



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**  
**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**  
**SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN**  
**DERMATOLOGÍA**

**FRECUENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL LUPUS**  
**ERITEMATOSO SISTÉMICO EN POBLACION MESTIZA MEXICANA,**  
**PEDIÁTRICA, ADULTA Y DE INICIO TARDIO, DE LA CLÍNICA DE**  
**ENFERMEDADES COLAGENO VASCULARES DEL CENTRO**  
**DERMATOLÓGICO PASCUA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**  
**CLINICO**

**PRESENTADO POR: DRA. MÓNICA OLIVIA RIVERA RAMÍREZ**  
**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**DIRECTOR:**

**Dr. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ**

**DIRECTORES DE TESIS:**

**Dr. FERMIN JURADO SANTA CRUZ**

**Dra. VIRGINA MARTÍNEZ ESTRADA**

**ASESORES METODOLOGICOS**

**Dra. MARTHA ALEJANDRA MORALES SANCHEZ**  
**M. en C. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO**

**2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Frecuencia de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico en población mestiza mexicana, pediátrica, adulta y de inicio tardío, de la clínica de enfermedades colágeno vasculares del Centro Dermatológico Pascua**

**Dra. Mónica Olivia Rivera Ramírez**

**Vo. Bo.**

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz  
Profesor Titular del Curso de Especialización  
en Dermatología**

**Vo. Bo.**

**Dr. Antonio Fraga Mouret  
Director de Educación e Investigación**

**Frecuencia de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico en población mestiza mexicana, pediátrica, adulta y de inicio tardío, de la clínica de enfermedades colágeno vasculares del Centro Dermatológico Pascua**

**Dra. Mónica Olivia Rivera Ramírez**

**Vo. Bo.**

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz  
Director del Centro Dermatológico**

**Vo. Bo.**

**Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez  
Jefe de Enseñanza e Investigación**

**Vo. Bo.**

**Dra. Virginia Martínez Estrada  
Jefe de la Clínica de Colágeno Vasculares**

**Vo. Bo.**

**M. en C. María Luisa Peralta Pedrero  
Asesor Metodológico**

# *Dedicatorias*

*Mi tesis la dedico con mucho amor.*

*A Dios por permitirme llegar hasta este día y dejarme conocer a personas maravillosas que me apoyaron en la realización de este trabajo.*

*Un agradecimiento singular al **Profesor Dr. Fermín Jurado SantaCruz**, que como director de esta tesis me ha orientado, apoyado y corregido en mi labor científica con un interés y una entrega, que han sobrepasado por mucho las expectativas que como alumna deposite en su persona. Gracias infinitas por su paciencia, por todo su tiempo y su confianza en mí.*

*A mis **padres Moisés y Mariana** por su amor, comprensión, apoyo en los momentos difíciles y por ayudarme siempre con los recursos para seguir estudiando. Me han dado todo lo que soy como persona, mis principios, valores y mi perseverancia para seguir adelante. Gracias por todo los amo.*

*A mis **hermanos, mi abuelita y a toda mi familia** por su cariño incondicional*

*A mi **novio y mejor amigo Arturo**, sin ti no hubiera podido seguir adelante. Gracias por tu paciencia y comprensión. Me inspiraste a ser mejor, ahora puedo decir que esta tesis lleva mucho de ti. Gracias por estar siempre a mi lado cuando te necesito, por todo el amor que me das y sobre todo por la gran confianza que siempre has puesto en mí.*

*Gracias a la **Dra. Virginia Martínez** por sus enseñanzas y el tiempo que me brindó para la realización de mi tesis.*

*Gracias a todos mis maestros y amigos.*

*Gracias al **Ingeniero Angeles** por toda su ayuda.*

*“Las grandes obras son hechas no con la fuerza, sino con la perseverancia”  
Samuel Johnson*

## ÍNDICE

1.- RESUMEN .....	3
2.-MARCO TEÓRICO .....	5
2.1 GENERALIDADES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	
Definición .....	5
Historia .....	5
Epidemiología .....	6
Etiología .....	7
Patogenia .....	10
Criterios de clasificación de ACR .....	11
Diagnóstico .....	12
Manifestaciones clínicas .....	15
Manifestaciones cutáneas de LES .....	15
Manifestaciones cutáneas específicas y no específicas de LES .....	16
2.2 LUPUS DE INICIO EN LA EDAD PEDIÁTRICA	
Generalidades .....	26
Cuadro clínico .....	27
Manifestaciones cutáneas de LES .....	28
Diagnóstico .....	29
Pronóstico .....	30
2.3 LUPUS DE INICIO TARDÍO	
Generalidades .....	31
Respuesta inmune de LES .....	31
Diagnóstico .....	32
Cuadro clínico .....	33

Manifestaciones cutáneas de LES .....	34
Pronóstico .....	34
2.4- TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO .....	35
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA... ..	43
4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	44
5.- JUSTIFICACIÓN .....	45
6.- HIPÓTESIS.....	46
7.- OBJETIVOS.....	47
7.1 Objetivo general .....	47
7.2 Objetivos específicos .....	47
8. MATERIAL Y METODOS .....	48
8.1 Diseño de estudio .....	48
8.2 Definición de universo .....	48
8.3 Criterios de inclusión .....	48
8.4 Criterios de exclusión . .....	48
8.5 Plan de investigación, Método .....	49
8.6 Definición de variables .....	50
9.- RECURSOS .....	60
9.1 Recursos humanos .....	60
9.2 Recursos materiales .....	60
9.3 Recursos físicos .....	60
10.- RESULTADOS .....	61
11.- DISCUSIÓN .....	75
12.- CONCLUSIONES .....	81
13.- BIBLIOGRAFÍA .....	82
14. ANEXOS .....	95

## **1. RESUMEN**

**Introducción.** El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad, autoinmune, poligénica con una expresividad muy variable. Las manifestaciones cutáneas de esta enfermedad son muy diversas y son de vital importancia para realizar el diagnóstico. Son pocos los estudios donde describan específicamente todas las manifestaciones de piel de la enfermedad en cualquier grupo de edad y en México no existe ninguno publicado.

**Objetivo:** Determinar las manifestaciones cutáneas tanto específicas como no específicas del lupus eritematoso sistémico en los tres grupos de edad; pediátrico, adultos y de inicio tardío, y compararlas entre los tres grupos.

**Material y Métodos:** Revisamos 450 expedientes registrados en la Clínica de Colágeno-Vasculares del Centro Dermatológico Pascua con diagnóstico de LES, incluimos solo los que cumplieran con al menos 3 de los criterios del American College of Rheumatology (ACR), un total de 228 pacientes y los dividimos en tres grupos de estudio según su edad al diagnóstico: lupus pediátrico (0.1 a 17 años), de Adultos (18 a 49 años) y de Inicio tardío (50 años en adelante) y nos dimos a la tarea de recolectar todos los datos incluyendo, la edad de inicio, edad de diagnóstico, tiempo de retraso en el diagnóstico, y buscar las manifestaciones cutánea específicas y no específicas según la clasificación de Gilliam que se registraron en el expediente durante la evolución del paciente y su topografía, para después comparar los datos entre los tres grupos de estudio y analizarlos.

**Resultados:** De los 228 pacientes, 211 fueron mujeres (93%), 17 hombres (7%), con una proporción mujer: hombre de 12.4 a 1, con una edad media de 29.2 años y una edad media al diagnóstico de 28.71 años.

Conforme a los grupos de estudio 40 pacientes correspondieron al grupo pediátrico: Grupo A (17.54%), 174 pacientes a los adultos: Grupo B (76.3%) y 14 pacientes al lupus de inicio tardío: Grupo C (6.1%).

La edad de media al diagnóstico en el grupo A fue de 14.2 años, en el grupo B fue de 29.66 años y en el grupo C de 59.36 años. El periodo de tiempo que paso entre el inicio y el diagnóstico en el grupo A fue de una media de 13.25 meses, en el grupo B de 39.5 meses y en el grupo C de 69.8 meses. El diagnóstico en el 95.6% de los casos fue realizado por el dermatólogo y fue en el Centro Dermatológico Pascua (94.30%).

Las manifestaciones tanto específicas como no específicas que predominaron en los tres grupos fueron Lupus discoide (87.28%), eritema malar (75.88%), Fotosensibilidad (71.05%), Alopecia difusa (59.65%), Fenómeno de Raynaud (46.05%), úlceras orales (39.04%) y vasculitis de pulpejos (vasculitis leucocitoclástica) (38.60%). La fotosensibilidad fue más frecuente en el grupo pediátrico (77.5%) y mucho menos frecuente en el lupus de inicio tardío (42.9%). La púrpura palpable, el lupus profundo, la vasculitis necrotizante y el eritema multiforme fueron más frecuentes en el grupo de inicio tardío. En el resto de las manifestaciones cutáneas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

La Topografía que predominó en los tres grupos de estudio fue la región malar tanto derecha e izquierda, nariz, piel cabelluda y palmas.

**Conclusión:** Observamos mayor cantidad de manifestaciones cutáneas que lo publicado en la literatura mundial, estas manifestaciones se pueden presentar a cualquier edad sin variar significativamente, es importante conocerlas para poder hacer un diagnóstico mucho más efectivo y completo del Lupus eritematoso sistémico para un buen abordaje terapéutico.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2. .1 GENERALIDADES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

#### **Definición**

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria de origen desconocido que afecta principalmente al género femenino, que tiende a la cronicidad y tiene periodos de agudización. Produce una alteración inmunológica que sobresale por la formación de autoanticuerpos y depósito de complejos inmunitarios en cualquier órgano o sistema, lo que origina una expresión clínica heterogénea en la piel y en todo el organismo. <sup>1</sup>

#### **Historia**

El término de “lupus eritematoso” fue empleado por primera vez por Cazenave en 1851, antes se le llamaba “lupus” a una diversidad de causas de lesiones mutilantes faciales.<sup>2</sup>

El Lupus eritematoso fue descrito por primera vez por Kaposi en 1872. La significancia de las manifestaciones sistémicas de esta enfermedad y la relación de las lesiones viscerales a aquellas vistas en la piel fueron enfatizadas en una serie de publicaciones entre 1895 y 1904 por Osler. En 1953 Baehr compilo la primera colección de casos para combinar un análisis clínico y patológico, sin embargo fue hasta 1948 que comienza la era moderna en el estudio de LES con el descubrimiento de las células de lupus eritematoso por Hargraves et al. Desde entonces muchos estudios integrales de la historia natural de la enfermedad han aparecido.

<sup>3</sup>

Kaposi igualmente considero que las lesiones discoides y el lupus eritematoso sistémico eran variantes de la misma enfermedad como lo dijo Keil (1937), en favor de esto estaban las similitudes clínicas e histológicas y los pacientes con lupus eritematoso discoide (LED) más tarde desarrollaban lupus eritematoso sistémico y los pacientes con lupus eritematoso sistémico podrían mostrar lesiones de LED.

Otros autores Rotfiel, 1963, Rowell, 1984 consideraron que estos desordenes eran distintos pero que se relacionaban y que solo el 5% de los LED se convertía a LES.<sup>3</sup>

En 1977 Gilliam propone una nomenclatura para las manifestaciones cutáneas de Lupus eritematoso, la cual se ha seguido modificando después de su muerte.<sup>2</sup>

La American Rheumatism Association ahora conocida como la American College of Rheumatology o ACR formularon un grupo de criterios de clasificación para LES en 1971, los cuales fueron revisados en 1982 y nuevamente modificados en 1997.<sup>2</sup>

### **Epidemiología**

El lupus eritematoso era considerado como una entidad rara, actualmente el LES y las variantes cutáneas son enfermedades comunes con alto impacto sociomédico y socioeconómico.<sup>4</sup>

El incremento del rango de incidencia se ha debido a mejores técnicas diagnósticas, pero también hay más terapias que han mejorado el pronóstico y prolongado la esperanza de vida de estos pacientes.<sup>5</sup>

La incidencia del LES varía de acuerdo a las características de cada población, así como de cada paciente, la edad, el sexo, la etnia y el periodo de tiempo estudiado. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado diferencias entre diferentes países, incluso entre diferentes áreas del mismo país. Estas diferencias observadas entre grupos de la misma raza viviendo en diferentes partes del mundo sugieren que la susceptibilidad genética, geográfica y factores ambientales están implicados en el desarrollo de la enfermedad. Estudios recientes en Europa y en Estados Unidos, sugieren un incremento en la incidencia y en la supervivencia de pacientes con LES. Estas observaciones explican el aumento en la prevalencia de la enfermedad.<sup>6</sup>

Afecta principalmente a mujeres, con una relación mujer-hombre 9:1 en edad reproductiva con una edad de inicio y diagnóstico promedio de 20 a los 40 años de edad. Afecta a todas las razas, pero en general el LES es más frecuente y más grave, con mayor actividad de la enfermedad y más daño acumulativo en poblaciones no caucásicas (hispanos, los descendientes de africanos y asiáticos) que en los caucásicos.<sup>7</sup> Existen varios estudios epidemiológicos en el mundo realiza-

dos en diferentes grupos étnicos que han arrojado una gran variedad de resultados en la incidencia, prevalencia y en la edad de inicio de la enfermedad.

En Asia se reporta una prevalencia con un rango de 30 a 50 por 100,000 habitantes.<sup>8</sup> En Europa hay reportes de una incidencia de 3.3 a 4.8 por 100,000 habitantes por año.<sup>5</sup> En un estudio en el Noroeste de España, predominó el LES en mujeres en un 84.7%, la edad media al diagnóstico de la enfermedad fue de 46.1±19.6 años. La incidencia anual fue de 3.6 por 100,000 en población de más de 15 años de edad. La prevalencia fue de 17.5 por 100,000 en población de más de 15 años de edad.<sup>9</sup> A diferencia de los Europeos, la cohorte más grande de pacientes con LES de Latinoamérica (GLADEL) observó una edad de inicio más joven con una media de 28 años y una edad al diagnóstico de 30 años, siendo los mestizos y los Afroamericanos-latinoamericanos más jóvenes al inicio de la enfermedad y al diagnóstico que los blancos.<sup>10</sup>

En Estados Unidos la incidencia es de Estados Unidos de 2.0-7.6 casos y la prevalencia va de 15 a 50 por 100,000 habitantes, incluso hay estudios donde muestran una prevalencia por arriba del 70% , una prevalencia mayor en negros que en blancos, los cuales también tienen mayor daño renal por el inicio de la enfermedad a edad más temprana.<sup>11,12</sup>

## **Etiología**

### ***Factores genéticos***

Los hermanos de pacientes con LES tienen aproximadamente 30 veces más de desarrollar la enfermedad comparado con sujetos sin parientes afectados. Han sido muchos los genes descubiertos en LES gracias a los estudios asociados en la ampliación del genoma (GWAS). GWAS en lupus ha confirmado la importancia de genes asociados con respuesta inmune e inflamación HLA: HLA-DR, HLA DQ, otros como PTPN22, STAT4, IRF5, BLK, OX40L, FCGR2A, BANK1, SPP1, IRAK1, TNFAIP3, C2, C4m C1q, PXX, reparación de DNA (TREX1) , de adherencia a las células de la inflamación del endotelio (ITGAM) y respuesta tisular al daño (KLK1, KLK3). Estos hallazgos realzan la importancia de los receptores Toll-like (TLR) y

del interferón tipo 1 (IFN). Algunos de los locus pueden explicar no solo la susceptibilidad a la enfermedad sino la severidad.<sup>13</sup>

La asociación genética más fuerte aún existente con el LES es el Complejo mayor de histocompatibilidad HLA, sobre todo HLA-D, esta susceptibilidad genética contribuye a la autoinmunidad y al daño final a órgano blanco.<sup>14</sup> HLA-DRB1 demuestra una asociación altamente significativa que hasta la fecha no ha superado por cualquier otra variante de HLA genética. Además de HLA-DRB1, existe particularmente una asociación con HLA - DQA1 y HLA - DQB1. Los genes para los factores del complemento C4A y C4B también se encuentran en la región de HLA.<sup>15</sup> La asociación con HLA DR-2 y HLA DR-3 con LES se ha demostrado tanto en raza negra como en raza blanca, también hay enfermedades hereditarias por deficiencia de complemento: C1r, C1s, C1, INH, C4, C2, C5 y C8, principalmente con deficiencia de C2, la cual se ha visto en individuos heterocigotos con LES en 6%.<sup>16</sup> Como en el estudio LUMINA (LUpus in MInorities: NAture versus nurture) el cual encontró que en la etnia afroamericana, la ausencia de HLA -DR1 \* 01 y HLA -DQB1 \* 0301 y la presencia de C4A \* 3 alelo ( un alelo nulo C4 componente del complemento ) se asociaron con una alta actividad de la enfermedad en el inicio de la enfermedad, mientras que la ausencia de HLA -DRB1 \* 0301 emergió como predictor importantes de la actividad de la enfermedad al inicio del curso del LES ( duración de menos de 5 años de la enfermedad ). En este mismo estudio LUMINA se encontró que los hispanos texanos con HLA -DRB1 \* 1503 positivo también se asociaron con una menor tasa de la actividad de la enfermedad.<sup>6,7</sup>

### ***Efectos epigenéticos***

El riesgo para LES puede ser influenciado por efectos epigenéticos como la metilación del DNA y las modificaciones post-traslacionales de las histonas, las cuales pueden ser heredadas o modificadas ambientalmente. La importancia de los fenómenos epigenéticos en el LES es subrayada por el hecho de que los medicamentos hidralazina y procainamida inhiben epigenéticamente la metilación del ADN y simultáneamente pueden inducir LES. Además en el LE el incremento en la hipometilación del DNA en las células T ha sido reportado. El tratamiento de ratones con tricostatina A, un inhibidor de la histona deacetilasa conduce a una

mejora de los signos y síntomas en un modelo de ratón de LE, lo que sugiere que las modificaciones de histonas también juegan un papel en LE. <sup>15</sup>

### **Factores ambientales**

Entre los disparadores ambientales del LES se encuentran la luz ultravioleta, la desmetilación de las drogas, e infecciosos como los virus.

La radiación ultravioleta es el factor ambiental más asociado a lupus y provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células, o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas. La fotosensibilidad es un criterio del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación de la enfermedad, lo que nos indica la importancia de este factor.

En cuanto a los fármacos son capaces de inducir una variante de lupus ya que inducen anticuerpos en un gran número de pacientes, Más de 100 fármacos han sido reportados en el “lupus inducido por fármacos” principalmente quinidina, procainamida e hidralazina los cuales son agentes que se metabolizan por acetilación. Estos fármacos alteran la expresión en células T CD4+ por inhibición de la metilación del DNA que induce la sobreexpresión del antígeno LFA-1 el cual promueve la autoreactividad. <sup>13,16</sup>

También usualmente se relaciona el antecedente de enfermedades virales con síntomas similares en un periodo previo a la aparición del lupus; por lo que se ha convertido en un reto encontrar el agente causal, y hasta el momento sólo se ha podido asociar al virus del Epstein-Barr. <sup>16</sup>

Otros factores asociados han sido el tabaquismo y factores socioeconómicos. <sup>16</sup>

### **Género y Factores hormonales**

La ocurrencia más frecuente de LES en mujeres sugiere que el cromosoma X y los factores hormonales afectan la patogénesis, observándose que el embarazo puede aumentar la gravedad de la enfermedad y en la menopausia disminuye la frecuencia. También se ha relacionado con anticonceptivos orales o terapia de remplazo hormonal en pacientes posmenopausias. <sup>17</sup> El papel de las hormonas sexuales no ha sido aún aclarado definitivamente. De hecho, los niveles de estra-

diol y de progesterona en el segundo y tercer trimestre del embarazo en pacientes con LE son menores que en la sana. A pesar de que los niveles de estrógeno no se incrementan en pacientes con lupus, se han encontrado niveles elevados de metabolitos de estrógeno, tales como 16 -  $\alpha$  - hidroxiestrona y estriol. En modelos de ratones los estrógenos apoyan la supervivencia de las células B autoreactivas, la regulación negativa de la apoptosis en las células T inducen al Fas ligando a la inmunoregulación de la molécula CD40L. El receptor de estrógeno  $E\alpha$  afecta a la activación inducida por receptores Toll-like de la vía de señalización IL23/IL17. Es toda una serie de indicios de que las hormonas femeninas pueden ser importantes en LE por tener un impacto sobre la inmunoregulación.<sup>15</sup>

### **Patogenia**

La característica del LES es que es una enfermedad autoinmune sistémica con la inflamación de órganos múltiples, se caracteriza por la producción de autoanticuerpos patogénicos dirigidos contra ácidos nucleicos y sus proteínas de unión, lo que refleja una pérdida global de autotolerancia.

La patogénesis del LES está dado por múltiples células y moléculas que participan en la apoptosis, en la respuesta inmune innata y adaptativa. Son 3 los principales mecanismos que se dan para el proceso autoinmune: una alteración en la eliminación de material que contiene ácidos nucleicos (DNA/ARN) y complejos inmunes, una excesiva activación de sistema inmune innata con la participación de receptores Toll-like (TLRs) e interferón tipo 1 y la participación del sistema inmune adaptativo con una activación aberrante de células T y B ocasionando una producción patogénica de autoanticuerpos y resultando en daño orgánico.<sup>18</sup>

Los autoantígenos (ácidos nucleicos endógenos) liberados por células apoptóticas estimulan la producción de IFN alfa y promueve la autoinmunidad por romper la autotolerancia y a la presentación por las células dendríticas a las células T causando su activación. Una vez iniciada la respuesta inmune los complejos inmunes amplifican y sostienen la respuesta inflamatoria. Las células T activadas apoyan a las células B a producir autoanticuerpos por la secreción de interleucina 10 (IL 10) e IL23 por las moléculas de superficie como CD40L y CTLA4. Además de esta producción de autoanticuerpos dependientes de antígenos que estimulan células T, también existen mecanismos independientes de las células T que combinan

receptores antígenos de células B (BCR) y señalización de TLR. También se ha visto que la IL-17 que está implicada en varias enfermedades autoinmunes incluyendo el LES, contribuye a la formación de centros germinales e incrementa la supervivencia y proliferación de células B y su transformación hacia células que secretan anticuerpos.<sup>13, 19, 20</sup> Para que se lleve a cabo el daño tisular y la enfermedad, los complejos inmunes y activación de las vías del complemento son los mediadores y efectores de este daño. En individuos sanos estos complejos inmunes son eliminados por Fc y receptores del complemento, la falla en eliminar estos complejos inmunes resultan en depósitos en los tejidos y daño. El daño tisular está dado por el reclutamiento de células inflamatorias, radicales libres de oxígeno, citocinas productoras de inflamación y modulación de la cascada de coagulación. Los autoanticuerpos localmente producen citocinas como IFN  $\alpha$  y factor de necrosis tumoral (TNF) que contribuyen al daño tisular y la inflamación. Estos mediadores juntos con sus células productoras (macrófagos, leucocitos, células dendríticas y linfocitos) son los potenciales objetivos del tratamiento del lupus.<sup>13</sup>

### **Criterios de Clasificación de ACR**

La American College of Rheumatology desarrollo una serie de criterios que son usados para formar grupos homogéneos para estudios de investigación, se crearon en 1985 y se actualizaron en 1997 agregando a los anticuerpos antifosfolípidos. Estos criterios distinguen a pacientes que tienen la enfermedad de los que no los tienen, pero estos no son criterios diagnósticos y no deben ser usados para diagnóstico de LES por si solos ya que puede excluir verdaderos casos de LES. Esta clasificación consta de 11 criterios. Se considera que una combinación de 4 o más criterios bien documentados en cualquier momento de la evolución del paciente lo clasifica como LES con una especificidad y sensibilidad de 95 y 75% respectivamente. de 95 y 85% respectivamente. (Cuadro 1) Entre los pacientes referidos por lupus a centros de tercer nivel, 75% cumplen los criterios, aproximadamente el 10% tienen lupus clínicamente pero no cumplen los criterios y 25% tienen síntomas fibromialgia-like y anticuerpos antinucleares positivos (ANA) pero no desarrollan lupus.<sup>13,21</sup>

## Diagnóstico

El Diagnóstico de LES requiere una historia clínica y un exploración física completa y exámenes de laboratorio, incluyendo una biometría hemática, una química sanguínea, un examen general de orina con niveles de proteínas y depuración de creatinina de 24 horas, así como exámenes serológicos (Cuadro 2)

*Anticuerpos antinucleares:* Estos tienen una sensibilidad de un 95%, la entidad de “lupus ANA negativo” se ha descrito como asociado a la presencia de otros anticuerpos citoplasmáticos como anti-Ro y proteína antiribosomal P. La especificidad es baja ya que se pueden encontrar positivos en otras colagenopatias o enfermedades autoinmunes, así como en individuos sanos, la formación de ANAs son edad dependientes, se ha estimado que 10-35% de individuos de más de 65 años tienen ANAs generalmente < 1:40. Un paciente con ANA negativo tiene menos de 3% de tener LES, sin embargo ante un cuadro típico de LES un test ANA negativo no debe excluir el diagnóstico.

*Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles (ENAs):* Entre estos están los anticuerpos antihistonas comúnmente observados en lupus inducido por fármacos. *Los anticuerpos Anti DNA de doble cadena* son encontrados en el 70% de los pacientes con LES durante el curso de su enfermedad y son 95% específicos, sus títulos se han correlacionado con nefropatía lúpica. *Los anticuerpos Anti-Smith* son detectados en 10 a 30% y su presencia es patognomónica de LES. También se han encontrado los anti-nRNP. Los *anticuerpos antifosfolípidos* son fuertemente asociados con síndrome antifosfolípido, con afección a sistema nervioso central, daño orgánico y muerte. Los anticuerpos extraídos de antígenos nucleares como Anti-Ro (SS-A y anti-La (SS-B) han sido asociados con lupus neonatal u bloqueo cardiaco congénito en madres seropositivas y en pacientes con alteraciones mucocutáneas.<sup>13</sup>

**Cuadro 1. Criterios para lupus eritematoso sistémico basados en la clasificación de American College of Rheumatology (ACR) 1997**

1. **Eritema malar:** Eritema fijo, planas o elevadas sobre las eminencias malaras
2. **Eritema discoide o lupus discoide:** Placas circulares eritematosas elevadas con escama queratósica adherente y taponamiento folicular; puede ocurrir cicatriz atrófica
3. **Fotosensibilidad:** La exposición a la luz ultravioleta causa eritema. .
4. **Úlceras orales:** Incluyen úlceras orales y nasofaríngeas usualmente indoloras, observadas por el médico.
5. **Artritis:** Artritis no erosiva de dos o más articulaciones con dolor, inflamación o derrame articular.
6. **Serositis:** pleuritis o pericarditis (ECG), o roce o evidencia de derrame pericárdico.
7. **Alteración renal:** proteinuria > 0,5 g/dL por día o > 3+ en una ocasión o cilindros celulares o hemáticos.
8. **Alteración del SNC:** convulsiones o psicosis, sin otra causa neurológica
9. **Alteración hematológica:** anemia hemolítica con reticulocitosis; leucopenia (< 4.000/mm<sup>3</sup>) o linfopenia (< 1.500/mm<sup>3</sup>) en 2 o más ocasiones o trombocitopenia (< 100.000/mm<sup>3</sup>), en ausencia de fármacos que las produzcan.
10. **Alteración inmunológica:** anticuerpos anti-DNA doble cadena, anti-Sm y/o anticuerpos antifosfolipídicos.
11. **Anticuerpos antinucleares:** título elevado de anticuerpos ANAs por inmunofluorescencia o ensayo equivalente en algún momento de la evolución, en ausencia de fármacos que los induzcan

---

IFI= Inmunofluorescencia indirecta. LCSA=Lupus cutáneo subagudo AR=Artritis reumatoide

Fuente: Gordon C, K Li C, Isenberg DA. Systemic Lupus erythematosus. MEDICINE 2009; 38: 73-0

**Cuadro 2. Autoanticuerpos en Lupus eritematoso sistémico**

---

ADN doble cadena	Ac. marcador específico de LES. 40-70% en enfermedad activa y nefropatía lúpica. Patrón de IFI homogéneo con refuerzo periférico
Sm	Ac. marcador específico de LES. 15-30% de todos los casos. Patrón de IFI moteado grueso nucleoplásmico.
U1RNP	30-40% de todos los casos de lupus. Se asocia a fenómeno de Raynaud y enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC). Patrón de IFI moteado grueso nucleoplásmico.
Ro/SS-A	24-60%. Se asocia a LCSA (70-90%), fotosensibilidad, lupus neonatal (>90%), deficiencias de C2 y C4 (90%) y en la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) asociado a LES. Patrón de IFI moteado fino, a veces ANAs negativos.
La/ SS-B	9-35%; síndrome de lupus neonatal (75%). Patrón de IFI moteado fino.
Histonas	95% en Lupus inducido por fármacos; 50-70% resto lupus; bajo título en AR (5-14%); Patrón de IFI homogéneo nucleoplásmico
Antifosfolípido	(anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti-beta2 glicoproteína I): 25-30%; asociados a trombosis, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia, livedo reticularis y anemia hemolítica.

---

Fuente: Modificado de Jurado SantaCruz f. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades colágeno vasculare. En Torres V, Camacho F, Minhm M, González S, Jurado F, Sánchez Carpintero I. Dermatología Práctica Ibero-Latinomericana. Mexico 2012. p.71.1

### **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy diversas, numerosos estudios como la Cohorte Hopkins de Lupus o el estudio Carolina Lupus han mostrado que la raza o etnia es el mayor predictor de las manifestaciones clínicas, serológicas, de laboratorio y de la morbilidad relacionada a la enfermedad y que incluso estas son diferentes según la edad y el sexo.<sup>22,23</sup>

### **Manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso sistémico**

La piel es uno de los órganos más afectados en lupus eritematoso sistémico y puede ser el único órgano afectado en el lupus eritematoso cutáneo. Un conocimiento profundo de estas manifestaciones cutáneas son importantes para un diagnóstico preciso, manejo eficiente y pronóstico.<sup>24</sup> Kumar Kole y colaboradores encontraron que el 100% de sus pacientes desarrollo manifestaciones cutáneas durante su evolución.<sup>25</sup> Hasta 45% de los pacientes pueden tener manifestaciones cutáneas como signo de presentación inicial.<sup>26</sup>

La afección en piel es la segunda forma de presentación después de las manifestaciones articulares y estas pueden ser al inicio de la enfermedad o etapas tardías. Aunque solo 4 de los 11 criterios de la ACR son manifestaciones mucocutáneas (eritema malar, fotosensibilidad, lupus discoide y úlceras orales), la presentación clínica de la afección cutánea en el lupus eritematoso presenta un espectro mucho más amplio. Gilliam sugiere la diferenciación de las manifestaciones en específicas y no específicas basadas en los criterios histopatológicos de las muestras de la biopsia de piel. (histología específica de lupus: dermatitis de interface). Las lesiones específicas abarcan los 3 subtipos del lupus cutáneo. (Agudo, subagudo y crónico). Las manifestaciones cutáneas no específicas no son distintivas histológicamente de lupus eritematoso y pueden estar presentes en otras enfermedades. Estas incluyen por ejemplo los cambios vasculares como vasculitis urticariana y livedo reticularis. Las manifestaciones no específicas en su mayoría son asociadas con actividad de la enfermedad reflejando las manifestaciones de órganos internos y potencialmente serias complicaciones<sup>27</sup>

En un estudio realizado por Zecevic y colaboradores reportaron una prevalencia de manifestaciones específicas de un 58.46% y no específicas de un 6.15% y de ambos tipos de lesiones un 35.38% y concluyen que los pacientes con manifestaciones no específicas tienen significativamente mayor actividad de la enfermedad y requieren una monitorización más estrecha y llegan a requerir una terapia más agresiva.<sup>28</sup>

A continuación se muestran las manifestaciones específicas y no específicas de LES.

## **MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ESPECÍFICAS Y NO ESPECÍFICAS DE LES SEGUN LA CLASIFICACIÓN DE GILLIAM<sup>13</sup>**

### ***Manifestaciones cutáneas de LE específicas, caracterizadas por Dermatitis de interface***

#### **A. LECC**

- 1. Lupus eritematoso discoide clásico (LED)**
  - i. localizado**
  - ii. generalizado**
- 2. LED hipertrófico/verrugoso**
- 3. Paniculitis lupica/Lupus profundo**
- 4. LED mucosas**
  - i. LED oral**
  - ii. LED conjuntival**
  - iii. LED nasal**
  - iv. LED genital**
- 5. LE tumido<sup>a</sup>/ LE papulomucinoso**
- 6. LE pernio**
- 7. LED liquenoide/ Sobreposición LE con liquen plano**

#### **B. (LECS)**

- 1. LECS anular**
- 2. Papuloescamoso/Psoriasiforme**
- 3. LECS anular vesiculoampoloso**
- 4. LECS parecido a Necrolisis epidérmica tóxica**

#### **C. LECA**

1. LECA localizado (Eritema malar)
2. LECA generalizado (Morbiliforme)
3. LECA pareció a Necrolisis epidérmica tóxica

**Manifestaciones cutáneas de LE no específicas (no dermatitis de interface)**

**A. Enfermedad vascular cutánea**

- i. Vasculitis leucocitoclástica cutánea de pequeños vasos
- ii. Púrpura palpable
- iii. Vasculitis urticariana

**1. Vasculopatía**

- i. Lesiones parecidas a Enfermedad de Degos
- ii. Atrofia blanca secundaria

**2. Telangiectasia periungueal**

**3. Livedo reticularis**

**4. Tromboflebitis**

**5. Fenómeno de Raynaud**

**6. Eritromelalgia**

**B. Alopecia no cicatrizal**

1. Lupus hair
2. Efluvio telógeno
3. Alopecia areata

**C. Esclerodactilia**

**D. Nódulos reumatoideos**

**E. Calcinosis cutis**

**F. Lesiones ampollosas no específicas de LE (LES ampolloso)<sup>b</sup>**

**G. Urticaria**

**H. Mucinosi papulonodular Cutis laxa/Anetodermia**

**I. Acantosis nigricans**

**J. Eritema multiforme**

**K. Úlceras en pierna**

**L. Líquen plano**

## **Manifestaciones cutáneas incluidas dentro de los criterios de la ACR**

### **Eritema malar**

El primer criterio del ACR es el eritema malar (sensibilidad de 57% y especificidad 96%), es caracterizado por eritema fijo sobre las mejillas y dorso nariz, que respeta la región nasolabial. Este eritema malar también llamado en alas de mariposa o en vespertilio (murciélago) dura de días a semanas y puede cursar con prurito o ser asintomático.<sup>24</sup> La frecuencia con la que se llega a presentar es muy variable, en la literatura se encuentran rangos que van desde un 29% en un estudio hecho en Pakistan por Rabbani y colaboradores hasta un 80% en pacientes de la India.  
9,10, 25, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44

### **Fotosensibilidad**

La fotosensibilidad (sensibilidad del 43%, especificidad 96%). Esta sensibilidad exagerada a la exposición a la radiación ultravioleta, puede ocasionar una erupción eritematosa difusa, macular o papular. en áreas fotoexpuestas como cara, brazos y manos, que generalmente persiste más de un día.<sup>24</sup> Es una de las manifestaciones cutáneas más encontradas e igual que el eritema malar, se ha encontrado con rangos muy diversos en la literatura mundial desde porcentajes muy bajos como un 6% hasta un 76.9% en pacientes puertorriqueños estudiados por Vilá y colaboradores donde concluyen que este alto porcentaje encontrado es incluso más alto que lo reportado en raza blanca, se debe a que Puerto Rico al encontrarse en el Mar Caribe expone a una gran cantidad de radiación ultravioleta a los pacientes.  
7, 9,10, 29-33, 35-40, 42-46

### **Lupus discoide**

Este tercer criterio tiene una sensibilidad de 18% y especificada 59%. El lupus eritematoso discoide (LED) es la forma más común de lupus cutáneo crónico, las lesiones pueden ser parte del lupus eritematoso sistémico o solo representar lupus discoide sin afección a órganos. Predomina en cabeza y cuello pero puede ser diseminado o generalizado y en menos del 2% puede llegar a afectar palmas y plantas. Estas lesiones tienen forma aspecto de disco, y son placas eritematoescamosas, que varían en el tamaño, y que contienen áreas de hiperqueratosis foli-

cular, al progresar la lesión puede resultar en cambios pigmentarios, como cicatrices deprimidas, alopecia, atrofia los cuales son permanentes. Estas lesiones pueden ser hipertróficas o verrugosas. Los pacientes pueden tener prurito o dolor ocasional, pero la mayoría de los casos son asintomáticos.<sup>24</sup> Esta manifestación ha sido menos frecuente que las dos anteriores. Alonso y colaboradores encontraron que en pacientes del Noroeste de España se presentó solo en un 5.3% pero se ha llegado a presentar hasta en un 49% en pacientes iraníes (Nazarinia).<sup>9,10, 25, 29-45</sup>

### ***Úlceras orales***

El último de los criterios son las úlceras orales, las cuales incluyen tanto úlceras orales como nasofaríngeas). Pueden ser el signo inicial de lupus y cuando se encuentran en paladar son más específicas de LES. Pueden ser o no dolorosas, predominan en la mucosa oral, paladar, borde del bermellón, de 1 a 2cm, poco profundas, con eritema circundante.<sup>13,24</sup> La frecuencia de las úlceras orales ha sido reportada de 7 a 71.7%.<sup>9,10, 25, 29-33, 35-42, 44,45</sup>

### **Manifestaciones cutáneas específicas**

Las lesiones cutáneas específicas de Lupus eritematoso son el LE cutáneo agudo, el LE cutáneo subagudo y el Lupus cutáneo crónico.

#### ***Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA)***

El LECA puede ser localizado o generalizado. El LECA agudo (eritema malar) se localiza en las mejillas y dorso nariz es el que se conoce como eritema en “alas de mariposa”, puede tener una fina escama y asociarse a edema y en algunos casos si es severo tener cambios en la piel vesiculoampollosos. Está asociado a actividad del LES. Desaparecen sin dejar cicatriz generalmente pero en individuos de fototipo oscuro pueden dejar hiperpigmentación o hipopigmentación. El LECA generalizado es eritema difuso o papular de la cara, tronco extremidades imitando a una erupción viral, las lesiones se desarrollan rápidamente de horas a días.<sup>46</sup> Cervera y colaboradores reportaron LECA generalizado en un 35% de los pacientes de la Euro-Lupus.<sup>30</sup>

### ***Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)***

El lupus eritematoso cutáneo subagudo tiene dos variantes morfológicas el papuloescamoso o psoriasiforme o el anular. Este LECS se presenta como maculas eritematosas y pápulas que subsecuentemente desarrolla lesiones papuloescamosas o anulares, los pacientes pueden llegar a tener ambos tipos. Es altamente fotosensible predomina en V del escote, cuello, tórax anterior y posterior tercio superior, brazos, hombros y dorso de manos, los nudillos son respetados. Las lesiones desaparecen sin dejar cicatriz, pero pueden dejar pigmentación residual y telangiectasias. el 50% de los pacientes con LECS cumplen criterios para LES, y tienen altos títulos de anti- Ro y anti-La.<sup>47</sup> En los estudios que reportan el LECS la frecuencia va de un 2.8% a un 13.7%.<sup>10, 25, 30-34, 42</sup>

### ***Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC)***

En este tipo de lupus incluye el Lupus eritematoso discoide con las lesiones discoides ya descritas anteriormente como manifestación cutánea dentro de los criterios de ACR, con eritema, escama, atrofia, que pueden ser localizadas o generalizadas o pueden encontrarse en mucosas (LED mucosas). Una variante rara es el LED hipertrófico donde hay lesiones verrugosas papulonodulares que coalescen formando placas que pueden tener un tapón de queratina central, pueden ocurrir en cualquier sitio pero predomina en superficies extensoras, tórax posterior tercio superior y cara. Otra variante de LECC es el Lupus profundo o también llamado paniculitis lúpica, donde se afecta cara, cuello, hombros, brazos, puede afectar también piernas y glúteos. Son lesiones nodulares subcutáneas eritematosas que curan sin dejar cicatriz.<sup>48</sup> Son pocos estudios donde se ha encontrado esta manifestación en los pacientes con LES con frecuencia 1.4% a 3.34%.<sup>10, 25, 40, 42</sup>

El lupus eritematoso pernio o LE sabañón es un subtipo raro de LECC, la patogénesis es desconocida pero el daño microvascular secundario a frío o clima húmedo pueden jugar un rol. Son placas que pueden ser rojas o violáceas que pueden ser pruriginosas, observan en dedos de manos y pies y en cara, distribuidas simétricamente, algunas veces infiltradas, pueden llegar a ulcerarse.<sup>48</sup> Se ha observado que se puede presentar hasta en un 20.5% de los pacientes con LES (Yell, et al. 1996).<sup>33</sup>

El lupus eritematoso tumidus se ha incluido dentro de el LECC o en la clasificación a partir del 2004 dentro de el Lupus eritematoso cutáneo intermitente (LECI) como una entidad aparte, por sus diferencias tanto clínicas como histológicas, su curso intermitente y benigno. Se presenta con placas y pápulas eritematosas, suculentas, similares a urticaria, con superficie lisa, que no afecta epidermis, con distribución anular o en semilunar, localizadas en sitios fotoexpuestos: cara, extremidades superiores y tronco, asociado a fotosensibilidad. Permanecen por semanas o meses, resuelven sin cicatriz y tienden a recidivar en los mismos sitios. <sup>49</sup>

### **Manifestaciones cutáneas no específicas**

Estas manifestaciones pueden ser divididas en enfermedad vascular cutánea, alopecia no cicatrizal y una variedad de otras condiciones dermatológicas.

La enfermedad vascular cutánea incluye la vasculitis, vasculopatía; telangiectasia periungueal, livedo reticularis, tromboflebitis, fenómeno de raynaud, eritromelalgia. Sauri y colaboradores reportaron una prevalencia de lesiones vasculares entre sus pacientes con LES de hasta 84.4%. <sup>42</sup>

La *vasculitis* es más frecuente que sea una vasculitis leucocitoclastica, manifestándose como púrpura palpable o vasculitis urticariana. <sup>27</sup>. Estudios previos se ha reportando rangos del 6 % al 33.4%. <sup>9, 25, 32,33, 38, 40, 42, 43</sup>

La forma más común de vasculitis vista en LE es la de pequeños vasos que se manifiesta como *púrpura palpable* en las extremidades inferiores, observándose como lesiones de aspecto macular o papular rojizas que no desaparecen a la vitropresión y que si confluyen pueden formar placas y pueden llegar a ulcerarse. <sup>24</sup>

La púrpura palpable se ha encontrado en LES en un 6.8 a 10% . <sup>34, 38</sup>

### ***Vasculitis urticariana***

Esta vasculitis se presenta como lesiones que simulan una urticaria que son dolorosas y persisten más de 24 horas, frecuentemente con púrpura persistente o hiperpigmentación después de la fase aguda. Suele asociarse a hipocomplementemia. <sup>27</sup>

### **Vasculopatía**

La vasculopatía puede ocurrir como lesiones parecidas a enfermedad de Degos o como atrofia blanca. La vasculopatía ha sido muy poco reportado en la literatura, en población china se ha encontrado en 2 % durante la presentación de la enfermedad y en 4.3% durante la evolución.<sup>32</sup>

*Las lesiones parecidas a degos* son lesiones de aspecto papular eritematosas con atrofia central que pueden estar cubiertas con escama y telangiectasias en la superficie o como atrofia blanca. La *atrofia blanca* es un tipo particular de cicatriz en las extremidades inferiores que ocurre después de una lesión cuando la circulación sanguínea es deficiente. Se presenta como petequias dolorosas, lesiones de aspecto papular purpúricas o ampollas hemorrágicas que puede llevar a necrosis y úlceras.<sup>24,27</sup>

### **Telangiectasia periungueal**

En la región periungueal se ha encontrado capilares dilatados. Estos son mejor observados con capilaroscopia. Se llega a presentar en LES en un 13 a 20.6%.<sup>32,34</sup> Cardinali y colaboradores observaron que este eritema y telangiectasias se encontraron en 76% de los pacientes con LED y LES, pero no en pacientes con LED sin LES concluyendo que esta manifestación cutánea puede ser altamente sensible como indicador de enfermedad sistémica activa.<sup>34</sup>

### **Livedo reticularis**

Es una reacción cutáneo común constituida por patrón vascular reticulado moteado que aparece como una coloración violácea en aspecto de encaje en extremidades inferiores, ocasionada por edema de venas de mediano calibre, puede ser agravada por exposición al frío. Se llega a presentar en porcentajes tan bajos como un 0.6% en Arabia Saudita hasta en un 14% en la cohorte de pacientes de EuroLupus, sin embargo hay cohortes de pacientes donde no se observo.<sup>9,10, 25, 30-36, 40, 42-44</sup>

### **Tromboflebitis**

Tromboflebitis es la respuesta inflamatoria que ocurre tras la oclusión por un trombo de una vena superficial o profunda y también puede verse en el LES observán-

dose clínicamente como edema, dolor y puede llegarse a sentirse a través de la piel el vaso ocluido. Ha sido reportado en 3 pacientes al inicio de la enfermedad (2.6%).<sup>32</sup>

### ***Eritromelalgia***

La eritromelalgia es una rara enfermedad caracterizada por dolor quemante, marcado eritema, edema e hipertermia de las extremidades inferiores, Puede ser primaria o secundaria asociada a varias enfermedades sistémicas como el LES que se ha visto que en muchas ocasiones puede ser una manifestación inicial de la enfermedad o preceder a esta.<sup>50,51</sup>

### ***Fenómeno de Raynaud***

El fenómeno de Raynaud ocurre en un 3 a 60% en los pacientes con LES<sup>9,19, 25, 30-36, 39,40, 42-45,</sup> es una respuesta vascular exagerada a temperatura fría o estrés emocional o secundaria a enfermedades. Esta labilidad vascular es manifestada clínicamente por cambios de coloración trifásica. Esta vasoconstricción anormal de arteriolas y arterias digitales es reversible. Primero tiene una fase vasoespástica con blanqueamiento, después fase cianótica con coloración purpúrica y después un eritema por reperfusión. No existe correlación entre la severidad del fenómeno de Raynaud y la actividad del LES.<sup>52</sup>

### ***Alopecia no cicatrizal***

La Alopecia difusa, transitoria no cicatrizal que se ha visto en el LES está asociada con exacerbaciones de la enfermedad, es un fenómeno frecuente reportándose en un 12.7% a un 86.7%.<sup>10, 25, 29, 32-38, 40, 42-44, 46</sup> Tiene muchas causas estas incluyen el Lupus hair, el efluvio telógeno y la alopecia areata. Se le llama lupus hair a una ruptura de pelo en la región frontal de la piel cabelluda o en la periferia por que los pelos son delgados y frágiles, se cree que es por una inducción del balance nitrogenado negativo que llega a la producción de este pelo es cual fácilmente fragmentable. El efluvio telógeno es el efecto de un proceso catabólico severo y niveles elevados de citocinas proinflamatorias del lupus que alteran el ciclo del crecimiento del pelo y se depreden los pelos en telógeno. La alopecia no cicatrizal en placas o llamada alopecia parecida a la areata en el LES ocurre en pacien-

tes con severidad de la enfermedad, esta alopecia en áreas puede estar asociada a eritema pero no hay evidencia de cicatriz, a la tracción estos pelos son pelos en telógeno o en anágeno distróficos y en la histopatología se observa un infiltrado inflamatorio linfocitario peribulbar.<sup>52</sup>

### ***Lesiones ampollosas en LE***

Una gran variedad de enfermedades ampollosas han sido reportadas que ocurren en pacientes con LES, en particular la parecida a dermatitis herpetiforme a penfigoide ampolloso y la epidermólisis ampollosa adquirida. En 1997 Sontheimer dividió las lesiones ampollosas en las que eran específicas de la patología de LE y las que no: a) Las lesiones cutáneas de pacientes con LE podían desarrollar ampollas por degeneración vacuolar severa de la zona de la membrana basal, b) Lesiones ampollosas que pueden surgir en piel normal o eritematosa de pacientes con LES y tienden a ser ampollas tensas similares a un penfigoide ampolloso o lesiones vesículo ampollosas de la dermatitis herpetiforme, son ampollas subepidérmicas.<sup>53</sup>

### ***Urticaria***

La urticaria es un síndrome reaccional de la piel constituida por ronchas las cuales son muy pruriginosas, fugaces ya que duran horas, recidivantes, producidas por edema vasomotor de la dermis. En un estudio realizado por Yell y colaboradores la urticaria crónica se presentó en 44% de los pacientes con LES y notaron que esta se exacerba tras la exposición solar.<sup>33</sup>

Existen otras manifestaciones cutáneas inespecíficas del LE que son raras que se presenten como la esclerodactilia, los nódulos reumatoideos, la calcinosis cutis, acantosis nigricans, mucinosis papular, eritema multiforme, úlceras en pierna y liquen plano. Las úlceras en las piernas pueden ser por vasculitis, vasculopatía o por pioderma gangrenoso.<sup>27</sup>

### ***Manifestaciones cutáneas de LES en Adultos en población mexicana***

Hasta el momento solo existe un estudio realizado en pacientes mestizos mexicanos en un servicio de Reumatología, este estudio GLADEL (Grupo Latinoamericano del estudio del Lupus) fue realizado de pacientes de 9 países de Latinoamérica fueron 1214 pacientes, de los mexicanos 236 fueron mexicanos mestizos y solo 8 blancos. Ellos encontraron que estos mestizos iniciaban a una edad más temprana y que el diagnóstico igualmente era más oportuno, con una edad media al inicio de 28.1 años y una edad media al diagnóstico de 29.9 años, y un periodo de tiempo de retraso para el diagnóstico de un promedio de 6 meses. . En esta población mestiza 90% de estos pacientes tenía afección en piel y que las manifestaciones cutáneas encontradas fueron alopecia en 59%, fotosensibilidad 51.8%, eritema malar en 59%, lupus discoide 10.4%. úlceras orales 43.2%, Livedo reticularis en 11.5%, LECS en 2.2%, fenómeno de raynaud en 27.6% y paniculitis en 1.7%<sup>10</sup>

### ***Manifestaciones extracutáneas de Lupus eritematoso sistémico***

El lupus eritematoso sistémico puede afectar prácticamente cualquier órgano o sistema. Las alteraciones más frecuentes son las musculoesqueléticas que aparecen en 95% de los enfermos, las renales en el 50 a 75%, los neuropsiquiátricos, las cardiopulmonares y las hematológicas, acompañadas de síntomas generales como fatiga que suele estar presente casi en todos los pacientes, fiebre que se presenta casi en 80% , malestar general, fatiga y pérdida de peso. <sup>13</sup>

## **2.2 LUPUS DE INICIO EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

### **Generalidades**

El lupus de inicio en la infancia o en la edad pediátrica se considera cuando la enfermedad inicia antes de los 18 años, correspondiendo a 15% a 20 de todos los pacientes con LES, sin embargo la prevalencia exacta se desconoce debido a la falta de acuerdo sobre la definición de "edad pediátrica, con el punto de corte para la inclusión como un " caso de inicio en la infancia" que varía entre 14 y 20 años de edad. <sup>54,55</sup> Esta diferencia en la edad de inclusión de los pacientes con Lupus eritematoso pediátrico ha dificultado la comparación de los datos publicados en estudios previos.

Cervera y colaboradores en una cohorte Europea de 1000 pacientes encontraron que el 8% de los pacientes comenzó antes de los 14 años de edad. <sup>30</sup>

Al igual que en el lupus de inicio en la edad adulta, el lupus en población pediátrica es influenciada por factores ambientales y difiere entre los grupos raciales y étnicos.

La edad media de diagnóstico de LES en niños es de 12.4 años , con la relación entre mujeres y hombres que van desde 3.8: 1 a 18.5:1, dependiendo del estudio . <sup>56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68</sup> El diagnóstico de lupus es raro antes de los 10 años de edad . En muchas series de pacientes el ratio mujer-hombre de presentación en niños con lupus antes de los 12 años edad es de 3-5:1, este incrementa con la edad peri o pospuberal siendo aproximadamente 5-7:1, muy similar a la proporción que se observa en adultos. <sup>55</sup>

La incidencia y severidad de inicio en la infancia SLE varía entre los diferentes grupos étnicos .En los caucásicos la incidencia de aparición de lupus antes de los 19 años de edad es de entre seis y 18,9 casos por cada 100.000 personas , mientras que en las poblaciones pediátricas de ascendencia afro-americana alcanza los 30 casos por cada 100.000 personas ,enfaticando sobre la raza en la incidencia del lupus (hasta un triple aumento en la prevalencia de la enfermedad se observa en los no caucásicos ) .<sup>55</sup> Existe una alta frecuencia de LES pediátrico en

Asiáticos, afroamericanos, hispanos y nativos americanos, comparable al lupus en adultos.<sup>69, 70</sup> Pineles D, y colaboradores hicieron una revisión de pacientes con Lupus eritematoso sistémico de Estados Unidos, Canadá, Asia y Europa encontraron una incidencia de 0.36 a 2.5 por 100,000 habitantes por año y en cuanto a la prevalencia se encontró una variación de 1.89 a 25.7 por 100,000 habitantes siendo la más alta en Maui, Hawái, ellos no encontraron datos de Lupus de inicio en la edad pediátrica en África, Australia y Sudamérica. En Canadá Malleson y colaboradores reportaron una incidencia de 0.28 por 100,000 habitantes por año.<sup>71</sup>

Se ha notado que ciertas características como la menor edad, el sexo masculino, la raza no caucásica, nivel socioeconómico bajo, nefritis y enfermedad del SNC se consideran factores de riesgo para lupus severo en la edad pediátrica.<sup>55</sup>

### **Cuadro Clínico**

En algunos estudios previamente reportados, las manifestaciones clínicas de LES en la infancia son similares en general a las vistas en los adultos, pero la enfermedad es más severa, con mayor afección a órgano blanco sobre todo afección renal y alternaciones neuropsiquiátricas, mayor actividad de la enfermedad, un curso clínico progresivo y con altas dosis de esteroides e inmunosupresores por largo tiempo para el control de la enfermedad.<sup>72, 73</sup> Otros recientes estudios sugieren que algunas características tanto clínicas, inmunogenéticas y serológicas son diferentes en la población pediátrica pero que el curso clínico y la supervivencia es similar a la vista en los adultos. Carreño y colaboradores realizaron un estudio comparando el LES en niños vs adultos, estudiaron 179 pacientes con LES, de los cuales el 27.3% fueron de inicio en la edad pediátrica, con una relación mujer/hombre de 6:1 en el grupo pediátrico y de 9.8:1 en el grupo de los adultos, con una edad media de inicio a los 13 años vs 35 años en los adultos, las diferencias que encontraron fue que los pacientes de inicio en la edad pediátrica tenían un riesgo significativo para vasculitis cutánea, lupus discoide, desordenes renales y neurológicos y que los adultos tenían mayor frecuencia de manifestaciones articulares. Ellos concluyen que no hay diferencias significativas entre los niños y los adultos con lupus eritematosos sistémico.<sup>74</sup>

En los niños con LES los síntomas más comunes tempranos de la enfermedad son: síntomas constitucionales como fiebre, fatiga, anorexia, pérdida de peso y artralgias, también pueden llegar a desarrollar linfadenopatía y hepatoesplenomegalia.<sup>75</sup>

### **Manifestaciones cutáneas de Lupus de inicio en la edad pediátrica**

El eritema malar es la manifestación cutánea más frecuente encontrada en los estudios realizados en gran parte del mundo, con una frecuencia que va del 66 a 79%.<sup>56,-60, 62-68</sup> El lupus discoide se ha encontrado de un 3 a 39.4%.<sup>56-60, 63, 64, 66-68</sup> Esta alta prevalencia de 34.9% se vio en pacientes con LES de filipinas, sin embargo Concanon y colaboradores en Nueva Zelanda no encontraron lupus discoide en sus pacientes.<sup>62</sup> La fotosensibilidad se ha observado en un rango de 18 a 73%.<sup>56-58,60, 62, 64-67</sup> Las úlceras orales también se han encontrado en proporción de un 3% a 67.9%.<sup>57-60, 62-67</sup> La alopecia se ha encontrado de un 20 a 52.5%.<sup>56, 58, 59, 62-66</sup> En un menor porcentaje se han encontrado otras manifestaciones cutáneas como vasculitis de un 2.5 a 52%,<sup>59, 64, 66</sup> fenómeno de Raynaud de un 7 a 26%<sup>59, 64, 65, 67</sup>, púrpura de un 0.8% hasta un 8%<sup>65, 66</sup>, LECS entre 3 a 4%<sup>59, 67</sup> y en menor frecuencia LE ampolloso, eritema periungueal, urticaria y alopecia cicatrizal. y livedo reticularis.<sup>59, 66, 67</sup>

Wananukul y colaboradores observaron las manifestaciones cutáneas de 57 niños de menos de 16 años con LES en Tailandia, ellos encontraron que el 80.7% fueron mujeres, el 19.3% fueron hombres con una relación mujer: hombre de 4.2:1, los rangos de edad fueron de 4 a 15 años, con una edad media de inicio de 13 años. Las manifestaciones cutáneas se encontraron en un 77%. El eritema malar se encontró en un 74%, Lupus discoide en un 19%, LECS en un 4%, LES ampolloso en un 2%, Vasculitis en un 42%, Fenómeno de Raynaud en un 7%, Eritema periungueal en un 9%, Afección ungueal en 4%, Alopecia difusa 26%, alopecia cicatrizal 5% y úlceras orales en 46%. En un metáanálisis realizado por Livingston y colaboradores publicado se menciona que cuando se comparan las manifestaciones cutáneas de los niños y adultos con LES, los niños presentan más eritema malar y úlceras mucocutáneas y que el lupus discoide, la fotosensibilidad es poco concluyente en cuál de los dos grupos se presentan más.<sup>76</sup> Otros autores men-

cionan que la fotosensibilidad y el lupus discoide son más frecuentes en los adultos.<sup>77</sup>

### ***Manifestaciones cutáneas de Lupus de inicio en la edad pediátrica en población mexicana***

Ramírez-Gomez y colaboradores son los únicos que en su población de estudio incluyeron niños mexicanos, de una cohorte de 1214 pacientes latinoamericanos con LES, 230 pacientes (18.9%) eran menores de 18 años de edad y 81.1% eran adultos, 55 fueron niños mexicanos, el 44.4% de estos 230 pacientes eran mestizos. De estos 230 pacientes el 90% fueron mujeres y el 10% fueron hombres con una relación mujer: hombre de 9:1, con una edad media de inicio de 15.3 años, con intervalo de tiempo de inicio de la enfermedad al diagnóstico de 0.35 años, 13 niños (5.7%) no cumplieron con los 4 criterios de clasificación de la ACR. Los criterios más comunes encontrados fueron anticuerpos antinucleares positivos, criterios hematológicos (56.9%) y artritis (46.2%). Las manifestaciones cutáneas más frecuentes fueron eritema malar en un 70.4%, fotosensibilidad 53%, úlceras orales en 49.1% y lupus discoide en 12.6%. El eritema malar, y úlceras orales fueron más frecuentes que en los adultos<sup>57</sup>

### **Diagnóstico**

El diagnóstico se realiza de la misma manera que en los adultos, con las características clínicas ya comentadas, los exámenes de laboratorio y los criterios de clasificación de la ACR los cuales no tienen que cumplirse completamente para realizar el diagnóstico. Estos criterios ya han sido evaluados para ver si se podían utilizarse en niños y presentaron una sensibilidad de 96% y especificidad de 100%.<sup>78, 79</sup> En cuanto a los exámenes de laboratorio los niños con lupus suelen presentar anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia o trombocitosis. Los anticuerpos antinucleares están presentes en el 95-98%, el lupus ANA negativo se presenta solo en 2 a 5%, en general no hay diferencias entre los niveles de ANA en comparación con los adultos. Los Anti-DNA de doble cadena son muy específicos y en los niños están presentes en un 61-93% con actividad de la enfermedad sobre todo en nefritis, son más frecuentes que en los adultos. Los Anti-Smith solo se han detectado en un 50%. Al igual que el lupus en los adultos pueden detectar-

se anti-Ro, anti-La, anti-U1RNP, anti-histona y factor reumatoide. Se considera al lupus como “la gran imitadora” sin embargo frente a un niño con eritema malar, pérdida de peso, fatiga, fiebre y artralgias hay que considerar esta enfermedad como su diagnóstico.<sup>78, 80</sup>

### **Pronóstico**

En las últimas década la mejoría de la sobrevivencia en LES pediátrico ha sido considerable, en 1950 a 1960 la sobrevivencia a 5 años era del 17.5% a 69%, después de 1990 esta sobrevivencia se documento de 83 a 93% a 5 años. Esta mejoría en el pronóstico se debe a diagnóstico más temprano, reconocimiento de formas leves de la enfermedad, un tratamiento más agresivo y oportuno con agentes terapéuticos más efectivos. Debido a este incremento en la esperanza de vida los niños y adolescentes con LES se enfrentan ahora una morbilidad considerable debido a las secuelas de la actividad de la enfermedad, los efectos secundarios de los medicamentos y las condiciones comórbidas, tales como infecciones recurrentes, crecimiento óseo retrasado, necrosis avascular, aterosclerosis acelerada, la hipertensión y los retrasos en los logros académicos.<sup>81,82</sup>

## 2.3 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO TARDIO

### Generalidades

No existe una definición estricta del LES de de inicio tardío, hay una variabilidad entre los estudios realizados hasta el momento que va de los 45 a los 65 años de edad, pero la mayoría de los autores lo han definido como lupus a partir de los 50 años de edad ya que a partir de este corte han visto una diferencia significativa en la presentación de la enfermedad.<sup>83, 84, 85, 86, 87</sup>

Aunque inicialmente el LES de inicio tardío fue considerada como una entidad rara con reportes desde el 3.6% hasta el momento se reconoce que alcanza el 10 al 20% de los pacientes con Lupus.<sup>85, 88</sup> Sin embargo Alonso y cols, reportan una frecuencia 39.3%.<sup>89</sup>

El predominio del sexo femenino disminuye en este grupo de edad.<sup>85, 88, 89, 90</sup>

Aunque hay una gran variabilidad en el índice mujer-hombre con un rango que va del 18:1 incluso hasta 2.8:1.<sup>91</sup> El índice más frecuente reportado es de 5:1.<sup>92</sup>

Se ha observado una mayor frecuencia de LES de inicio tardío en caucásicos a diferencia de LES en población joven que es más frecuente en afroamericanos.<sup>83, 90, 93, 94, 95, 96</sup>

Bertoli et al, realizaron un estudio de una cohorte multiétnica con hispanos, afroamericanos y caucásicos de pacientes con lupus de los Estados Unidos (LUMINA (Lupus in Minorities: NAture versus nurtur), donde la población caucásica (49%) fue el grupo étnico más frecuente en pacientes con lupus de inicio tardío.<sup>94</sup>

### Respuesta inmune en el LES de inicio tardío

Durante el envejecimiento el sistema inmune está sufriendo continuamente cambios morfológicos y funcionales, hay una marcada disminución de la inmunidad humoral y celular a lo que se le conoce como senescencia inmunológica.<sup>3</sup> A medida que este va avanzando, la habilidad del sistema inmune para defender al organismo de patógenos extraños disminuye, y la respuesta a autoantígenos se incrementa. El número de Linfocitos T -CD45 RA disminuye y la participación de los linfocitos T CD45-RO aumenta, hay una disminución de la expresión de receptores coestimuladores CD28 necesarios para activar a los linfocitos T efectoras, a con-

secuencia de esto, la célula T se hace anérgica y susceptible a apoptosis, la habilidad para la proliferación de linfocitos de sangre periférica para proliferar después de un estímulo mitogénico también disminuye.<sup>97</sup>

En cuanto a la disminución de la respuesta humoral, se refleja en una insuficiente capacidad para producir anticuerpos específicos y de alta afinidad contra antígenos nuevos o conocidos, esto a pesar de que hay altos niveles de citocinas que estimulan las células B (IL4 y IL5) lo que sugiere un defecto intrínseco en la función de las células B.<sup>98</sup>

Se han encontrado títulos bajos de anticuerpos como los anticuerpos antinucleares (ANAs), anticuerpos antifosfolípidos, y factor reumatoide en un 15 a 20% en los adultos mayores, se cree que una mayor exposición a factores exógenos como infecciones virales de repetición y un mayor consumo de medicamentos pudieran explicar esta alta prevalencia. Estos anticuerpos son de baja afinidad y especificidad por lo que tienen bajo potencial patogénico. Conforme continúa el envejecimiento los niveles de citocinas y reactantes de fase aguda aumentan 2 a 4 veces. Los mediadores inflamatorios posiblemente representan el puente que conecta los factores ambientales, infecciosos y cambios fisiológicos en el proceso de envejecimiento y estos cambios pueden contribuir a lo atípico del lupus de inicio tardío y a la frecuencia de otras enfermedades inflamatorias.<sup>97,98</sup>

### **Diagnóstico**

El Diagnóstico de LES de inicio tardío se realiza de la misma manera que en cualquier otra etapa de la vida considerando a pacientes que inicien de “novo” con lupus eritematoso a partir de la sexta década de la vida, de igual manera tomando los criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología, recordando que no todos los pacientes reúnen los criterios de clasificación y diagnóstico, ya que existen formas monosintomáticas y oligosintomáticas.<sup>1</sup>

Estos pacientes presentan menos criterios de la ACR comparados con los de inicio temprano por lo que el diagnóstico es difícil y el periodo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es más largo, este oscila desde 1 a 18 años, o puede realizarse al inicio un diagnóstico incorrecto por simular en sus inicios una polimialgia reumática.<sup>93,99</sup>

Debido a que los pacientes con LES de inicio tardío son pacientes de edad avanzada que tienen comorbilidades es importante una revisión cuidadosa de los medicamentos que toman debido a la posibilidad de un lupus inducido por medicamentos frecuente en esta población de edad. Entre los diagnósticos diferenciales tenemos otras enfermedades del tejido conectivo y vasculitis como polimialgia reumática y arteritis de la temporal, Síndrome de Sjogren y artritis reumatoide, así como varias infecciones o neoplasias, todas estas por algunas características clínicas y serológicas que comparten.<sup>100</sup>

### **Cuadro clínico**

Gran cantidad de estudios sugieren que el lupus de inicio tardío difiere de aquellos pacientes con inicio temprano tanto en su forma de presentación clínica, el patrón de afección a órganos y la severidad de la enfermedad.<sup>93, 101</sup>

La enfermedad inicia de manera insidiosa y son menos comunes las manifestaciones típicas de la enfermedad. Los primeros signos y síntomas son inespecíficos como artralgias, debilidad, mialgias, pérdida de peso y fatiga lo que puede confundirse con una polimialgia reumática o una artritis reumatoide.<sup>102</sup>

La afección neuropsiquiátrica y la linfadenopatía son menos frecuentes.<sup>93, 100</sup> Sin embargo Bertoli y cols, reportaron en sus hallazgos mayor frecuencia de afección neurológica.<sup>94</sup> Entre las manifestaciones observadas con mayor frecuencia son la afección pulmonar como la enfermedad pulmonar intersticial, el síndrome de Sjogren y la serositis.<sup>93, 97, 100.</sup> También se ha visto una mayor cantidad de alteraciones hematológicas como hemocitopenias.<sup>84, 98, 103</sup> A pesar de que toda la información publicada puede ser influenciada por los criterios de selección de los pacientes y por la gran variabilidad de los estudios la gran mayoría de los autores coinciden en que los pacientes con lupus de inicio tardío tienen menor afección renal.<sup>84, 85, 88, 90, 94, 103.</sup>

### **Manifestaciones cutáneas en Lupus de inicio tardío**

En cuanto a las manifestaciones dermatológicas el eritema malar igual que en los otros grupos de edad, puede presentarse con una frecuencia del 23% al 51.1% . Sin embargo Karoubi y colaboradores no encontraron esta manifestación en ninguno de sus pacientes. La fotosensibilidad suele encontrarse en rangos del 5.3% a 47.6%. Las úlceras orales y el lupus discoide se han observado con menor frecuencia de un 8.5 a 58% y de un 8.3 a 17.9% respectivamente. Todas estas se han visto con menor frecuencia comparadas con pacientes de menos de 50 años. El fenómeno de Raynaud se puede presentar del 10 al 62.5% , presentándose con mayor frecuencia en estos pacientes al igual que los fenómenos tromboflebiticos. De las menos frecuentes son el livedo reticularis , la púrpura y la alopecia. <sup>30,</sup>

85, 86, 88-90, 91, 93, 103, 104, 105, 106, 107

### **Pronóstico**

Se ha dicho a través de los estudios realizados que el lupus de inicio tardío es de curso benigno, sin embargo desde el 2006 en el estudio LUMINA sus datos sugieren fuertemente que el lupus de inicio tardío no es una condición benigna después de todo y que este grupo de pacientes tienen un daño acumulativo mayor con una mortalidad más alta que los pacientes con lupus de inicio temprano y con mayor número de recaídas. <sup>91, 92, 94, 106, 107</sup> Esto no puede explicarse únicamente con las manifestaciones clínicas de la enfermedad o con la actividad de esta, si no que se ha visto que las múltiples comorbilidades de los pacientes reflejan el mal pronóstico de de la enfermedad, por lo que se necesitan más estudios para establecer realmente si la severidad es por la enfermedad o por la edad del paciente y sus comorbilidades. <sup>86, 94, 108</sup>

## **2.4 TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO** <sup>109</sup>.

El LE no tiene en la actualidad un tratamiento etiológico, no se puede establecer un esquema rígido terapéutico, debe ser flexible y adaptarse a cada paciente, así como al estado clínico que se presente en ese momento. La terapéutica se debe consensuar con el enfermo, valorar beneficios y riesgos. Existen escalas que miden la actividad y el daño producido, el más utilizado en LEC es el CLASI, para LES existen diversos instrumentos como: SLEDAI/SLEDAI-2k, ECLAM, LAI, SIS, SLAM, BILAG,SLICC, entre los principales. En el ejercicio cotidiano, la valoración médica integral es la que direcciona la conducta terapéutica a seguir.

Es primordial explicarles a los pacientes y a sus familiares, de manera sencilla y clara lo que es el lupus eritematoso, cuales son los factores que influyen en el desarrollo o exacerbación de la enfermedad, entre ellos la radiación ultravioleta, por lo que deben aprender a protegerse utilizando la ropa apropiada que les confiera fotoprotección, así como la forma y periodicidad adecuada de aplicar los filtros solares. Lo anterior es fundamental y forma parte de los objetivos generales en la terapéutica del LE. Lo antes referido influye en la adherencia al tratamiento, considerando que es un padecimiento que requiere controlarse a lo largo de la vida.

### **Tratamiento tópico para las manifestaciones cutáneas de Lupus eritematoso**

El tratamiento tópico para las manifestaciones cutáneas del LE, independientemente de la variedad clínica es similar.

### **Fotoprotección**

Inicia con el empleo de ropa adecuada, no traslúcida, de tejido compacto que permita reflejar la radiación UVB y UVA(RUVB/A), así como el empleo de gorra, sombrero o visera con una longitud de por lo menos 7 a 7.5 cm., complementado con gafas contra RUVB/A, lo anterior sumado al uso de filtros solares de amplio espectro, los que han demostrado mayor eficacia son aquellos que contienen octocrileno como protector UVB, mexoryl SX, mexoryl XL y parsol 1789 como protectores UVA y óxido de titanio. Que sean resistentes al sudor y al agua, los cuales deben aplicarse media hora antes de la exposición cotidiana y cada dos a cuatro

horas, con un SPF mayor a 30. La cantidad promedio debe ser de aproximadamente  $2\text{mg}/\text{cm}^2$ .

### **Esteroides tópicos**

Se consideran de primera elección, para lograr una adecuada respuesta, los de alta a mediana potencia son los que mejor nivel de evidencia tienen; son eficaces principalmente para las formas localizadas, se recomiendan durante dos a tres semanas, en aplicación nocturna. De acuerdo con la evolución, se aplican sólo dos días a la semana hasta observar mejoría clínica, pueden combinarse, según sea el caso, con tratamiento sistémico

### **Inhibidores de calcineurina**

Son productos macrolactámicos, que fueron sintetizados para el tratamiento de la dermatitis atópica, sin embargo, debido a su efecto antiinflamatorio al bloquear la activación de las células T, se consideran una buena opción terapéutica en el LE, en este grupo se incluyen el pimecrólimus en crema al 1% y el tacrólimus en unguento al 0.1%, en los pocos ensayos clínicos controlados con éstos fármacos, no existen diferencias de eficacia entre ambos. Se consideran de primera elección en cara y lesiones no queratósicas, se deben aplicar 2 veces al día, por 8 a 12 semanas, debido a su baja penetración, en casos recalcitrantes en los cuales se contraindiquen los esteroides tópicos, pueden aplicarse en forma oclusiva, para obtener mejores resultados, se deben emplear en combinación con tratamiento sistémico

### **Esteroides intralesionales**

La triamcinolona en dosis de 2.5 a 5 mg/ml está indicada en las formas profunda e hiperqueratósica, así como en áreas que no responden al tratamiento tópico, como piel cabelluda, palmas y plantas, se puede combinar con hidroxicloroquina, considerando que se trata de un esteroide de depósito, la aplicación debe realizarse cada 3 a 4 semanas. En México no se encuentra disponible, el autor utiliza dexametasona o metilprednisolona con resultados similares a la triamcinolona, la dexametasona tiene menor capacidad para cristalizar, en la literatura no existe evidencia suficiente que permita sustentar la eficacia de dichos esteroides

### **Terapias actuales**

Entre las alternativas de terapia tópica recientes, están el uso de retinoides tópicos, de manera específica el Tazaroteno para el tratamiento de las formas hiperqueratósicas de LEC.

*El R- Salbutamol 0.05% crema (enantiomero del salbutamol), es otra novedad terapéutica, se trata de un agoista de receptores  $\beta$ -adrenergicos, que actua sobre células que expresan estos receptores como las células de Langerhans, monocitos y macrófagos, en los cuales inhibe la expresión de genes transcriptores de la inflamación y por lo tanto disminuye la síntesis de citocinas proinflamatorias, solo existe un ensayo clinico oble ciego, aleatorizado, en cual se utilizó contra placebo 2 veces al dia por 8 semanas, demostrando ser superior, con buena seguridad y tolerancia, no está disponible de manera comercial.*

### **Terapia sistémica del lupus eritematoso cutáneo**

Existen múltiples opciones de tratamiento sistémico para las manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso.

#### **Antimaláricos.**

Se consideran plurifuncionales, destaca su efecto inmunomodulador sin causar inmunosupresión, de ahí su acción terapéutica en LE, recientemente se ha documentado su capacidad para inhibir la activación intracelular de los TLR 3,7 y 9. También actúan como antagonistas de las prostaglandinas, como efecto secundario a la inhibición de fosfolipasa A2, adicionalmente se ha observado que tienen efecto antimicrobiano, sobre todo viral, acción anticoagulante, hipolipemiente e hipoglucemiante.

Son fármacos de primera elección y de éste grupo la hidroxiclороquina, la cual tiene menos riesgo de toxicidad ocular; la dosis es de 6.5 mg/ kg/día; se recomienda de 1 a 3 meses, de acuerdo a la respuesta. Como alternativa se recomienda usar cloroquina en dosis de 4 mg/kg/día. Es necesario llevar un control de las dosis para evitar el daño ocular, por lo que se deben realizar evaluaciones oftalmológicas periódicas. La quinacrina es otro antimalárico, con bajo riesgo ocular, se utilizan dosis de 100 mg/día y puede combinarse con hidroxiclороquina en ca-

sos recalcitrantes. No deben combinarse hidroxicloroquina y cloroquina, ya que aumenta su toxicidad.

### **Talidomida**

Se considera un fármaco anti-TNF, por ello con efecto inmunomodulador y antiinflamatorio.

Es de primera elección en las formas profundas o recalcitrantes, principalmente para el LEP. Las dosis recomendadas son de 100 a 300 mg/día en mujeres en edad fértil, se debe indicar un método anticonceptivo de alta seguridad debido al efecto teratogénico del medicamento. Debe tomarse en cuenta que si se administran dosis mayores de 100 mg/día puede provocarse edema facial, maleolar y neuropatía periférica. En casos recalcitrantes puede combinarse con antimaláricos.

### **Inmunosupresores**

Son fármacos de segunda elección, en general para casos recalcitrantes a la terapia con antimaláricos y talidomida.

### **Metotrexato**

Es un análogo del ácido fólico, inhibe la enzima dehidrofolato reductasa y con ello la síntesis de DNA, por lo tanto la proliferación de células T. Es un fármaco de segunda línea, las dosis que se han empleado son de 7.5 a 25 mg una vez/ semana, vía oral o subcutánea para casos de LEC y LECSA recalcitrantes a terapia con antimaláricos. Se debe agregar ácido fólico como terapia suplementaria, aunque no hay un esquema estandarizado se sugiere indicarlo todos los días, excepto cuando se administra el metotrexato, las dosis van de 2 a 5 mg/día, con lo cual se disminuyen los efectos mielotóxicos. La dosis total acumulada no debe rebasar 1.5 gr.

### **Azatioprina**

Es un profármaco de la 6-mercaptopurina, inhibe la fase S del ciclo celular, por lo que ejerce un efecto citotóxico e inmunosupresor. La dosis empleada es de 1 – 2.5 mg/kg/día, habitualmente de 100 a 150 mg/día, su efecto terapéutico inicia 1 a 2 meses de iniciada la terapia. Antes del tratamiento deben verificarse los niveles de

la enzima tiopurina metil transferasa (TPMT), para tener la seguridad de que los pacientes no corren riesgo de toxicidad hematológica.

### **Mofetil Micofenolato**

Es un ester del ácido micofenólico, inhibe de manera reversible no competitiva a la enzima inosine monofosfato deshidrogenasa, fundamental para la síntesis del nucleótido guanosina, específicamente en linfocitos T y B, inhibiendo su proliferación, e induciendo apoptosis de linfocitos T activados, aunado a lo anterior, inhibe la producción de anticuerpos por células B activadas. Las dosis empleadas son de 1-3 gr/día, previo a su empleo debe monitorizarse la función renal, hepática y hematológica.

Otros fármacos que se han empleado con resultados variables y poca evidencia son: dapsona, clofazimina, acitetrín, isotretinoína, esta última a dosis de 1 mg/kg/día, en casos de LE hipertrófico e interferón alfa, entre otros.

### **Prednisona**

Glucocorticoide de administración oral, no se encuentra referida en la mayoría de las guías de manejo del LEC, sin embargo se utiliza en casos de LEP, a dosis de 0.5 mg. por kg/día, sola o en combinación con antimaláricos.

### **Novedades en la terapia sistémica**

#### **Lenalidomida**

Es un análogo de la talidomida, está aprobada para el tratamiento del mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico, es 2000 veces más potente que la talidomida para bloquear la síntesis de TNF- $\alpha$ , se emplea para formas recalcitrantes de LEC a dosis de 5 mg/día, debe asociarse a un método anticonceptivo seguro, debido a su capacidad teratogénica. En México se encuentra disponible en tabletas de 5, 10, 15 y 25 mg.

### **Leflunomida**

Inhibe la síntesis de pirimidinas, con efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, se utiliza a dosis de 20 mg al día/ vía oral en casos de LECSA reaclitrantes.

### **Terapia física**

En 1999 Raulin y cols, emplearon por primera vez el laser de luz pulsada(PDL) para el tratamiento del LED con aparentes buenos resultados, Erceg y cols., publican en 2009 los resultados de ésta terapia en 12 pacientes con LED y confirmaron que es un método seguro en casos de LED refractario a terapia tradicional tópica y sistémica, sugiriendo su empleo en esas circunstancias con formas localizadas.

### **Terapia sistémica del lupus eritematoso sistémico**

**Esteroides sistémicos.** En combinación con los antimaláricos y fármacos citotóxicos e inmunosupresores se consideran de primera elección en el tratamiento del LES. No existe un esquema estandarizado que permita guiar el tratamiento, por lo que se recomiendan dosis que van de 1 a 2 mg/kg/día, dependiendo de la edad, el peso, la gravedad del padecimiento y, sobre todo, la experiencia del médico tratante, ya que una dosis inferior puede no producir mejoría y sí alteraciones renales o encefálicas; por el contrario, una sobredosis puede provocar efectos secundarios diversos, entre ellos favorecer una infección agregada que lleve a la septicemia al enfermo, e incluso que le cause la muerte. Por todo lo anterior es primordial que el manejo de estos enfermos se haga de manera multidisciplinaria.

### **Terapia inmunosupresora**

Es coadyuvante al tratamiento con esteroides sistémicos. La elección del inmunosupresor se basa en la severidad del cuadro clínico y en la toxicidad del fármaco. Los inmunosupresores más usados son: azatioprina en dosis de 1.5 a 2 mg/kg/día; metotrexato, 7.5 a 25 mg a la semana por vía oral; ciclofosfamida intravenosa (CFI) en pulsos, primordialmente para el manejo de la nefritis proliferativa difusa lúpica, se utilizan una dosis de 0.5-1.0 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal/IV por dosis mensual por 6 meses. Debe vigilarse la toxicidad de la CFI, así como el riesgo de infección asociada, malignidad y falla gonadal, también se ha utilizado la ciclospo-

rina, 3.5 mg/kg/día; pulsos de metilprednisolona y gammaglobulina endovenosa así como micofenolato de mofetilo.

### **Agentes biológicos**

Se han diseñado para bloquear las diferentes vías patogénicas involucradas en la patogenia del LE, entre ellas la inhibición de señales coestimuladoras, inhibiendo la síntesis de citocinas o bien depletando líneas celulares, la mayoría no han sido aprobados hasta éste momento para su empleo en LES, la experiencia que se tiene es a través de ensayos clínicos, en algunos casos de forma anecdótica, sobre todo en pacientes con cuadros graves, en los que se considera terapia de rescate o “compasiva”. A continuación se describen aquellos agentes biológicos de los que se tiene más información clínica.

### **Rituximab**

Es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, se ha empleado para tratar la nefritis lúpica refractaria al manejo convencional. Se administra por vía intravenosa, a dosis de 375 g/m<sup>2</sup>, en pulsos semanales al inicio y después mensuales hasta conseguir la remisión. También se ha utilizado en casos de neurolupus.

### **Belimumab**

Anticuerpo monoclonal humanizado, se une al estimulador del factor común de crecimiento de los linfocitos B, se encuentra en fase de investigación clínica en LES. Se han utilizado dosis de 10 mg/kg/IV mensual, con buen efecto terapéutico.

### **Abatacept**

Proteína de fusión del antígeno CTL-4, inhibe las células T, ha demostrado ser eficaz en los brotes de LES, con mejoría de las lesiones cutáneas tipo LED. Las dosis utilizadas son de 10 mg/kg/IV, mensual más prednisona (30 mg/día/vía oral) como terapia adyuvante.

### **Epratuzumab**

Anticuerpo monoclonal humanizado anti CD-22, induce depleción de las células B. Se ha empleado en algunos casos de LES con lesiones mucocutáneas y muscu-

loesqueléticas a dosis de 360 mg/m<sup>2</sup>/IV, cada 2 semanas en 4 dosis, la respuesta ha sido buena y ha demostrado buen perfil de seguridad.

### **Terapia adyuvante**

#### **Vitamina D**

Además de disminuir el riesgo de osteoporosis, ahora se tiene evidencia que la vitamina D tiene un papel fundamental para mantener la homeostasis inmunológica. Se recomiendan dosis diarias de 1000 a 2000 U.<sup>109</sup>

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Lupus eritematoso sistémico es una patología con características clínicas y epidemiológicas muy diversas. Las manifestaciones cutáneas son muy frecuentes, tienen un gran valor diagnóstico ya que conforman 4 de los 11 criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y también son importantes para el pronóstico. Estas manifestaciones son muy complejas y variables en cada paciente y algunas veces muy sutiles que muchas veces pueden pasar desapercibidas. En estudios previos se han descrito las manifestaciones clínicas de la enfermedad incluyendo las manifestaciones cutáneas pero en su mayoría solo incluyen las 4 que están en los criterios de la ACR. Estas manifestaciones varían de acuerdo a la raza o etnia, a el área geográfica estudiada incluso al sexo y edad, estos estudios han sido realizados en todo el mundo en África, Asia, Europa. sin embargo son pocos los estudios que existen en población latinoamericana y solo uno realizado con población mestiza mexicana, el cual fue realizado por especialistas en Reumatología. Son pocos los estudios publicados de manifestaciones cutáneas de LES por Dermatólogos. No hay ningún estudio publicado en población mexicana donde se hayan enfocado a buscar todas las manifestaciones cutáneas de los pacientes con LES en los tres grupos de edad de lupus: pediátrico, adultos y el de inicio tardío.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

**¿Cuál es la frecuencia de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico en población mestiza mexicana, pediátrica, adulta y de inicio tardío de la clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares del Centro Dermatológico Pascua?**

## **5. JUSTIFICACIÓN**

Al conocerse la prevalencia de las manifestaciones cutáneas de la población mestiza mexicana de la clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares del Centro Dermatológico Pascua un centro específicamente dermatológico, donde los pacientes con LES consultan por sus manifestaciones mucocutáneas como datos clínicos iniciales de su enfermedad, esto nos servirá para tener mayor conocimiento sobre cuáles son las manifestaciones cutáneas en pacientes mexicanos y cuáles serán más frecuentes en cada grupo de edad y que nos apoyaran para hacer un diagnóstico precoz. Al conocer estas manifestaciones cutáneas que se pueden encontrar en cualquier grupo de edad será más breve el periodo de tiempo entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico, se dará un tratamiento más oportuno, el daño acumulativo a órgano será menor y la sobrevivencia será mucho mayor. Nuestros resultados en estudios subsecuentes ayudaran a saber que manifestaciones son específicas en cada grupo de edad y esto beneficiara tanto a dermatólogos como reumatólogos para tener mayor conocimiento de la gama de manifestaciones que afectan piel.

## **6. HIPÓTESIS**

Se encontrarán manifestaciones cutáneas en los pacientes de Lupus eritematoso sistémico de la Clínica de Enfermedades Colágeno vasculares del Centro dermatológico Pascua en el 100%. El porcentaje de pacientes del grupo pediátrico será del 10 al 20%, igualmente porcentaje para el grupo de inicio tardío y el resto serán pacientes de la edad clásica de presentación de la enfermedad (adultos).

Las frecuencias de manifestaciones cutáneas que encontraremos en los pacientes adultos será Eritema malar de un 29 a 80%, fotosensibilidad de un 6 a 76.9%, Lupus discoide de 5.3% a 49%, Ulceras orales 7 a 71.7%, LECS 2.8% a 13.7%, Lupus profundo de 1.4% a 3.34%, Púrpura de 6.8 a 10%, Fenómeno de Raynaud 3 a 60%, livedo reticularis de un 0.6% a 14%, tromboflebitis 2.6%, alopecia difusa de un 12.7% a 86.7%.

En el grupo pediátrico el eritema malar se encontrara en un rango del 66 a 79% ,fotosensibilidad en 18 a 73%, el lupus discoide de 3 a 39.4%. las ulceras orales de un 3% a 67.9%, LECS 3 a 4% , púrpura de un 0.8% a 8%, fenómeno de Raynaud de un 7 a 26%, livedo reticularis 6%., la alopecia de 20 a 52.5%.

En los pacientes de inicio tardío encontraremos el eritema malar con una frecuencia del 23% al 51.1% , a fotosensibilidad 5.3% a 47.6%. lupus discoide de 8.3 a 17.9%, las ulceras orales de 8.5% a 58%, púrpura 12.8%, El fenómeno de Raynaud del 10 al 62.5% , el livedo reticularis de 5.1 a 9.5% , la alopecia de un 18 a 52.4%.

## **7. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la frecuencia de las manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso sistémico en población mestiza mexicana, pediátrica, adulta y de inicio tardío, de la clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares del Centro Dermatológico Pascua.

### **7.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar las manifestaciones cutáneas más frecuentes en los tres grupos de estudio.
2. Comparar las manifestaciones cutáneas de LES entre los tres grupos de estudio.
3. Especificar la edad de inicio y la edad del diagnóstico del LES en cada grupo de edad.
4. Determinar el periodo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico.
5. Determinar quién y donde se realizó el diagnóstico.
6. Cuáles y cuantos Criterios de la ACR presentan.

## **8. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **8.1 DISEÑO DE ESTUDIO**

Transversal retrospectivo

### **8.2 Definición del universo**

Pacientes con diagnóstico de LES de la clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares del Centro dermatológico Pascua desde la existencia de la clínica (1980) hasta el 2013.

Diseño de la Muestra: Censo

### **8.3 Criterios de inclusión**

Pacientes con diagnóstico de LES en población pediátrica, adulta y de inicio tardío de la clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares del Centro Dermatológico Pascua que cumplan por lo menos con 3 de los criterios de la ACR para clasificación de Lupus eritematoso sistémico

### **8.4 Criterios de exclusión.**

- Expedientes incompletos
- Pacientes con Síndrome de sobreposición

## **8.5 PLAN DE INVESTIGACIÓN**

### **Método**

Los pacientes serán divididos en 3 grupos de estudio de acuerdo a la edad (A, B y C).

- Grupo A: Pacientes con LES pediátrico ( desde el nacimiento hasta los 18 años de edad)
- Grupo B: Pacientes con LES (Adultos) (mayores de 18 años de edad)
- Grupo C : Paciente con LES de inicio tardío ( Edad de diagnóstico de 50 años en adelante)

Revisión del registro de expedientes de pacientes de la clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares para identificar aquellos con diagnóstico de LES, posteriormente estos expedientes se revisaran para ver cuales cumplen criterios de inclusión, los que cumplan todos los criterios de inclusión se clasificaran por grupos de estudio y se llevara a cabo la identificación y cuantificación de las manifestaciones cutáneas, la edad de inicio, edad al diagnóstico, tiempo que transcurrió para el diagnóstico, números de criterios de ACR. Estos datos recolectados se pasaran a una hoja de recolección de datos posteriormente se realizara análisis estadístico en el programa SPSS. En cuanto a la estadística descriptiva; para las variables cualitativas se usaran proporciones y variables cuantitativas con distribución normal, medias o promedio y desviación estándar en caso contrario mediana y percentiles. En cuanto la estadística analítica: las frecuencias de las manifestaciones cutáneas entre los grupos de estudio por edad se compararan con  $\chi^2$  chi cuadrada.

## 8.6 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Calificación (Código)	Fuente (forma genérica)	Análisis/Control
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Se observará en el expediente la edad del paciente al momento que se estudio	cuantitativa	Años Agruparan por edad	Expediente	Promedio y desviación estándar
Edad de inicio de LES	Edad a la que aparecieron las manifestaciones clínicas de LES	Se observara en el expediente a los cuantos años de edad aparecieron las manifestaciones clínicas de LE	cuantitativa	Años	Expediente	Promedio y desviación estándar
Edad al diagnóstico	Edad a la que se realizo el diagnóstico de LES	Se observara en el expediente la edad a la que se diagnosticó la enfermedad	cuantitativa	Años	Expediente	Promedio y desviación estándar
Sexo	Condición orgánica para designar hombre o mujer	Se observará en el expediente este dato	Cualitativo	0: masculino 1: femenino	Paciente o expediente	Porcentaje
Tiempo de retraso en el diagnóstico	Tiempo que transcurrió entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico	Se observará en el expediente por el tiempo de evolución desde el inicio de la dermatosis hasta el momento del diagnóstico	cuantitativa	meses	Expediente	Promedio y desviación estándar

Topografía	Área anatómica que compromete una dermatosis	Se observará lugar anatómico donde se encuentra la dermatosis Se incluirán frente, piel cabelluda, pabellones auriculares, mejillas, mentón, nariz, manos, brazos, antebrazos, v, del escote, cuello, abdomen, tórax posterior muslos, piernas, pies, mucosas	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre áreas malares, respetando en áreas nasolabiales.	Se observará en el expediente si existió eritema sobre las áreas malares	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Paciente o expediente	Porcentajes
Eritema discoide	Placas elevadas eritematosas con escama adherente y tapones córneos, cicatrices atróficas en lesiones antiguas.	se observará en el expediente si existió o existe alguna lesión discoide	cualitativa	0 ausente 1 presente	Paciente o expediente	Porcentajes
Fotosensibilidad	Eritema que resulta de una reacción inusual a la exposición solar, por historia clínica u observación directa por parte de un médico.	Se observará en el expediente si existió o existen alguna lesión de fotosensibilidad	cualitativa	0 ausente 1 presente	Paciente o expediente	Porcentajes

*Manifestaciones Cutáneas del Lupus Eritematoso Sistémico*

Úlceras orales	Úlceras orales o de nasofaringe, usualmente dolorosas; observadas por un médico.	Se observará en el expediente si existieron o existen úlceras orales o nasofaríngeas	cualitativa	0 ausente 1 presente	Paciente o expediente	Porcentajes
LECC	Cuadros constituidos por eritema discoide que pueden ser localizado, generalizado e incluyen las variedad hipertrófico/verrugoso, en mucosas, oral, tumido, pernio en piel o mucosas	Se observará en el expediente si existieron o existen datos clínicos de LECC	cualitativo	0 ausente 1 presente	Paciente o expediente	Porcentajes
LECS (Lupus eritematoso cutáneo subagudo)	Cuadro constituido por dos variantes morfológicas el papuloescamoso o psoriasiforme o el anular, constituido por maculas eritematosas y pápulas que subsecuentemente desarrolla lesiones papuloescamosas o anulares	Se observará en el expediente si existieron o existen datos clínicos de LECS	cualitativo	0 ausente 1 presente	Paciente o expediente	Porcentajes

LECA (Lupus eritematoso cutáneo agudo)	LE que puede ser localizado o generalizado, si es localizado constituido por eritema malar o en " alas de mariposa, que puede tener edema y escama , si es generalizado eritema difuso o papular las lesiones se desarrollan rápidamente de horas a días.	Se observará en el expediente si existieron o existen datos clínicos de LECA	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes
Vasculitis	Grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la destrucción inflamatoria de los vasos sanguíneos, siendo en puede manifestarse como púrpura palpable o vasculitis urticariana	Se observará en el expediente si existieron o existen datos clínicos de vasculitis	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Paciente o expediente	Porcentajes

Púrpura palpable	Dermatosis constituida por lesiones de aspecto macular o papular rojizas que no desaparecen a la vitropresión y pueden formar placas y pueden llegar a ulcerarse, se presentan en extremidades inferiores	Se observará en el expediente si existieron o existe púrpura palpable	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes
Vasculitis urticariana	Dermatosis constituida por lesiones que simulan una urticaria que son dolorosas y persisten más de 24 horas, frecuentemente con púrpura persistente o hiperpigmentación después de la fase aguda.	Se observará en el expediente si existió o existe vasculitis urticariana	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes

<p>Vasculopatía</p>	<p>La vasculopatía es un síndrome que puede ocurrir como lesiones parecidas a enfermedad de Degos o como atrofia blanca. Las lesiones parecidas a degos son lesiones de aspecto papular eritematosas con atrofia central que pueden estar cubiertas con escama y telangiectasias en la superficie o como atrofia blanca. La atrofia blanca es un tipo particular de cicatriz en las extremidades inferiores ulceras</p>	<p>Se observará en el expediente si existieron o existen alteraciones de vasculopatía como enfermedad de degos o atrofia blanca</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>0 ausente 1 presente</p>	<p>Expediente</p>	<p>Porcentajes</p>
---------------------	---	---	--------------------	-----------------------------	-------------------	--------------------

Telangiectasia periungueal	Eritema y telangiectasia en la región periungueal ocasionada por capilares dilatadas	Se observará en el expediente si existió o existe telangiectasia periungueal	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expedientes	Porcentajes
Livedo reticularis	Es una reacción cutáneo común constituida por patrón vascular reticulado moteado que aparece como una coloración violácea en aspecto de encaje en extremidades inferiores	Se observará en el expediente si existió o existe livedo reticularis.	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes
Tromboflebitis	Tromboflebitis es la respuesta inflamatoria que ocurre tras la oclusión por un trombo de una vena superficial o profunda y S observándose clínicamente como edema, dolor	Se observará en el expediente si existió o existe tromboflebitis.	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes

Fenómeno de Raynaud	Respuesta vascular exagerada manifestada clínicamente por cambios de coloración trifásica.	Se observará en el expediente si existió o existe Fenómeno de Raynaud.	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes
Eritromelalgia	Dolor quemante, marcado eritema, edema e hipertermia de las extremidades superiores e inferiores	Se observará en el expediente si existió o existe Eritromelalgia.	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentaje
Alopecia no cicatrizal	Perdida de pelo, sin posibilidad de recuperación por fibrosis	Se observara en el expediente si existió o existe Alopecia no cicatrizal.	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes
Esclerodactilia	Engrosamiento y endurecimiento localizado de la piel de los dedos de manos y pies	Se observará en el expediente si existió o existe Esclerodactilia.	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes
Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos, de consistencia firme que no muestran signos inflamatorios	Se observará en el expediente si existieron o existen Nódulos reumatoides.	cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes

Calcinosis cutis	Depósitos de calcio en la piel, observados de aspecto nodular o papular	Se observará en el expediente si existió o existe Calcinosis cutis	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes
Lesiones ampollas no específicas	Ampollas que pueden presentarse en el LES, simulando otras enfermedades ampollosas	Se observará en el expediente si existió o existe Lesiones ampollosas	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes
Urticaria	Dermatosis aguda o crónica constituida por ronchas.	Se observará en el expediente si existió o existe Urticaria	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes
Mucinosis papulonodular	Depósitos de mucina en la piel	Se observará en el expediente si existió o existe Mucinosis papulonodular	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes
Acantosis nigricans	Dermatosis constituida por engrosamiento e hiperpigmentación de la piel, principalmente en pliegues	Se observará en el expediente si existió o existe Acantosis nigricans	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes
Eritema multiforme	Dermatosis que afecta piel y mucosas, generalmente reaccional, polimorfa	Se observará en el expediente si existió o existe Eritema multiforme	Cualitativa	0 ausente 1 presente	Expediente	Porcentajes

Úlceras en pierna	Perdida de la continuidad en la piel que se presentan en piernas	Se observará en el expediente si existieron o existen Úlceras en piernas	Cualitativa	0 ausente 1 presente	expediente	Porcentajes
Liquen plano	Cualquier forma de liquen plano que se asocie a LES en cualquier topografía	Se observará en el expediente si existió o existe Liquen plano	Cualitativa	0 ausente 1 presente	expediente	Porcentajes
Número de criterios de la ACR que cumple	Criterios modificados de la ACR	Se enumerará cuantos criterios de la ACR cumple cada paciente.	cualitativo	0 ausente 1 presente	Expediente	Promedio y desviación estándar

## **9. RECURSOS**

### **9.1. RECURSOS HUMANOS**

**Investigador principal:** Dra. Mónica Olivia Rivera Ramírez

Actividad: Revisión bibliográfica, elaboración del protocolo, obtención de la información, procesamiento de los datos, elaboración del informe final y divulgación de resultados.

**Investigadores responsables:** Dr. Fermín Jurado y Dra. Virginia Martínez

Actividad: Revisión y autorización del protocolo de investigación, supervisión final de los resultados obtenidos del estudio.

**Asesores metodológicos:** Dra. Martha Morales, M. en C. María Luisa Peralta Pedrero.

Actividad: Valorar validez del protocolo, asesoría en la obtención y captura de los datos, orientación para la obtención de resultados e interpretación de los mismos.

### **9.2. RECURSOS MATERIALES**

- Expedientes clínicos de cada uno de los pacientes
- 1 computadora con los siguientes programas: Microsoft Office, SPSS.
- Libretas con el registro de diagnósticos del servicio de la clínica de Enfermedades Colágeno Vasculares.

### **9.3. RECURSOS FÍSICOS**

Área de Clínica de Colágeno-Vasculares del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

## **. FINANCIAMIENTO**

Autofinanciamiento

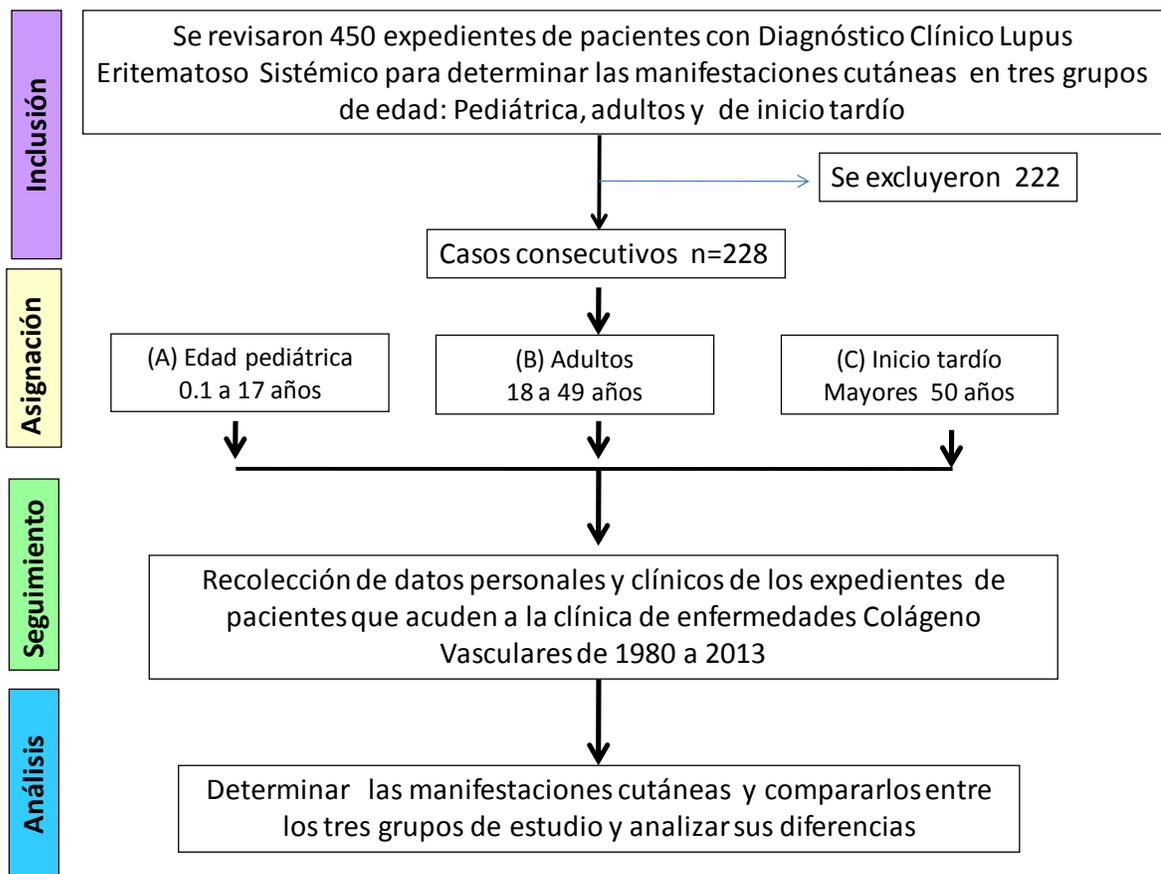
Los recursos materiales serán financiados por el investigador principal.

## 10. RESULTADOS

### Descripción del estudio

Se revisaron 228 expedientes de pacientes con LES que cumplieron con los criterios de inclusión para determinar las características clínico-epidemiológicas y compararlas entre los tres grupos de estudio.

### Diagrama 1. Descripción del estudio



## Características demográficas de los pacientes

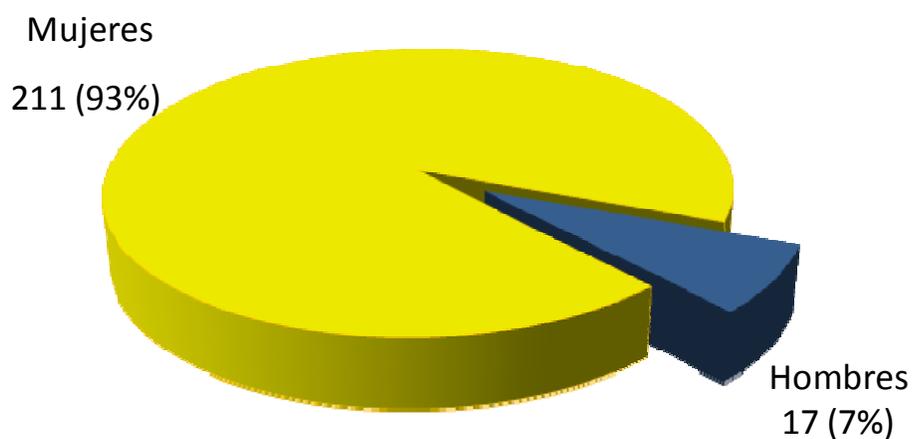
### GENERO

Predominó en las mujeres con una relación de 12.4 a 1. (gráfica 1)

**Gráfica 1**

**Género**

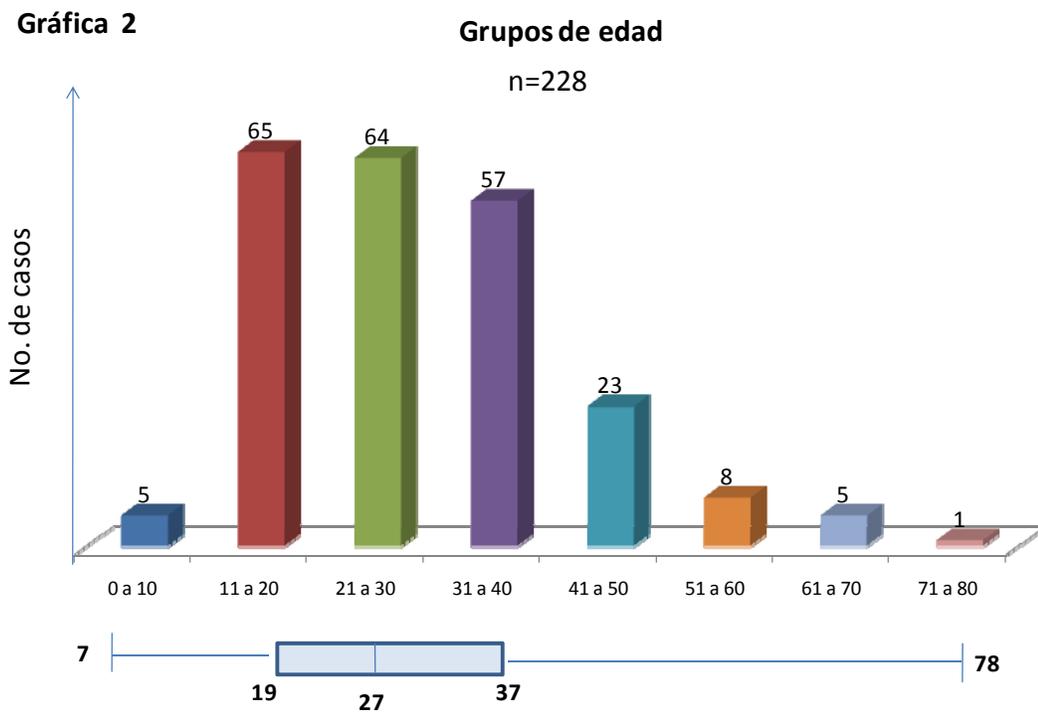
n=228



*Fuente: Archivo de enfermedades Colágeno vasculares*

## EDAD

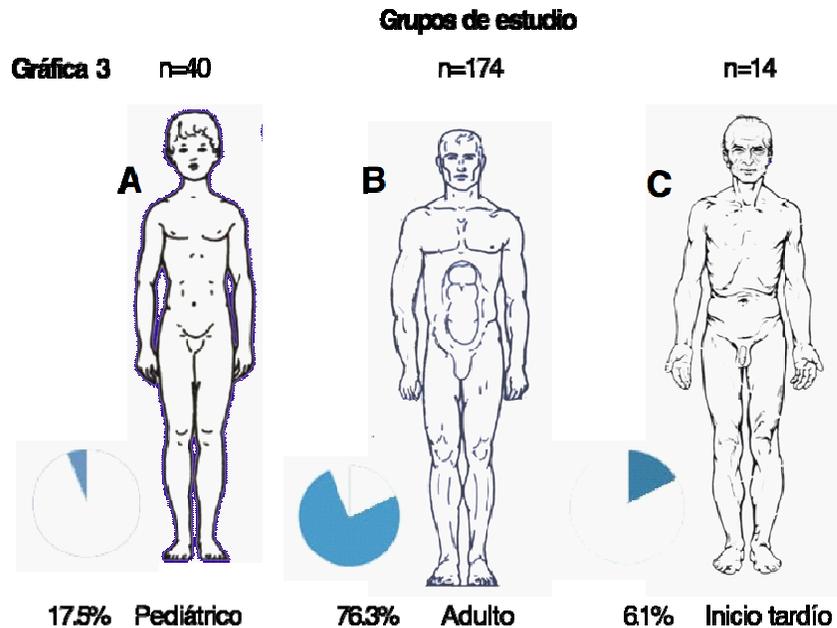
El 2.2% de los pacientes tenía menos de 10 años de edad, el 81.6%, entre 11 y 40 años y el 16.2% eran mayores de 40 años, la edad media fue de 29.2 ( $\pm$  12.54) (Gráfica 2)



Fuente: Archivo clínica de Ampollas

## GRUPOS DE ESTUDIO

Se dividieron en tres grupos de acuerdo a la edad del diagnóstico, 40 pacientes correspondieron al grupo A: LES pediátrico, 174 pacientes al grupo B: LES en adultos; y 14 pacientes al Grupo C: LES de inicio tardío (Gráfica 3)



## GÉNERO POR GRUPOS DE ESTUDIO

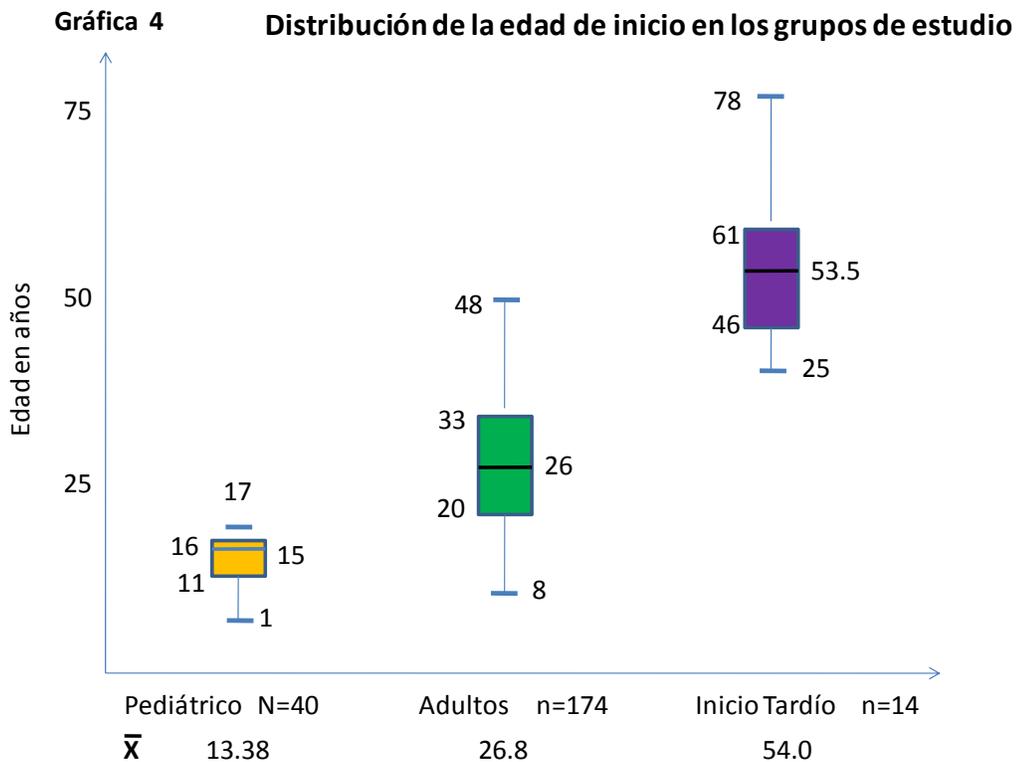
En el Grupo A, la R= M/H fue de 9:1, en el Grupo B de 12.4:1 y en el grupo C el 100% fueron mujeres. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la relación hombre mujer entre los tres grupos de estudio . X (P) : 1.5 (0.47) (Tabla 1)

Tabla 1. Género por grupos de estudio

Genero	Grupos de estudio			Total =228
	LES Pediátrico n=40	LES Adultos n=174	LES inicio tardío n=14	
Hombres	4	13	0	17
Mujeres	36	161	14	211
R M/H	9	12.4	0	

### EDAD DE INICIO

La edad de inicio de los 228 pacientes fue entre 1 y 78 años de edad con una edad media de 26.12 (+11.97) años, la distribución por grupos de estudio se observa en la gráfica 4, las proporciones entre las medianas de edad entre los grupos de estudio no fueron estadísticamente significativas ( $p=0.054$ )



## EDAD AL DIAGNÓSTICO

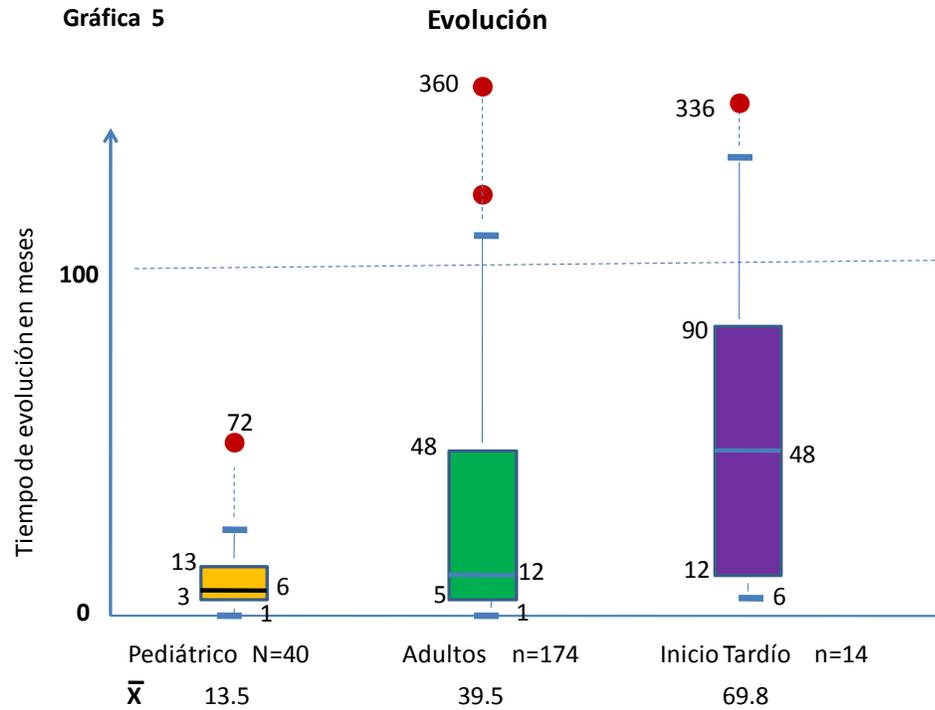
La edad media al momento del diagnóstico fue de 28.71 (+12.34) años con una mínima de 7 años y una máxima de 78 años de edad. Al comparar las proporciones de las medianas entre los grupos de estudio observamos que en el grupo pediátrico el 72.5% se diagnóstico después de los 15 años de edad, resultado estadísticamente significativo ( $p=0.034$ ) (Tabla 2)

Tabla 2 .- Distribución de la edad al momento del diagnóstico por grupos de estudio.

Edad al momento del Diagnóstico	Grupos de estudio			$\chi$ (P)
	Pediátrico n=40	Adultos n=174	Inicio tardío n=14	
Mediana	15	29	55	6.77(0.034)
< mediana	11	85	8	
$\geq$ mediana	29	89	6	

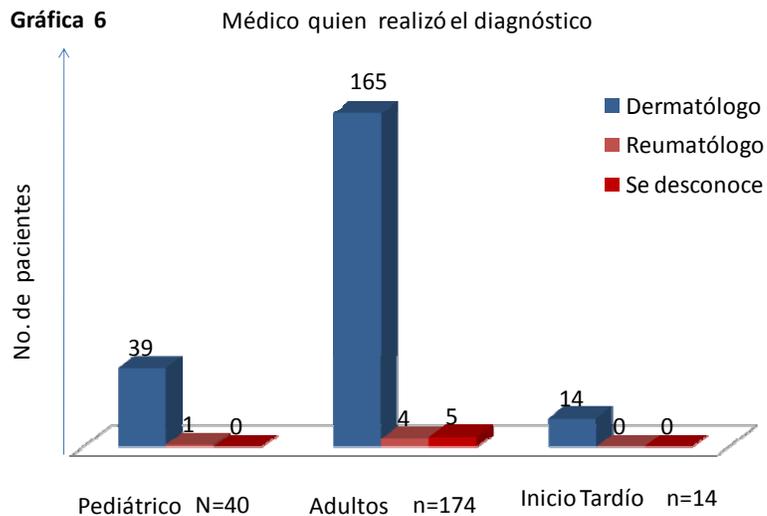
## TIEMPO DE RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO

El periodo de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta que se realizó el diagnóstico tuvo una media de 36.8 ( $\pm 59.17$ ) meses. En la gráfica 5 se muestra la distribución de la evolución en los grupos de estudio y al comparar las proporciones de las medias del tiempo de evolución determinamos una  $p=0.78$ .



## DIAGNÓSTICO

En el 95.6 % (218 / 228) de los casos, el diagnóstico fue realizado por el Dermatólogo, la comparación entre los grupos de estudio se muestra en la gráfica 6 .



En el Centro Dermatológico Pascua(CDP) se realizaron la mayoría de los diagnósticos. Tabla 3.

Tabla 3 . Instituciones donde se realizó el diagnóstico

Institución donde se realizó el Diagnóstico	Grupos de estudio			Total	%
	Pediátrico n=40	Adultos n=174	3ra edad n=14		
CDP	37	164	14	215	94.30%
Otra Institución de SS	1	3	0	4	1.75%
IMSS	1	5	0	6	2.63%
Se desconoce	1	2	0	3	1.32%

### NÚMERO DE CRITERIOS DEL ACR QUE PRESENTARON LOS PACIENTES CON LES

3 criterios (13.7%), 4 (44.7%) , 5 (30.2%) y más de 5 (11.4%) . Tabla 6.

Tabla 6. Números de Criterios del ACR / grupos

Número de criterios	Pediátrico	Adultos	Inicio tardío	Total
3	5	23	2	30
4	17	77	9	103
5	13	55	1	69
6	3	15	1	19
7	2	4	1	7
Total	40	174	14	228

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ESPECÍFICAS Y NO ESPECÍFICAS DE LES

El 97.36% presentó manifestaciones cutáneas específicas y en el mismo porcentaje las manifestaciones cutáneas no específicas. En la tabla 7 y 8 se enlistan las manifestaciones específicas y no específicas, y la comparación entre los grupos de estudio.

Las manifestaciones cutáneas que predominaron en los tres grupos fueron: Lupus discoide, eritema malar, fotosensibilidad, alopecia difusa, fenómeno de Raynaud, úlceras orales y vasculitis de pulpejos. En ningún paciente se encontraron úlceras en mucosas genital y anal, calcinosis, mucinosis papulonodular, telangiectasias periungueales, úlceras en piernas, liquen plano, lesiones tipo enfermedad de Degos, nódulos reumatoides, cutis laxa y acantosis nigricans.

La fotosensibilidad fue más frecuente en el grupo pediátrico (77.5 %) y con menor frecuencia en el lupus de inicio tardío (42.95%). La púrpura palpable, el lupus profundo, la vasculitis necrotizante y el eritema multiforme, predominaron en el grupo con lupus de inicio tardío. En el resto de las manifestaciones cutáneas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de edad.

Tabla 7. Manifestaciones cutáneas específicas / grupos

Manifestación clínica	Pediátrico	Adultos	Inicio tardío	Total	$\chi$ (P)
Lupus discoide	36 (90%)	151 (86.8%)	12 (85.7%)	199 (87.28%)	0.33 (0.84)
Eritema malar (LECA) localizado	31 (77.5%)	133 (76.4%)	9 (64.3%)	173 (75.88%)	1.11 (0.57)
LECSA	3 (7.5%)	12 (6.9%)	1 (7.1%)	16 (7.02%)	0.01 (0.99)
Lupus profundo	3 (7.5%)	2 (1.1%)	2 (14.3%)	7 (3.07%)	10.7 (0.005)
Lupus tumidus	0 (0%)	2 (1.1%)	0 (0%)	2 (0.88%)	0.62 (0.73)
Lupus pernio	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.44%)	0.31 (0.85)

Tabla 8. Manifestaciones cutáneas no específicas

Manifestación clínica	Pediátrico	Adultos	Inicio tardío	Total	$\chi$ (P)
Fotosensibilidad	31 (77.5%)	125 (71.8%)	6 (42.9%)	162 (71.05%)	6.27 (0.043)
Alopecia difusa	21 (52.5%)	107 (61.5%)	8 (57.1%)	136 (59.65%)	1.13 (0.56)
Fenómeno de Raynaud	19 (47.5%)	81 (46.6%)	5 (35.7%)	105 (46.05%)	0.65 (0.72)
Úlceras orales	14 (35%)	70 (40.2%)	5 (35.7%)	89 (39.04%)	0.44 (0.80)
Vasculitis de pulpejos	18 (45%)	64 (36.8%)	6 (42.9%)	88 (38.60%)	1.04 (0.59)
Telangiectasias	4 (10%)	28 (16.1%)	2 (14.3%)	34 (14.91%)	0.95 (0.62)
Púrpura palpable	8 (20%)	18 (10.3%)	6 (42.9%)	32 (14.04%)	12.78 (0.002)
Livedo reticularis	5 (12.5%)	13 (7.5%)	2 (14.3%)	20 (8.77%)	1.49 (0.47)
Alopecia cicatrizal	1 (2.5%)	13 (7.5%)	0 (0%)	14 (6.14%)	2.39 (0.30)
Vasculitis livedoide	0 (0%)	8 (4.6%)	1 (7.1%)	9 (3.95%)	2.21 (0.33)
Acrocianosis	2 (5%)	7 (4%)	0 (0%)	9 (3.95%)	0.69 (0.70)
Úlceras en mucosa nasal	0 (0%)	7 (4%)	0 (0%)	7 (3.07%)	2.24 (0.32)
Vasculitis urticariana	1 (2.5%)	2 (1.1%)	0 (0%)	3 (1.32%)	0.65 (0.72)
Eritromelalgia	1 (2.5%)	2 (1.1%)	0 (0%)	3 (1.32%)	0.65 (0.72)
Vasculitis necrotizante	0 (0%)	1 (0.6%)	1 (7.1%)	2 (0.88%)	6.85 (0.032)
LES ampolloso	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0 (0%)	2 (0.88%)	1.51 (0.46)
Tromboflebitis	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.44%)	4.72 (0.09)

Millium coloide	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.44%)	0.31 (0.85)
Urticaria	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.44%)	0.31 (0.85)
Eritema multiforme	0 (0%)	0 (0%)	1 (7.1%)	1 (0.44%)	15.35 (0.000)
Atrofia blanca	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.44%)	0.31 (0.85)

### TOPOGRAFIA POR GRUPOS DE ESTUDIO

La topografía que predominó en los tres grupos de estudio fue la región malar, nariz, piel cabelluda, palmas, frente, pabellones auriculares, mucosa oral y V del escote. En el grupo de Adultos predominó el daño en la nariz. En el grupo de inicio tardío en las piernas, región glútea y la mucosa conjuntival. Tabla 9. En la gráfica 6 se observa la topografía que predominó por segmentos en los tres grupos de estudio.

Tabla. 9. Topografía en los grupos de estudio

Topografía	Pediátrico	Adultos	Inicio tardío	Total	$\chi$ (P)
Malar izquierda	38 (95%)	151 (86.8%)	12 (85.7%)	201 (88.16%)	2.18 (0.33)
Malar derecha	37 (92.5%)	149 (85.6%)	12 (85.7%)	198 (86.84%)	1.35 (0.50)
Nariz	27 (67.5%)	119 (68.4%)	5 (35.7%)	151 (66.23%)	6.2 (0.045)
Piel cabelluda	21 (52.5)	117 (67.2%)	11 (78.6%)	149 (65.35%)	4.54 (0.103)
Palma derecha	29 (72.5%)	109 (62.6%)	8 (57.1%)	146 (64.04%)	1.68 (0.43)
Palma izquierda	28 (70%)	108 (62.1%)	8 (57.1%)	144 (63.16%)	1.11 (0.57)

*Manifestaciones Cutáneas del Lupus Eritematoso Sistémico*

Frente	17 (42.5%)	85 (48.9%)	6 (42.9%)	108 (47.37%)	0.723 (0.64)
Pabellón Auricular Izquierdo	22 (55%)	78 (44.8%)	5 (35.7%)	105 (46.05%)	1.99 (0.36)
Pabellón Auricular derecho	21 (52.5%)	72 (41.4%)	5 (35.7%)	98 (42.98%)	1.96 (0.37)
Mucosa oral	14 (35%)	73 (42%)	6 (42.9%)	93 (40.79%)	0.67 (0.71)
La V del escote	8 (20%)	69 (39.7%)	6 (42.9%)	83 (36.40%)	5.69 (0.058)
Antebrazo Derecho	8 (20%)	65 (37.4%)	7 (50%)	80 (35.09%)	5.75 (0.056)
Antebrazo izquierdo	8 (20%)	65 (37.4%)	7 (50%)	80 (35.09%)	5.75 (0.056)
Brazo derecho	13 (32.5%)	58 (33.3%)	4 (28.6%)	75 (32.89%)	0.13 (0.93)
Brazo izquierdo	13 (32.5%)	57 (32.8%)	4 (28.6%)	74 (32.46%)	0.11 (0.94)
Dorso de mano izquierdo	13 (32.5%)	50 (28.7%)	5 (35.7%)	68 (29.82%)	0.46 (0.79)
Dorso de mano derecha	13 (32.5%)	49 (28.2%)	5 (35.7%)	67 (29.39%)	0.58 (0.74)
Mentón	6 (15%)	39 (22.4%)	3 (21.4%)	48 (21.05%)	1.07(0.58)
Pierna Izquierda	3 (7.5%)	24 (13.8%)	5 (35.7%)	32 (14.04%)	6.87 (0.032)
Pierna Derecha	3 (7.5%)	22 (12.6%)	5 (35.7%)	30 (13.16%)	7.39 (0.025)
Parpado derecho	5 (12.5%)	20 (11.5%)	1 (7.1%)	26 (11.40%)	0.301 (0.86)

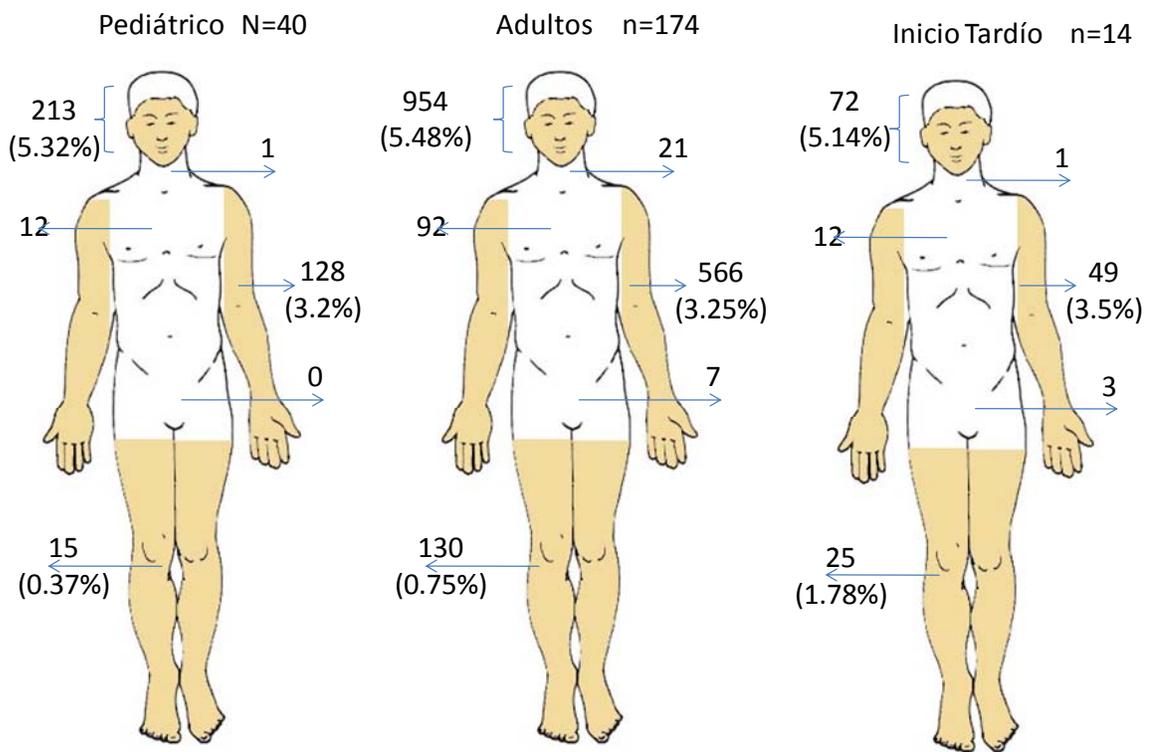
*Manifestaciones Cutáneas del Lupus Eritematoso Sistémico*

Tórax posterior	3 (7.5%)	17 (9.8%)	4 (28.6%)	24 (10.53%)	5.33 (0.069)
Muslo izquierdo	4 (10%)	17 (9.8%)	3 (21.4%)	24 (10.53%)	1.88 (0.39)
Cuello	1 (2.5%)	21 (12.1%)	1 (7.1%)	23 (10.09%)	3.42 (0.18)
Muslo derecho	3 (7.5%)	17 (9.8%)	2 (14.3%)	22 (9.65%)	0.70 (0.70)
Parpado izquierdo	4 (10%)	16 (9.2%)	1 (7.1%)	21 (9.21%)	0.101 ( 0.95)
Planta derecha	1 (2.5%)	14 (8%)	3 (21.4%)	18 (7.89%)	5.11 (0.077)
Planta Izquierda	1 (2.5%)	14 (8%)	3 (21.4%)	18 (7.89%)	5.11 (0.077)
Labio Superior	0 (0%)	14 (8%)	2 (14.3%)	16 (7.02%)	4.43(0.10)
Labio inferior	1 (2.5%)	11 (6.3%)	2 (14.3%)	14 (6.14%)	2.5 (0.28)
Dorso de pie derecho	0 (0%)	11 (6.3%)	2 (14.3%)	13 (5.70%)	4.46 (0.10)
Dorso de pie izquierdo	0 (0%)	10 (5.7%)	2 (14.3%)	12 (5.26%)	4.59 (0.10)
Mucosa nasal	0 (0%)	9 (5.2%)	0 (0%)	9 (3.95%)	2.9 (0.23)
Abdomen	1 (2.5%)	6 (3.4%)	2 (14.3%)	9 (3.95%)	4.2 (0.11)
Uñas de manos	3 (7.5%)	5 (2.9%)	1 (7.1%)	9 (3.95%)	2.23 (0.32)
Glúteos	0 (0%)	5 (2.9%)	3 (21.4%)	8 (3.51%)	14.8 (0.001)
Mucosa conjuntiva	0 (0%)	1 (0.6%)	1 (7.1%)	2 (0.88%)	6.85 (0.032)

Mucosa genital	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.44%)	0.31 (0.85)
Mucosa anal	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.44%)	0.31 (0.85)
Uñas de pies	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.44%)	0.31 (0.85)

Gráfica 6

Topografía



## **11.DISCUSIÓN**

Se han realizado múltiples trabajos sobre las características clínicas del lupus eritematoso sistémico, sin embargo, son pocos los que estudian todas las manifestaciones cutáneas que pueden presentar estos pacientes, en la mayoría solo se describen aquellas incluidas en los criterios del ACR, generalmente en pacientes hospitalizados. Este es el primer estudio realizado por Dermatólogos en México, en el cual se describen y se comparan las manifestaciones cutáneas de Lupus eritematoso sistémico en pacientes ambulatorios de tres grupos de edad: Pediátrico, adultos y de inicio tardío.

En lo referente al género, encontramos predominio en las mujeres (93%), tal y como se ha comunicado en la literatura, sin embargo la relación Mujer: Hombre que encontramos fue de 12.4:1, proporción mucho mayor que lo encontrado en la literatura. Alonso<sup>10</sup>, et al. reportan una relación 5.5:1, Jallouli<sup>35</sup>, et al. 6:1, Uthman<sup>41</sup>, et al. 6.1:1, Nazarinia<sup>38</sup>, et al. 6.5:1, Cervera<sup>30</sup>, et al. 7:1, y Rabbanini<sup>29</sup>, et al. 7.3:1. Nuestros resultados son similares a los encontrados por Kole<sup>25</sup>, et al. y Pamuk<sup>45</sup>, et al. los cuales encontraron una relación 14:1 y 13.7:1 respectivamente.

En estudios realizados en países latinoamericanos se ha observado una relación de 9:1. <sup>10, 42</sup>

Los pacientes se estratificaron en tres grupos de estudio de acuerdo a la edad:

1. LES Pediátrico, correspondió al 17.54% del total, porcentaje similar a lo publicado por Ramírez-Gómez<sup>57</sup>, et al. de 18.9% y Rood<sup>64</sup>, et al. de 18.67%. En estudios llevados a cabo en Europa<sup>30</sup> y Puerto Rico<sup>40</sup>, los porcentajes encontrados estuvieron por debajo del 10%, esto puede ser debido a que se tomó como punto de corte etario a los pacientes con menos de 14 y 15 años y la edad que tomamos nosotros fue hasta los 18 años de edad. Encontramos una baja frecuencia de pacientes con LES en menores de 10 años (2.2%), dato que concuerda con lo reportado en la literatura, en la cual se considera raro el LES antes de los 10 años de edad.<sup>5, 38</sup>, lo anterior, se explica porque antes de la pubertad no existe la influencia hormonal, factor que se postula como uno de los principales inductores en la patogenia del LES.

2. LES en el grupo adultos, correspondió al mayor número de pacientes (76.3%), porcentaje esperado, ya que las manifestaciones clínicas del LES inician princi-

palmente entre la tercera y cuarta décadas de la vida. En este grupo, la edad media de inicio fue de 26.8 años, muy similar a lo reportado en un estudio con pacientes latinos, en el cual la media fue de 28 años de edad. 10

3. LES de inicio tardío, el porcentaje encontrado fue de 6.1 %, mucho más bajo que lo publicado en estudios previos (22.7%). 30, 85, 86, 88,89, 90, 91, 94, 104, 107, La diferencia puede explicarse en razón de la esperanza de vida, la cual es mayor en países más desarrollados, lo que aumenta la probabilidad para desarrollar LES después de los 50 años de edad, sobre todo si se tienen factores de riesgo. En los pacientes con lupus de inicio tardío, se ha reportado menor proporción mujer: hombre, tal y como lo señala Gaviria, et al, quienes comunican una relación de 2.5:1, Chen, et al. 2.8:1 y Boddaert, et al. 2.6: 1,30, 85, 86. 88, 89, 91. 93. 95, 107. Se cree que estas variaciones son producto de una menor influencia estrogénica en esta edad, sin embargo, esto no se corrobora en nuestro estudio ya que el 100% de nuestros pacientes mayores de 50 años de edad fueron mujeres.

El tiempo entre el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico fue variable y dependiente de la edad, fue mucho menor en los niños y correspondió a 1.1 años, en los adultos fue de 3.2 años, el periodo de tiempo más largo fue en los pacientes de inicio tardío con 5.9 años, la variación en el tiempo del diagnóstico, se explica en el caso de de los pacientes con lupus de inicio tardío, ya que principian de manera insidiosa y las primeras manifestaciones clínicas son inespecíficas, por lo tanto, pueden simular otras enfermedades<sup>93, 99, 102</sup>; en cambio, los pacientes en edad pediátrica tienen manifestaciones más ostensibles, con mayor actividad clínica y laboratorial, con más daño a órganos blanco<sup>55, 72, 73</sup>, razones por las cuales es posible que se diagnostique en menor tiempo.

En cuanto a las manifestaciones cutáneas, el 100% de los pacientes las presentaron, éste comportamiento se fundamenta debido a que en el Centro Dermatológico Pascua, solo se atienden pacientes con problemas dermatológicos. Kole, et al. También reportan un 100% de manifestaciones mucocutáneas en sus pacientes, el objetivo de su estudio fue similar al nuestro, evaluaron la morfología y la prevalencia de las manifestaciones cutáneas de los pacientes con LES en base a los criterios de Gilliam, a diferencia de la mayoría de los estudios, en los cuales bus-

caron de manera específica las 4 manifestaciones cutáneas incluidas en los criterios del ACR. En el resto de la literatura mundial las manifestaciones cutáneas se presentan en el 41 a 93.3% de los enfermos con LES.<sup>7, 10, 29, 36, 38, 39, 40, 42, 44</sup>, Es importante mencionar que los estudios que reportan frecuencias más altas, se llevaron a cabo en pacientes hispanos de Texas, Puerto Rico y de otras regiones de latinoamérica.

Con respecto a la topografía los únicos hallazgos que difirieron entre los tres grupos fue que la nariz se afecto menos en los pacientes de inicio tardío, y las piernas, glúteos y conjuntiva fueron más frecuentes igualmente en este grupo de edad. No existen estudios donde se mencione la topografía donde se presentaron las dermatosis, únicamente Cardinali, et al. reportan las características del lupus discoide donde se afectaba con mayor frecuencia cara, piel cabelluda y pabello nes auriculares.<sup>34</sup>.

En la población que estudiamos, las piernas, glúteos y conjuntiva fueron las regiones más afectadas en los pacientes con LES de inicio tardío, mientras que la nariz fue la menos afectada. en el resto de las regiones corporales no hubo diferencia entre los grupos.

Otro hallazgos que encontramos, fue el alto porcentaje tanto de manifestaciones cutáneas específicas como no específicas de un 97.3%, esto difiere de lo publicado por Zecevic, et al <sup>28</sup>, quienes reportaron una prevalencia de manifestaciones específicas de un 58.46% y no específicas de un 6.15%, concluyen que las manifestaciones no específicas se relacionan con mayor actividad y severidad de la enfermedad, nosotros no pudimos corroborar dicha aseveración, ya que no medimos índice de actividad clínica y laboratorial de LES.

En lo referente a las manifestaciones cutáneas específicas, el eritema malar estuvo presente en el 75.88% de nuestra población, frecuencia mucho mayor que lo reportado en los estudios previos<sup>9, 10, 34-44, 46</sup>, cifras similares fueron encontradas por Hau<sup>32</sup> con 76.5%, Cervera, et al<sup>30</sup> 78% y Kumar Kole<sup>25</sup>, et al. de 80%. El lupus discoide también fue muy frecuente en los tres grupos de estudio (87.28%), cuando en otras publicaciones se menciona que en el grupo pediátrico

es de 3 a 39%, 56-60, 63, 64, 66,68, adultos 5.3-49%<sup>9</sup>, 10, 25, 29-45 y los de inicio tardío 8.3 a 17.9%<sup>30, 85,86, 88, 90, 91,93, 103-107</sup>.

Las manifestaciones de lupus cutáneo subagudo, tuvieron una frecuencia relativamente baja; 7.9% en el grupo pediátrico, 7.5% en adultos y 7.1% en los de inicio tardío. Otros estudios realizados en los tres grupos de edad mencionan una prevalencia de 2.8% (Pons-Estel, et al) a un 14.3% (Gaviria, et al.), la mayoría por debajo del 7%.<sup>10, 25, 30, 34, , 42, 59, 67,86</sup> Las manifestaciones específicas que menos se presentaron en los 228 pacientes, fueron el lupus profundo (3.07%) semejante a lo observado por Kole, et al (3.34%) en pacientes de 10 a 39 años de edad.<sup>25</sup> En otros trabajos realizados en pacientes pediátricos y de inicio tardío no reportan esta manifestación cutánea. Encontramos una diferencia significativa al comparar esta manifestación entre nuestros tres grupos de estudio, con un mayor porcentaje en los pacientes de inicio tardío (14.3%). Otra manifestación específica menos frecuente fue el lupus pernicio (0.44%), porcentaje que difiere significativamente a lo reportado por Yell, et al.<sup>33</sup> (20.5%, Inglaterra). Esta variación puede ser atribuible a la condición climática de esa región, la cuál es de clima más frío, factor determinante para que se desencadene ésta manifestación cutánea en particular..

Entre las manifestaciones no específicas, la fotosensibilidad fue la más observada en los tres grupos de edad, con diferencia significativa: (77.5%) en el grupo pediátrico, similar a lo reportado por Gulay, et al. (73%), frecuencia muy alta, si se compara con el resto de los estudios.<sup>60, 62, 64, 65, 67</sup> En la población de LES en edad adulta, Vila<sup>40</sup>, et al. refieren una prevalencia del 76.9%, en nuestro estudio fue del 71.8%. En los pacientes con lupus de inicio tardío este porcentaje fue menor, correspondió al 42.9%, lo cual se asemeja a lo reportado por otros autores con rangos del 5.3% al 47.6%.<sup>30, 85, 86, 88-90, 91, 93, 103-107</sup>

La alopecia difusa que se relaciona con actividad clínica del LES, la encontramos en un 59.65%, muy parecido a lo referido por Pons-Estel<sup>10</sup> en pacientes latinos mestizos (59%), en cambio Kole<sup>25</sup>, et al, reportaron 86.67% y Vila, et al<sup>40</sup>. 12.7%.

Las úlceras orales, manifestación cutánea incluida dentro de los criterios del ACR, se presentaron en un 39.04% en la población estudiada, mientras que Abid, et al.<sup>37</sup> las refirieron en un 71.7%.

Dentro de las vasculitis leucocitoclásticas, la vasculitis de pulpejos, la encontramos en un 38.60% y la vasculitis livedoide en el 3.95%, no se conocen estudios en los cuales las mencionen, tampoco a la vasculitis necrotizante, que en nuestro estudio la encontramos en el 0.88%. La púrpura palpable fue más frecuente en el grupo de lupus de inicio tardío (42.9%) que en los otros dos grupos, porcentaje mucho mayor al reportado por Boddaert, et al, (12.8%). La vasculitis urticariana fue muy rara en el presente estudio (1.32%), manifestación no registrada en otros trabajos.

El fenómeno de Raynaud es una manifestación poco común en el LES, le encontramos en el 46.05% de los casos, a diferencia de lo que publicó Al-Attia, et al.<sup>36</sup> de Emiratos Árabes (3%), donde el clima es muy cálido, el cual puede ser un factor para esta frecuencia tan baja, ya que el frío es un desencadenante.

El livedo reticularis, se presentó en general en un 8.77%, en los pacientes de inicio tardío 14.3%, mayor a lo referido por Gaviria, et al.<sup>86</sup> (9.5%), en la población pediátrica estudiada fue de 12.5%, mayor a lo reportado en la literatura por Font, et al.<sup>67</sup> (6%). La eritromelalgia se presentó en 3 casos, en estudios previos no se reportó.<sup>25</sup> La Tromboflebitis la encontramos en un caso del grupo pediátrico, en los estudios de lupus inicio en la infancia no especifican esta manifestación, sin embargo Hau, et al. reportan una frecuencia de 2.6%. No encontramos ningún caso de telangiectasia periungueal en cambio Cardinali, et al.<sup>34</sup> la encontraron en 20.6% de sus pacientes.

El LES ampolloso puede presentarse hasta en el 10% de los pacientes<sup>25</sup>, nosotros solo lo encontramos un caso (0.88%).

En el presente trabajo, encontramos un mayor número de manifestaciones no específicas de LES, que lo reportado en estudios previos, entre ellas acrocianosis (3.95%). El resto de las manifestaciones cutáneas registradas como urticaria y

eritema multiforme fueron de baja frecuencia, como se ha reportado en trabajos similares. 27

Encontramos un caso de LES con Millium coloide, manifestación no incluida dentro de las manifestaciones no específicas propuestas por Gilliam.

## **12. CONCLUSIONES**

1. Las manifestaciones cutáneas específicas y no específicas, se presentaron en el mismo porcentaje en los tres grupos de estudio, con predominio de lupus discoide y eritema malar en el caso de las primeras y fotosensibilidad para las segundas, ésta última fue más frecuente en la población pediátrica, posiblemente por qué la población infantil se expone con mayor tiempo y frecuencia a la luz solar, lo cual explica que en los pacientes de inicio tardío sea menos común.

2. El periodo de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta que se realizó el diagnóstico fue menor en la población pediátrica y cinco veces mayor en la población de inicio tardío, en éste grupo, las manifestaciones son menos ostensibles, por esto el retraso en el diagnóstico.

3. El diagnóstico en la mayoría de los casos estudiados fue realizado en el CDP, en todos ellos las manifestaciones primarias fueron cutáneas, lo que les motivó consultar en ésta institución.

4. Las manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso sistémico son muy diversas, se presentan en cualquier paciente sin importar la edad, pueden ser la primera manifestación. Son de utilidad para orientación diagnóstica, clasificación e indicadores de actividad, por lo que es fundamental identificarlas, ya que son de ayuda para el diagnóstico y tratamiento oportuno, con lo cual se puede mejorar el pronóstico.

### 13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jurado Santa Cruz F. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades colágeno vasculares. En: Torres V, Camacho F, Mihm M, González S. Jurado F, Sánchez Carpintero I. Dermatología Práctica Ibero-Latinoamericana. México. 2012. p.71.1
2. Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus-A review and personal prospective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 84-95
3. Rowell NR. Some historical aspects of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997: 76-83
4. Tebbe E, Orfanos CE. Epidemiology and socioeconomic impact of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 96-104
5. Jiménez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. The Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2003; 25: 3-11
6. González LA, Toloza SMA, McGwin G, Alarcón GS. Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): its influence on susceptibility and outcomes. *Lupus* 2013; 22: 1214-1224
7. Alarcón GS, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *LUpus in MInority populations: NAture vs. Nurture*. *Lupus* 1999; 8: 197–209.
8. Osio-Salido E, Manapat-Reyes H. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. *Lupus* 2010; 19: 1365–1373.
9. Alonso MD, et al. Systemic Lupus Erythematosus in Nortwestern Spain. A 20-Year epidemiologic Study. *Medicine* 2011; 90: 350-358

10. Pons-Estel B. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 2004;83:1–1
11. Somers EC, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: The Michigan Lupus Epidemiology & Surveillance (MILES) Program. *Arthritis & Rheumatism* 2013, Epub 2013
12. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley KA, Drenkard C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: the Georgia lupus registry. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66 :357-68
13. Bertisias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. En: Bijlsma JWJ, Silva JAP. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases.* Bmj. 2012.p.477-478
14. Fu SM, Deshmukh US, Gaskin F. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus revisited 2011: End organ resistance to damage, autoantibody initiation and diversification, and HLA-DR. *S.M. Journal of Autoimmunity* 2011; 37: 104-112
15. Kunz M. Lupus erythematosus. Part I: epidemiology, genetics and immunology. *Dtsch Dermatol Ges.* 2013 ;11 :709-19
16. Enriquez-Mejia MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Revista de Medicina e Investigación* 2013;1:8-16
17. Gordon C, K Li C, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *MEDICINE* 2009; 38: 73-80
18. Choi J, Taek Kim S, Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus-an update. *Current Opinion in Immunology* 2012; 24: 651-657
19. D´Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369-587-96

20. Gualtierotti R, Biggioggero M, Penatti AE, Meroni PL. Updating on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* 2010; 10: 3-7S.
21. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2010; 24: 841–855
22. Petri M. The effect of race on incidence and clinical course in systemic lupus erythematosus: The Hopkins Lupus Cohort. *J Am Med Womens Assoc* 1998; 53: 9–12
23. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, et al. Differences by race, sex and age in the clinical and immunologic features of recently diagnosed systemic lupus erythematosus patients in the southeastern United States. *Lupus* 2002; 11; 161-7.
24. Uva Luis, Miguel D, Pinheiro C, Freita JP, Marques Gomes M, Filipe P. Cutaneous Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune Diseases* 2012; 2012:834291
25. Kole AK, Ghosh A. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus in a tertiary referral center. *Indian J Dermatol* 2009; 54: 132-136
26. Khanfir MS, et al. TULUP (TUNISIAN LUPUS): a multicentric study of systemic lupus erythematosus in Tunisia. *Int J Rheum Dis* 2013; 16: 539–546
27. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 296-302
28. Zecevic RD, Vojvodic D, Ristic B, Pavlovic MD, Stefanovic S, Karadaglic D. Skin lesions-an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 364-367
29. Rabbani Ma, Siddiquie BK, Tahir MH, Ahmad B, Shamim A, Shah S MA, Ahmad A. Systemic lupus erythematosus in Pakistan. *Lupus* 2004; 13: 820-825

30. Cervera R, Khamashta MA, Font J et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 1993; 72: 113-124
31. Cervera R, Khamashta Ma, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus during a 10-year period. A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients.
32. Hau KL. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Dermatol. Venereol* 2006; 14: 120-128
33. Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1996; 135; 355-62
34. Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L, Fabbri P. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus—the Italian experience. *Lupus* 2000 9: 417-423
35. Jallouli M, Fريقي M, Ben Hamida M et al. Clinical and Immunological Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Study on 146 South Tunisian Patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2008;19:1001-1008
36. Al-Attia HM, Al Ahmed YH. Mucocutaneous disease in Arabs with systemic lupus erythematosus: Clinical expression and relevance to autoantibodies. *Lupus* 1998; 7:535-539
37. Abid N, Sattar Khan A, Huzam Al Otaibi F. Systemic lupus erythematosus (SLE) in the eastern region of Saudi Arabia. A comparative study. *Lupus* 2013; 0: 1-5

38. Nazarinia MA, Ghaffarpasand F, Shamsdin A, Karimi AA, Abbasi N, Amiri A. Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran. *Lupus* 2008; 17: 221-227
39. Houman MH, Smiti-Khanfir M, Ben Ghorbell I, Milled M. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus* 2004; 13: 204-211
40. Vilá LM, Mayor AM, Valentín AH, García-Soberal M, S Vilá S. Clinical and immunological manifestations in 134 Puerto Rican patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8: 279-286
41. Uthman I, Nasr F, Kassak K, Masri AF. *Systemic lupus erythematosus in Lebanon . Lupus*: 1999;8: 713-715
42. Saurit V, et al. Manifestaciones mucocutáneas en pacientes con Lupus Eritematoso sistémico. *MEDICINA*; 2003; 63: 283-287
43. Al-Jarallah K et al. Systemic lupus erythematosus in Kuwait--hospital based study *Lupus*. 1998;7:434-8
44. Al Arfaj AS, Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus* 2009 ;18: 465-473
45. Pamuk ON, Akbay FG, Donmez S, Yilmaz N, Calayir GB, Yavuz S. The clinical manifestations and survival of systemic lupus erythematosus patients in Turkey: report from two centers. *Lupus* 2013; 22: 1416-1424
46. Kapadia N, Haroon TA. Cutaneous manifestations of SLE. *Int J Dermatol*. 1996;35:408-9
47. Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clinics in Dermatology* 2006; 24:348-362

48. Ghosh A. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Indian J Rheumatol* 2007; 2: 156-164
49. Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematosus. *JDDG* 2007; 5: 1124-1140
50. Badeloe S, Henquet CJ, Nieuwhof CM, Frank J. Secondary erythromelalgia involving the ears probably preceding lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 2007; 46 :6-8.
51. Heidrich H. Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia. *Vasa* 2010; 39: 33-41
52. Trueb RM. Involvement of scalp and nails in lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 1078-1086
53. Kuhn A. Cutaneous Manifestations of Lupus Erythematosus. En Sarzi-Puttini P, et al. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases Elsevier* 2006; 5: 50-64
54. Barsalou J, Levy DM, Silverman ED. An update on childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 612-22
55. Papadimitraki ED, Isenberg DA. Childhood- and adult-onset lupus: an update of similarities and differences. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2009; 5: 391–403
56. Moradinejad MH. Zamani GR. Kiani AR. Esfahani T. Clinical features of juvenile systemic lupus erythematosus in iranian children. *Acta Reumatol Port.* 2008; 33: 63-67
57. Ramírez Gómez LA. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 2008; 17: 596-604
58. Gulay CB, Dans LF. Clinical presentations and outcomes of Filipino juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatric Rheumatology* 2011; 9: 1-7

59. Wananukul S, Watana D, Pongprasit P. Cutaneous Manifestations of Childhood Systemic Lupus Erythematosus.
60. Levy DM, Peschken CA, Tucker LB, Chédeville G, Huber AM, Pope JE; Canadian Network for Improved Outcomes in SLE 1000 Faces Investigators. Influence of ethnicity on childhood-onset systemic lupus erythematosus: results from a multiethnic multicenter Canadian cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 ;65:152-60
61. Bader-Meunier B, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study .*J Pediatr*. 2005;146:648-53
62. Concannon A, Rudge S, Yan J, Reed P. The incidence, diagnostic clinical manifestations and severity of juvenile systemic lupus erythematosus in New Zealand Maori and Pacific Island children: The Starhip experience (2000-2010) . *Lupus* 2010; 22: 1156-1161
63. Mondal R, Nandi M, Ganguli S, Ghosh A, Hazra A. Childhood Lupus: Experience from Eastern India. *Indian J Pediatr* 2010; 77 : 889-891
64. Rood MJ. Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 222-226
65. Hiraki LT et al. Clinical and Laboratory Characteristics and Long-Term Outcome of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Longitudinal Study. *J Pediatr* 2008; 152: 550-556
66. Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkell DG. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr* 1999;135:500-505

67. Font J, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 456-459
68. Balkaran BN, Roberts LA, Ramcharan J. Systemic lupus erythematosus in Trinidadian children. *Annals of Tropical Paediatrics* 2004; 24: 241-244
69. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009; 36:2539–46. [PubMed: 19833755]
70. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 39:257–68.
71. Pineles D, Valente A, Warren B, Peterson MGE, Lehman TJA, Moorthy LN. World incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20: 1187-1192
72. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, et al. Difference in Disease Features Between Childhood-Onset and Adult-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 2: 556-562
73. Hui-Yuen JS, Imundo LF, Avitabile C. Early versus later onset childhood-onset systemic lupus erythematosus: Clinical features, treatment and outcome. *Lupus* 2011; 20: 952-959
74. Carreño L, López Longo FJ, Monteagudo I, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic erythematosus. *Lupus* 1999; 8: 287- 292

75. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. Levy DM, Kamphuis S. *Pediatric Clin North Am* 2012; 59: 345-364
76. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus* 2011; 20: 1345-1355
77. Mina R. Pediatric Lupus-Are There Differences in Presentation, Genetics, Response to Therapy, Damage Accrual Compared to Adult Lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 53-80
78. Malleson P, Tekano J. Diagnosis and management of systemic lupus erythematosus in children. *PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH* 2007; 18: 61-69
79. Tucker LB. Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus* 2007; 16: 546-549
80. Habibi S, Saleem MA, Ramanan AV. Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. Review of Clinical Features and Management. *Indian Pediatrics* 2011; 48:879-885
81. Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus. *Current Opinion in Rheumatology* 2005, 17:568—573
82. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28: 561-577
83. Ward MM, Polisson RP. A Meta- Analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 1226-1232

84. Kammer GA, Mishra N. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Geriatric Rheumatology*. 2000; 26: 475-492
85. Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine*. 2004; 83:348-59
86. Gaviria LM, Rodelo JR, Uribe O, Vasquéz J, Ramírez LA. Características clínicas y serológicas de los pacientes con LES de inicio tardío en una población colombiana. *Rev. Colomb. Reumatol*. 2007; 14: 23-31
87. Chen F, Zhang L, Wang G, Lin B, Wang L. A case of very late-onset systemic lupus erythematosus and updated pooled analysis of late-onset cases in the literature. *Rheumatol Int*. 2012; 32:2993–2997
88. Font J, Pallarés L, Cervera R, López-Soto A, Navarro M, Bosch X, Ingelmo M. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis*. 1991; 50: 702-705
89. Alonso MD et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus*. 2012; 21: 1135-1148
90. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol*. 2010; 37: 38-44
91. Chen TL, Wong CH, Lee CS, Loo JH, Lin M. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *International Journal of Gerontology* 2009; 3: 108-113

92. Lazaro D. Elderly-Onset Systemic Lupus Erythematosus. Prevalence, Clinical Course and Treatment. *Drugs Aging*. 2007; 24: 701-71
93. Baker SA, Rovira JR, Campion ED, Mills JA. Late Onset systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med*. 1979; 66: 727-732
94. Bertoli AM, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Fernández M, Vilá LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a Multiethnic US cohort. Clinical features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 1580-1587
95. Padovan M, Govoni M, Castellino G, Rizzo N, Fotinidi M, Trotta F. Late onset systemic lupus erythematosus: no substantial differences using different cut-off ages. *Rheumatol Int*. 2007; 27:735–741
96. Peschken CA. The 1000 canadian faces of lupus: determinants of disease outcome in a large multiethnic cohort. 2009. *J Rheumatol* 2009; 36:1200–1208
97. Rovensky J. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimmunity Reviews*. 2008; 7: 235-239
98. González LA. lupus eritematosos sistémico de inicio tardío. *Rev. Colomb. Reumatol*. 2008; 15: 168-185
99. Gaviria LM, Rodelo JR, Ramírez LA, Lupus eritematoso sistémico del anciano. *Revista colombiana de Reumatología* 2004: 11: 333-336

100. Arnaud L, Mathian A, Boddaert J, Amoura Z. Late-onset systemic lupus erythematosus. Epidemiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2012; 29; 3: 181-189
101. Bertolli AM, Pons-Estel GJ, Burgos PI, Alarcón GS. Systemic lupus erythematosus in elderly populations. *Geriatric Rheumatology: A Comprehensive Approach*. 2011. 135-144
102. Foad BS, Sheon RP, Kirsner AL. Systemic Lupus Erythematosus in the Elderly. *Arch Intern Med*. 1972; 130: 743-746
103. Achour A, et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheumatol Int*. 2012; 32:1225–1229
104. Baher S, Foad I, Sheon RP, et al. Systemic Lupus Erythematosus in the Elderly. *Arch Intern Med* 1972 ; 130: 743-746
105. Sayarlioglu M et al. Characteristics of patients with late onset systemic lupus erythematosus in turkey. *Int J Clin Pract*. 2005; 59: 183-187
106. Appenzeller S, Pereira DA, Costallat LTL. Greater accrual damage in late-onset systemic lupus erythematosus: a long-term follow-up study. *Lupus*. 2008; 17: 1023-1028
107. Karoubi E, Hayem G, Mentre F, et al. Letter to the Editor: Late onset systemic lupus erythematosus: A new approach. *Lupus*. 2007;16: 1011:1014

108. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, et al. The Rate and Pattern of Organ Damage in Late Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2002; 29: 913-917
  
109. Jurado F. Lupus eritematoso. *Dermatología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento del CILAD*, 1a. Edición 2014. Próxima aparición.

## 14.- ANEXOS

### CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	FECHA
Revisión bibliográfica	agosto -noviembre 2013
Realización del protocolo	Diciembre 2013, Enero 2014
Revisión de expedientes	Febrero-Abril 2014
Procesamiento y análisis de los datos	Mayo 2013
Elaboración del informe final	Junio 2013
Divulgación de los resultados	Julio 2013