas, incluidas la IL-6, IL1 $\beta$  y FNT $\alpha$  por los macrófagos y células espumosas. También puede modular la función endotelial a través de la regulación de los valores de óxido nítrico a distintos niveles (85).

Asimismo, la proteína C reactiva favorece una menor actividad del óxido nítrico al aumentar la producción de factores que antagonizan las funciones de éste, como la endotelina la angiotensina II; en consecuencia reduce todas las acciones beneficiosas que ejerce el óxido nítrico sobre la función vascular (93). Finalmente la proteína C reactiva también favorece un estado de hipercoagulabilidad al estimular la producción del factor tisular tanto en macrófagos como en células endoteliales (94). Además favorece la trombogenicidad del proceso al reducir la fibrinólisis, puesto que estimula la producción de PAI-1 en las células endoteliales (95).

Se ha observado en los últimos años que graves complicaciones cardiovasculares están entre las causas más importantes de mortalidad en el lupus eritematoso sistémico (96); esto es debido a que la aterosclerosis tiene una prevalencia aumentada y un desarrollo acelerado en el LES(5).

En la patogenia de la aterosclerosis acelerada intervienen los factores de riesgo tradicionales: colesterol elevado persistente, hipertensión, tabaquismo, diabetes, antecedentes familiares, la propia actividad de la enfermedad y su mayor duración y el uso prolongado de esteroides.

Otros mecanismos por los cuales se pueden alterar los valores lipídicos son la coexistencia de proteinuria, alteración renal, enfermedad tiroidea, diabetes, obesidad y la vida sedentaria en estos pacientes. Actualmente se considera que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio activo, en el cual de los mecanismos inflamatorios sistémicos y mediadores inmunológicos tienen parte importante en acelerar la afección endotelial vascular y la inflamación local (97).

Hoy en día como resultado a la gran cantidad de estudios realizados en pacientes con LES conocemos otras comorbilidades presentes en la misma que pueden influenciar en el pronóstico de la enfermedad; tales como la afección cardíaca la cual se demostró en la Cohorte de Lupus en Toronto una tasa de infarto de miocardio en 5 por cada 1.000 mujeres/año, comparado con la población general, y el riesgo de enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico es de 7 veces mayor que en la población normal; la osteopenia en pacientes con LES es de un 25-46% y la osteoporosis, un 4-23%; entre los factores de riesgo se citan la propia enfermedad inflamatoria y la terapia, especialmente los corticosteroides.

Las citocinas y otros mediadores de la inflamación intervienen en la regulación del remodelado óseo, así se menciona que la IL-1, IL-6 y el FNT  $\alpha$ , importantes en la diferenciación y la actividad de los osteoclastos, se hallan aumentados en modelos murinos y en humanos con LES. La tasa de incidencia estandarizada para todos los cánceres en pacientes con LES es de 1.5; los mecanismos etiopatogénicos que aclaren esta relación son hoy por hoy especulativos. La fibromialgia está presente hasta en un 30% de los pacientes con LES. La hipertensión en muchos casos está relacionada con la toma de corticosteroides y los AINES. La diabetes tiene una prevalencia de un 6-13% en las distintas cohortes de LES (98). Todas estas alteraciones asociadas al LES interfieren el curso de la enfermedad y su respuesta al tratamiento; lo que lleva a la alteración de los patrones en el resultado final de la misma.

Aunada a la comorbilidad que pudiera existir en los pacientes con LES, es bien conocido, que existen factores externos relacionados para una mayor actividad de la enfermedad y un peor pronóstico; tales como el estrés, los cambios hormonales, género masculino, edad al diagnóstico, nivel socioeconómico, el intervalo del inicio de los síntomas al diagnóstico, la raza, la respuesta al tratamiento, la coexistencia de otra enfermedad autoinmune; Zhonghua menciona otros como el exceso de trabajo, la fluctuación emocional, infecciones antes del LES, trastornos menstruales, el teñido del cabello, historia familiar positiva(99); el uso de ciertos fármacos que producen Lupus Like, exposición a rayos UV, exposición a sílice, infecciones virales, uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo (100), la alimentación (ingesta de alfalfa); incluso Paker y colaboradores estudiaron la correlación de la actividad de LES con los factores climáticos concluyendo que la actividad del LES se ve afectada por las estaciones del año principalmente en otoño e invierno pero además por factores climáticos tales como cantidad de precipitación, velocidad del viento y duración de la insolación (101).

La frecuencia de la obesidad esta en los pacientes con lupus, es hallada en 20% a 56% (102). Se ha encontrado que la obesidad como LES tienen un componente de inflamación según lo sugerido por el aumento de los niveles séricos de factor de necrosis tumoral en LES y por aumento en ambas entidades de los niveles de interleucina-1 (IL-1), interleucina 6-(IL-6) y proteína C reactiva (PCR).

En pacientes con LES, los niveles en suero de citocinas anti-inflamatorias como IL-4, IL-6 e IL-10 están elevados, mientras que se produce una disminución de los niveles de citocinas pro-inflamatorias como IL-2. También se ha descubierto que la producción y respuesta de la IL-1 es defectuosa.

Cabe mencionar que los niveles de IL-6 están aumentados en el líquido cerebroespinal de pacientes que presentan síntomas neurológicos, pero este incremento no ocurre en pacientes que no presentan estos síntomas. La producción espontánea in vitro de inmunoglobulinas se aumentó en forma modesta por la rIL-6 recombinante, pero en forma acentuada por la IL-10 (103).

Bultink menciona que existe una alta prevalencia de síndrome metabólico en mujeres con LES en comparación con mujeres sanas (104).

Sabio y cols. Mencionan que los pacientes con LES y síndrome metabólico presentan mayor nivel de marcadores inflamatorios que aquellos con LES y sin el síndrome metabólico. Esto se refleja en que la frecuencia de enfermedades cardiovasculares es de 28 veces mayor en los pacientes con LES asociado a síndrome metabólico (105).

En cuanto a la publicación de la asociación de LES y obesidad, podemos mencionar de primera cuenta a Katz donde ella observa que el hecho de tomar varias definiciones de obesidad entre ellas la circunferencia de la cintura, el IMC o el índice cintura-cadera puede hacer variar la prevalencia de esta, por tanto puede excluirse un número de riesgo significativo de pacientes que se encuentran en riesgo cardiovascular (106).

Otro estudio que podemos citar es el LUMINA donde su objetivo fue examinar el impacto de un mayor índice de masa corporal en la actividad de la enfermedad, la acumulación de daño, fatiga, percepción de la salud relacionados con la calidad de vida y la fibromialgia en pacientes con LES. Observando en sus resultados que un IMC mayor se asocio con la edad, menos apoyo social, depresión, comportamientos anormales relacionados con la enfermedad, fatiga, fibromialgia pero en este único estudio donde se evalúa la actividad de la enfermedad y acumulación de daños a nivel internacional; no se encontró una relación con la presencia de un IMC mayor (107).

Yelin E. y colaboradores mencionan que hay estimaciones de que aproximadamente la mitad de las personas con lupus abandonara su trabajo dentro de los 10 primeros años de su diagnóstico, en su estudio concluyen que el riesgo de la pérdida del empleo es secundario a la mayor actividad de la enfermedad, a un aumento de los diferentes tipo de manifestaciones de la misma, y la presencia de trombosis en estos pacientes (108).

## 5. OBJETIVO

### GENERAL

- Conocer si la presencia de obesidad es un factor que contribuye a la actividad en Lupus Eritematoso Sistémico.

### ESPECIFICOS

- Determinar las características demográficas de la población con LES en el HRG Ignacio Zaragoza.
- Conocer la evolución del Lupus Eritematoso Sistémico en la población derechohabiente del HRG Ignacio Zaragoza| y compararlo con la literatura internacional.
- Determinar si existe asociación de la obesidad con la falla terapéutica.
- Conocer las comorbilidades de los pacientes con LES del HRG Ignacio Zaragoza.
- Determinar el tipo de actividad más frecuente que se manifiesta en los pacientes con LES del HRG Ignacio Zaragoza.

## 6.- JUSTIFICACION

El LES es una enfermedad reumática crónica, autoinmune y multisistémica, que tiene una distribución mundial.

La importancia actual de esta entidad inmunológica es que la incidencia de LES se ha triplicado desde los años 70's de 1.51 casos por cada 100 000 habitantes (1950-1979) a 5.56 casos por cada 100 000 habitantes (1980-1992); las tasas de incidencia estimadas son de 1 a 25 casos por cada 100 000 habitantes en América del Norte, América del Sur, Europa y Asia. La prevalencia en Estados Unidos de América es de 15-50 casos por cada 100 000 habitantes; en otras partes del mundo varía de 12-39 casos por cada 100 000 habitantes. En México la prevalencia solo se reporta en un estudio y ha mostrado ser de 8.78 casos por cada 10 000 mujeres (15-65 años de edad), esto es 1 por cada 1137 mujeres. Sin embargo haciendo un cálculo en relación a la prevalencia a nivel mundial y con base en nuestra población total y distribución por sexo, se podría estimar una prevalencia de LES entre 116,980 a 389,933 enfermos en toda la república.

Suele comenzar entre los 17 y 35 años, con una relación en adultos mujer:hombre 10:1. En los años 50's el LES era catalogado como una enfermedad mortal; ahora se considera una entidad crónica, ya que el pronóstico ha mejorado dramáticamente durante los últimos años, la sobrevivencia para llegar a 5 años era de menos del 50 % y actualmente llega a 90%, mientras que a los 10 y 20 años es de 80% y de 65% respectivamente.

La mortalidad en etapas tempranas está asociada con infecciones y actividad de la enfermedad, mientras que la mortalidad tardía a enfermedad vascular por aterosclerosis. En México en el 2010 el INEGI publicó como principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres sin importar el sexo a las enfermedades del corazón, dentro de estas la principal es por cardiopatía isquémica; ahora bien se ha reportado a los trastornos sistémicos del tejido conjuntivo en el 10mo lugar como causa de muerte en mujeres de 25-34 años y en el 8vo lugar en mujeres de 35-44 años.

La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedades osteoarticulares y ciertos tipos de cáncer; por tanto es considerado un factor de riesgo importante en todas las causas de mortalidad por enfermedad cardiovascular y otras enfermedades crónicas.

Al igual que el LES la obesidad tiene una distribución mundial, la OMS estima que 1.7 billones de personas en el mundo padecen algún grado de obesidad. Hoy en día, México y Estados Unidos de Norteamérica, ocupan los primeros lugares de prevalencia de obesidad. Más del 35 % de los hombres y mujeres estadounidenses eran obesos en 2009-2010, según el CDC. En general los adultos mayores de 60 años eran más propensos a ser obesos que los adultos jóvenes.

En México el INEGI en el 2010, de acuerdo con los resultados del IMC reporta que el principal problema entre los hombres es el sobrepeso (42.5%) y 24.3% presenta obesidad. De igual

forma, en las mujeres el sobrepeso representa el mayor porcentaje (37.4%) –aunque menor comparado con los hombres–, y la obesidad se ubica en segundo lugar (34.5%) con una diferencia de 10 puntos porcentuales en relación con los varones. Más de 40% de los hombres entre 30 y 79 años tiene sobrepeso y entre 50 y 59 años, 32.1% presenta obesidad. Para las mujeres, el porcentaje de sobrepeso se ubica entre 37 y 39% para el mismo rango de edad, mientras que la obesidad se incrementa a más de 40% entre las de 40 y 69 años.

En el ISSSTE según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del Derechohabiente del ISSSTE 2007 (ENSADER) reporto en su población por grupo de edad la mayor prevalencia de obesidad entre los 60-69 años de un 34.3% seguido de los grupos de edad de 50-59 años y 40-49 años con una prevalencia de 33.4% y 32.9% respectivamente. En cuanto al sexo los hombres tienen una prevalencia de 32.2% y 30.1% en las mujeres.

La obesidad es hallada en 20-56% de los pacientes con LES, como consecuencia de su pandemia.

Ahora bien a través de los años, se han identificado como causas específicas de mortalidad en la población con LES a la enfermedad cardiovascular, infecciones, enfermedades malignas (cáncer) y la actividad de la enfermedad.

La infección es la causa más común de muerte en los pacientes con LES, en el estudio de Cervera et al se demostró como la primer causa durante los primeros 5 años de seguimiento, la mayoría de las infecciones eran localizadas a nivel pulmonar, abdominal y urinaria. El aumento del riesgo de la infección se asocio con el uso de inmunosupresores pero también puede representar la incapacidad innata del sistema inmune del LES para evitar eficazmente un agente infeccioso.

El LES activo es por sí mismo responsable directo del aumento de la mortalidad. Nossent et al demostraron que en el momento de la muerte 70% de los pacientes tenían una enfermedad activa por ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement), y el 52% tenían una enfermedad activa por SLEDAI; este estudio observo que grandes puntuaciones del ECLAM y SLEDAI se asocian más con las muertes tempranas, mientras que grandes puntuaciones en el SLICC / ACR-DI se relacionaron con las muertes tardías.

Después de los primeros 5 años de evolución de la enfermedad las principales causas de muerte son las enfermedades cardiovasculares, debido a que esta población tiene la presencia de múltiples factores de riesgo tradicionales para aterosclerosis siendo estas la hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad, historia familiar. Pero varios estudios han demostrado que los pacientes con LES tienen un aumento de la prevalencia de factores de riesgo tradicionales como obesidad, sedentarismo, estilo de vida, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión, diabetes mellitus y tromboembolismo venoso, además se ha observado un nivel elevado de células endoteliales apoptóticas, que se correlacionan fuertemente con el daño de la función endotelial. Otros factores no tradicionales como la actividad de la enfermedad (enfermedad renal en particular), duración de la exposición a esteroides, anticuerpos antifosfolípidos, elevación de la PCR también pueden contribuir a la enfermedad arterial coronaria.

Otra causa de muerte que se ha observado en los últimos años es una multitud de tipos de cánceres. Bernatsky et al en una cohorte internacional determino que los pacientes con LES tienen un riesgo aumentado de LES que la población general tanto por el proceso inflamatorio crónico que presenta la enfermedad como por el uso de tratamientos inmunosupresores a largo tiempo; de tal forma que se ha observado una mayor presencia de cáncer de pulmón, neoplasias malignas hematológicas (linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin) y cáncer cervicouterino principalmente.

Es entonces que la mayoría de los médicos que atienden a pacientes con lupus se enfrentan en la actualidad tanto a la enfermedad activa, a la acumulación de daño crónico por la misma y a sus complicaciones a largo plazo y es hoy en día un reto para la ciencia tener nuevas terapias que actúen a estos tres niveles para evitar un deterioro de la calidad de vida de estos pacientes.

Ahora es bien sabido que los pacientes con LES y obesidad tienen por sí solas una actividad inflamatoria por tanto su asociación puede ser un gran potencial para el desarrollo de una mala evolución de la enfermedad a corto plazo, lo que provocaría un aumento a la mortalidad en nuestra población institucional.

Pero dicha asociación también provocaría un mayor índice de daño acumulativo en esta población, también se ha observado que la obesidad se asocia de forma independiente con la capacidad funcional, la calidad de vida y mayores niveles de fatiga y deterioro cognitivo, además de aumentar los factores de riesgo cardiovasculares.

Por tanto es importante determinar qué papel juega la obesidad en nuestra población con LES ya que es un factor de riesgo que puede ser modificable y por tanto puede alterar el riesgo de las complicaciones que se pueden presentar en estos pacientes.

## **7. MATERIAL Y METODOS**

### **7.1 TIPO DE ESTUDIO**

Es un estudio de tipo observacional, prolectivo, longitudinal, y descriptivo.

### **7.2 GRUPO DE ESTUDIO**

- **7.2.1 GRUPO PROBLEMA**

Grupo de pacientes con diagnóstico de LES que presentan obesidad al diagnóstico.

- **7.2.2 GRUPO TESTIGO**

Grupo de pacientes con diagnóstico de LES que no presentan obesidad al diagnóstico.

### **7.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Total de pacientes con diagnóstico de LES que acudieron a consulta externa de Reumatología del Hospital Regional General "Ignacio Zaragoza" en el período de enero de 2000 a diciembre de 2011.

- **7.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Todos los pacientes con diagnóstico de LES comprendidos en el período de enero de 2000 a diciembre de 2011.
- Pacientes que se hallan diagnosticado con LES según los criterios de la Colegio Americano de Reumatología (Anexo 1), en esta unidad hospitalaria por un especialista en reumatología.
- Tengan una edad mayor o igual a 16 años de edad.

- Lleven un registro de peso y talla en consulta de Reumatología para cálculo del IMC según la NOM-174-SSA1-1998 Para el manejo integral de la Obesidad.
- Hayan acudido de forma regular a consulta externa de reumatología.
- Cuenten con estudios de laboratorio que apoyen al diagnóstico y actividad lúpica de forma regular.
- Tengan por lo menos 6 meses de evolución y tratamiento para LES.
- Tengan adherencia al manejo reumatológico establecido.
- Hayan tenido la aplicación de escala validada para actividad lúpica (MEX-SLEDAI).

### ➤ **7.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes que se hallan diagnosticado antes de enero del 2000 o después de diciembre de 2011.
- No se hallan diagnosticado en esta unidad hospitalaria.
- El Lupus sea por otra causa (medicamentos).
- No tengan igual o más de 16 años de edad.
- No lleven un registro regular de peso y talla en la consulta de reumatología.
- No hayan acudido de forma regular a consulta externa de reumatología (en promedio cada 6 meses).
- No cuenten con estudios de laboratorio que apoyen el diagnóstico y actividad lúpica de forma regular.
- No tengan mínimo 6 meses de evolución y tratamiento de LES.
- No cumplan con el tratamiento indicado por médico reumatólogo.

### ➤ 7.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que presenten intolerancia o alergia a medicamentos reumatológicos.
- Pacientes que no cumplan con el tratamiento indicado por el especialista.
- Pacientes que abandonen la consulta (más de un año).

### 7.4 MÉTODOS Y TÉCNICAS.

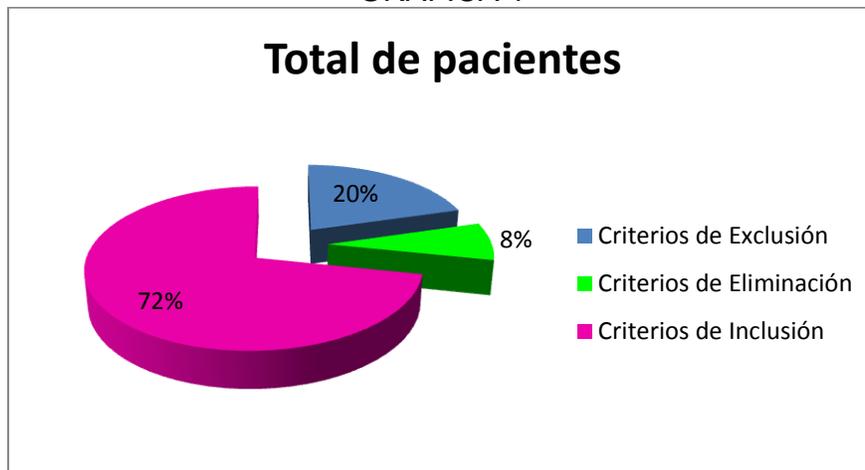
- Se realizó una lista de pacientes con diagnóstico de LES cuyo nombre cédula y diagnóstico se encontraron en la agenda de citas del servicio de consulta externa.
- Se llenó la hoja de recolección de datos de cada paciente obtenidos del expediente clínico en el archivo de la unidad hospitalaria (Anexo 2).
  - a. Nombre del paciente
  - b. Cédula
  - c. Teléfono
  - d. Género
  - e. Edad al diagnóstico
  - f. Fecha de diagnóstico en la unidad hospitalaria
  - g. Peso y talla inicial y posteriormente de cada consulta hasta la última asistida.
  - h. Laboratorios de utilidad para determinar la actividad lúpica al diagnóstico y en cada consulta de su seguimiento.
  - i. Tipo de actividad que presentó el paciente desde su diagnóstico y durante su evolución (cada consulta de seguimiento).
  - j. Número, tipo y dosis de tratamientos diferentes que usó cada paciente desde la primera consulta hasta la última asistida.
  - k. Comorbilidades que presentó cada paciente al diagnóstico y las que desarrolló en el seguimiento.
  - l. Fecha de última consulta

- Se analizaron los datos de cada paciente para saber si estaban presentes los criterios de inclusión, exclusión y eliminación y así delimitar el tamaño de la muestra a estudiar.
- Se utilizó como instrumento de medición MEX-SLEDAI: *Guzmán J, Cardiel MH, Arce Salinas A, Alarcón Segovia D, Sánchez Guerrero. Measurement of disease activity systemic Lupus Erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. The Journal of Rheumatology 1992;19 (10): 1551-1558.* Se calculó el MEX-SLEDAI de cada paciente desde su primer consulta hasta la última asistida, con los datos obtenidos de las notas médicas de cada paciente, asignándoles una puntuación para determinar el grado de actividad en cada momento (inactivo, leve, moderado o severo). Anexo 3.
- Se calculó el IMC de cada consulta de cada paciente según la *NOM NOM-174-SSA1-1998. Para el manejo integral de la Obesidad. Diario Oficial de la Federación*; para lo cual de forma inicial se agrupó a los pacientes en edad y género y posteriormente en talla normal y baja para así continuar con el cálculo del IMC y agrupar a los pacientes en los 3 grupos: Normal, Sobrepeso y Obesidad (Anexo 4).
- Se vació la información en el programa Excel y SPSS 15 según las variables a estudiar (Tabla 2).
- Se solicitó revisión de los datos obtenidos por Maestro en Ciencias de la salud para llevar a cabo el análisis estadístico de los resultados.
  - Se calcularon medidas de tendencia central.
    - Media aritmética, mediana, moda.
  - Se calcularon parámetros bidimensionales.
    - Coeficiente de correlación de Pearson ( $X^2$ , Ji cuadrada o Chi cuadrada).
  - Se calcularon frecuencias relativas.
    - Proporciones.

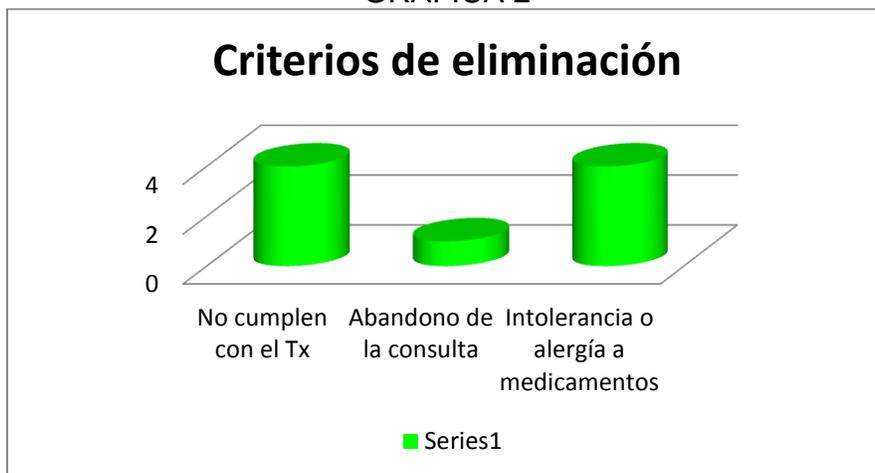
## 8. RESULTADOS

Un total de 117 expedientes de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico fueron admitidos en el período de enero de 2000 a diciembre de 2011; 84 pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión para el estudio; 24 pacientes fueron excluidos, 5 por tener menos de 16 años de edad, 3 por no tener laboratorios de forma regular, 3 por no acudir de forma regular a la consulta, 2 por no llevar un registro regular de peso y talla, 9 se diagnosticaron en otra unidad hospitalaria, 1 por presencia de lupus like a DFH y 1 por que el lupus fue una manifestación paraneoplasica; 9 pacientes fueron eliminados, 4 presentaron intolerancia al medicamento, 4 no cumplieron con el tratamiento indicado y 1 abandono la consulta (Gráficas 1 y 2).

GRAFICA 1

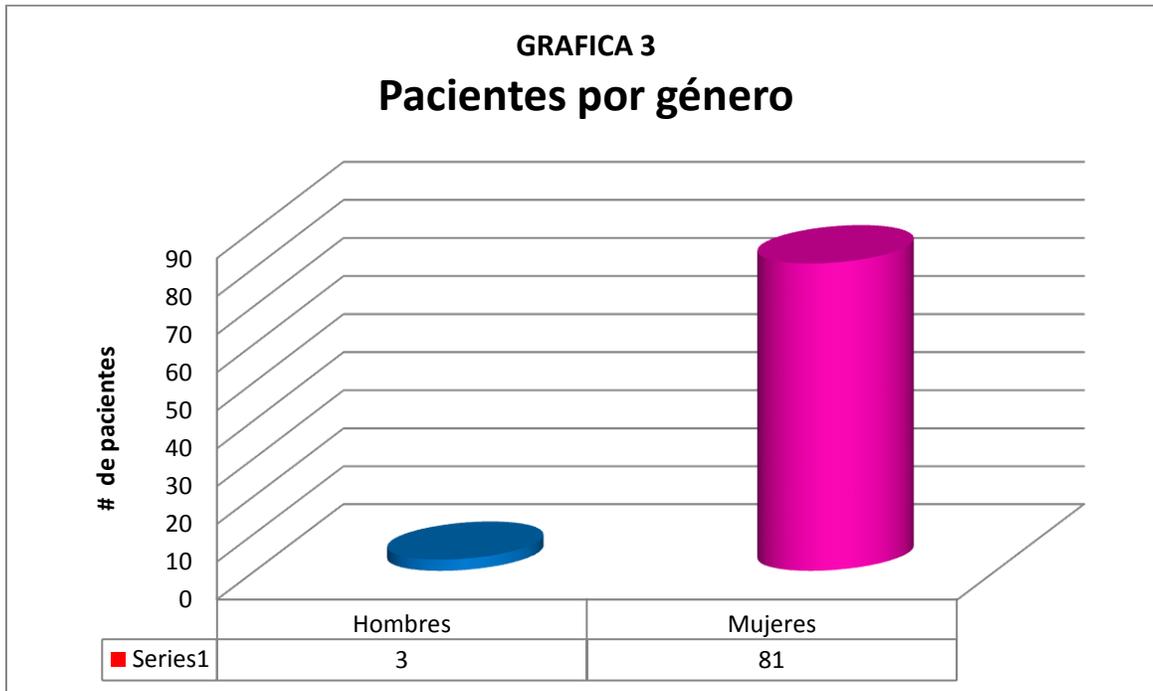


GRAFICA 2

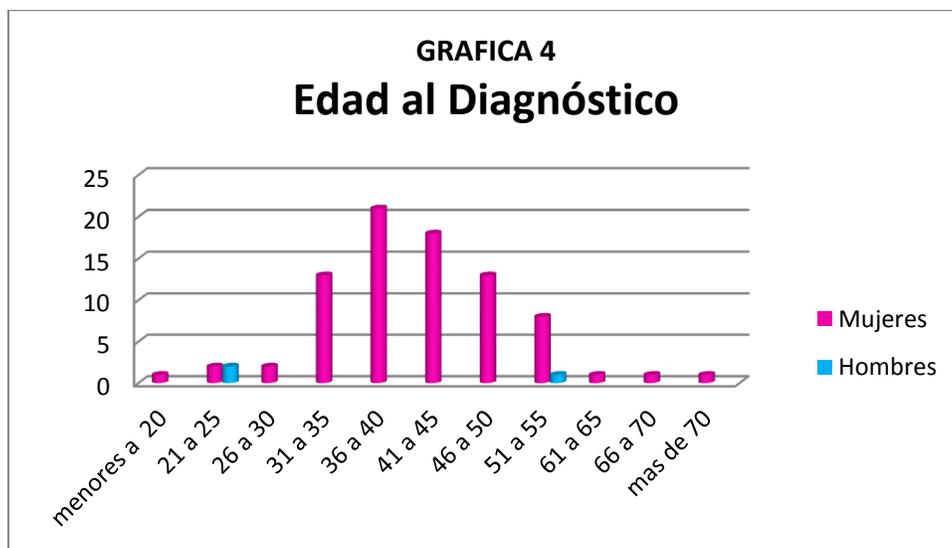


## CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DEL ESTUDIO.

De los 84 pacientes incluidos en el estudio, 81 corresponden al sexo femenino y 3 al sexo masculino (Gráfica 3).

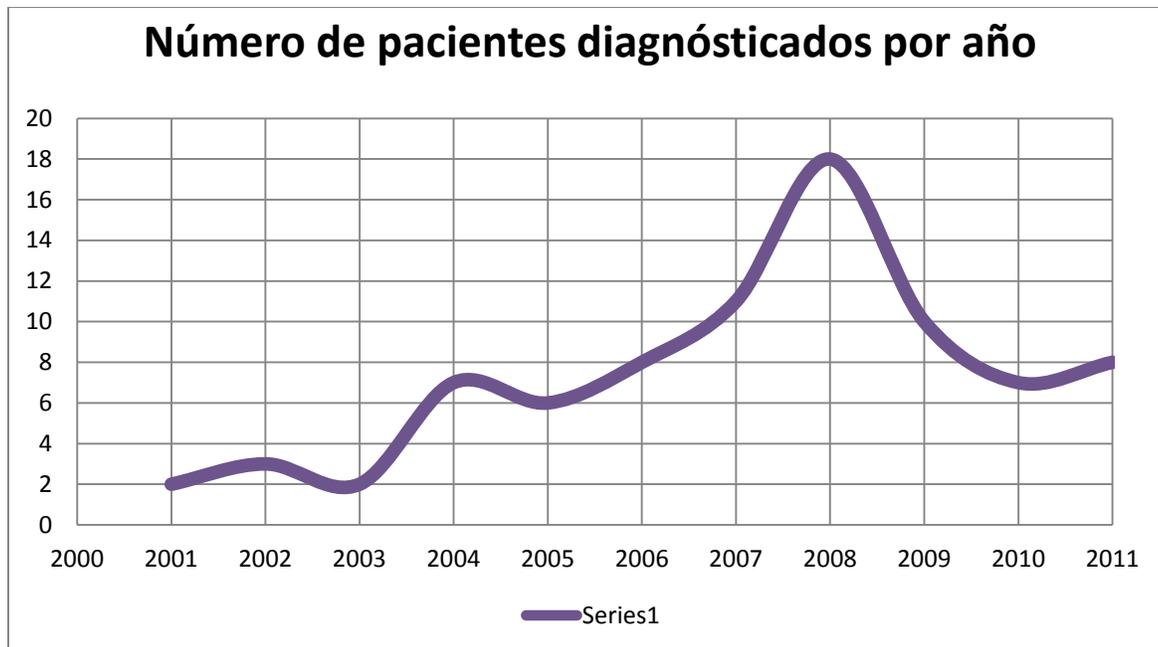


El intervalo de presentación de la enfermedad en el sexo femenino fue de 17 a 71 años, con una media de 41.3 años al momento del diagnóstico; mientras que las edades de los 3 hombres fueron de 23, 24 y 54 años (Gráfica 4).



El registro anual de pacientes captados con Lupus Eritematoso Sistémico, mostró un incremento progresivo con un máximo en el 2008 con posterior decremento (Gráfica 5).

GRAFICA 5

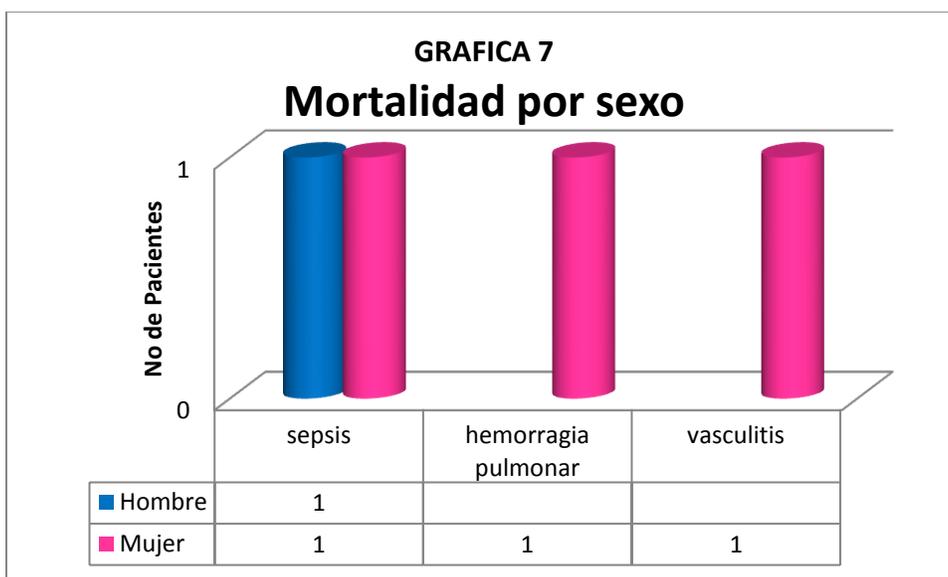


La mortalidad registrada en este período de tiempo fue de 4 pacientes (Gráfica 6). Los cuatro casos de defunción ocurrieron en un período máximo de 2 años de diagnóstico (Tabla A). La principal causa de mortalidad fue sepsis seguida de hemorragia pulmonar y actividad de la enfermedad (Gráfica 7). La supervivencia a los 5 años fue de 95%, conservándose esta cifra a los 10 años (Gráfica 8).

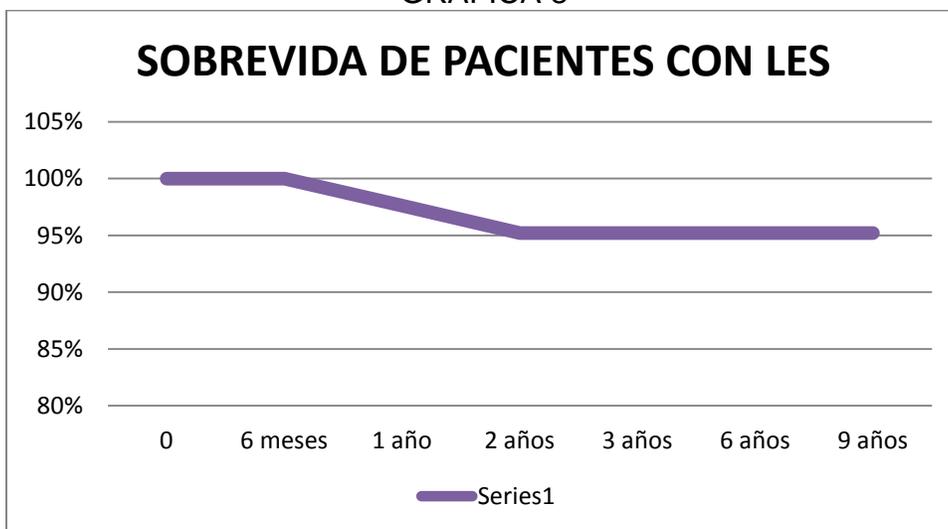


TABLA A

# CASO	GENERO	EDAD (AÑOS)	PESO AL DX (KG)	IMC AL DX	# AÑOS DE SUPERVIVENCIA	MEX ESLEDAI INICIAL	CAUSA DE DEFUNCION
1	Femenino	45	97.5	40.6	1	9	SEPSIS
2	Femenino	44	60	28.5	2	24	VASCULITIS SNC
3	Femenino	36	70	24.8	< 1 (2 meses)	36	HEMORRAGIA PULMONAR
4	Masculino	23	70	22.1	< 1 (4 meses)	24	SEPSIS



GRAFICA 8



## **RESULTADOS DE LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

Según el IMC inicial basados en la NOM – 174- SSA1- 1998 para sexo femenino con talla baja fueron 20 pacientes, de los cuales 3 se encontraron con peso normal y 17 con obesidad; 61 pacientes con talla normal, donde 20 tuvieron peso normal, 11 sobrepeso y 30 obesidad. Para el sexo masculino con talla normal fueron 3, de los cuales 2 tuvieron peso normal y 1 obesidad (Tabla B).

TABLA B

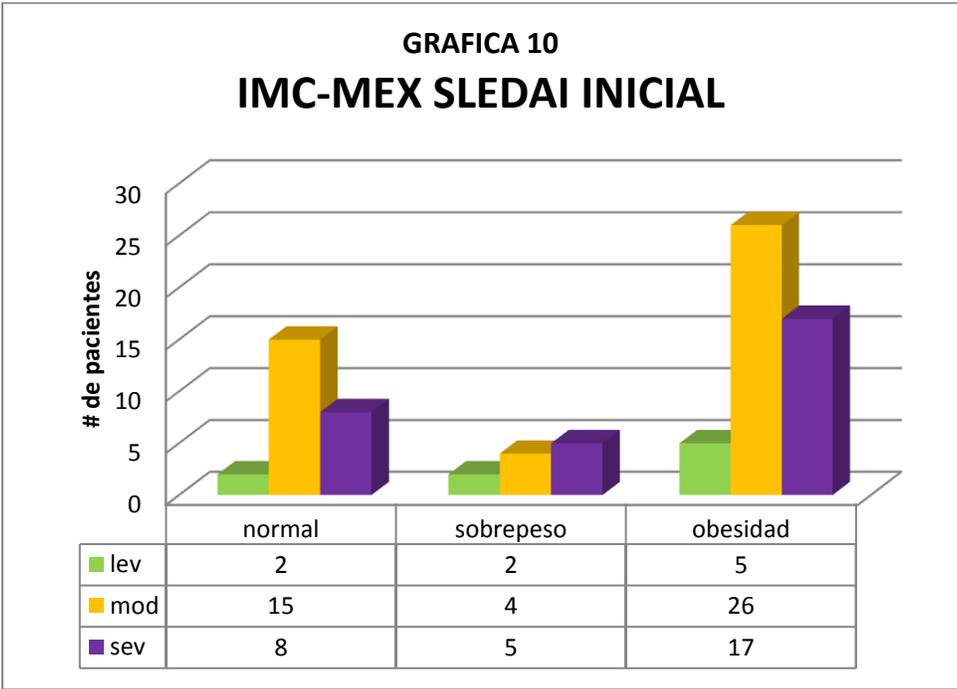
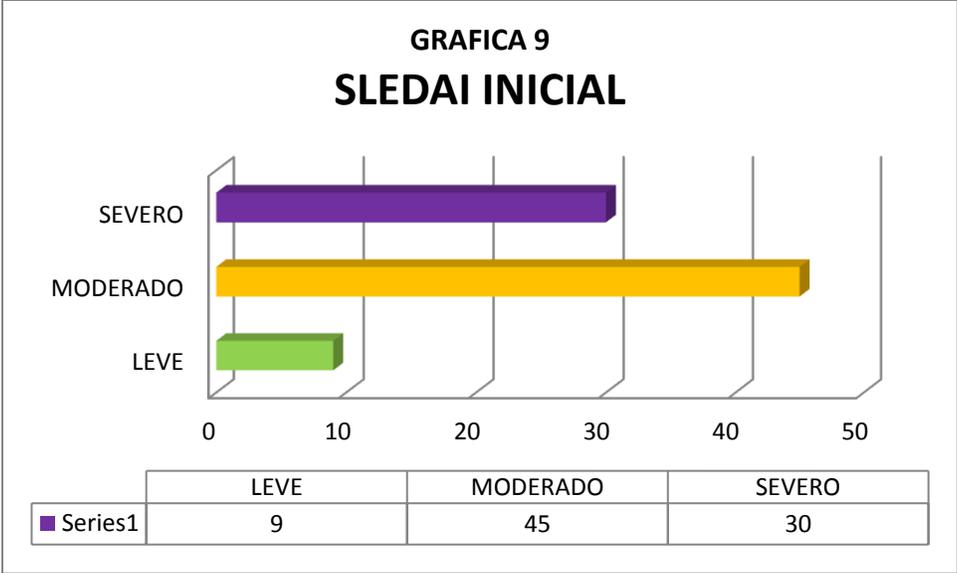
FEMENINO			MASCULINO			TOTAL
IMC INICIAL	TALLA BAJA	TALLA NORMAL	IMC	TALLA BAJA	TALLA NORMAL	
NORMAL	3	20	NORMAL	0	2	<b>25</b>
SOBREPESO	0	11	SOBREPESO	0	0	<b>11</b>
OBESIDAD	17	30	OBESIDAD	0	1	<b>48</b>
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>61</b>	<b>TOTAL</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>84</b>

De la población total 25 tuvieron peso normal, 11 sobrepeso y 48 obesidad. El IMC en la última consulta se concluyo con 22 pacientes con peso normal, 13 con sobrepeso y 49 con obesidad (Tabla C).

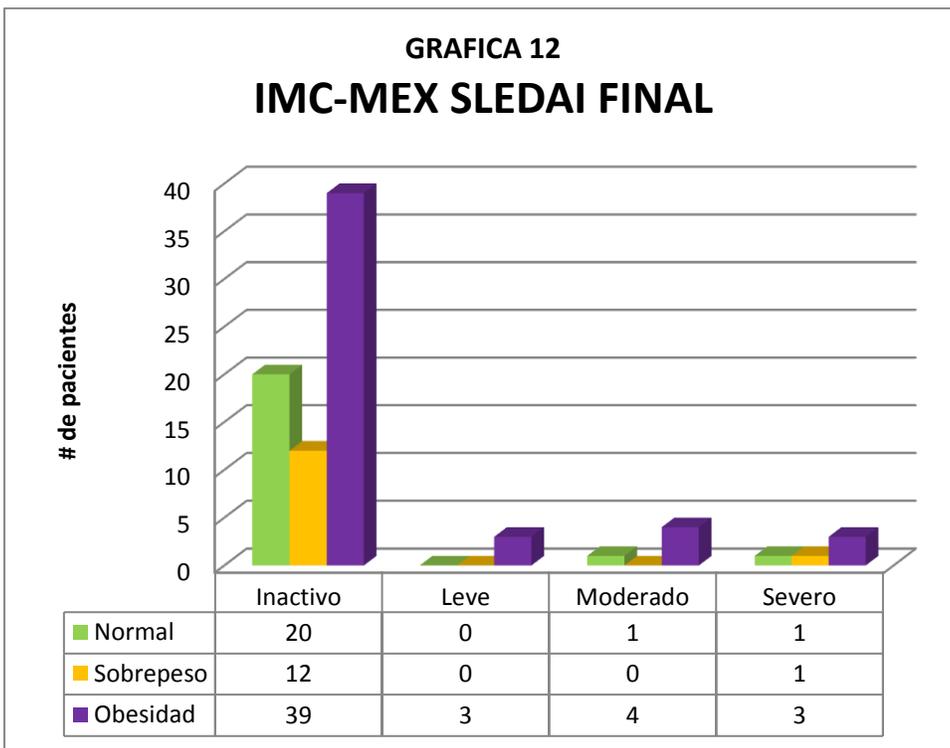
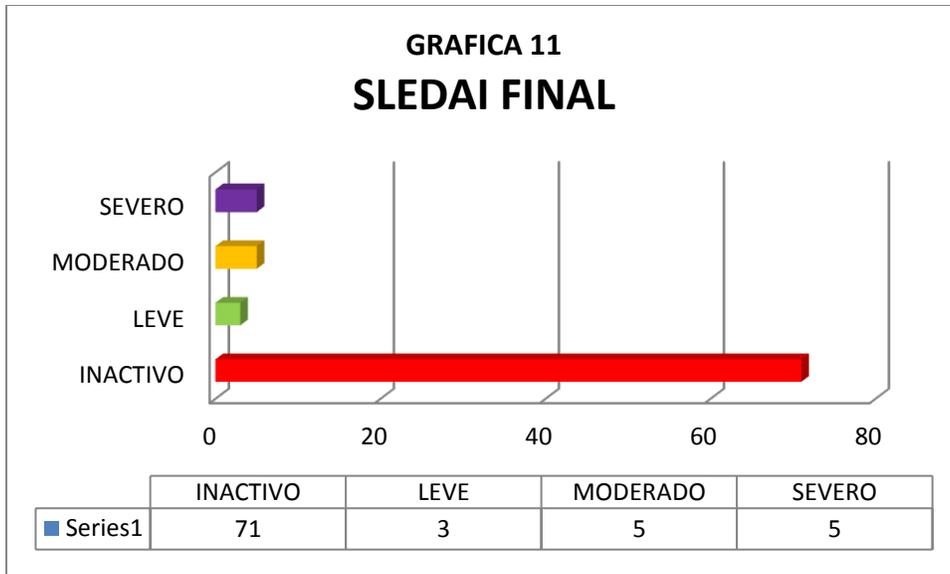
TABLA C

FEMENINO			MASCULINO			TOTAL
IMC FINAL	TALLA BAJA	TALLA NORMAL	IMC	TALLA BAJA	TALLA NORMAL	
NORMAL	3	17	NORMAL	0	2	<b>22</b>
SOBREPESO	2	11	SOBREPESO	0	0	<b>13</b>
OBESIDAD	15	33	OBESIDAD	0	1	<b>49</b>
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>61</b>	<b>TOTAL</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>84</b>

El MEX-SLEDAI calculado al diagnóstico muestra 9 pacientes con actividad leve, 45 con actividad moderada y 30 con actividad severa (Gráfica 9). En la correlación del IMC y el MEX-SLEDAI inicial; tuvieron un MEX SLEDAI leve 2 pacientes normales, 2 con sobrepeso y 5 con obesidad. Un MEX SLEDAI moderado 15 pacientes con peso normal, 4 con sobrepeso y 26 con obesidad. Un MEX SLEDAI severo 8 pacientes con peso normal, 5 con sobrepeso y 17 con obesidad (Gráfica 10).



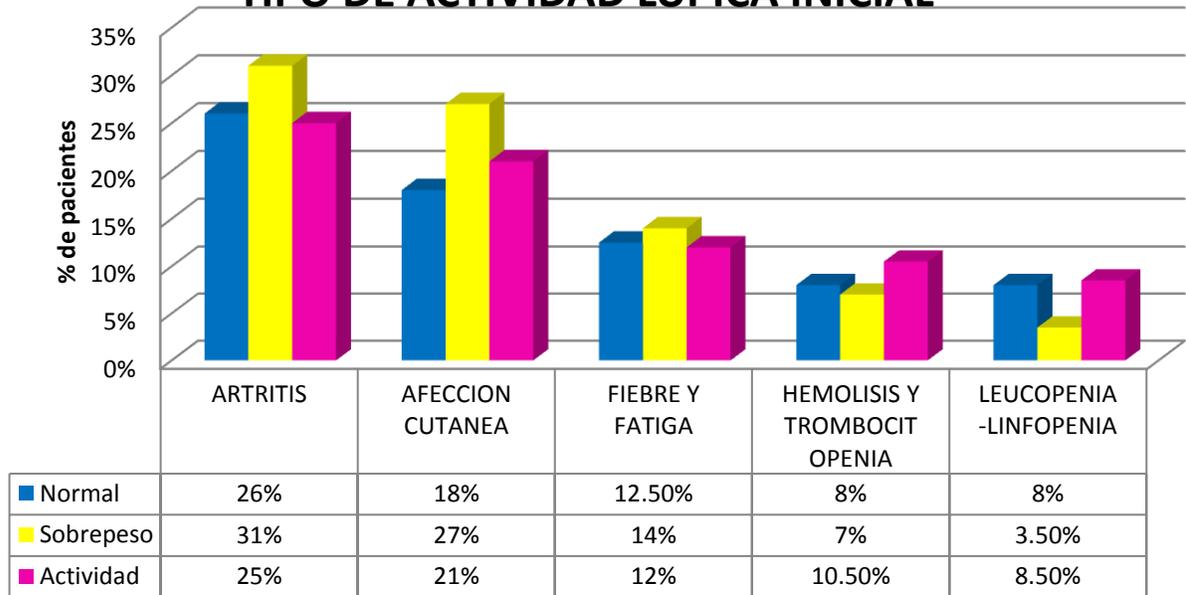
En el MEX-SLEDAI final 71 pacientes estaban inactivos, 3 con actividad leve, 5 con moderado y 5 con severo (Gráfica 11). Y en la correlación IMC con el MEX-SLEDAI final tuvieron un MEX SLEDAI inactivo 20 con peso normal, 12 con sobrepeso y 39 con obesidad. Un MEX SLEDAI leve 3 con obesidad. Un MEX SLEDAI moderado 1 paciente con peso normal y 4 con obesidad. Un MEX SLEDAI severo 1 paciente con peso normal, 1 con sobrepeso y 3 con obesidad (Gráfica 12).



El tipo de actividad lupica más frecuente sin importar el IMC fue la artritis, seguida de la afección cutánea y de la fiebre y fatiga. La manifestación hematológica (hemólisis-trombocitopenia y leucopenia- linfopenia) fue más frecuente en el grupo de IMC con obesidad (Gráfica 13).

GRAFICA 13

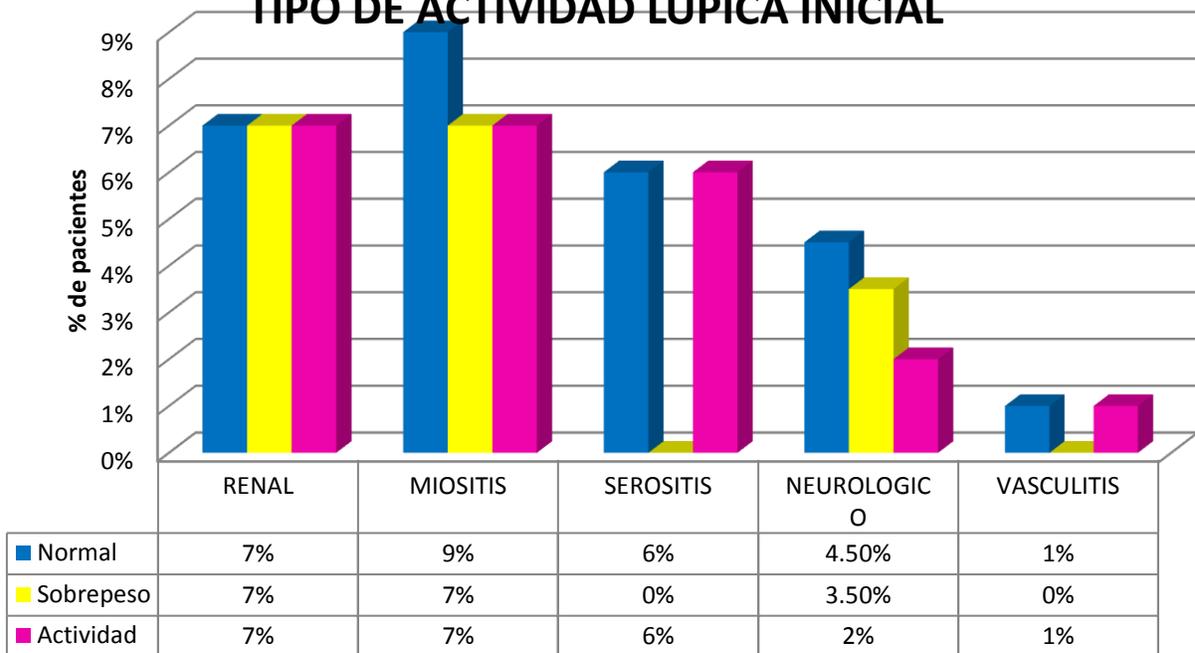
**TIPO DE ACTIVIDAD LUPICA INICIAL**



El tipo de actividad lupica menos frecuente fue la vasculitis, seguida de la afección neurológica sin importar el IMC (Gráfica 14).

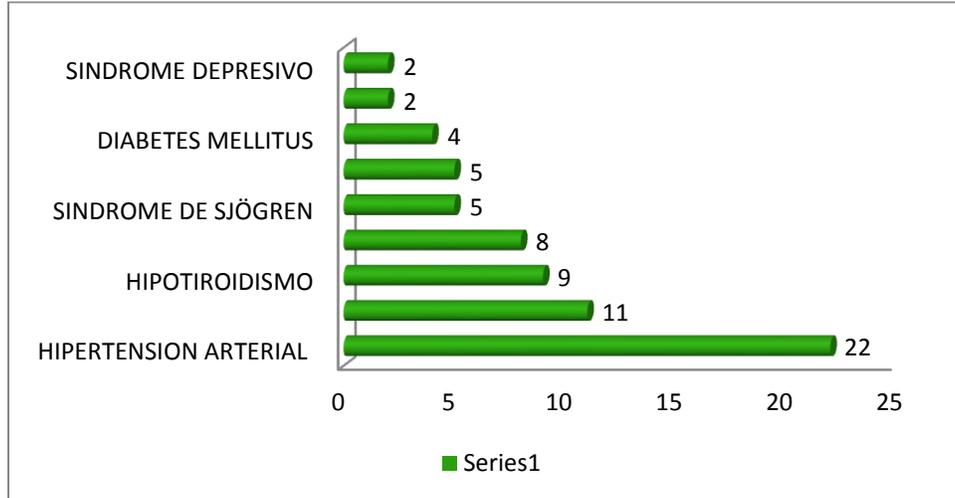
GRAFICA 14

**TIPO DE ACTIVIDAD LUPICA INICIAL**



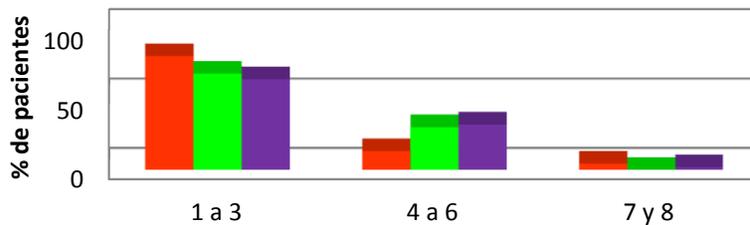
Las comorbilidades más frecuentemente asociadas a LES en nuestro grupo de pacientes fueron hipertensión arterial, síndrome de anticuerpos antifosfolipidos, hipotiroidismo, artritis reumatoide y Síndrome de Sjögren (Gráfica 15).

**GRAFICA 15  
COMORBILIDADES**



El 81.9% de la población con peso normal uso de 1-3 fármacos dentro de su tratamiento, el 13.6% uso de 4-6 fármacos y el 4.5% uso de 7-8 fármacos. El 69.3% con sobrepeso uso de 1-3 fármacos y 30.8% uso de 4-6 fármacos. El 65.3% uso de 1-3 fármacos, 32.7% uso de 4-6 fármacos y 2% uso de 7-8 fármacos (Gráfica 16).

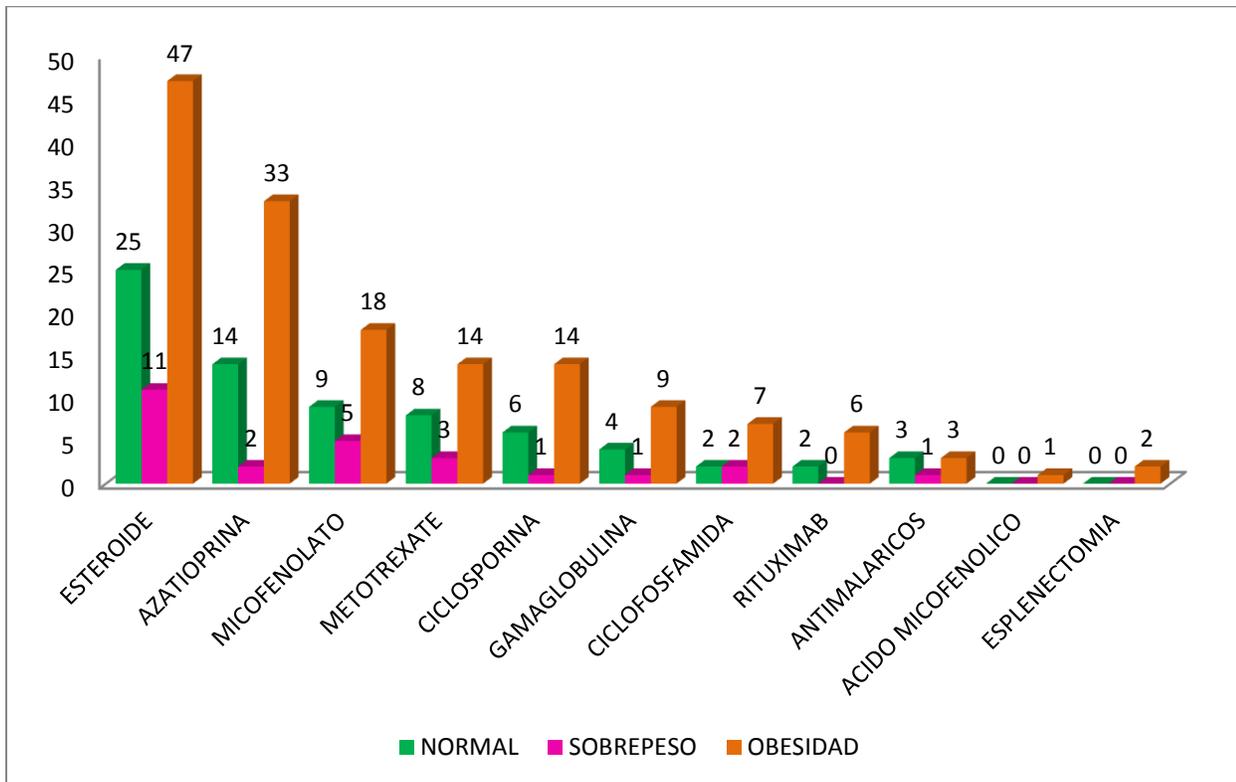
**GRAFICA 16  
Número de Tratamiento**



	1 a 3	4 a 6	7 y 8
Normal	81.9	13.6	4.5
Sobrepeso	69.3	30.8	0
Obesidad	65.3	32.7	2

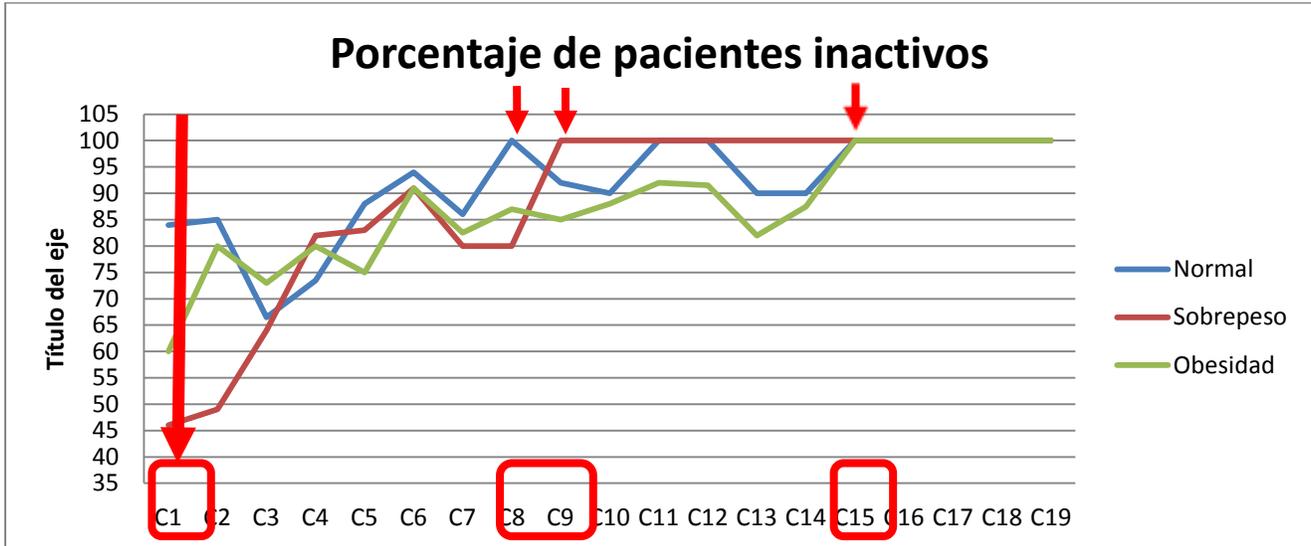
Dentro de los fármacos utilizados se observa que 83 pacientes usaron esteroides, del cual 47 pacientes eran obesos, 11 con sobrepeso y 25 con peso normal; el segundo medicamento más usado fue azatioprina por 49 pacientes, de los cuales 33 % tenían obesidad, 2 sobrepeso y 14 peso normal; y el tercer medicamento más usado por nuestra población fue micofenolato, de los cuales 18 eran obesos, 5 con sobrepeso y 9 con peso normal ( Gráfica 17).

GRAFICA 17  
TIPO DE MEDICAMENTOS



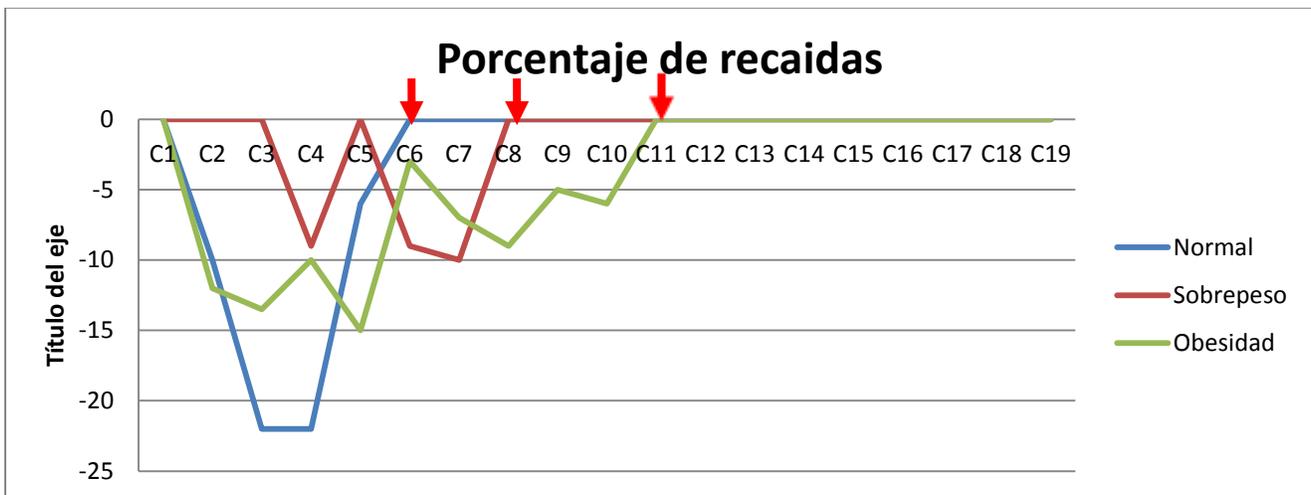
La inactividad de la enfermedad se alcanzo a diferentes tiempos de evolución para cada grupo; a la 2da consulta los 84% de los pacientes con peso normal alcanzaron la inactividad, mientras que los de sobrepeso solo el 46% y los de obesidad el 60%. El 100% de los pacientes con peso normal alcanzaron la inactividad hasta la 8va consulta, los de sobrepeso en la 9na consulta y los de obesidad hasta la 15va consulta, de un total de 19 consultas de seguimiento después del diagnóstico (Gráfica 18).

GRAFICA 18



Las recaídas están presentes en los 3 grupos de pacientes sin embargo, en el grupo de pacientes con peso normal solo se observan hasta la 6ta consulta, mientras que en los pacientes con sobrepeso hasta la 8va consulta y en los pacientes con obesidad hasta la 11va consulta (Gráfica 19).

GRAFICA 19



## 9. ANALISIS DE DATOS

En el estudio se observó que la población estudiada se encuentra en un gran rango de edad de presentación de la enfermedad; desde los 17 a los 71 años de edad, siendo el promedio de edad al diagnóstico 41.3 años. El mayor número de casos se observó entre el rango de 20-60 años de edad; comparado a nivel internacional donde se observa es más frecuente en la edad reproductiva entre los 15-50 años, según lo reportado por Alarcón Segovia, en México el rango de edad donde es más frecuente la enfermedad es de 15-65 años según lo reportado por Sauza del Pozo. Por tanto nuestra población coincide de forma global con lo reportado en la literatura.

En cuanto al género se observó que predominó de forma importante el femenino sobre el masculino manteniendo una relación 27:1, siendo una de las características reportadas de LES con una predominancia de presentación en el género femenino si bien a nivel internacional se mantiene una proporción 9:1 y en México no hay una cifra reportada. Tal vez la relación es al doble de lo reportado en la literatura debido al tamaño de la muestra.

En cuanto la mortalidad en nuestro grupo se observó que fue mayor en el género femenino, con un rango de edad de 23-45 años, que debutaron con un SLEDAI severo (mayor de 8 puntos de Mex-SLEDAI), 75% de los pacientes presentaban obesidad al diagnóstico, y la causa de muerte fue sepsis en 2 de los 4 de los casos, seguido de 1 con vasculitis del SNC y 1 con hemorragia pulmonar. Este grupo de pacientes nos demuestra de alguna forma que aquellos con obesidad tal vez presenten una actividad más severa de la enfermedad y una menor respuesta a los tratamientos, por tanto un peor pronóstico. Esto es apoyado al observar que 3 de los 4 casos finalizaron con un SLEDAI aún catalogado como severo, y con mínimo el uso de 4 medicamentos y máximo de 6 medicamentos diferentes sin respuesta a los mismos.

En comparación con lo reportado en la literatura internacional y nacional se comporta de igual forma con respecto a la causa de defunción siendo la primera la causa infecciosa, seguida de hemorragia pulmonar y actividad de la enfermedad, según lo publicado por Alarcón Segovia y lo publicado en el INNSZ Y CMRIMSS principalmente es importante mencionar que a pesar de que han pasado más de 15 años desde que se hizo el estudio del CMRIMSS y de que se conoce cada día más de la enfermedad y de su tratamiento sigan siendo la primer causa causas infecciosas, esto nos hace pensar que todavía nos falta mucho que investigar sobre LES y sus tratamientos.

Al inicio del estudio se observó una tendencia de una población mayor con presencia de sobrepeso y obesidad siendo aproximadamente 2/3 partes de la misma, esto es importante ya que como se sabe la obesidad es un problema de salud actual en nuestra población, lo que ha llevado a que México se sitúe en el 2do país con mayor obesidad a nivel mundial, y como se mencionó inicialmente se correlacionó la presencia de esta con LES hasta en un 20-56%, en nuestra muestra poblacional se observa hasta en un poco más de 60%.

Ahora bien el hecho de que este fenómeno se perpetúe a lo largo de la evolución de la enfermedad es constante e incluso como se observó aumenta dicha población aunque no significativamente sin embargo habrá que mencionar que esto puede ser secundario el uso de

medicamentos que contribuyen al aumento de peso como son los esteroides y que se reflejo en el estudio que aproximadamente el 90% de la población cuenta con un medicamento de este tipo en su tratamiento.

En cuanto a la actividad relacionada con la obesidad, se observa que los pacientes que tienen una actividad moderada o severa al final del seguimiento son en mayor número los pacientes que presentan obesidad.

Oser y cols observo altas concentraciones e marcadores inflamatorios en pacientes con una media de IMC más alto, lo que sugiere una mayor actividad inflamatoria en pacientes con acumulación de tejido adiposo, además de mencionar que un IMC se asocia a un mayor riesgo de estar en el grupo de peor capacidad funcional y calidad de vida, el aumento de los niveles de concentraciones de PCR e IL-6, mayor dolor, fatiga; lo que sugiere una mayor actividad inflamatoria en pacientes con acumulación de tejido adiposo. Por tanto en este grupo de pacientes que concluyo con sobrepeso y obesidad tiene alto riesgo de presentar a mediano y largo plazo alguna de las alteraciones ya mencionadas; sin olvidar que estos pacientes tienen un mayor potencial para desarrollo de órgano blanco y mayor riesgo de muerte cardiovascular.

El tipo de actividad más frecuente en los pacientes con peso normal, sobrepeso u obesidad fueron artritis, seguida de afección cutánea y fiebre y fatiga como las principales, la manifestación renal se presenta en un mismo porcentaje en los 3 grupos ( 7%), mientras que las manifestaciones hematológicas se presenta con un mayor porcentaje en pacientes con obesidad ( hemolisis y Trombocitopenia 10.5% y leucopenia y Linfopenia 8.5%).

Esto concuerda con lo mencionado en la literatura donde se ha observado según Alarcón Segovia las lesiones cutáneas se presentan hasta en un 80% de los pacientes con LES; las manifestaciones articulares hasta en un 90% de los casos a lo largo de su enfermedad, y las manifestaciones hematológicas son frecuentes manifestadas por anemia en 40 % de los casos, leucopenia en 50 % de los casos, linfopenia hasta en un 42% de los casos,

Rabbani MA y cols en una cohorte de 198 pacientes con una revisión retrospectiva de los mismos, publica que al momento del diagnóstico la artritis, el eritema malar, las úlceras orales y la alopecia son las manifestaciones más comunes, y durante su seguimiento la prevalencia de nefritis lupica, artritis, enfermedades neurológicas, hematológicas aumento significativamente; esto nos refleja que las principales manifestaciones clínicas de nuestra población coinciden con lo reportado a nivel internacional, sin embargo hay que tener en cuenta según Rabbani que la afección renal y las infecciones son un factor de riesgo independiente de mortalidad, lo que nos hace recordar que el 50 % de nuestros pacientes fallecidos fue secundario a una causa infecciosas y un paciente masculino necesito de tratamiento sustitutivo de la función renal por afección secundaria a nefritis lúpica.

Las comorbilidades que más se presentaron en nuestra población fueron Hipertensión arterial my probablemente con influencia secundaria a los fármacos como parte del tratamiento, las siguientes tres causas tienen un origen inmunológico ( Hipotiroidismo, Síndrome de Sjögren y Diabetes Mellitus) seguida de síndrome depresivo; esto es de suma importancia ya que se ha

observado que la Obesidad entre otros problemas médicos está estrechamente asociada con un mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular, los mecanismos que subyacen a este proceso no están bien establecidos, aunque se ha observado que la obesidad está asociada a otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia. Todas estas alteraciones en conjunto generan una situación de daño vascular constante y progresivo que se manifiesta por un proceso inflamatorio de bajo grado y disfunción endotelial, que favorece el desarrollo aterosclerótico; ahora bien como ya mencionamos nuestra población con LES tiene un mayor porcentaje de presentar obesidad o sobrepeso, el cual puede aumentar por múltiples factores en el transcurso de la evolución de la enfermedad (dentro de ellos secundario al tratamiento), y se observó que la comorbilidad más asociada fue HAS y dentro de las primeras 5 también se encuentra diabetes mellitus, desafortunadamente no se cuenta con un control de perfil de lípidos en nuestra población y una medición de circunferencia abdominal pero muy probablemente estén alterados estos dos parámetros en nuestros pacientes lo que los llevaría a presentar síndrome metabólico.

Nikpour y cols al estudiar la epidemiología de la aterosclerosis en LES menciona que estos pacientes tienen un riesgo significativamente mayor de eventos coronarios ateroscleróticos, sin olvidar que el LES es un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad coronaria según Goldberg y cols. Telles y cols realizaron un estudio con la finalidad de determinar la frecuencia del síndrome metabólico en pacientes con LES y asociarlo a factores de riesgo coronario, observando que el Síndrome Metabólico se presentó en un 32.1 % de su población de 62 pacientes, donde la obesidad y la hipertensión fueron los dos componentes más comunes (86.5%), llegando a la conclusión de que el SM en LES es frecuente, que se asocia con factores de riesgo tradicionales de enfermedad coronaria, pero además una característica de lupus; como ya mencioné anteriormente en nuestros pacientes no se pudo demostrar la presencia del mismo pero muy seguramente está presente por las características de nuestros pacientes.

En cuanto al tratamiento usado se observó que la mayoría de nuestra población independientemente del peso usó en promedio de 1-3 medicamentos por lo menos un poco más del 60% de la población de los 3 grupos, sin embargo observamos que los pacientes con obesidad presentaron una necesidad de llegar a usar de 4-6 medicamentos e incluso de hasta 7-8 medicamentos, exceptuando 2 casos de pacientes con peso normal que necesitó de 7-8 medicamentos que se salen de la regla dentro de su grupo representando el 4.5% de su población; este punto en particular en cuanto a la necesidad del tipo de medicamentos y la diversidad de los mismos no se ha estudiado de manera formal en los múltiples estudios publicados sin embargo es importante mencionar ya que nos refleja la persistencia de la actividad lúpica y la necesidad de modificar el tratamiento un mayor número de veces en la población con obesidad, lo cual a largo plazo podría traer otras consecuencias secundarias a sus reacciones adversas.

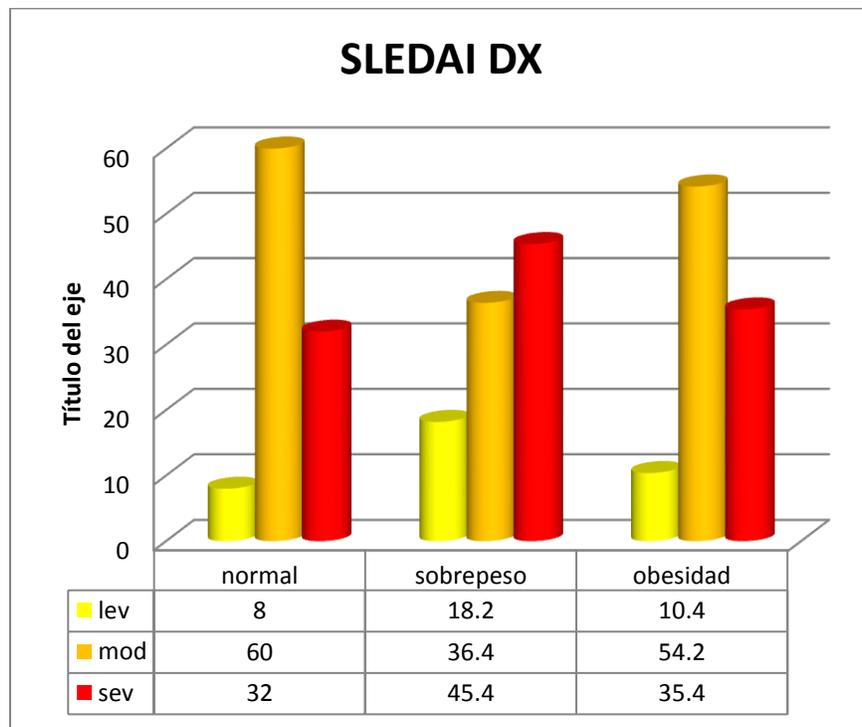
En cuanto a la supervivencia en nuestro grupo se observa que el 95% de nuestros pacientes sobrevivió a los primero 5 y 10 años de seguimiento, comparado con la literatura internacional se reflejo un poco mayor ya que se reporta que a partir de los años 90 la sobrevida a los 5 años es del 90%, a los 10 años del 85% y a los 20 años del 70% sin embargo esto pudo suceder por el tamaño de muestra.

Finalmente en la última gráfica (18) observamos que la población con obesidad siempre presenta mayor porcentaje de actividad durante su evolución que aquellos pacientes con IMC con sobrepeso o normal; que podría ser una forma más de mostrar la gran influencia que tiene la obesidad en cuanto a la evolución de la enfermedad.

## 10. DISCUSION

En este estudio podemos observar que la población con LES en el HRGIZ se caracteriza por tener un alto porcentaje de asociación con obesidad, sin embargo es cierto que al momento del diagnóstico se observó que independientemente del peso el mayor porcentaje de población de los 3 diferentes grupos de IMC se concentro al debut con una actividad moderada, sin embargo en la grafica 20 podemos también observar que quien presento mayor actividad severa fueron los grupos de sobrepeso y obesidad, lo cual nos indica que probablemente el peso si influya en la actividad del lupus.

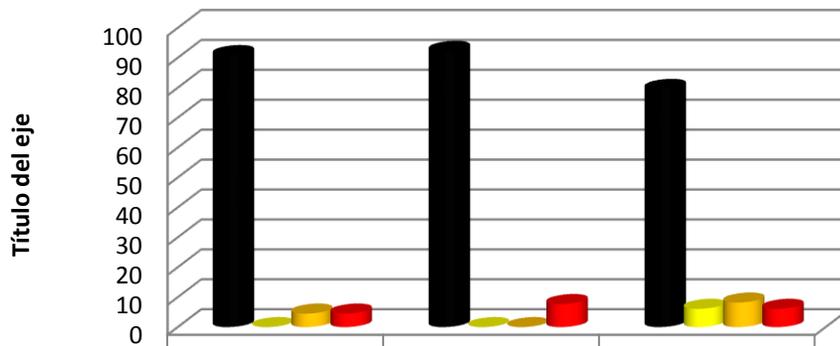
GRAFICA 20



En la gráfica 21 con la finalidad de hacer un análisis de la actividad de la enfermedad en período de seguimiento se hizo una comparación del SLEDAI final entre los 3 grupos de IMC diferentes en el cual se observa que más del 90% de la población con peso normal o sobrepeso presentan un LES inactivo no siendo así con los pacientes con obesidad, observándose que solo se alcanza un 79.6% mientras que el resto de su población presenta un grado de actividad moderada e incluso severo, si bien podemos observar que lo mismo pasa con los pacientes de peso normal pero se trata de 2 casos que desde un inicio se comportaron diferente a la regla que presentó la mayoría de este grupo.

GRAFICA 21

**SLEDAI FIN**



	normal	sobrepeso	obesidad
■ inactivo	90.9	92.3	79.6
■ leve	0	0	6.1
■ moderado	4.5	0	8.2
■ severo	4.5	7.7	6.1

Ahora bien el método que se usó para análisis estadístico fue  $X^2$  (chi cuadrada), y esta se calculó para la actividad lupica y su comportamiento en la primer consulta de todos los pacientes y para el número de medicamentos que se usaron finalmente en los 3 diferentes grupos arrojando los siguientes datos.

Chi cuadrada: la actividad lupica en tiempo 1 está relacionado con el peso\*

La chi cuadrada de tablas es 90%=10.64 y 95% = 12.592, con 6 grados de libertad, lo cual significa que la hipótesis es válida en 93% cuya  $p=0.058$  (5.8%) error en los cálculos.

### Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
IMC_I (agrupada) * T1 (agrupada)	83	98.8%	1	1.2%	84	100.0%

### Tabla de contingencia IMC\_I (agrupada) \* T1 (agrupada)

Recuento

		T1 (agrupada)				Total
		inac	Lev	mod	sevinac	
IMC_I (agrupada)	normal	20	0	2	3	25
	sobrepeso	4	2	3	2	11
obesidad	33	1	6	7	47	
Total		57	3	11	12	83

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12.181(a)	6	.058
Razón de verosimilitudes	9.959	6	.126
Asociación lineal por lineal	.263	1	.608
N de casos válidos	83		

a 7 casillas (58.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .40.

Chi cuadrada :el numero de medicamentos esta relacionado con el peso\*.

La chi cuadrada de tablas es  $90\%=7.779$  con 4 grados de libertad, lo cual significa que la hipótesis es valida en  $88\%$  cuya  $p=0.115$  (11.5%) error en los cálculos.

### Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
IMC_F (agrupada) * No_Medicamentos (agrupada)	84	100.0%	0	.0%	84	100.0%

### Tabla de contingencia IMC\_F (agrupada) \* No\_Medicamentos (agrupada)

Recuento

		No_Medicamentos (agrupada)			Total
		2	5	mas2	
IMC_F (agrupada)	normal	11	10	1	22
	sobrepeso	4	9	0	13
obesidad	18	21	10	49	
Total		33	40	11	84

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.426(a)	4	.115
Razón de verosimilitudes	9.072	4	.059
Asociación lineal por lineal	2.866	1	.090
N de casos válidos	84		

a 2 casillas (22.2%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.70.

## 11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Se excluyeron los pacientes tratados por el consultorio 2 de reumatología por no contar con registro de peso y talla desde su diagnóstico y durante su seguimiento.
- Se excluyeron 5 pacientes del consultorio 1 de reumatología por no contar con un expediente completo durante el seguimiento (registro de peso y talla y falta de laboratorios en su consulta).
- Los grupos de pacientes obesos y no obesos no son equivalentes en cuanto a la cantidad y características.
- El hecho de no haber tenido control sobre las influencias de los factores de confusión como el uso de esteroides se desconoce su efecto real sobre el peso y la presencia de hipertensión en nuestros pacientes.
- No se cuenta con una serie de estudios que podrían apoyar a diagnosticar la presencia de otras comorbilidades en nuestra población como son: glucosa, ácido úrico, perfil de lípidos, medición de circunferencia abdominal, etc.
- 4 pacientes no cumplieron con el tratamiento indicado por no contar con el mismo en la farmacia de la unidad hospitalaria, lo que obligo a su exclusión por ser un factor de riesgo sobre la evolución de la enfermedad.
- Actualmente no todos los pacientes reciben un tratamiento y seguimiento de las comorbilidades presentes en el mismo de forma rutinaria, lo que a largo plazo podría influenciar en la sobrevida y mortalidad de los mismos.
- Se desconoce con exactitud en el total de la población incluida el inicio de la sintomatología previa a la valoración inicial por el médico reumatólogo, lo que podría influenciar en la comparación inicial de las características de ambas poblaciones.

## 12. CONCLUSIONES.

1. En nuestra población derechohabiente del HRG "Ignacio Zaragoza" se sigue observando un mayor número de casos de género femenino con respecto al masculino, observándose una relación 27:1 en el período de seguimiento comprendido entre enero de 2000 a diciembre de 2011
2. El rango de edad al diagnóstico de los casos nuevos con LES es igual al reportado a nivel nacional e internacional (25-54 años) y nacional ( 25-34 años) en nuestro caso fue entre los 30-50 años.
3. La causa de mortalidad sigue siendo por sepsis como primer causa seguido de manifestaciones secundarias a la actividad de la enfermedad en nuestro caso la primer causa fue sepsis y la segunda causa fue por hemorragia pulmonar y vasculitis del SNC.
4. La sobrevida en nuestra población estudiada tanto a los 5 como a los 10 años fue de 95% lo cual supera lo mencionado en la literatura (SV a los 5 años 10 años y a los 10 años 85%).
5. Al debut de la enfermedad el 85% de los casos se manifiesta con un LES severo.
6. Al final de seguimiento de la totalidad de pacientes se observa que se encuentra un 90 % de pacientes con LES leve, por lo que se concluye han llevado un buen seguimiento y control de la enfermedad en el HRG Ignacio Zaragoza
7. Las manifestaciones más frecuentemente encontradas en nuestra población derechohabiente tanto al inicio como en el transcurso de la enfermedad son en primer lugar articular seguido por orden de frecuencia a nivel hematológico, renal y finalmente cutánea.
8. La población con obesidad requiere un mayor número de tratamientos diferentes en su evolución para control de la enfermedad.
9. La población con obesidad presentan con mayor frecuencia persistencia de la enfermedad de la misma en comparación con los pacientes que tienen un IMC normal.
10. La población con obesidad tiene una mayor frecuencia de reactivación de la enfermedad con respecto a los pacientes que tienen un IMC normal.
11. Si existe una relación entre la presencia de obesidad y la actividad de la enfermedad y resistencia al tratamiento.

## 13.ABREVIATURAS

- ANA = anticuerpos antinucleares
- Anti- RNP = antiribonucleoproteína
- Anti- DNA = anti ácido desoxirribonucleico
- ARA = Asociación Americana de Reumatología
- ACR = Colegio Americano de Reumatología
- AINES = antiinflamatorios no esteroideos
- ACV = accidente cerebro vascular
- AR= artritis reumatoide
- BILAG= British Lupus Isles Assessment Group Index
- CMRIMSS= Centro Médico la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social
- CPK = creatin cinasa
- CD = cluster de diferenciación
- CPA = célula presentadora de antígeno
- CTLA =antígeno de linfocito T citotóxico
- CDC= centro de control de enfermedades
- DNR= déficit neurológico reversible
- DFH = difenilhidantoina
- ECG= electrocardiograma
- EMG = electromiografía
- EAC= enfermedad arterial coronaria
- ENSADER = Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del derechohabiente
- FNT = factor de necrosis tumoral
- HLA = Antígeno leucocitario humano
- HR = Hospital Regional
- IL = interleucina
- IMSS= Instituto Mexicano del Seguro Social
- INNSZ = Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubiran
- Ig= inmunoglobulina
- IALES = Índice de Actividad Lupica
- IMC = Índice de Masa Corporal
- ICAM = Moléculas de adherencia intercelular
- INEGI= Instituto Nacional de Estadística y Geografía
- LES = Lupus Eritematoso Sistémico
- LAI= Lupus Activity Index
- MM = Mononeuritis Múltiple
- MCP= Proteína quimioatrayente de monocitos

- MPC-1= Proteína 1 quimioatrayente de los monocitos
- NOM= Norma Oficial Mexicana
- OMS = Organización Mundial de Salud
- OVR= oclusión vascular de la retina
- PCR = proteína C reactiva
- PAI= Inhibidor del plasminogeno tisular
- RIFLE = Response Index for Lupus Erytematosus
- SNC = sistema nervioso central
- SLAM= Sistemic Lupus Activity Measure
- SCT = superficie corporal Total
- SM= Síndrome Metabolico
- sFNT-rII= Receptor soluble del factor de necrosis tumoral
- VSG= velocidad de sedimentación glomerular
- VDRL=Venereal Disease Research Laboratory
- VEB = Virus del Epstein Bar
- VCAM = Molécula de adhesión celular vascular
- VEGF = Factor de crecimiento derivado del endotelio

# 14.ANEXOS

## ANEXO 1

### ASOCIACION AMERICANA DE REUMATOLOGIA (ARA)

1. RASH MALAR.
  - a. Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
2. RASH DISCOIDE.
  - a. Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces retracción en las lesiones antiguas.
3. FOTOSENSIBILIDAD.
  - a. Rash cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.
4. ULCERAS ORALES.
  - a. Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.
5. ARTRITIS.
  - a. No erosiva en 2 ó más articulaciones periféricas. Caracterizada por:
  - b. hipersensibilidad al tacto dolor a la presión
  - c. hinchazón
  - d. derrame articular
6. SEROSITIS.
  - Pleuritis:
  - Historia de dolor pleurítico, o
  - roce pleural, o
  - derrame pleural.
  - Pericarditis:
  - Documentada por EKG, o
  - roce pericárdico, o
  - derrame pericárdico.
7. TRASTORNOS RENALES.
  - Proteinuria persistente. Mayor de 0,5 grs/día o mayor de 3 + si no se cuantifica, o
  - Cilindros celulares: Eritrocitos, Hb, granulares, tubulares o mixtos.
8. TRASTORNOS NEUROLOGICOS.
  - Convulsiones. En ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrolíticas, o
  - Psicosis. En ausencia de todos los factores descritos en párrafo anterior.
9. TRASTORNOS HEMATOLOGICOS.
  - Anemia hemolítica con reticulocitosis, o
  - Leucopenia menor de 4000 en 2 ó más ocasiones, o
  - Linfopenia menor de 1500 en 2 ó más ocasiones, o
  - Trombocitopenia menor de 100.000 en ausencia de toxicidad medicamentosa.
10. TRASTORNOS INMUNOLOGICOS.
  - Células LE positivas, o
  - Anticuerpos anti DNA nativo, o
  - Anticuerpos anti Sm, o
  - Pruebas serológicas falsas positivas para sífilis:
  - por lo menos 6 meses consecutivos.
  - confirmadas por: inmovilización Treponema; FTA abs.
11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES.
  - Un título anormal de Acs. Antinucleares por inmunofluorescencia o por una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos implicados en Síndrome Lupus inducido.



**ANEXO 3**

<b>MEX - SLEDAI (INDICE DE ACTIVIDAD LUPICA EN MEXICANOS)</b>		
<i>Es la variante latina del SLEDAI, fue desarrollado para países del tercer mundo, no valoriza los anticuerpos como el anti-ADN, como tampoco los complementos, pero precisa de un grado de proteinuria. No toma en cuenta las alteraciones visuales, la cefalea lúpica ni la piuria, pero si incluye otros ítems, como valores de creatinina &gt; 5mg/dl. Se ha demostrado que el MEX SLEDAI es mucho más fácil de interpreta y aplicable.</i>		
<b>CALIFICACION</b>	<b>DESCRIPTOR</b>	<b>DEFINICION</b>
<b>(8) Trastorno neurológico</b>	<i>Psicosis</i>	Capacidad alterada para la función diaria debido a una alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencias, asociaciones ilógicas, empobrecimiento del contenido del pensamiento, pensamiento ilógico marcado, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y fármacos
	<i>Evento vascular cerebral</i>	<i>Episodio nuevo. Se excluye aterosclerosis.</i>
	<i>Convulsiones</i>	<i>De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundaria a drogas.</i>
	<i>Síndrome orgánico cerebral.</i>	Función mental alterada con alteración de la orientación, memoria u otra función intelectual de rápido inicio y características clínicas fluctuantes. Incluir alteración de la conciencia con capacidad disminuida para enfocarse e incapacidad para mantener el foco de atención en el ambiente, mas por lo menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, habla incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o mayor o menor actividad psicomotriz. Excluir causas metabólicas, infecciosas o farmacológicas.
	<i>Mononeuritis</i>	<i>Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno o más nervios craneales o periféricos.</i>
	<i>Mielitis</i>	<i>Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de esfínteres excluyendo otras causas.</i>
<b>(6)Trastorno renal</b>	<i>Cilindros granulosos o eritrocitarios, hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas. Proteinuria de inicio reciente mayor de 0.5g/L en una muestra al azar. Aumento de creatinina mayor de 5mg/dl.</i>	
<b>(4)Vasculitis</b>	<i>Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de los dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.</i>	
<b>(3) Hemólisis/ trombocitopenia</b>	<i>Hb&lt; 12 g/dl y con reticulocitos corregidos &gt; 3%. &lt; 100.000 plaquetas, no debida a drogas otras causas.</i>	
<b>(3) Miositis</b>	<i>Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK.</i>	
<b>(2) Artritis</b>	<i>Más de 2 articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular.</i>	
<b>(2) Afección cutánea</b>	<i>Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Áreas difusas de alopecia o caída fácil del cabello.</i>	
<b>(2) Serositis</b>	<i>Pleuritis: Historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. Pericarditis: Historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: dolor abdominal difuso con rebote ligero ( excluyendo causas intra abdominales).</i>	
<b>(1)Fiebre. Fatiga.</b>	<i>Más de 38°C después de la exclusión de proceso infeccioso. Fatiga inexplicable.</i>	
<b>(1) Leucopenia/ linfopenia</b>	<i>Leucocito &lt; 4 000 x mm3, no secundario al uso de drogas. Linfocitos &lt; 12 000 x mm3 no secundario al uso de drogas.</i>	

## 15. BIBLIOGRAFIA

1	The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. Smith CD, Cyr MRheum Dis Clin North Am 1988; 14: 1-14.
2	Manual of the diseases of the skin. Cazenave PLA, Schedel HE. Burgess (trans). Londres, HenryRenshaw; 1852.
3	Clinical Features and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed.Chapter 75. Pp1263-1300, 2008
4	Pathology of disseminated lupus erythematosus.Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Arch Pathol 1941; 32: 569-631.
5	Presentation of two bone marrow elements: the "tart" cell and "L.E." cell. Hargraves MM, Richmond H, Morton R.Proc Staff Mtg. MayoClinic 1948; 23: 25-28.
6	Antinuclear antibodies: diagnostic significance and methods.Friou GJ. Arthritis Rheum 1967; 10: 151-159.
7	Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus.Schur PH, Sandson J. NEngl J Med 1968; 278: 533-538.
8	Antibodies to components of extractable nuclear antigen. Clinical characteristics of patients.Farber SJ, Bole GG. Arch Intern Med 1976; 136: 425-431.
9	Lupus eritematoso sistémico.Epidemiología. Tratado hispanoamericano de reumatología. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme. Editorial Normos S.A.; Bogotá, Colombia. Vol II. 2007.
10	The Obesity Epidemic Victoria A. Catenacci, MD, James O. Hill, PhD,Holly R.Wyatt, MD. Clin Chest Med 30 (2009) 415–444.
11	Frequency of lupus in people of African origin.Lupus. Symmons D.P. 1995;4(3):176-8.
12	Prevalencia del lupus eritematoso generalizado en la población mexicana. Sauza del Pozo J, Martínez E. García D, Salas R. Rev Mex Reumatol 1991; 6: 54.
13	Aspectos epidemiológicos e impacto socioeconómico. Revista Mexicana de Reumatología 2000; 15: 183-20
14	Systemic Lupus Erythematosus, Juvenile Dermatomyositis, Scleroderma, and Vasculitis. Rheumatology, Kelley's 8th ed.1677-00. 2008.
15	Historia sobre el papel de las hormonas y los anticonceptivos en el lupus.Édgar Peñaranda-Parada.Revista colombiana de reumatología. Vol. 18 Núm. 1, Marzo 2011, pp. 8-25.
16	Prolactina sérica en pacientes con lupus Eritematoso sistémico. Roald Gómez-Pérez, Rosa Roa, Lilia Uzcategui.Revista Venezolana. Endocrinología Metabolica 2003; 1 (2): 22-26.
17	Inmunopatogenia del Lupus Eritematoso Sistémico, Parte I: Factores Predisponentes y Eventos Iniciales Evelyn Silva C.Revista Chilena. Reumatología. 2009; 25(3):108-113.
18	Abnormalities of T cell signaling in systemic lupusErythematosus.Vaishali R Moulton* and George C. TsokosArthritis Research & Therapy2011, 13:207.
19	Mechanisms of B cell autoimmunity in SLE. Thomas Dorner, Claudia Giesecke and Peter E Lipsky. Arthritis Research & Therapy 2011, 13:243
20	Cytokine disturbances in systemic lupus Erythematosus. Noam Jacob and William Stohl Arthritis Research & Therapy 2011, 13:228.
21	Disturbances of apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus.Wen-Hai Shao and Philip L Cohen. Arthritis Research & Therap.2011, 13:202
22	Inmunopatogenia del Lupus Eritematoso Sistémico, parte II: Rol de los Componentes del Sistema Inmune y de los Autoanticuerpos. Evelyn Silva C.Revista Chilena de Reumatología. 2009; 25(4):140-147
23	Lupus eritematoso sistémico. José A. Gómez-Puerta, Ricard Cervera. Medicina & Laboratorio, Volumen 14, Números 5-6, 2008.
24	Afectación musculoesquelética con expresión radiológica en el lupus eritematoso sistémico. Jiménez, M Mar;Manjón, Palmira; Díaz de Bustamante, Teresa; Galindo, M; Buj, M José; Cabezudo, Jorge. Radiología. 2000;42:35-40. - vol.42 núm.
25	Manifestaciones hematológicas en el lupus Eritematoso sistémico. A. García Tello, A. Villegas Martínez, A. F. González Fernández. Anales de Medicina Interna (Madrid)Vol. 19, N.º 10, pp. 539-543, 2002.

26	Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso. Isabel Bielsa Marsol, Clara Rodríguez Caruncho. <i>Inmunología</i> . Vol. 29. Núm 3. Julio-Septiembre 2010: 100-110.
27	The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Jam J. Weening, <i>Kidney International</i> , Vol. 65 (2004), pp. 521-530.
28	Nefropatía lúpica. Presentación clínica, Clasificación y tratamiento. Luis Alonso González Naranjo. <i>Revista Colombiana de Reumatología</i> . Vol. 13 No. 4, Diciembre 2006, pp. 307-333.
29	Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus Diane L. Kamen, Charlie Strange. <i>Clin Chest Med</i> 31 (2010) 479-488.
30	Manifestaciones cardíacas de las enfermedades reumáticas. José Alfredo Gómez Puerta. <i>Revista Colombiana de Reumatología</i> . Vol. 9 No. 3, Septiembre 2002, pp. 203-213.
31	Neurologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adults. Eyal Muscal, Ma, Robin L. Brey. <i>Neurol Clin</i> 28 (2010) 61-73
32	Lupus eritematoso sistémico. J. Font, G. Espinosa, R. Cervera y M. Ingelmo. Jano 10-16 Octubre 2003. Vol. LXV N.º 1.491
33	Aplicación clínica de los anticuerpos en lupus eritematoso sistémico. Gerardo Quintana López & Cols. <i>Revista Colombiana de Reumatología</i> . VOL. 10 No. 1, marzo 2003, pp. 32-45.
34	Autoantibody Testing for Autoimmune Disease. Sally E. Self, <i>Clin Chest Med</i> 31 (2010) 415-422.
35	Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología. Martha Miniño. <i>Dermatología Revista Mexicana</i> . 2008;52(1):20-28.
36	Índice de Actividad Lúpica y Manejo del Lupus Eritematoso Sistémico. Dra. Martha Miniño Santo Domingo. VII Jornadas Actualización Terapéutica Dermatológica y Estética. Caracas, Venezuela. Junio 2006.
37	Lupus eritematoso sistémico. José Antonio Lozano <i>Farmacología</i> . Vol 21 Núm 2 Febrero 2002
38	Corticosteroid Use in Autoimmune Blistering Diseases. John W. <i>Immunol Allergy Clin N Am</i> 32(2012)283-294.
39	<u>Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus</u> . Mosca M. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2011;29(5 Suppl 68): S126-9
40	Systemic Lupus Erythematosus: Safe and Effective Management in Primary Care. Joseph P. Michalski, <i>Prim Care Clin Office Pract</i> 37 (2010) 767-778.
41	Therapeutic Advances in Systemic Lupus Erythematosus. Dra. Sonia Ismael Fukushima Dr. German A. Ibarra Ismael. <i>Revista de Investigación e Información en Salud   Volumen 6   Número 13   Año 2011</i>
42	Terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. Ernesto Cairoli. <i>Revista Médica de Chile</i> 2010;138:881-88
43	Experiencia con rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus. Jose L. Marengo <i>Reumatol Clin</i> . 2010. doi:10.1016/j.reuma.
44	Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. Dorner T, Kaufmann J, Wegener WA. <i>Arthritis Res Ther</i> 2006;8(3):R74.
45	Innovative Management of Lupus Erythematosus. Haydee M. Knott, <i>Dermatol Clin</i> 28 (2010) 489-499.
46	Doria A, C Briani. Lupus: La mejora del pronóstico a largo plazo. <i>Lupus</i> , 1 Marzo 2008; 17(3): 166-70.
47	Nikpour M; Gladman DD; Ibañez D; Urowitz MB. La variabilidad y las correlaciones de la proteína C reactiva de alta sensibilidad en el lupus eritematoso sistémico. <i>Lupus</i> 1 Octubre 2008, 18(11): 966-73.
48	Nikpour M; Gladman DD; Urowitz MB. Epidemiología de la aterosclerosis en el Lupus Eritematoso Sistémico. <i>Current Rheumatology Reports</i> . 1 Agosto 2009. 11(4) : 248-54.
49	Ibañez D; Gladman DD; Touma Z; Nikpour M; Urowitz MB. Frecuencia optima de visitas para los pacientes con lupus eritematoso sistémico para medir la actividad de la enfermedad en el tiempo. <i>The Journal of Rheumatology</i> . 1 Enero de 2001. 38(1) : 60-3.
50	Goldberg RJ; Urowitz MB; Ibañez D; Nikpour M; Gladman DD. Factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad coronaria en mujeres con lupus eritematoso sistémico. <i>The Journal of Rheumatology</i> . 1 de Noviembre de 2009; 36 (11): 2454-61.
51	Jallouli M; Frigui M; Marzouk S; Feki H; Kaddour N; Bahloul Z. Mortalidad y factores pronósticos en 146 pacientes con lupus eritematoso sistémico en el sur de Túnez. <i>Presse Medicale</i> . 1 Diciembre 2008. 37 (12): 1711-6.
52	Sushchuck EA; Zborovskii. Factores de mal pronóstico en el LES: los resultados de 5 años de

	seguimiento. Ter Arkh. 1 Enero 2009; 81 (6) : 16-9.
53	Feng X; Y Zou; Pan W; X Wang; Wu M; M Zhang, J Tao. Indicadores de pronóstico de los pacientes hospitalizados con lupus eritematoso sistémico. The Journal of Rheumatology. 1 Julio 2011. 38 (7): 1289-95.
54	Rabbani MA; Habib HB; Ahmad B; Saeed W; Shah SM; Ahmad A. Análisis de la supervivencia y de indicadores pronósticos del lupus erietematoso sistémico en pacientes paquistaníes. Lupus. 1 Agosto 2009. 18 (9): 848-55.
55	Agarwal S; Elliott JF; Manzi S. Factores de riesgo para aterosclerosis en el lupus eritematoso sistémico. Current Rheumatology Reports. 1 Agosto 2009; 11 (4) : 241-7.
56	Vadacca M; Margiotta D; Rigon A. Adipocinas y lupus eritematosos sistémico: la relación con el síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular. The Journal of Rheumatology. 1 Febrero 2009. 36 (2) 295.7.
57	Parker B; Ahmad Y; Edlin H; Shelmerdine J. Teh LS. Un análisis del fenotipo del síndrome metabólico en el lupus eritematoso sistémico. Lupus. 1 Diciembre 2011; 20 (14) : 1459-65.
58	Telles I; Lanna C; G Ferreira; Riberio A. El syndrome metabolic en pacientes con lupus eritematoso sistémico: asociación con factores de riesgo tradicionales de enfermedad coronaria y las características del lupus. Lupus. 1 de Junio 2010; 19 (7): 803-9.
59	Hahn BH; Lourences EV; Mc Mahon M; Skaggs B; Le E Anderson. Las lipoproteínas inflamatorias de alta densidad la aterosclerosis son inducidos en ratones propensos al lupus por una dieta alta en grasa y leptina. Lupus. 1 Julio. 2010; 19 (8):913-7.
60	Maynard JW. El bajo nivel socioeconomico se asocia con factores de riesgo cardiovascular en el lupus eritematoso sistémico. The Journal of Rheumatology. 1 Abril 2012. 39 (4) :777-83.
61	Sidiropoulos PI; Karvounaris SA; Boumpas DT. El síndrome metabólico en las enfermedades reumáticas: epidemiología, fisiopatología y las implicaciones clínicas. Arthritis Res Ther. 1 Enero 2008; 10 (3):307.
62	Arnaud L; Mathian A; Boddaert J; Amoura Z. Lupus eritematoso sistémico de inicio tardío: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. Drugs & Aging. 1 Marzo 2012; 29 (3) : 181-9.
63	Van Asseldonk EJ; Stienstra R; Koenen. El efecto de los miembros de la familia de interleucina -1, citocinas IL-1F6 y la IL-1F8 en la diferenciación de los adipocitos. Obesidad. 1 Noviembre 2010; 18 (11): 2234-6.
64	Risk A; Gheita TA; Nassef S; Abdallah A. El impacto de la obesidad en el lupus eritematoso sistémico, en la actividad de la enfermedad, calidad de capacidad funcional y el riesgo de la aterosclerosis . International Journal of Rheumatic Diseases. 1 Marzo 2008. 9 Suplemento 1:6-13.
65	Katz P; Yazdany J; Julian L; Trupin L. Impacto de la obesidad en el funcionamiento entre las mujeres con lupus eritematoso sistémico. Arthritis Care & Research. 2011; 63 : 1357-64.
66	<u>Lozovoy MA; Hohmann MS; Barbosa DS, Morimoto HK, Reiche EM, Cecchini R, Dichi I.</u> Los biomarcadores inflamatorios y las mediciones de estrés oxidativo en pacientes con lupus eritematoso sistémico con o sin síndrome metabólico. <u>Lupus</u> . 25 Agosto 2011; 20 (13): 1356-64.
67	Oeser A; Chung CP; Asanuma Y; Avalos I; CM Stein. La obesidad es un factor de riesgo independiente de la capacidad funcional y la inflamación en el lupus eritematoso sistémico. Arthritis Rheumatoid. Mayo 2006; 54 (5): 1705-6.
68	Katz Patricia; Julian Laura; Tonner Mary C; Yazdany Jinoos; Trupin Laura; La inactividad física y la obesidad se relacionan con el deterioro cognitivo en el lupus. Arthritis & Rheumatism. Abril 2012; 64 (4): 502-10.
69	Irene EM Bultink; Franktien Turkstra; Michaela Diamant. Síndrome metabólico en mujeres con lupus eritematoso sistémico: prevalencia y asociación del síndrome metabólico con características de la enfermedad y los eventos cardiovasculares. American College of Rheumatology. 2006. Presentación No. 568.
70	P. Katz ; Kaplan S; R Diskin; Julian L. La composición corporal y la discapacidad entre las mujeres con artritis reumatoide y el lupus. Arthritis Rheumatoid. 2009. 60: S 701.
71	Khoadhiar L; Ling PR; Blackburn GL; Bistran BR. Los niveles séricos de IL-6 y proteína C reactiva se correlacionan con el índice de masa corporal. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. Noviembre-Diciembre 2004; 28 (6): 410-15.
72	Katalin Eder; Baffy N; Falus K. La interleucina 6, el principal mediador inflamatorio y la obesidad.

	Inflammation Research. 2009; 58 (11): 727-736.
73	Strackowski M; Dzienis Strackowska; Stepien A; Kowalska I. Las concentraciones plasmáticas de IL-8 aumentan en los sujetos obesos, y en relación con la masa magra y el sistema de factor de necrosis tumoral alfa. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Octubre 2002; 87(10): 4602-6.
74	Antonino de Lorenzo; Vera del Gobbo; María Grazia Premrov. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? American Journal of Clinical Nutrition. Enero 2007; 85 (1): 40-45.
75	Chung CP; Avalos I; Oeser A. La alta prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico: asociación con características de la enfermedad y factores de riesgo cardiovascular. Annals of the Rheumatic Diseases. Febrero 2007; 66(2): 208-14.
76	Bellomio V; Spindler A; Lucero E; Berman A. El síndrome metabólico en pacientes argentinos con lupus eritematoso sistémico. Lupus. Octubre 2009; 18 (11): 1019-1025.
77	Negra AM; Molina MJ; Alcalde AM. Los factores asociados con el síndrome metabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico de Puerto Rico. Lupus. Abril 2008; 17 (4): 348-354.
78	Pereira RM; De Carvalho; Bonfá E. El síndrome metabólico en las enfermedades reumatológicas. Autoimmun Ap. Marzo 2009; 8 (5): 415-9.
79	Santos MJ; Fonseca JE. El síndrome metabólico, la inflamación y la aterosclerosis; el papel de las adipocinas en la salud y en las enfermedades reumáticas inflamatorias. Acta Reumatol Port [journal]. Octubre 2009; 34(4): 590-8.
80	Díaz Rizo CV; Arciniega Gutiérrez NS; Hernández Cuervo P. Síndrome metabólico en pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide comparado con grupo control. Reumatología clínica. 2012; (8) Suplemento 1. 46.
81	Scofield L, Reinlib L, Alarcón GS. El lupus eritematoso sistémico supone una dificultad para desarrollar una actividad laboral normal y para recibir ayudas económicas de la administración. Arthritis Rheumatoid. 2008; 59: 1475-9.
82	Annette Oeser; Cecilia P; Chung. La obesidad es un contribuidor independiente con la capacidad funcional y la inflamación en el lupus eritematoso sistémico. Arthritis & Rheumatism. Noviembre 2005; 52 (11): 3651-3659.
83	Farriol M, Nogues R, Benarroch G. Etiopatogenia de la obesidad: actualidad y futuro. Nutrición Hospitalaria 2001; (16): 113-4.
84	Ahima RS, Flier JS. Tejido adiposo como órgano endocrino. Tendencias del metabolismo endocrinológico. 2002; 57 (Supl 1): S 66-9.
85	Cahofeiro V, Miana M, Martín Fernandez B. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. Revista Española de Obesidad. 2006; 4 (4): 195-204.
86	Trayhum P, Wood IS. Adipocinas: Inflamación y papel pleiotrópico del tejido adiposo blanco. British Journal of Nutrition. 2004; (92): 347-55.
87	Rea R, Donnelly R. La resistina: una hormona derivada de los adipocitos. ¿Tiene un papel en la diabetes y la obesidad? Diabetes, Obesity and Metabolism. 2004; (6):163-170.
88	Yudlin JS, Kumari M, Humphries SE. La inflamación, la obesidad, el estrés y la enfermedad cardíaca coronaria: es el vínculo la interleucina 6. Atherosclerosis. 2000; (148): 209-214.
89	Mutch NJ, Wilson HM, Booth NA. Activador del plasminógeno 1 y hemostasia en la obesidad. Proceedings of the Nutrition Society. 2001; (50): 431-7.
90	Gabay C, Kushner I. Proteínas de fase aguda y otras respuestas sistémicas a la inflamación. The New England Journal of Medicine. 1999; (340): 448-54.
91	Bhagat K, Vallance P. Citoquinas inflamatorias afecta dilatación dependiente del endotelio en las venas humanas in vivo. Circulation. 1997;(96): 3042-7.
92	Lau DCW, Dhillon B, Yan H. Adipocinas: Vínculo molecular entre la obesidad y aterosclerosis. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. 2005; (288): H 2031-41.
93	Verma S, Li SH, Badiwala MV. El antagonismo de la endotelina y la inhibición de la IL-6 atenúan los efectos proaterogénicos de la proteína C reactiva. Circulation. 2002; (105): 1890-6.
94	Cermak J, Key NS, Vach RR. La proteína C reactiva induce a los monocitos sanguíneos periféricos humanos para sintetizar el factor tisular. Blood. 1993; (82): 513-20.
95	Devaraj S, Xu DY, Jiatal I. La proteína C reactiva incrementa la expresión y actividad del activador de plasminogeno 1 en las células endoteliales aórticas humanas. Circulation. 2003; (107): 398-404.
96	Azak W. K Gryga; Kardiologia Polska Isquemia miocárdica en el Lupus Eritematoso Sistémico: la

	detección y la relevancia clínica. 2011; 69(11): 1129-1136.
97	Eduardo Ucar Angulo y Natalia Rivera García. Comorbilidad en lupus eritematoso sistémico.. Reumatología Clínica. 2008; 4 (Supl1): S17-21.54
98	Shao XF - Zhonghua Yi Xue Za Zhi. Factors related to lupus erythematosus: clinical analysis of 203 cases. Julio 2008; 88 (27): 1892-5.
99	Abraham Zonana-Nacach, MC. Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana .Salud Pública de México. Mayo-Junio 2002, (4) Núm.3.
100	Yang J. Yw Lu. HF Pan. The seasonal distribution of the activity of lupus erythematosus and their correlation with climatic factors. Rheumatology. Junio 2011
101	La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. Una reflexión. Grupo académico para el estudio, la prevención y el tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico de la Comisión.
102	Juan Rivera, Dommarco, Lucio Cuevas Nasu. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006; Instituto Nacional de Salud Pública. Secretaria de Salud. 2006.
103	Noam Jacob and William Stohl. Cytokine disturbances in systemic lupus Erythematosus. Arthritis Research & Therapy. 2011; (13):228.
104	Bultink IE. Prevalence and risk factors for metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatology. 2008, 26 (1): 32-8.
105	Sabio JM. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. Lupus. 2008, 17 (9): 849-59.
106	Katz P, S Gregorich. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Research.(Hoboken) 2010.
107	Sumapa Chaiamnuay, MD. The Impact of Increased Body Mass Index on Systemic Lupus Erythematosus. Data From LUMINA, a Multiethnic Cohort. Journal of Clinical Rheumatology. 2007; (13) Num. 3: 128-133.
108	Yelin E. C Tonner. Longitudinal study of the impact of organ manifestations of incidents and increased disease activity of job loss among people with systemic lupus erythematosus. Arthritis Care and Research. 2012; (64): 169-175.