



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

LESIONES ORALES PRESENTES EN PACIENTES
ADULTOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

NIKOLE AHTZIRY MENDOZA RIVERO

TUTORA: Dra. CLAUDIA PATRICIA PEDRAZA ZAMORA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A los estimados y queridos profesores que me han enseñado a lo largo de mi carrera, gracias a ustedes poseo el tesoro más invaluable de todos; El saber. Mi profundo agradecimiento y respeto.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme las experiencias más hermosas y el conocimiento más valioso.

A la Dra. Claudia Pedraza por su apoyo para realizar ese trabajo.

A la Facultad de Odontología por formarme en sus aulas y brindarme lo necesario al enseñarme el ejercicio de esta bella profesión.

En especial a las Dras. Mónica Cruz, Dulce Cabanillas, Claudia Mejía, Itzel Castillejos, Gabriela Cruz, Fátima Ríos, Gemma Flores por siempre alentarme a seguir adelante, confiar en mí y brindarme de su apoyo y conocimiento siempre que lo necesite.

A mis padres por su amor y apoyo, por nunca dejar de protegeme aun en la adversidad.

DEDICATORIA

A mi abuela victoria (QPD) cuyo amor y bondad infinitos me guiaron durante todos los días de mi vida. Gracias por mostrarme lo más puro del amor.

A mi alma gemela, mejor amiga, y hermana Polett, que me ha enseñado todas las dimensiones del amor y la lealtad, quien con su alegría y sabiduría me ha contenido, enseñado y protegido en nuestro camino.

Al Doctor Jacobo Martínez, por mostrarme los caminos del corazón, acercarme a la ciencia, el arte y el amor. Por siempre estar en los momentos más oscuros y llenar de luz todos ellos;

- I feel that a part of my soul

loves you from the beginning of everything. -

INDICE

INTRODUCCIÓN	- 5 -
CAPÍTULO 1. PANORAMA GENERAL DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	- 7 -
1.1 Definición	- 7 -
1.2 Historia	- 7 -
1.3 Epidemiología	- 8 -
1.4 Etiopatogenia	- 9 -
1.4.1 Defectos genéticos.....	- 9 -
1.4.2 Anticuerpos humanos monoclonales anti-ADN	- 10 -
1.4.3 Fagocitosis de células necróticas	- 10 -
1.4.4 Ambiente	- 11 -
1.5 Tratamiento	- 12 -
CAPITULO 2 RESPUESTA INMUNE.....	- 13 -
2.1 Autoinmunidad	- 13 -
2.2 Respuesta autoinmune en LES	- 14 -
2.3 Sistema inmune innato en LES	- 14 -
2.3.1 Respuesta inmune adaptativa estimulada por el sistema inmune innato en LES.....	- 16 -
CAPÍTULO 3. LESIONES ORALES PRESENTES EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	- 18 -
3.1 Mucosa, piel y LES.	- 18 -
3.2 Manifestaciones orales de LES	- 21 -
3.2.1 Gingivitis y enfermedad periodontal en LES	- 21 -
3.2.2 Úlceras en la mucosa de cavidad oral causadas por LES...-	- 25 -
3.2.3 Úlceras orales específicas del lupus eritematoso.....	- 25 -
3.2.4 Ulceras orales no específicas de LES	- 28 -
3.2.6 Diagnósticos diferenciales de Ulceras no relacionadas con LES	- 29 -

3.3 Manifestaciones de LES en otras estructuras anatómicas de cavidad oral.....	- 30 -
3.3.1 Xerostomía e hipo salivación en LES	- 30 -
3.3.2 Trastornos de la Articulación Temporomandibular en pacientes con LES	- 32 -
CAPÍTULO 4. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES PARA LESIONES ORALES SIMILARES A LAS DE LES	- 34 -
4.1 Lesiones similares.....	- 34 -
4.1.2 Liquen Plano Oral.....	- 34 -
4.1.3 Reacciones liquenoides.....	- 35 -
4.1.4 Leucoplasia.....	- 35 -
4.1.5 Gingivoestomatitis herpética	- 35 -
CAPITULO 5 INFECCIONES ORALES EN PACIENTES CON LES	- 36 -
5.1 Factores de riesgo para desarrollar una infección en pacientes con LES.....	- 36 -
5.1.1 Características clínicas del paciente	- 36 -
5.1.2 Infección previa	- 37 -
5.1.3 Asplenia funcional.....	- 37 -
5.1.4 Enfermedad renal	- 37 -
5.2 Infecciones bacterianas	- 38 -
5.3 Infecciones virales.....	- 38 -
5.3.1 Virus Epstein Barr	- 38 -
5.4 Infecciones oportunistas	- 39 -
CAPITULO 6. CONSIDERACIONES PARA EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO DE UN PACIENTE CON LUPUS	- 40 -
6.1 Manejo clínico de paciente con LES	- 40 -
6.1.2 Elaboración de la historia clínica.....	- 40 -
6.1.3 Examen clínico.....	- 41 -
6.1.4 Consideraciones especiales durante el tratamiento	- 41 -
CONCLUSIONES	- 44 -
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	- 49 -

INTRODUCCIÓN

Lupus eritematoso sistémico, (LES) es una enfermedad crónica en la que el cuerpo, específicamente el sistema inmunitario ataca sus propias células y tejidos sanos. El lupus puede causar fatiga, dolor en las articulaciones, erupciones cutáneas, e incluso daños en órganos que amenazan la vida. De acuerdo con lo informado por la secretaria de salud en México existe, una prevalencia de 0.06%, una incidencia de 1.8 a 7.6 casos por cada 100,000 habitantes por año y de éstos poco más de 50% va a desarrollar daño permanente en múltiples órganos y sistemas. El lupus se presenta con más frecuencia en mujeres que en hombres Los síntomas del lupus pueden aparecer y desaparecer. Cuando los síntomas son activos la enfermedad tiende a ser más agresiva con el huésped. Los síntomas pueden ser leves o graves y pueden incluir entre los más comunes, artritis, padecimientos renales, manifestaciones en forma de *rash* o eritemas en la piel, trastornos psiquiátricos y diversas úlceras en las mucosas, entre ellas la mucosa de la cavidad oral. Etimológicamente es muy diversa, pudiendo decirse que por cada paciente en particular hay diversos factores que influyen en la aparición de LES, destacando los genéticos y la interacción del huésped con el ambiente.

Aunque no hay cura, los síntomas y la progresión de la enfermedad se pueden manejar con medicamentos y un enfoque de equipo multidisciplinario. Se decidió abordar este tema debido a que las presentaciones de LES son tan variables como el propio huésped esto resulta en que las presentaciones orales de LES también sean de la misma naturaleza variable, en ese tenor en este trabajo se expone una revisión de la literatura sobre las implicaciones y en específico las lesiones en la cavidad oral y algunas otras estructuras maxilofaciales que afectan a los pacientes con LES. Abordando en específico

a cada una y brindando un panorama con el que se pretende orientar al clínico en el diagnóstico temprano y oportuno, auxiliándose de una previa introducción hacia el LES pasando por la historia, etiología, comportamiento del sistema inmune y algunos otros temas que le brindarán una visión más amplia y lo podrán guiar en el curso del diagnóstico y/o tratamiento odontológico que requiere cada paciente con LES en específico.

CAPÍTULO 1. PANORAMA GENERAL DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1.1 Definición

Podemos definir al *lupus eritematoso sistémico* (LES) cómo un trastorno autoinmune crónico, caracterizado por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos, que pueden afectar a varios órganos diferentes, con una serie de diferentes anomalías clínicas e inmunológicas, caracterizado por un curso clínico recurrente y remitente.¹

Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas, con sintomatología diversa, pueden afectar virtualmente a cualquier órgano. El diagnóstico de LES se basa principalmente en criterios clínicos e inmunológicos.

1.2 Historia

La historia del lupus se remonta al menos al siglo XIII, cuando el médico Rogerius describió por primera vez lesiones faciales erosivas, imitando la mordedura de un lobo.¹ Lupus en latín antiguo significa “*Mordedura de lobo*”. Por los años siguientes durante toda la edad media y principios del siglo XIX las características clínicas se consideraban únicamente dermatológicas por lo que Rudolph Virchow, después de una extensa revisión de las obras del Período medieval y renacentista, concluyó que cualquier proceso que involucra ulceración o necrosis de las extremidades inferiores o la cara fue lupus vagamente etiquetado². La siguiente etapa en nuestra comprensión de esta enfermedad fue en gran medida debido al trabajo de Moritz Kaposi y la Escuela de Medicina de Viena. En 1872, Kaposi describió por primera vez los signos sistémicos del trastorno². Estos incluían fiebre, pérdida de peso, linfadenopatía, anemia y artritis. El término de Lupus eritematoso sistémico fue acuñado en 1903 por Sir William Osler, que durante sus estudios observó a dos pacientes de 15 y 25 años, las cuales presentaban fotosensible erupción

malar, dolor en las articulaciones, pleuritis, fiebre y nefritis además escalofríos, linfadenopatía y afectación pulmonar.

El período moderno de nuestra comprensión de esta enfermedad comenzó en 1948, cuando el hematólogo de Mayo Clinic, Malcolm Hartumbas² descubrió la celda *LE*. Suero de pacientes con lupus eritematoso se añadió a las preparaciones de médula ósea de sujetos normales. En comparación con las preparaciones de control, este indujo la formación de grupos de leucocitos polimorfonucleares alrededor de masas amorfas de material nuclear. Posteriormente George Friou² en 1958, observó el suero de pacientes con lupus eritematoso, que reaccionó a los núcleos de las células y lo llamo el factor antinuclear y describió con más detalle la prueba de inmunofluorescencia directa para detectar anticuerpos antinucleares. Estas observaciones de finales de la década de 1950 demostraron claramente un proceso patológico autoinmune subyacente al lupus eritematoso y allanó el camino para una nueva área de investigación.

1.3 Epidemiología

La incidencia y prevalencia mundial de LES varía considerablemente dependiente de múltiples factores (entre ellos el étnico y las diferencias geográficas de cada población). La gravedad de las manifestaciones de la enfermedad depende mucho del nivel socioeconómico, la educación, el tipo de seguridad social, el apoyo social, el apego al tratamiento farmacológico, así como de factores ambientales y ocupacionales relacionados con el paciente³

La incidencia de LES a nivel mundial se considera en un parámetro de 20 a 150 casos por 100,000 personas, en el que se considera que 90% de la población afectada compete a mujeres en edad reproductiva, con una sobrevivencia de 70% a los 10 años⁴.

De acuerdo con lo informado por la secretaria de salud en México durante el 2013 se estima que la enfermedad aparece entre los 17 y 35 años, donde las mujeres parecen ser las más afectadas en una relación 10:1, una prevalencia de 0.06%, una incidencia de 1.8 a 7.6 casos por cada 100,000 habitantes por año y de éstos poco más de 50% va a desarrollar daño permanente en múltiples órganos y sistemas.⁵

1.4 Etiopatogenia

Al tratarse de una enfermedad autoinmune sistémica de etiología desconocida, caracterizada por una amplia variedad de síntomas. La etiopatogénesis del LES, aunque sólo es parcialmente entendida, consiste en un evento multifactorial que involucra factores ambientales y genéticos⁶. A continuación, enlistare algunos de los factores etiopatogénicos sistémicos y genéticos que son mayormente sobresalientes en pacientes con LES.

1.4.1 Defectos genéticos

C1 es una proteína del sistema de complemento, parte del sistema inmunitario innato, está compuesta por tres subunidades C1q es uno de los tres subcomponentes los otros dos son C1r y C1s. C1q se compone de seis subunidades idénticas, cada una de las cuales se compone de tres cadenas de polipéptidos diferentes.⁷ Una identificada deficiencia del complemento C1q se asocia con infecciones recurrentes y una alta prevalencia de pacientes con LES, de hecho, la deficiencia de C1q en el sistema de complemento representa el defecto genético con mayor riesgo de LES⁸. También se han identificado otros defectos en componentes genéticos que se asocian a LES, por ejemplo en ratones con una eliminación dirigida del componente amiloide sérico P (SAP), glicoproteína del grupo de las paroxetina producida principalmente en el hígado, se desarrolla espontáneamente autoinmunidad antinuclear y glomerulonefritis severa, un fenotipo similar al LES humano⁹. Se

ha demostrado que los complejos inmunes y el complemento activado se depositan en los riñones en muchos de los casos con defecto genético¹⁰. Estos datos juntos sugieren que ciertos defectos genéticos subyacentes al LES resultan en el deterioro de la limpieza de las células apoptóticas, lo que en última instancia resulta en el daño a los órganos inmunes⁶

1.4.2 Anticuerpos humanos monoclonales anti-ADN

La diversidad inmunológica del LES se expresa en la presencia de más de 100 autoanticuerpos anti-ADN distintos en los pacientes.¹¹ Podemos encontrar autoanticuerpos de baja afinidad normalmente en individuos sanos, estos tienen características específicas: son usualmente isotipo de inmunoglobulina IgM, codificados por secuencias de genes no mutadas. Por otro lado en los pacientes con LES los autoanticuerpos llamados de alta afinidad (específicos de LES), son del isotipo IgG y portan mutaciones somáticas, frecuentemente orientadas a las proteínas arginina y la asparagina¹². Lo anterior sugiere que el IgG anti-ADN en pacientes con la enfermedad, tiene características de una respuesta inmune dependiente de linfocitos T impulsada por antígenos, respuesta que normalmente no se presenta en individuos sanos.⁶

1.4.3 Fagocitosis de células necróticas

En circunstancias normales, las células apoptóticas son engullidas por los macrófagos, sin producir inflamación¹³ Recientemente se ha identificado un deterioro en la eliminación de la muerte celular como un evento importante en la etiopatogenia de LES. Lo anterior se demostró cuando los macrófagos de un subgrupo de pacientes con LES fueron diferenciados *in vitro* y mostraban una marcada fagocitosis alterada de células apoptóticas que conduce a la acumulación secundaria de células necróticas, lo cual representa un acumulado que es potencialmente reconocido como “células escombros” y produce autoinmunidad¹⁴

Con base a investigaciones recientes se pueden proponer los siguientes mecanismos de etiopatogenia.

- I. Alteración de la eliminación de la muerte celular que resulta en la acumulación de “células escombros” consecuente a reacción de autoinmunidad
- II. Los antígenos activan las células T autorreactivas que producen anticuerpos anti-ADN.
- III. La presencia de defectos genéticos en el Cq1 del sistema de complemento y otras proteínas como componente amiloide sérico P(SAP) representan también una disposición a la incorrecta fagocitosis de células apoptóticas.

1.4.4 Ambiente

La participación de agentes externos como agentes inductores puede ser importante, en particular en individuos susceptibles genéticamente. Así, la luz ultravioleta puede alterar la estructura del DNA y aumentar su antigenicidad, e inducir apoptosis de los queratinocitos liberando gran cantidad de antígenos. Los virus, sobre todo los retrovirus, pueden contribuir al proceso autoinmune. Aproximadamente, un tercio de los pacientes con LES tiene anticuerpos reactivos frente a proteínas retrovirales. Por último, se ha descrito la inducción de LES por determinados fármacos que inhiben la metilación del DNA, induciendo la formación de anticuerpos como hidracina, procainamida, isoniacida, metildopa, clorpromacina, minociclina¹⁵

1.5 Tratamiento

Existen guías de práctica clínica que sugieren distintos tratamientos de lupus, en este caso tomare en cuenta la guía del Colegio Mexicano de Reumatología, ya que está enfocada específicamente al tratamiento en la población mexicana, ya que la mayoría es mestiza. Se ha demostrado que los mestizos tienen formas graves, con mayor frecuencia de glomerulonefritis, mayor mortalidad y mayor daño acumulado.¹⁶ No hay un tratamiento general para el LES debido a lo heterogéneo de su comportamiento y el manejo debe individualizarse con base en las características del paciente y la actividad de la enfermedad e incluso con la posibilidad de acceso a algunos fármacos como las terapias biológicas. El tratamiento según la guía del CMR se basa en el uso de glucocorticoides (GC), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antimaláricos y diversos inmunosupresores.¹⁷ Con estos tratamientos se ha mejorado notablemente el pronóstico de los pacientes, aunque pueden ser frecuentes las recaídas, así como, en algunos casos, la falla terapéutica. Es necesario vigilar la toxicidad de dichos fármacos. El objetivo del tratamiento es alcanzar la remisión (ausencia de actividad clínica percibida) o, por lo menos, llevar al paciente a la actividad mínima posible que permita suspender los inmunosupresores y los GC o, por lo menos, mantenerlos en las dosis más bajas posibles para así evitar los efectos adversos asociados a ellos.¹⁸

CAPITULO 2 RESPUESTA INMUNE

2.1 Autoinmunidad

La posibilidad de que el sistema inmunitario de un sujeto pueda reaccionar contra antígenos análogos y causar una lesión tisular se reconoce desde el momento en que se sabe de la especificidad del sistema frente a los antígenos extraños. A partir de estudios sobre la autoinmunidad han surgido varios conceptos generales importantes. La autoinmunidad se debe a un fracaso de los mecanismos de tolerancia frente a lo propio en los linfocitos T o B, que puede llevar a un desequilibrio entre la activación del linfocito y los mecanismos de control.¹⁹ Todos los sujetos tienen un potencial de autoinmunidad, pero este es regulado constantemente por procesos de selección que impiden la maduración de algunos linfocitos específicos frente a antígenos y por mecanismos que inactivan o eliminan los linfocitos autorreactivos que maduran. La pérdida de la tolerancia frente a lo propio puede surgir porque no se inactiven o eliminen los linfocitos autorreactivos durante o después de su maduración y si las células presentadoras de antígeno se activan de forma que los antígenos propios se presenten al sistema inmunitario de forma inmunógena. Los principales factores que contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad son la propensión génica y los desencadenantes ambientales, como las infecciones y la lesión tisular local. Los genes predisponentes pueden romper los mecanismos de tolerancia frente a lo propio, y la infección o la necrosis de los tejidos promueve la llegada de linfocitos autorreactivos y la activación de estas células. Las enfermedades autoinmunes pueden ser sistémicas o específicas de órganos, dependiendo de la distribución de los autoantígenos que se reconozcan. Por ejemplo, la formación de inmunocomplejos circulantes compuestos de nucleoproteínas propias y anticuerpos específicos suele producir enfermedades sistémicas como (LES).

Las enfermedades autoinmunes tienden a ser crónicas, progresivas y a perpetuarse a sí mismas. Las razones de estas características son que los antígenos propios que desencadenan estas reacciones son persistentes y, una vez que comienza la respuesta inmunitaria, se activan muchos mecanismos de amplificación que perpetúan la respuesta. Las características clínicas y patológicas de las enfermedades las determina habitualmente la naturaleza de la respuesta autoinmunitaria dominante.¹⁹

2.2 Respuesta autoinmune en LES

Aunque los niveles bajos de auto reactividad y autoinmunidad son necesarios para la selección de linfocitos y, en general, para la regulación del sistema inmune, en ciertos individuos, la autoinmunidad avanza a través de múltiples vías²⁰. Va de un nivel intermedio de autoinmunidad que se manifiesta como autoanticuerpos circulantes e infiltrados de tejidos menores sin consecuencias clínicas, a la autoinmunidad patógena asociada con lesión de órganos mediada por el sistema inmune²¹. Los factores genéticos, ambientales y hormonales actúan sobre diversos elementos de las respuestas inmunes innatas y adaptativas²⁰. El estudio de las enfermedades autoinmunes se ha centrado durante mucho tiempo en el sistema inmune adaptativo. Sin embargo, el descubrimiento de que las células innatas que expresan un amplio espectro de señales para ligandos ajenos y auto ligandos han desplazado el foco al sistema inmune innato, cuyo acoplamiento precede y enciende las respuestas adaptativas.²¹

2.3 Sistema inmune innato en LES

Factores ambientales, incluyendo la luz UV, fármacos y productos del microbioma, alteran las respuestas de las células T y B y las funciones de las células innatas mediante la estimulación de receptores tipo Tol (TLRs). Los sensores endosomáticos y citosólicos que reconocen ácidos extraños y auto nucleicos se han vinculado directamente a la patogénesis de diversas

enfermedades autoinmunes²² Estos sensores endosoma-les incluyen TLR3 para ARN de doble cadena, TLR7 y TLR8 para ARN de una sola cadena, y TLR9 para ADN, estudios simultáneos mostraron que la delección de Tlr9 redujo los títulos de autoanticuerpos dirigidos contra el ADN, pero no la enfermedad en general, mientras que la delección de Tlr7 redujo tanto los títulos de autoanticuerpos dirigidos contra ribo nucleoproteínas y enfermedades renales, la autoinmunidad en ratones transgénicos TLR7 se reporta como dependiente de la autofagia de células B, y los defectos en la autofagia no canónica o en la absorción y eliminación de células moribundas se han asociado con la autoinmunidad similar al lupus. La enfermedad disminuida es más evidente en ratones con delección de TLR7 y TLR9²³. Por otro lado, los sensores citosólicos incluyen las helicasas RIG-I para ARN de 5'-trifosfato sin desdoblar y MDA5 para ARN de doble cadena larga, así como múltiples sensores de ADN, de los cuales la vía cGAS-cGAMP-STING parece ser la más relevante²⁴. Las respuestas de esos sensores inducen la producción de interferones de tipo I y citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1, IL-6, IL-12 y TNF).²¹ Lo que lleva al paciente con LES a niveles muy altos de inflamación y auto reactividad. Retrospectivamente, los hallazgos tempranos de altas concentraciones de interferones de tipo I en suero y la dominancia de transcripciones interferoninducibles de tipo I en las células mononucleares de sangre de pacientes con lupus fueron los indicios iniciales del papel de los sensores innatos en la autoinmunidad²⁵ La documentación del papel principal de los interferones de tipo I, específicamente IFN- α , fue proporcionada por la enfermedad disminuida de ratones predispuestos al lupus que carecían del receptor de interferón IFNAR o tratados con un anticuerpo bloqueador de IFNAR, mientras que La deficiencia de IFN- β fue ineficaz en la disminución de la enfermedad.²⁶

2.3.1 Respuesta inmune adaptativa estimulada por el sistema inmune innato en LES

Las hormonas y los genes definidos por el cromosoma X contribuyen a la expresión de la enfermedad alterando la función de los linfocitos y de las células de la respuesta inmune innata. Los factores involucrados conducen eventualmente a la pérdida de tolerancia de las células B y T a los autoantígenos, que están presentes en abundancia debido tanto al aumento de las tasas de apoptosis y defectos en los mecanismos responsables de su eliminación.²¹ La respuesta de las células T al antígeno es aberrante en los eventos de señalización y resulta en niveles mal equilibrados de citoquinas, incluyendo disminución IL-2 y aumento de la producción de IL-17. Las células T, a través de vías distintas, también adquieren una mayor capacidad para invadir los tejidos y contribuir a la respuesta inflamatoria. Las células B, en respuesta a interacciones cognadas y no cognadas (citoquinas) con células T, producen anticuerpos. Los anticuerpos entran en los tejidos directamente o en forma de complejos inmunes (CI), que contribuyen a la inflamación de los tejidos.²⁰ Las células de la respuesta inmune innata, bajo la influencia de los factores patógenos involucrados, producen citoquinas (incluyendo IFN- α) o, a través de la interacción directa con los linfocitos, contribuyen significativamente a la respuesta inflamatoria que daña los órganos. La heterogeneidad clínica de la enfermedad está altamente correlacionada con la multitud de vías que conducen a la lesión orgánica. Aunque varias vías operan en cada individuo, la contribución relativa de cada vía varía de persona a persona. Finalmente, los factores locales dictan qué órgano será afectado por la respuesta auto inflamatoria²⁰. Aunque el papel de los mecanismos inmunitarios adaptativos, por ejemplo, La formación de autoanticuerpos y la activación anormal de las células T, se ha observado durante mucho tiempo en la patogénesis de LES el papel de la inmunidad innata no se había considerado tanto existe una intrincada interacción entre los elementos

inmunitarios tanto innatos como adaptativos en la inmunidad protectora antiinfecciosa, así como en la autoinmunidad perjudicial. Más recientemente, ha quedado claro que el sistema inmunológico innato a este respecto no solo inicia cascadas de inflamación en el LES que conducen a brotes de la enfermedad, sino que también continúa alimentando las respuestas inmunitarias adaptativas a lo largo del curso de la enfermedad. Esta es la razón por la que atacar el sistema inmunológico innato ofrece un medio adicional para para tratar el LES.²⁷

CAPÍTULO 3. LESIONES ORALES PRESENTES EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

3.1 Mucosa, piel y LES.

Los pacientes con LES suelen presentar lesiones mucocutáneas, compromiso renal, trastornos del sistema nervioso central (SNC) y anomalías hematológicas²⁸ Las manifestaciones mucocutáneas son signos y síntomas comunes en LES en el momento del diagnóstico, y se encuentran en aproximadamente 70-75% de las poblaciones de LES en todo el mundo²⁹ La mucosa oral puede exhibir manifestaciones de enfermedad sistémica subyacente y servir como un indicador de salud general. La afectación mucosa se observa con frecuencia en pacientes con lupus. Sin embargo, el examen oral a menudo se olvida, y muy pocos estudios se han centrado en las manifestaciones orales del lupus.³¹ Según el American College of Rheumatology en su clasificación de lesiones y condiciones indicadoras de diagnóstico de LES se encuentran 4 características que describen las lesiones mucocutáneas (cuadro 1). Sin embargo, debido a la heterogeneidad de la enfermedad las descripciones clínicas de las lesiones de lupus oral varían enormemente en los diferentes estudios³² Sin embargo existen similitudes y comunes denominadores que se basan principalmente en los hallazgos histopatológicos característicos del lupus mucoso. Incluyen mucositis de interfaz con un infiltrado linfocítico, queratinocitos necróticos y degeneración hidrópica de la capa basal.³³ generalmente.

La enfermedad produce una variedad de trastornos orofaciales. Estas manifestaciones orales son moderadamente frecuentes, afectan del 9 al 45% de los pacientes y pueden ser los primeros signos de enfermedad o cambios sistémicos relacionados con un tratamiento específico.³⁴ Las zonas más afectadas son la lengua, la mucosa de las mejillas, los labios y el paladar, siendo las ulceraciones agudas y/o eritema más comunes³⁵, así como la

queilitis angular, mucositis, glositis, lesiones discoides y líneas blancas que se asemejan al liquen plano oral³⁴

Se ha estimado que las lesiones en la cavidad oral ocurren en 2 a 80% de los pacientes con LES, con una mediana de prevalencia entre 20 y 30%. En una cohorte de 182 pacientes con LES, Urman³⁶ encontró que 40% de los pacientes presentaban lesiones nasofaríngeas o mucosas orales que iban desde eritema hasta ulceraciones, con 89% de estas lesiones apareciendo en el paladar (Imagen 1) La mayoría de las lesiones (82% eran asintomáticas, hubo una asociación clínicamente significativa con la ulceración de la mucosa y la actividad de la enfermedad de LES³⁷

Cuadro 1.

Criterios del American College of Rheumatology para lupus eritematoso sistémico*

1. Sarpullido de Malar
 2. Lesiones discoides
 3. Fotosensibilidad
 4. Presencia de úlceras orales
 5. Artritis no erosiva de dos articulaciones o más
 6. Serositis
 7. Trastornos renales
 8. Trastorno neurológico (convulsiones o psicosis)
 9. Trastorno hematológico (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia o trombocitopenia)
 10. Trastorno inmunológico (anticuerpos anti-ADN, anti-Sm o antifosfolípidos)
 11. Anticuerpo antinuclear
-

* Diagnóstico de LES con 4 o más de 11 criterios presentes en cualquier momento. Adaptado de Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. Los criterios revisados 1982 para la clasificación del lupus eritematoso sistémico. Arthritis Rheum 1982; 25:1271.

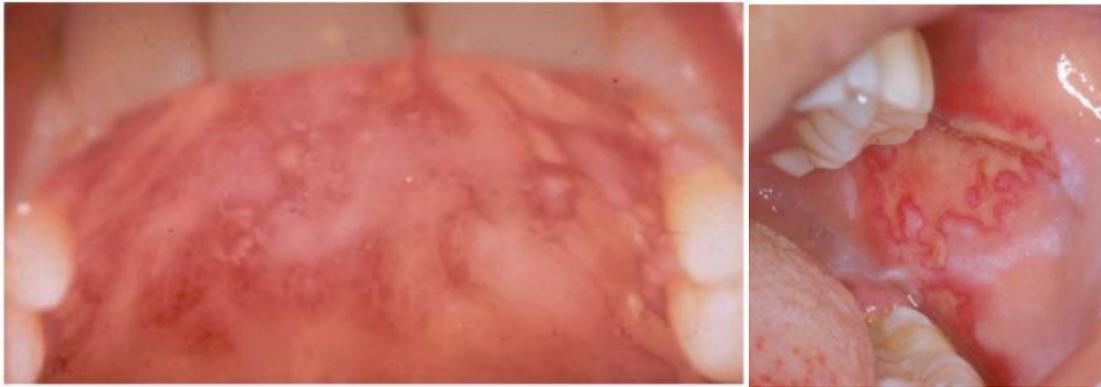


Imagen 1. Ulceraciones agudas y eritema en el paladar y mucosa de un paciente con LES. La imagen de la derecha muestra ulceraciones en carrillos. Brennan, M. T., Valeri, M. A., Napeñas, J. J., & Lockhart, P. B. (2005). *Oral manifestations of patients with lupus erythematosus. Dental Clinics of North America, 49(1), 127–141.* doi: 10.1016/j.cden.2004.07.006

Histológicamente, las lesiones LES tienen características similares al liquen plano, debido a que las lesiones pueden variar de erosiones a una apariencia de placa, un amplio rango de cambios histológicos puede estar presentes, tales como acantosis, paraqueratosis, orto queratosis, degeneración del epitelio basal capa, y hialinización subepitelial e infiltrado inflamatorio crónico.³⁸

Por otro lado, parece haber una posible asociación entre enfermedad periodontal y LES. La periodontitis puede variar en gravedad independientemente del grado de infección bacteriana, lo que sugiere que la desregulación de la respuesta inflamatoria puede considerarse un desencadenante para la evolución de la enfermedad autoinmune³⁹. Los pacientes con LES también pueden mostrar otras manifestaciones orales como enfermedades en las glándulas salivales, secas trastornos de la boca y temporomandibulares⁴⁰. En consecuencia, estos pacientes necesitan atención oral especial, debido a su susceptibilidad a las infecciones³⁵

3.2 Manifestaciones orales de LES

Las enfermedades autoinmunes sistémicas a menudo se presentan por vía oral cambios en sus primeras etapas de desarrollo. LES es incluido en este grupo, que facilita el diagnóstico precoz y la intervención. Las manifestaciones orales aparecen con una frecuencia de 6,5 a 21% de los casos de LES, siendo las regiones más afectadas la mucosa de las mejillas, la lengua, los labios, y paladar. La región del labio inferior puede mostrar fisuras, sangrado y edema⁴¹

Aunque algunos casos de esta patología no se presentan una sintomatología precisa, en caso de lesiones orales, se observa principalmente ulcerado crónico bien definido áreas o con un aspecto eritematoso. Estas áreas varían en tamaño y se caracterizan por tener el centro en forma de pápulas blanquecinas rodeadas de rayas también de color blanco. Su apariencia implica períodos de remisión y crisis⁴² con una duración más larga de la enfermedad, el número de lesiones orales disminuye. Esto ocurre porque la mayoría de las lesiones se encuentran en el período activo, y que con el curso de la enfermedad después del diagnóstico, el control y el tratamiento conducen a una mayor estabilidad de la enfermedad, progresando a una fase inactiva y por lo tanto tendiendo a un menor número de lesiones orales.⁴³

3.2.1 Gingivitis y enfermedad periodontal en LES

Una de las implicaciones del LES es el desarrollo de inflamación gingival (gingivitis) y periodontal enfermedad que afecta directamente al apoyo estructuras de los dientes. Los tipos más comunes de gingivitis son gingivitis escamosa y gingivitis marginal, que tienen una fuerte relación con la acumulación de placa que es retenida por el tejido gingival. Esta placa es el resultado de la mala higiene bucal de pacientes con LES, asociados con

molestias en la cavidad oral, que termina desalentando u obstaculizando su higiene.⁴⁴

A su vez, la enfermedad periodontal, a pesar de tener una etiología diferente del LES, comparte similitud con enfermedad autoinmune con respecto al mecanismo de acción. Ambos se producen debido a la desregulación del sistema inmune del individuo afectado, con compromiso de polimorfismos del gen de la citocina como interleucina 10 (IL-10), factor de necrosis tumoral (TNF) y receptores IgG Fc en ambas condiciones³⁵

Autores encontraron mayor presencia de enfermedad periodontal en pacientes con LES que en controles sanos.⁴⁵ En el estudio los autores observaron por primera vez la reducción de la actividad de LES con el uso del índice SLEDAI, (Measurement of lupus activity and cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus) por sus siglas en inglés, que corresponde a un formulario de puntuación para medir los daños sistémicos causados por LES paralelo con una caída de los índices periodontales después del tratamiento periodontal. Importante, en este estudio el grupo control, que también recibió tratamiento con fármacos inmunosupresores para LES, no mostró una caída significativa en SLEDAI demostrando una asociación directa entre el tratamiento periodontal y la mejora del índice. La mejoría en el estado periodontal y la actividad sistémica también fue evidente en estudios similares en pacientes con artritis reumatoide.⁴⁶

La periodontitis puede ser un factor crítico en el mantenimiento de la respuesta inflamatoria que se produce en el LES. De hecho, la infección ha sido un factor desencadenante de enfermedades autoinmunitarias y LES (Imagen 2).

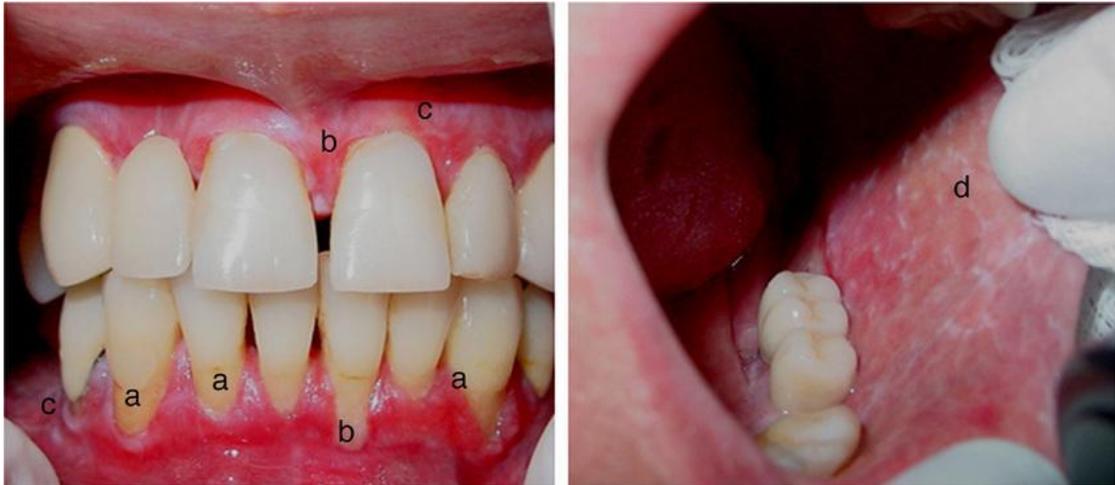


Imagen 2. Presencia de enfermedad periodontal con pérdida extensa de encía adherida (a) y regiones con exudado purulento (b). Hay una manifestación de liquen plano reticular con gingival (c) y mucosa (d) Wickham. El dentista remitió a este paciente al reumatólogo, sospechando que el lupus estaba activo; esta sospecha fue posteriormente confirmada tomada de Aline, Menezes Santana, Caroline Barreto Bezerra, Ana Amorim, Rivadavio, da Silva, Mariana, What rheumatologists should know about orofacial manifestations of autoimmune rheumatic diseases- 56 DOI 10.1016/j.rbre.2016.02.006 JO Revista Brasileira de Reumatología, Paciente con lupus eritematoso sistémico.

Esta condición ha sido responsable del mantenimiento de la actividad de la enfermedad. Varios mecanismos han sido propuestos para explicar esta conexión, por ejemplo, un adyuvante efecto de los productos de microorganismos.⁴⁷ también se ha propuesto el polimorfismo en los receptores FC (Receptores específicos para anticuerpos que se encuentran en la superficie de leucocitos) han sido asociado con periodontitis y enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide y LES⁴⁸

Las citocinas inflamatorias también parecen jugar un importante en esta interrelación. A menudo están involucrados en el proceso vascular (oclusión vascular e infiltrados perivasculares) en pacientes con LES⁴⁹ niveles de varias citocinas proinflamatorias como IL-1, IL6 y TNF- se han asociado con un posible papel en el proceso de la enfermedad periodontal.

Elastasa, una enzima proteasa, también parece estar implicada en la asociación entre enfermedad periodontal y LES. Figueredo encontró mayor actividad de esta enzima en el líquido crevicular de sitios inflamados de pacientes con LES, incluso en presencia de niveles más bajos de IL-18 e IL-1. Esta mayor actividad sugiere hiperactividad de neutrófilos en LES⁴⁹

Continuando en este sentido el autor Umbelino Jr.³⁵ Sugirió que los pacientes con LES necesitan más atención con enfermedades orales. Se observó un índice de bolsas periodontales y sangrado 18% mayor que la población general y ha también se ha informado de que la presencia de LES puede influir en la progresión de estas enfermedades debido a su carácter inflamatorio y su susceptibilidad a los agentes infecciosos, aunque destaco que hacen falta más estudios para comprobar lo anterior, por otro lado, Mutlu⁵⁰ observo que los pacientes con LES tenían bolsas periodontales más pequeñas en comparación con el grupo control. Estos autores sugirieron que estas observaciones pueden estar relacionadas con la posibilidad de que los pacientes examinados estén bajo tratamiento prolongado terapia con inmunosupresores, corticosteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Considerando la periodontitis como una condición caracterizada por la inflamación y la influencia de factores infecciosos, tales como LES, es razonable sugerir que LES influiría la progresión de la enfermedad periodontal, y viceversa. Aunque los estudios son escasos. Se deben realizar más estudios centrados en los mecanismos inmunológicos comunes a ambas afecciones, para obtener una mejor comprensión. La hipótesis de una posible relación entre LES y periodontitis y entre la actividad de LES y la destrucción periodontal deben ser investigados por estudios longitudinales, para una mejor comprensión de los procesos patógenos comunes, sin embargo es importante señalar que el LES, siendo una enfermedad inflamatoria, puede agravarla periodontitis y en consecuencia, contribuir a una mayor pérdida de dientes⁴⁸ Como se puede concluir de los estudios presentados,

hay controversias sobre la posible asociación entre LES y enfermedad periodontal. Sin embargo, se recomienda que los pacientes con esta enfermedad autoinmune se sometan a un seguimiento periódico.

3.2.2 Úlceras en la mucosa de cavidad oral causadas por LES

Para comenzar a profundizar en el tema de úlceras orales, recordaremos que la mucosa oral se caracteriza normalmente en tres tipos: revestimiento; masticatorio y mucosa especializada⁵¹ La mucosa de revestimiento es epitelio no queratinizado que cubre la mucosa bucal, la mucosa labial, la mucosa alveolar, el paladar blando, lengua ventral y el suelo de la boca⁵² mientras que mucosa masticatoria es mucosa queratinizada que cubre la gingiva, encía unida y el paladar duro.

La superficie dorsal de la lengua se cubre con mucosa especializada que consiste en papilas gustativas y estructuras epiteliales derivadas llamadas papilas⁵¹ La comprensión de estos diferentes tipos de mucosa oral son importantes para hacer un diagnóstico, ya que algunas lesiones tienden a afectar a un tipo de tejido más de las otras. Mas adelante se profundiza en el tema.

3.2.3 Úlceras orales específicas del lupus eritematoso

3.2.3.1 Úlceras palatinas

La úlcera palatina es una úlcera oral típica en los criterios ACR anteriormente mencionados y se describe como una úlcera generalmente indolora, única o múltiple en mucosa masticatoria o queratinizada, especialmente el paladar duro. Es un agudo signo que ocurre cuando la enfermedad es activa, y a veces es la primera pista de LES incluso antes de las lesiones cutáneas.

La primera lesión puede ser hemorragia antes de convertirse en el

Úlcera⁵³. Si las úlceras se fusionan en un gran parche eritematoso en el paladar duro y se extienden al paladar blando, debe dar indicios para considerarse el inicio temprano de Lupus Eritematoso Discoide en cavidad oral.⁵⁴ Histológicamente esta ulcera se observa al microscopio como un epitelio con la capa basal y para basal con un gran cúmulo de linfocitos T, aumento del grosor de la membrana basal. El epitelio se presenta atrófico y con pérdida de crestas Inter papilares. En el corion subyacente los linfocitos forman centros germinales, en lesiones más crónicas se observa hiperortoqueratosis y depresiones con tapones de queratina.⁵⁵ En la imagen 3 se puede observar la ulcera palatina.



Imagen 3. A. Ulcera palatina causada por lupus eritematoso sistémico imagen tomada de Rodsaward P, Prueksrisakul T, Deekajorndech T, Edwards SW, Beresford MW, Chiewchengchol D. Oral Ulcers in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review of the Literature. Am J Clin Dermatol. 2017 Dec;18(6):755-762.

3.2.3.2 Placas de panal

Una placa de panal de abeja se describe como una placa crónica, bien circunscrita con hiperqueratosis de encaje blanco y eritema bucal⁵⁶ La lesión ocurre generalmente en mucosa de revestimiento y masticatoria, pero la lesión en la mucosa de revestimiento (por ejemplo, paladar blando) es menos hiperqueratósica. Algunos informes sugieren que esta lesión se presenta en la

fase tardía del Lupus eritematoso Discoide Oral, aunque la literatura menciona que también puede presentarse como lesión en lupus eritematoso sistémico, aunque esto es menos común.⁵⁷

3.2.3.3 Verrocous en Lupus Eritematoso Sistémico

La ulcera verrugosa es un tipo raro de úlcera oral específica de Lupus, que se ha reportado en adultos. La lesión es una placa queratótica elevada e intensa que normalmente se encuentra en la mucosa del revestimiento, como la mucosa bucal y los labios, sin embargo, el paladar duro (por ejemplo, cresta alveolar) puede estar involucrado⁵⁸

3.2.3.4 Lupus Eritematoso Discoide

La DLE oral es una placa atrófica bien definida con estrías queratósicas y telangiectasia blanca radiante en la mucosa del revestimiento, especialmente la mucosa bucal y el paladar blando⁵⁹ Los pacientes con lupus eritematoso sistémico a menudo desarrollan una lesión eritematosa con telangiectasia dolorosa y queratótica dicha lesión eventualmente se transforma en una lesión atrófica con borde queratósico⁶⁰ conocida como Lupus Eritematoso Discoide, está compuesto de (a) pápula blanca/placa, (b) eritema central, (c) zona fronteriza de irradiación blanca

estrías y (d) telangiectasia periférica⁶¹, aunque La lesión aparece en el revestimiento de la mucosa masticatoria otro tipo de mucosa puede estar implicada sin estrías radiantes, por ejemplo, el paladar duro. Cabe señalar, las estrías blancas que irradian a veces se asemejan a las estrías de Wickham del liquen plano oral, por lo que se requiere descartar esta condición. Otros lugares de DLE oral son los bordes bermellón de los labios mucosa especializada (lengua) por lo que se requiere un cuidadoso estudio clínico⁶²

3.2.4 Úlceras orales no específicas de LES

3.2.4.1 Úlceras aftosas

Una úlcera aftosa se describe como una lesión de color blanco a amarillo, con un borde rojo circundante. en general se presenta como múltiples lesiones o en grupo, y tiende a involucrar principalmente tejido de revestimiento: el paladar blando, bucal y mucosa labial. Las úlceras aftosas son más comunes en pacientes pediátricos que en adultos LES y suelen ocurrir cuando la enfermedad está activa⁶³ Hay cuatro tipos de úlcera aftosa, clasificadas como (a) úlceras menores, de menos de 1 cm, por lo general (b) úlceras mayores de 1 cm, (c) úlceras herpetiformes, un grupo de úlceras pequeñas (más de diez lesiones); y (d) úlceras graves, una úlcera leve continua de meses de duración⁶⁴ Por lo general, el tipo más común de úlcera aftosa en los pacientes con LES son úlceras menores múltiples y menos de diez lesiones (Imagen 4).



Imagen 4. Úlceras menores múltiples en paciente con LES, tomada de Rodsaward P, Prueksrisakul T, Deekajorndech T, Edwards SW, Beresford MW, Chiewchengchol D. Oral Ulcers in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review of the Literature. Am J Clin Dermatol. 2017 Dec;18(6):755-762.

3.2.4.2 Lupus queilitis

El lupus queilitis es una inflamación de los labios. La lesión típica es pequeña o difusa, eritematosa y edematosa, y puede convertirse en úlceras dolorosas⁶⁵ a menudo involucra la zona bermellón del labio inferior. Como la lesión se encuentra en el área expuesta al sol, se asocia generalmente con fotosensibilidad en pacientes con LES⁵⁶ la queilitis erosiva causada por LES involucra los labios superior e inferior y generalmente se presenta cuando la enfermedad está más activa⁶⁶.

3.2.4.3 LES Ampolloso

El LES ampolloso es una manifestación clínica rara desarrollada por anticuerpos circulantes contra el colágeno tipo VII en la sub-epidermis. Se presenta típicamente con múltiples ampollas en la cara, el cuello y el tronco. Se ha informado de LES ampolloso en la mucosa bucal en pacientes adultos con LES⁶⁷

3.2.6 Diagnósticos diferenciales de Úlceras no relacionadas con LES

La evaluación clínica y el seguimiento suelen ser suficientes para hacer un diagnóstico de úlceras orales. Sin embargo, las úlceras atípicas son a veces difíciles de diagnosticar, particularmente cuando los pacientes no pueden cumplir los criterios ACR. En estas circunstancias, los estudios de histopatología e inmunofluorescencia son útiles. La histopatología de las úlceras orales específicas de LES muestra hiperqueratosis con tapones queratofidos, la cresta de la mucosa se vuelve atrófica presenta infiltración celular inflamatoria y lámina propia edematosa. Positiva a la tinción de ácido periódico-Schiffler y zona yuxtaepitelial en un patrón grueso continuo o irregular. Aunque las características clínicas son suficientes para hacer un diagnóstico, hay varias enfermedades con apariencias que son similares a las úlceras orales que se ven en pacientes con LES, como Liquen plano oral,

Leucoplasia, gingivostomatitis herpética etc. Por lo que es necesaria la indicación de estos estudios si todas las pistas recolectadas durante la elaboración de la historia clínica y la exploración de los tejidos indica probable diagnóstico de LES.

3.3 Manifestaciones de LES en otras estructuras anatómicas de cavidad oral.

3.3.1 Xerostomía e hipo salivación en LES

Los términos hipofunción salival o hipo salivación y xerostomía a menudo se utilizan incorrectamente indistintamente, la hipo salivación se refiere a un flujo salival disminuido, mientras que la xerostomía se refiere a una experiencia subjetiva de sequedad bucal. Esto se complica aún más por el hecho de que algunos pacientes, con hipo salivación no son xerostómicos y, a la inversa, Las personas con xerostomía pueden tener caudales salivales normales. Sin embargo, la xerostomía es un síntoma común y primario asociado con la hipofunción de la glándula salival. Generalmente cuando secreción salival ha disminuido a la mitad de sus valores normales un individuo comenzará a experimentar xerostomía⁶⁸

Más del 75% de los pacientes con LES presentan síntomas orales como sequedad (xerostomía) y dolor⁶⁹ LES también se ha asociado con una disminución en el flujo salival, resultando en xerostomía e hipo salivación ya se ha descrito en estos pacientes⁷⁰ Esta disfunción en las glándulas salivales y la detección de los cambios salivales presentes en los pacientes de LES puede reflejar parte de la condición sistémica del paciente⁷¹.

La complejidad de la composición molecular de la saliva ha demostrado su importancia en relación con el mantenimiento de la cavidad oral y la integridad sistémica, y es fundamental para la primera línea de defensa oral. Las

funciones de la saliva incluyen reparación del tejido (presencia de factor de crecimiento epidérmico (EGF) promueve la curación de la mucosa oral, orofaringe y gástrica), protección (lubricación de la boca, orofaringe y esófago), buffer (fosfato, bicarbonato y proteínas y mantener un pH desfavorable para la colonización de microorganismos, además de la neutralización de la acidez, digestión (formación del bolo alimentario y digestión de almidón, proteínas y lípidos), gustación (solubilización de moléculas y maduración de las papilas gustativas), acción antimicrobiana (presencia de anticuerpos IgA/IgM e IgG, lisozima y lactoferrina-antagonismo bacteriano, sistema de peroxidasa/cistatina/mucina e inmunoglobulinas antivirales y mantenimiento de la integridad dental (maduración del esmalte y Re mineralización).

La sensación de disminución de la cantidad de saliva (xerostomía) (Imagen 5) y la hipo salivación son afecciones que ocurren con frecuencia en los casos de LES, como resultado del uso de ciertos medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides e inmunosupresores que pueden afectar considerablemente la cantidad y calidad de saliva producida⁷²

Esta disfunción de las glándulas salivales se produce debido a la inflamación crónica resultante de la enfermedad autoinmune. Como resultado de la reducción de la producción de saliva, los pacientes están predispuestos al desarrollo de caries, enfermedad periodontal, faringitis no infecciosa y a la aparición de úlceras. Además, es posible verificar la aparición de mucositis que compromete la ingestión y deglución de alimentos y promueve la reducción de la calidad de la higiene bucal⁷³ La disminución de la saliva que conduce a una baja lubricación, también compromete las actividades diarias como comer, que puede provocar disfagia (dificultad para tragar) y disgeusia (cambio del gusto⁷²

De acuerdo a la bibliografía revisada, se deben realizar más estudios para saber con exactitud la relación entre LES y xerostomía e hipo salivación, hasta ahora solo se registran pocos estudios al respecto



Imagen 5. González-Medina Marco Antonio, Malpica-Sánchez Estela B, Macías-Jiménez Berenice, Xerostomía, Revista mexicana de Oncología, Vol.10 No.4 páginas 222-229 (Julio 2011)

3.3.2 Trastornos de la Articulación Temporomandibular en pacientes con LES

La artritis y la artralgia (dolor en las articulaciones) son comunes en los pacientes con LES y la afectación de la articulación temporomandibular (ATM) también pueden estar presentes, en el 60% de los casos⁷⁴, los trastornos de la ATM son una consecuencia de la laxitud del ligamento, aumento de las contracturas y atrofia muscular. La literatura indica que los pacientes sometidos a terapia inmunosupresora para el tratamiento de LES son la mayoría afectados por trastornos de la ATM en sus diferentes grados de gravedad, que puede incluir apertura bucal limitada y cambios en la lateralidad⁴⁵ por otro lado, puede ser afectada ya que los pacientes tienen cambios en los cóndilos, incluyendo aplanamiento, erosiones corticales, quistes subcorticales, esclerosis y disminución gradual en el espacio articular debido a la granulación. Esta implicación puede estar relacionada con la actividad de la enfermedad, lo que lleva a una ruptura de la matriz del

cartílago y la destrucción, o sea. Las miopatías, con fuerza muscular masticatoria reducida y atrofia, pueden ser parte de la condición de la enfermedad o asociados con un uso a largo plazo de la terapia con corticosteroides⁷⁶. Sin embargo, la literatura carece de estudios sobre la ATM y la implicación de los músculos masticatorios en pacientes con LES, por lo que la relación entre esta enfermedad y los trastornos temporomandibulares no está clara.

CAPÍTULO 4. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES PARA LESIONES ORALES SIMILARES A LAS DE LES

4.1 Lesiones similares

A menudo durante la exploración de la mucosa podemos encontrar lesiones que de acuerdo con lo descrito anteriormente se parecen a las propias de LES, por lo tanto, en este capítulo se mencionan algunos de los diagnósticos diferenciales más comunes.

4.1.2 Liquen Plano Oral

Como se mencionó anteriormente LES tiene diversas manifestaciones que son muy variables entre pacientes, el Liquen Plano Oral tiene múltiples apariencias clínicas, puede ser reticular, eritematoso, tipo de placa y erosivo. El Lupus Eritematoso Discoide puede parecerse a los tipos reticulares y eritematosos de Liquen plano, este puede presentarse como un parche de encaje blanco y mucosa eritematosa. Sin embargo, el sitio más frecuente de compromiso en liquen es la mucosa bucal posterior (raramente en los paladares).⁷⁴

Las estrías de Wickham son características de Liquen Plano, pero a veces es necesaria una biopsia lesional cuando no se puede hacer un diagnóstico definitivo. La histopatología muestra daño por degeneración celular basal e infiltración densa en banda subepitelial de linfocitos T en el tejido conjuntivo subyacente⁷⁴ con diversas técnicas y tinciones histopatológicas se puede verificar el diagnóstico de Liquen Plano, lo que es recomendable en cuanto la lesión sea identificada debido a que a menudo se confunde con Lupus Eritematoso Discoide.

4.1.3 Reacciones liquenoides

Una lesión de contacto liquenoide oral es un parche blanco en la mucosa bucal y su aspecto es similar al del Lupus Eritematoso Discoide y al del Liquen Plano Oral⁷⁵ se cree que se debe a una hipersensibilidad de tipo retardado reaccionando a un componente de materiales de restauración dental o alguna otra sustancia generalmente remiten cuando el estímulo es retirado (Resina, amalgama, enjuague bucal, pasta dental etc.)

4.1.4 Leucoplasia

La leucoplasia es una lesión blanca homogénea o no homogénea que se encuentra en la mucosa bucal⁷⁶ El lupus Eritematoso Discoide oral a veces se transforma en una placa blanca homogénea cuando la lesión ha persistido varios meses. Por lo tanto, debe considerarse como un de los diagnósticos diferenciales en leucoplasia⁷⁷

4.1.5 Gingivoestomatitis herpética

La lesión típica comprende un grupo de múltiples vesículas sobre una base eritematosa en los labios, mucosa bucal o la lengua, con encías roja e inflamada ⁷⁸. Un grupo de múltiples úlceras y úlceras aftosas en LES son bastante similares. Sin embargo, las pistas importantes de la gingivoestomatitis herpética son síntomas prodrómicos y una historia de infección por el virus del herpes simple (VHS). Un frotis de Tzanck, es útil para el diagnóstico. La lesión generalmente se resuelve espontáneamente en un plazo de dos semanas⁷⁹. Por lo tanto, las úlceras orales junto con historia clínica sugerente de LES deben ser consideradas si persisten por más de dos semanas. La susceptibilidad de pacientes con LES medicados con inmunosupresores puede contribuir a una posible infección por *Herpes Virus*.

CAPITULO 5 INFECCIONES ORALES EN PACIENTES CON LES

El estudio GLADEL (primera cohorte de pacientes latinoamericanos) analizó el inicio y características generales de pacientes con LES, con un seguimiento prospectivo a 20 años. La supervivencia de esta cohorte a 4 años fue de 95% y la primera causa de muerte fue la infección asociada con la reactivación de la enfermedad (44%)⁸⁰.

Las infecciones ocurren tanto al inicio de la enfermedad como en etapas tardías, y son causa directa de muerte en 30% a 60% de los casos y motivo de hospitalización hasta de 30%. Cabe destacar que las tasas de morbilidad por infección no han disminuido en los últimos 30 años⁸¹. Concurren a determinar este aumento intrínseco del riesgo de infección la carga genética del paciente, los trastornos derivados de la propia enfermedad y las drogas utilizadas en su tratamiento⁸².

Otro problema adicional en los pacientes con lupus es la distinción entre una infección aguda y exacerbación de la enfermedad, lo cual constituye un desafío diagnóstico y terapéutico para el médico, dado que ambas pueden coexistir.

5.1 Factores de riesgo para desarrollar una infección en pacientes con LES

5.1.1 Características clínicas del paciente

Estudios prospectivos realizados por Gladman y cols en *University of Toronto Lupus Clinic* (n =363 y con un seguimiento de 5 años) analizaron la frecuencia de infección en pacientes con LES y los factores de riesgo asociados. Noventa y tres pacientes (25,6%) tuvieron 148 episodios documentados de infección; en 3 de estos episodios hubo más de un órgano comprometido. Se asoció con mayor riesgo de infección enfermedad renal activa, compromiso del sistema

nervioso central (SNC), exacerbaciones severas, presencia de anemia y de alteraciones en la función pulmonar o cardíaca⁸³.

5.1.2 Infección previa

Un estudio realizado en el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile, describe que hasta 50% de los pacientes con infecciones pueden presentar otros episodios de éstas, alcanzando entre dos y nueve episodios por paciente⁸⁴. Este incremento marcado de la frecuencia de las infecciones no sería extensible a todos los pacientes con enfermedades del tejido conectivo; así, por ejemplo, se describe que los pacientes con artritis reumatoide tienen menor susceptibilidad a infecciones en comparación con los individuos con LES⁸⁵

5.1.3 Asplenia funcional

Los pacientes con LES tienen un defecto en la remoción de los complejos inmunes circulantes por el bazo, lo que determina una mayor susceptibilidad a sufrir infecciones severas, especialmente por bacterias capsuladas⁸⁶. Uno de los mecanismos propuestos para explicar este trastorno, sería el bloqueo transitorio del sistema retículo-endotelial, que alteraría el *clearance* de los complejos inmunes⁸⁷.

5.1.4 Enfermedad renal

Estudios han reportado que los pacientes lúpicos con síndrome nefrótico o falla renal asociada, presentan una disminución de la inmunidad y alta prevalencia de infecciones. La disminución de la albúmina plasmática y el aumento de la creatinina sérica, constituyen factores de riesgo independientes de infección⁸⁸. Además, los pacientes con LES y falla renal en terapia con diálisis presentan *per se* una disminución de los mecanismos de defensa contra patógenos

bacterianos, lo que se acentúa por la presencia de catéteres vasculares o perifoneales⁸⁹

5.2 Infecciones bacterianas

Los agentes bacterianos son la principal causa de infección en los pacientes con LES, correspondiendo a más de 80%⁸⁶. Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia corresponden a patógenos comunes como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Escherichia coli*, que son responsables de más de la mitad de las infecciones bacterianas. También se ha descrito un aumento de la incidencia de infección por *Salmonella* spp en estos pacientes⁹⁰.

5.3 Infecciones virales

Los pacientes con LES presentan un aumento en la incidencia de infecciones por agentes virales, dentro de los cuales destacamos las que se describen a continuación

5.3.1 Virus Epstein Barr

Evidencias recientes sugieren que el VEB puede contribuir con la patogénesis y etiología del LES; dentro de éstas se encuentra la detección de genoma del VEB en los pacientes con lupus ⁹¹ Además, se ha observado que estos pacientes poseen títulos elevados de VEB, lo que sugiere una regulación alterada de la infección. El elevado número de células B infectadas por el VEB en los pacientes con LES contribuiría a la mayor producción de autoanticuerpos en esta enfermedad⁹².

5.4 Infecciones oportunistas

La incidencia de infecciones oportunistas en pacientes con lupus ha aumentado, especialmente por las terapias inmunosupresoras. Además, la mortalidad debida a estos agentes ha experimentado un alza, lo cual se atribuye a la dificultad diagnóstica y a que estas infecciones, pueden simular los síntomas o signos de las exacerbaciones de la enfermedad. Dentro de las infecciones oportunistas hay que considerar hongos, siendo el agente más frecuente *Candida* spp, que puede producir compromiso de la cavidad oral, faringe, esófago, tracto urinario y tejidos blandos.⁴⁴

CAPITULO 6. CONSIDERACIONES PARA EL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO DE UN PACIENTE CON LUPUS

6.1 Manejo clínico de paciente con LES

Usualmente el paciente que padece esta enfermedad cuando acude a la consulta odontológica conoce su diagnóstico y algunas de las limitaciones que le produce su patología, sin embargo, es el odontólogo el que debe establecer los lineamientos para su atención. Estos lineamientos deben contemplar en primer lugar la elaboración de una adecuada historia clínica que permita dar solución a sus necesidades considerando los riesgos potenciales durante el tratamiento y las medidas preventivas que sean necesarias para que resulte exitoso que son enlistadas a continuación.

6.1.2 Elaboración de la historia clínica

El realizar una detallada y correcta historia clínica es fundamental para brindarle a este tipo de pacientes un excelente tratamiento odontológico. Esta historia clínica se debe iniciar con una Anamnesis que contemple datos referentes a las patologías sistémicas que padece y su respectivo tratamiento farmacológico, seguida de un examen clínico detallado de los tejidos duros y blandos de la cavidad bucal además de la articulación temporomandibular que preferentemente se debe auscultar para poder identificar algún ruido anormal y finalmente se debe establecer un plan de tratamiento basado en las necesidades clínicas del paciente pero considerando las medidas preventivas necesarias para evitar complicaciones.

6.1.3 Examen clínico

Seguidamente a la anamnesis se debe realizar un examen clínico exhaustivo de los tejidos blandos y duros de la cavidad bucal además de la articulación temporomandibular⁹³. En el examen clínico se deben descartar procesos infecciosos asociados a los tejidos dentarios y periodontales pues son frecuentes en estos pacientes por la terapia inmunosupresora a la que están sometidos y usualmente progresan rápidamente y cursan de forma silente o subclínica también como resultado de la medicación⁹³. Los tejidos blandos deben ser evaluados minuciosamente ya que cualquier zona de la cavidad bucal puede estar afectada y además con diferentes formas clínicas que van desde erosiones, úlceras, placas descamativas y estrías hasta combinaciones de todas estas ⁹⁴. El examen bucal también debe ir dirigido a descartar la presencia de micosis muy especialmente candidiasis tipo pseudomembranosa que es la expresión más frecuente en pacientes en estado de inmunosupresión. La articulación temporomandibular debe ser evaluada para descartar desórdenes tipo artralgiyas o artritis⁹³

6.1.4 Consideraciones especiales durante el tratamiento

El odontólogo prescribe constantemente en su consulta fármacos que tienen como vía de eliminación el riñón, las más comunes son, antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico, penicilina, cefalosporinas, tetraciclinas y antimicóticos, en estos casos se debe tener sumo cuidado considerando la alta incidencia de daño renal. Si es imperativa la necesidad de prescribir este tipo de fármacos se debe considerar aumentar el intervalo de las dosis y disminuir la cantidad del medicamento o lo que es mejor contactar al médico tratante. Sin embargo, se recomienda indicar fármacos que no sean metabolizados

realmente como el acetaminofén, para controlar cuadros dolorosos y la clindamicina para infecciosos⁹³. Si el paciente consume fármacos anticonvulsivantes se debe vigilar muy de cerca su condición periodontal y planificar profilaxis y control de irritantes locales cada tres meses, además de estar preparado para tratar adecuadamente al paciente en caso de desarrollar algún tipo de agrandamiento gingival. Los pacientes que sufren de falla renal crónica que sean dializados y necesiten alguna intervención quirúrgica odontológica se deben planificar al día siguiente de la diálisis y de esa manera asegurar la eliminación de medicamentos administrados y sus productos ⁹². Se debe tratar afecciones que causan dolor odontogénico, temporomandibular o miofascial pues podrían comportarse como factores gatillo o desencadenantes de crisis psicóticas o cefaleas tipo migrañas en estos pacientes⁹³ Las emergencias odontológicas en pacientes bajo tratamiento con heparina o Warfarina deben ser tratadas lo más conservadoramente posible, evitando los procedimientos quirúrgicos, sin embargo en caso de ser necesarios se recomienda la interconsulta con el médico tratante. Se debe tener en cuenta que en la actualidad la tendencia es no suspender este tipo de terapia anticoagulante pues se corre el riesgo de fenómenos tromboembólicos. Se puede requerir en algunos casos cuando hay alteraciones hematológicas tipo trombocitopenia medidas locales para mantener hemostasis incluso en tratamientos profilácticos ⁹³

Al tratamiento estomatológico del paciente con lupus eritematoso generalizado lo influyen la actividad clínica de la enfermedad y su tratamiento médico. Durante episodios agudos no se podrá realizar ningún tratamiento estomatológico, salvo que se trate de una urgencia hemorrágica o infecciosa y que el paciente se encuentre hospitalizado.⁴⁴ Durante las fases crónica o estable de la enfermedad el estomatólogo deberá preguntar al inmunólogo acerca de daño renal, cardíaco, neurológico, hematológico y acerca del tratamiento médico para que, interdisciplinariamente, se establezcan los

cuidados antes, durante y después del tratamiento dental.⁷² Los procedimientos dentales quirúrgicos se realizarán bajo profilaxis antibiótica; los procedimientos simples con ayuda de hemostáticos locales y los mayores, como rehabilitación bucal bajo anestesia general o extracción de terceros molares, se realizarán intrahospitalariamente.⁷² En los pacientes inmunocomprometidos las infecciones de origen dental afectan el éxito del tratamiento inmunodepresor, lo que predispone a infecciones sistémicas.⁴⁴ Ángel y Albilla señalaron que las infecciones de origen dental y algunas úlceras orales son asintomáticas, debido al uso crónico de antiinflamatorios esteroides y no esteroides, y recomendaron la prevención específica y el seguimiento estrecho.⁹⁵ Rossi y Brennan informaron que 7.5 a 30% de los pacientes con lupus eritematoso generalizado padecen síndrome de Sjögren que disminuye el flujo salival y predispone a tener caries. El estomatólogo pediatra deberá realizar pruebas de permeabilidad de las glándulas salivales, medidas higiénicas, dietéticas, preventivas y restaurativas de la cavidad oral.³⁰ La importancia de reportar este caso clínico consiste en informar las modificaciones interdisciplinarias que se realizan en el tratamiento estomatológico de los pacientes con lupus eritematoso generalizado pues se cuenta con muy poca información al respecto

CONCLUSIONES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una afección en la que el sistema inmunitario ataca células y tejidos sanos en todo el cuerpo. La activación del sistema inmunitario en el LES se caracteriza por respuestas exageradas de células B y T y la pérdida de tolerancia inmune contra los tejidos y células del huésped. La producción y eliminación defectuosa de anticuerpos, la circulación y deposición tisular de complejos inmunes, y la activación de complementos y citoquinas contribuyen a las manifestaciones clínicas que van desde la fatiga leve y dolor articular a daños orgánicos graves que amenazan la vida.

En cuanto a la etiología hay distintas vertientes, por un lado, no hay pruebas suficientes para determinar si los factores genéticos específicos aumentan el riesgo de lupus. Existen distintos estudios genéticos, impulsados por la observación de la agregación familiar de LES, que han implicado los primeros genes componentes del complemento, las deficiencias del complemento C1, C2 y C4 e interferonopatías de tipo I debido a mutaciones en algunos genes proapoptóticos; los anteriores son ejemplos de factores genéticos de riesgo, aunque se han identificado más de 70 loci de riesgo para LES en el genoma, por lo que la importancia funcional de estas variantes y su posible implicación en la expresión del lupus siguen siendo en gran medida desconocidas. Además, las hormonas sexuales y posiblemente las influencias ambientales pueden contribuir a la disfunción del sistema inmune en personas genéticamente predispuestas. El lupus es una enfermedad multiorgánica que puede imitar enfermedades infecciosas, cáncer y otras afecciones autoinmunes, por lo cual el Colegio Americano de Reumatología estableció Criterios de clasificación de la (ACR) para el LES. Estos criterios facilitan un enfoque sistemático al diagnóstico centrándose en las manifestaciones clínicas y de laboratorio más comunes de LES; deben cumplirse cuatro de los 11 los criterios para la clasificación del lupus sistémico, los criterios ACR ofrecen una herramienta altamente sensible y específica para el diagnóstico

de LES, basado en manifestaciones objetivas de la enfermedad. Después de confirmarse el cumplimiento de los criterios los médicos deben hacer pruebas de ANA (anticuerpos antinucleares).

Principalmente la presentación inicial del lupus a menudo imita un síndrome viral. Síntomas constitucionales, como pérdida de peso, fatiga y fiebre baja, son comunes y puede ir acompañada de artralgias o artritis, se acompañan por otras manifestaciones características del lupus, como erupción fotosensible en la cara, el cuello, o extremidades.

Las manifestaciones cutáneas son comunes y puede ocurrir en hasta 75%-80% de los pacientes y se clasifican como lupus agudo, subagudo, crónico y bulloso. Las manifestaciones cutáneas son un indicador clave sobre el tipo de respuesta inmune que presenta el paciente, la agresividad de la propia enfermedad y las características clínicas que como recordamos son variables en cada paciente, también en fases agudas de la enfermedad se presentan manifestaciones hematológicas, renales, respiratorias, neuropsiquiátricas, oftalmológicas, gastrointestinales por mencionar las más notorias.

En esta condición encontramos dos vertientes claves que nos indican el desarrollo y progresión de esta, la primera es el componente inmunológico, que abarca el comportamiento del sistema inmune innato y adaptativo en sus funciones de tolerancia inmunológica, respuesta inflamatoria (citoquinas, interferón, TNF etc.) y producción de autoanticuerpos principal y respectivamente. Las últimas investigaciones han señalado que el sistema inmune innato, contrario a lo que se creía, tiene gran influencia sobre los periodos de agudez y remisión de la enfermedad, esto debido al mecanismo estimulante que tiene hacia el sistema inmune adaptativo al recibir señalizaciones para activarse. Además, se ha demostrado que la deficiencia de las células fagocíticas al limpiar depósitos de "células escombros" produce autoinmunidad; en este sentido cabe destacar que también proteínas del sistema de complemento están implicadas en esta condición. En el sistema inmune adaptativo, lo más destacable que podemos mencionar es el hecho de

que los antígenos activan las células T autorreactivas que producen anticuerpos anti-ADN siendo este el principal mecanismo adaptativo de autoinmunidad y pérdida de tolerancia inmunológica. De este modo, la respuesta inmune innata es uno de los blancos que se pretende atacar en los tratamientos farmacológicos modernos empleados en la terapéutica para LES, por lo que los fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores derivados de los esteroides y el cortisol siguen siendo hoy en día los más utilizados para el tratamiento de lupus, fármacos tales como la hidroxicloroquina y algunos otros medicamentos como interferones o anti anticuerpos antinucleares, por mencionar algunos.

El lupus principalmente afecta a los tejidos conectivos del huésped, epitelios y tejidos especializados y en este sentido, las mucosas son los sitios donde se manifiestan las primas lesiones causadas por la condición. Las mucosas son sitios donde se albergan grandes cantidades de proteínas, moléculas y células inmunológicas del sistema inmune innato y adaptativo, por lo que no es de extrañarse que sean de los sitios más afectados por la sobre respuesta inflamatoria propia de la enfermedad. La mucosa oral no es la excepción, de importancia tal que la ulceración de mucosa bucal, específicamente en su forma de úlcera palatina se ha considerado en los criterios ACR como uno de los principales orientadores de diagnóstico de LES.

Entre las condiciones orales se destacan principalmente las úlceras específicas de lupus eritematoso, como la úlcera palatina que se presenta en los periodos más activos de la enfermedad, dando una pista clave, incluso más que las lesiones cutáneas para el diagnóstico de la enfermedad. También cabe resaltar la importancia de otras condiciones no ulcerativas, tales como Queilitis ocasionada por lupus, lupus ampollar que suele presentarse en la mucosa oral, úlceras aftosas, xerostomía e hipo- salivación, disfunciones en la articulación temporomandibular, reacciones liquenoides autorreactivas e infecciones virales, bacterianas y micóticas oportunistas, así como también enfermedad periodontal y gingivitis.

LES es una enfermedad que tiene presentaciones muy variables, síntomas diferentes en cada paciente que dependen de factores endógenos y el ambiente en el que cada uno se desarrolle, también es de difícil diagnóstico ya que no siempre se cumplen los criterios para dar por hecho que se presenta esta condición, por lo cual al hallar indicios clínicos, el estomatólogo tiene que tener en cuenta que las manifestaciones clínicas no siempre son claras esto debido a la heterogeneidad sistémica condicionada por la propia enfermedad, por otro lado también puede suceder que sean confundidas o mal diagnosticadas por ser parecidas a otras patologías, si el paciente no conoce aún su condición las lesiones y características en la mucosa oral que sean encontradas durante la exploración pueden dar pistas al clínico y al paciente ayudando a guiarlo a un diagnóstico. Siempre que se produzcan estos hallazgos deben descartarse diagnósticos diferenciales que pudieran surgir al confundir las lesiones y posteriormente deberá remitirse al paciente a una interconsulta con su médico o reumatólogo en el caso más deseable, esto siempre acompañado de análisis de laboratorio para conferir la certeza necesaria al diagnóstico. Aunque no hay cura, los síntomas y la progresión de la enfermedad se pueden manejar con medicamentos y un enfoque de equipo multidisciplinario entre los que es de mucha utilidad la orientación y participación profesional del odontólogo para poder adecuar el tratamiento a las necesidades del paciente siempre teniendo en cuenta la seguridad y la probidad en el tratamiento, teniendo en cuenta que estos pacientes requieren intervenciones cortas que no produzcan mucha inflamación o sangrados prolongados, requieren controles periodontales cada 3 meses para descartar cualquier indicio o presencia de gingivitis o periodontitis. Debido a la hiposalivación que presentan también debe realizarse un control dental para prevenir la aparición de caries o desajuste de restauraciones u obturaciones que pueda desembocar en un problema mayor, en este sentido también debe haber vigilancia oclusal y temporomandibular para asegurar el menor número de estímulos inflamatorios así como cuidar al paciente de infecciones

oportunistas y cuando sean halladas iniciar el tratamiento lo más pronto posible, así como dar oportuno tratamiento vital o paliativo a las úlceras orales que puedan causar dolor. En periodos donde la enfermedad se encuentre más activa se deberá limitar la atención a episodios infecciosos, hemorrágicos o emergencias, siempre contando con el asesoramiento del reumatólogo o especialista tratante y de ser necesario de forma intrahospitalaria, siempre vigilando los fármacos utilizados y su farmacocinética de tal suerte que no afecten o sean poco agresivos con órganos comprometidos, por ejemplo, el riñón.

En este sentido, se destaca la importancia de la participación del profesional estomatólogo para la correcta detección, tratamiento y enfoque terapéutico de todas las condiciones orales y maxilofaciales no favorables que presenta un paciente con esta enfermedad.

La calidad, probidad, adecuación y personalización del tratamiento según las necesidades de cada paciente haciendo uso correcto de las técnicas y los nuevos avances de la medicina y la terapéutica van a promover la salud oral y por lo tanto, brindarán una mejor calidad de vida en el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am.* 2013 Oct;57(4):631-55. doi: 10.1016/j.cden.2013.06.003. PMID: 24034070.
2. Mallavarapu RK, Grimsley EW. The history of lupus erythematosus. *South Med J.* 2007 Sep;100(9):896-8. doi: 10.1097/SMJ.0b013e318073c9eb. PMID: 17902290.
3. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Oct;12(10):605-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.137. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27558659.
4. Cervera R, Pallarés L. Capítulo 2. Epidemiología y clasificación del lupus eritematoso sistémico. En: Cervera R, Jiménez-Alonso J. *Avances en lupus eritematoso sistémico.* Barcelona: Marge Medica Books; 2008: pp. 9-22.
5. Sánchez-Díaz MR, Nucamendi-Cervantes GC et al. ¿Qué es el Lupus eritematoso? *Boletín Epidemiológico del sistema Nacional de Vigilancia, Sistema único Informativo.* México: 2013; 1-28.
6. Herrmann M, Winkler T, Gaipf U, Lorenz H, Geiler T, Kalden JR. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000 Sep;123(1):28-35. doi: 10.1159/000024421. PMID: 11014969.
7. Sullivan, K. E. (2016). Complement Deficiencies. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*, 90–100.e4. doi:10.1016/b978-0-323-29875-9.00010-0
8. Petry F. Molecular basis of hereditary C1q deficiency. *Immunobiology.* 1998 Aug;199(2):286-94. doi: 10.1016/S0171-2985(98)80033-8. PMID: 9777412.
9. Bickerstaff MC, Botto M, Hutchinson WL, Herbert J, Tennent GA, Bybee A, Mitchell DA, Cook HT, Butler PJ, Walport MJ, Pepys MB. Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity. *Nat Med.* 1999 Jun;5(6):694-7. doi: 10.1038/9544. PMID: 10371509.
10. Clynes R, Dumitru C, Ravetch JV. Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. *Science.* 1998 Feb 13;279(5353):1052-4. doi: 10.1126/science.279.5353.1052. PMID: 9461440.

11. Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Oct;34(2):501-37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.002. PMID: 15505768.
12. Van Es JH, Gmelig Meyling FH, van de Akker WR, Aanstoot H, Derksen RH, Logtenberg T. Somatic mutations in the variable regions of a human IgG anti-double-stranded DNA autoantibody suggest a role for antigen in the induction of systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* 1991 Feb 1;173(2):461-70. doi: 10.1084/jem.173.2.461. PMID: 1899104; PMCID: PMC2118793.
13. Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR, Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature.* 1997 Nov 27;390(6658):350-1. doi: 10.1038/37022. PMID: 9389474.
14. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1998 Jul;41(7):1241-50. doi: 10.1002/1529-0131(199807)41:7<1241::AID-ART15>3.0.CO;2-H. PMID: 9663482.
15. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Association or lack of association between tetracycline class antibiotics used for acne vulgaris and lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2007 Sep;157(3):540-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08056.x. Epub 2007 Jun 26. PMID: 17596147.
16. Barile L, Pons-Estel B, on behalf of GLADEL (Grupo Latinoamericano para el Estudio del Lupus). Clinical characteristics of neuropsychiatric involvement in an inception cohort of 1214 Latin-American patients with SLE. *Lupus.* 2001;10 Suppl: S51.
17. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, García-García C, García-Figueroa. Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clin.* 2019 Jan-Feb;15(1):3-20. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.03.011. Epub 2018 May 4. PMID: 29735288
18. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Drenkard C, Sarano J, Berbotto GA, Borba EF, Pons-Estel BA; GLADEL. Remission and Low Disease Activity Status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL). *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):2071-2074. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211814. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28939626.

19. Abbas, A., Lichtman, A., Pober, J., Baker, D. and Baker, A., 2012. *Inmunología celular y molecular*. 7th ed. Amsterdam: Elsevier, pp.319,320,321,322,323.
20. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2020 Jun;21(6):605-614. doi: 10.1038/s41590-020-0677-6. Epub 2020 May 4. PMID: 32367037.
21. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017 Jun 20;18(7):716-724. doi: 10.1038/ni.3731. PMID: 28632714; PMCID: PMC5791156.
22. Theofilopoulos AN, Kono DH, Beutler B, Baccala R. Intracellular nucleic acid sensors and autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res*. 2011 Dec;31(12):867-86. doi: 10.1089/jir.2011.0092. Epub 2011 Oct 27. PMID: 22029446; PMCID: PMC3234494
23. Pisitkun P, Deane JA, Difilippantonio MJ, Tarasenko T, Satterthwaite AB, Bolland S. Autoreactive B cell responses to RNA-related antigens due to TLR7 gene duplication. *Science*. 2006 Jun 16;312(5780):1669-72. doi: 10.1126/science.1124978. Epub 2006 May 18. PMID: 16709748
24. Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol*. 2015 Apr;16(4):343-53. doi: 10.1038/ni.3123. PMID: 25789684; PMCID: PMC4507498.
25. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol*. 2014 Jun 15;192(12):5459-68. doi: 10.4049/jimmunol.1002795. PMID: 24907379; PMCID: PMC4083591.
26. Santiago-Raber ML, Baccala R, Haraldsson KM, Choubey D, Stewart TA, Kono DH, Theofilopoulos AN. Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice. *J Exp Med*. 2003 Mar 17;197(6):777-88. doi: 10.1084/jem.20021996. PMID: 12642605; PMCID: PMC2193854.
27. Weidenbusch M, Kulkarni OP, Anders HJ. The innate immune system in human systemic lupus erythematosus. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Apr 25;131(8):625-634. doi: 10.1042/CS20160415. PMID: 28351959.
28. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473. PMID: 22553077; PMCID: PMC3409311.

29. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr*. 2005 May;146(5):648-53. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.045. PMID: 15870669.
30. Brennan MT, Valerin MA, Napeñas JJ, Lockhart PB. Oral manifestations of patients with lupus erythematosus. *Dent Clin North Am*. 2005 Jan;49(1):127-41, ix. doi: 10.1016/j.cden.2004.07.006. PMID: 15567365.
31. Del Barrio-Díaz P, Reyes-Vivanco C, Cifuentes-Mutinelli M, Manríquez J, Vera-Kellet C. Association between oral lesions and disease activity in lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb;34(2):349-356. doi: 10.1111/jdv.15980. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31566809.
32. Wilder EG, Frieder J, Sulhan S, Michel P, Cizenski JD, Wright JM, Menter MA. Spectrum of orocutaneous disease associations: Genodermatoses and inflammatory conditions. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Nov;77(5):809-830. doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.017. PMID: 29029902.
33. Ramakrishna Y, Reddy JS. Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions--a case report. *J Clin Pediatr Dent*. 2009 Spring;33(3):255-8. doi: 10.17796/jcpd.33.3.h7m84x4450x03768. PMID: 19476102.
34. Fernandes EG, Savioli C, Siqueira JT, Silva CA. Oral health and the masticatory system in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(9):713-9. doi: 10.1177/0961203307081124. PMID: 17728364.
35. Umbelino Júnior AA, Cantisano MH, Klumb EM, Dias EP, da Silva AA. Achados bucais e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *J Bras Patol Med Lab*. 2010; 46(6):479-86
36. Urman JD, Lowenstein MB, Abeles M, Weinstein A. Oral mucosal ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1978 Jan-Feb;21(1):58-61. doi: 10.1002/art.1780210110. PMID: 623694.
37. Baart de la Faille H. Dermatological aspects of SLE, especially regarding the ARA (ARC) criteria. *Neth J Med*. 1998 Sep;53(3):141-2. doi: 10.1016/s0300-2977(98)00089-8. PMID: 9803149.
38. Shklar G, McCarthy PL. Histopathology of oral lesions of discoid lupus erythematosus. A review of 25 cases. *Arch Dermatol*. 1978 Jul;114(7):1031-5. PMID: 686721.
39. Fabbri C, Fuller R, Bonfá E, Guedes LK, D'Alleva PS, Borba EF. Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to

immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol*. 2014 Apr;33(4):505-9. doi: 10.1007/s10067-013-2473-2. Epub 2014 Jan 11. PMID: 24415114.

40. Khatibi M, Shakoopour AH, Jahromi ZM, Ahmadzadeh A. The prevalence of oral mucosal lesions and related factors in 188 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012 Oct;21(12):1312-5. doi: 10.1177/0961203312454589. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22833437.

41. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *JEvid Based Dent Pract*. 2012 Sep;12(3 Suppl):265-82. doi: 10.1016/S1532-3382(12)70051-9. PMID: 23040353.

42. Menzies S, O'Shea F, Galvin S, Wynne B. Oral manifestations of lupus. *Ir J Med Sci*. 2018 Feb;187(1):91-93. doi: 10.1007/s11845-017-1622-z. Epub 2017 May 3. PMID: 28470356.

43. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*. 2001 Jun;72(6):779-87. doi: 10.1902/jop.2001.72.6.779. PMID: 11453241.

44. Albilal JB, Lam DK, Clokie CM, Sándor GK. Systemic lupus erythematosus: a review for dentists. *J Can Dent Assoc*. 2007 Nov;73(9):823-8. PMID: 18028758.

45. Oku K, Atsumi T. Systemic lupus erythematosus: nothing stale her infinite variety. *Mod Rheumatol*. 2018 Sep;28(5):758-765. doi: 10.1080/14397595.2018.1494239. PMID: 29947275.

46. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, Askari A. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol*. 2009 Apr;80(4):535-40. doi: 10.1902/jop.2009.080447. PMID: 19335072; PMCID: PMC2884010.

47. Rose NR. Autoimmunity, infection and adjuvants. *Lupus*. 2010 Apr;19(4):354-8. doi: 10.1177/0961203309360670. PMID: 20353969.

48. Kobayashi T, Ito S, Yamamoto K, Hasegawa H, Sugita N, Kuroda T, Kaneko S, Narita I, Yasuda K, Nakano M, Gejyo F, Yoshie H. Risk of periodontitis in systemic lupus erythematosus is associated with Fcγ receptor polymorphisms. *J Periodontol*. 2003 Mar;74(3):378-84. doi: 10.1902/jop.2003.74.3.378. PMID: 12710759.

49. Pessoa L, Galvão V, Santos-Neto L. Periodontal disease as a risk factor for cardiovascular disease: suggestion of a further link in systemic lupus erythematosus. *Med Hypotheses*. 2011 Aug;77(2):286-9. doi: 10.1016/j.mehy.2011.04.037. Epub 2011 May 23. PMID: 21601991
50. Mutlu S, Richards A, Maddison P, Scully C. Gingival and periodontal health in systemic lupus erythematosus. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993; 21(3):158-61
51. Gartner LP. Oral anatomy and tissue types. *Semin Dermatol*. 1994 Jun;13(2):68-73. PMID: 8060828.
52. Woo S-B. Biology and pathology of oral cavity. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, et al., editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2012. p. 827–51
53. Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW. Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Jan 5; 13:1. doi: 10.1186/1546-0096-13-1. PMID: 25587243; PMCID: PMC4292833.
54. Nico MM, Vilela MA, Rivitti EA, Lourenço SV. Oral lesions in lupus erythematosus: correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol*. 2008 Jul-Aug;18(4):376-81. doi: 10.1684/ejd.2008.0388. Epub 2008 Jun 23. PMID: 18573706.
55. Ferreyra de Prato, A. Giménez, Tomasi Córdoba, *Guía de anatomía patológica bucal*, editorial SIMA, 2013, pp 23 ISBN;978-987-1930-07-4 1, Odontología, Patología Bucal.
56. Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1989 Dec;121(6):727-41. doi: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb08215.x. PMID: 2611124.
57. Mi C, Rd S. Lupus erythematosus. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, et al., editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2012. p. 1909–25.”
58. Nico MM, Lourenco SV. Hypertrophic (verrucous) cutaneous lupus erythematosus of the lip and oral cavity: a series of 4 cases. *Acta Dermatovenereologica*. 2013;93(1):108–9. doi:10.2340/00015555-1433.

59. Sabio JM. Lupus eritematoso sistémico a día de hoy [Systemic lupus erythematosus today]. *Med Clin (Barc)*. 2016 Feb 19;146(4):160-2. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2015.08.001. Epub 2015 Oct 2. PMID: 26434992.
60. Andreasen JO. Oral Manifestations in discoid and systemic lupus erythematosus. I. Clinical investigation. *Acta odontologica Scandinavica*. 1964;22:295–310
61. Schiödt M, Halberg P, Hentzer B. A clinical study of 32 patients with oral discoid lupus erythematosus. *Int J Oral Surg*. 1978 Apr;7(2):85-94. doi: 10.1016/s0300-9785(78)80052-0. PMID: 98464.
62. Williams RO. Oral Manifestations in systemic lupus erythematosus. I. Clinical investigation. *Acta odontologica Scandinavica*. 1970;22:115–125
63. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA; UK JSLE Study Group. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016 Dec;25(14):1542-1550. doi: 10.1177/0961203316644333. Epub 2016 May 4. PMID: 27147622; PMCID: PMC5089221.
64. Woo SB, Greenberg MS. Ulcerative, vesicular and bullous lesions. In: Glick M, editor. *Burket's oral medicine*. 12th ed. Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House USA; 2015. p. 57–89
65. Guillet G, Constant-Desportes, Cales D, Helenon R. Cheilitis and labial lesions of lupus in the French Indies. *Int J Dermatol*. 1985 Jan-Feb;24(1):66-7. doi: 10.1111/j.1365-4362.1985.tb05370.x. PMID: 3997336.
66. Coulson IH, Marsden RA. Lupus erythematosus cheilitis. *Clin Exp Dermatol*. 1986 May;11(3):309-13. doi: 10.1111/j.1365-2230.1986.tb00466.x. PMID: 3742872.
67. Fujimoto W, Hamada T, Yamada J, Matsuura H, Iwatsuki K. Bullous Systemic Lupus Erythematosus as an Initial Manifestation of SLE. *J Dermatol*. 2005 Dec;32(12):1021-7. doi: 10.1111/j.1346-8138.2005.tb00894.x. PMID: 16471470.
68. M. F. Orellana, M. O. Lagraverre, D. G. J. Boychuk, P. W. Major, ` and C. Flores-Mir, "Prevalence of xerostomia in populationbased samples: a systematic review," *Journal of Public Health Dentistry*, vol. 66, no. 2, pp. 152–158, 2006.
69. Hammoudeh M, Al-Momani A, Sarakbi H, Chandra P, Hammoudeh S. Oral Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus Patients in Qatar: A

PilotStudy. *Int J Rheumatol*. 2018;2018:6052326. Published 2018 Apr 10. doi:10.1155/2018/6052326

70. Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *J Immunol Res*. 2018;2018:6061825. Published 2018 May 27. doi:10.1155/2018/6061825

71. Fernandes JD, Nico MM, Aoki V, Bologna S, Romiti R, Levy-Neto M, Lourenço SV. Xerostomia in Sjögren's syndrome and lupus erythematosus: a comparative histological and immunofluorescence study of minor salivary glands alterations. *J Cutan Pathol*. 2010 Apr;37(4):432-8. doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01368.x. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19614726.

72. De Rossi SS, Glick M. Lupus erythematosus: considerations for dentistry. *J Am Dent Assoc*. 1998 Mar;129(3):330-9. doi: 10.14219/jada.archive.1998.0207. PMID: 9529808.

73. Grimaldo-Carjevschi M, López-Labady J, Villarroel-Dorrego M. Squamous cell carcinoma on the palate in a patient with systemic lupus erythematosus: case report and review of literature. *Lupus*. 2011 Apr;20(5):519-22. doi: 10.1177/0961203310383068. Epub 2010 Dec 10. PMID: 21148603.

74. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis*. 2005 Nov;11(6):338-49. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01142.x. PMID: 16269024.

75. Khudhur AS, Di Zenzo G, Carrozzo M. Oral lichenoid tissue reactions: diagnosis and classification. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014 Mar;14(2):169-84. doi: 10.1586/14737159.2014.888953. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24524807.

76. Duncan KO, Geisse JK, Leffell DJ. Epithelial precancerous lesions. In: Goldsmith LA, Fitzpatrick TB, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGrawHill Medical; 2012. p. 1261–82

77. Schiødt M, Andersen L, Shear M, Smith CJ. Leukoplakia-like lesions developing in patients with oral discoid lupus erythematosus. *Acta Odontol Scand*. 1981;39(4):209-16. doi: 10.3109/00016358109162282. PMID: 7034448.

78. Usatine RP, Tinitigan R. Nongenital herpes simplex virus. *Am Fam Physician*. 2010;82(9):1075–82.

79. Muñoz-Corcuera M, Esparza-Gómez G, González-Moles MA, Bascones-Martínez A. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part I. Acute

ulcers. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Apr;34(3):289-94. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03220.x. PMID: 19309371.

80. Pons-Estel B, Catoggio L, Cardiel M, Soriano E, Gentiletti S, Villa A et al. On behalf of the Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus GLADEL . The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients with Systemic Lupus Erythematosus Ethnic and Disease Heterogeneity among "Hispanics". *Medicine* 2004; 83: 1-1

81. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol*. 1995 Jul;22(7):1259-64. PMID: 7562755.

82. Enberg G Margarita, Kahn Ch Mariana, Goity F Cecilia, Villalón S María Valentina, Zamorano R Juanita, Figueroa E Fernando. Infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev. méd. Chile* 2009 Oct [citado 2021 Mar 30] 137(10): 1367-1374.doi.org/10.4067/S0034-98872009001000014.

83. Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(4):234-9. doi: 10.1191/0961203302lu170oa. PMID: 12043887.

84. Massardo L, Martínez ME, Baro M, Figueroa F, Rivero S, Jacobelli S. Infecciones en lupus eritematoso generalizado. *Rev Méd Chile* 1991; 119: 1115-22.

85. Nived O, Sturfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus and infection: a controlled and prospective study including an epidemiological group. *Q J Med*. 1985 Jun;55(218):271-87. PMID: 4023171.

86. Piliero P, Furie R. Functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1990 Dec;20(3):185-9. doi: 10.1016/0049-0172(90)90059-o. PMID: 2287943.

87. Kamdar N, Zanzi I, Kroop S, Furie R, Margouloff D. Reversible functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *Clin Nucl Med*. 1991 Oct;16(10):760-2. doi: 10.1097/00003072-199110000-00010. PMID: 1742931.

88. Yuhara T, Takemura H, Akama T, Suzuki H, Yamane K, Kashtwagi H. Predicting Infection in Hospitalized Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Intern Med* 1996; 35: 629-36

89. Altieri P, Sau G, Cao R, Barracca A, Menneas A, Micchittu B, Cabiddu G, Esposito P, Pani A. Immunosuppressive treatment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 8:2-9. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_8.2. PMID: 12147770.
90. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Apr;16(2):281-91. doi: 10.1053/berh.2001.0226. PMID: 12041954.
91. James JA, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL, Harley JB. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum*. 2001 May;44(5):1122-6. doi: 10.1002/1529-0131(200105)44:5<1122:AID-ANR193>3.0.CO;2-D. PMID: 11352244.
92. Moon UY, Park SJ, Oh ST, Kim WU, Park SH, Lee SH, Cho CS, Kim HY, Lee WK, Lee SK. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(4):R295-302. doi: 10.1186/ar1181. Epub 2004 May 7. PMID: 15225364; PMCID: PMC464871.
93. Yebra-Bango M, Tutor-Ureta P. El tratamiento del lupus eritematoso sistémico. Utilización de antipalúdicos en enfermedades inflamatorias [Systemic lupus erythematosus therapy. Antimalarials in inflammatory diseases]. *Rev Clin Esp*. 2004 Nov;204(11):565-6. Spanish. doi: 10.1157/13067365. PMID: 15511401.
94. López-Labady J, Villarroel-Dorrego M, González N, Pérez R, Mata de Henning M. Oral manifestations of systemic and cutaneous lupus erythematosus in a Venezuelan population. *J Oral Pathol Med*. 2007 oct;36(9):524-7. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00569.x. PMID: 17850434.
95. Gómez-Contreras P, De la Teja-Ángeles E, Ceballos-Hernández H, et al. Interdisciplinary dental treatment of lupus erythematosus. A case report. *Acta Pediatr Mex*. 2015;36(4):330-336.