



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PREVALENCIA DE LUPUS ERITEMATOSO  
SISTÉMICO EN POBLACIÓN SONORENSE DERECHOHABIENTE DE  
SECRETARIA DE SALUD**

**MODALIDAD DE TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

**PRESENTA:  
MARIO VILLALOBOS IBARRA**

**TUTOR:  
DR. JESÚS ENRIQUE ROMERO BARANZINI  
MÉDICO ESPECIALISTA; CLÍNICA DEL NOROESTE**

**TUTORES:  
M. EN C. NOHELIA GUADALUPE PACHECO HOYOS  
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA  
DR. CARLOS GABRIEL GONZÁLEZ BECUAR  
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA**

**HERMOSILLO, SONORA, JUNIO 2022**



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.

CARACTERISTICAS CLÍNICAS Y PREVALENCIA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN  
POBLACIÓN SONORENSE DERECHOHABIENTE DE SECRETARIA DE SALUD.

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA  
**DR. MARIO VILLALOBOS IBARRA**

AUTORIZACIONES



---

**DR. JAVIER SANTACRUZ VARELA**  
JEFE DE LA SUBDIVISION DE MEDICINA FAMILIAR  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M



---

**DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES**  
COORDINADOR DE DOCENCIA  
DE LA SUBDIVISION DE MEDICINA FAMILIAR  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.



---

**DR GEOVANI LÓPEZ ORTIZ**  
COORDINADOR DE INVESTIGACION DE LA SUBDIVISION DE MEDICINA FAMILIAR  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.



**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SUBDIVISION DE MEDICINA FAMILIAR



---

**DR. JESÚS ENRIQUE ROMERO  
BARANZINI**  
DIRECTOR DE TESIS



---

**DRA. EDNA CAROLINA AMAYA DEL SOL**  
PROFESORA TITULAR CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN MEDICINA  
FAMILIAR



---

**M. EN C. NOHELIA GUADALUPE  
PACHECO HOYOS**  
ASESOR DE TESIS



---

**DRA. CELINA LORENA DEL VALLE  
ESPINOZA**  
DIRECTORA CENTRO AVANZADO DE  
ATENCION PRIMARIA EN SALUD



---

**DR. CARLOS GABRIEL GONZÁLEZ  
BECUAR**  
ASESOR DE TESIS



---

**EEADS. JOSÉ EDUARDO CRUZ PACHECO**  
ENCARGADO DE ENSEÑANZA Y CALIDAD  
DEL CENTRO AVANZADO DE ATENCIÓN  
PRIMARIA A LA SALUD

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

Expreso mi agradecimiento a la Universidad Nacional Autónoma de México y la secretaria de Salud del Estado de Sonora.

A los profesores del curso de medicina familiar y director de este proyecto de investigación.

## CONTENIDO

### CONTENIDO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS EMPLEADAS .....</b>	<b>6</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>9</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>13</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>44</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>46</b>
<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>48</b>
<b>OBJETIVOS PARTICULARES .....</b>	<b>48</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>49</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>54</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>65</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>66</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS EMPLEADAS**

La presente investigación empleará las siguientes abreviaturas para el manejo de información, siglas y nombres.

**ACR:** Colegio Americano de Reumatología

**ADNmt:** ADN mitocondrial

**CD:** Células dendríticas

**CPA:** Células presentadoras de antígenos

**LES:** Lupus eritematoso sistémico

**PCR:** Proteína C reactiva

**PDCD1:** Gen de muerte celular programada 1

**SLICC:** Grupo International de Clínicas de Colaboración del Lupus Eritematoso Sistémico

**SNP:** Polimorfismo de nucleótido simple

**TLR:** Receptores toll-like

## **RESUMEN**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la producción de anticuerpos hasta componentes del núcleo de las células en asociación de una gran cantidad de manifestaciones clínicas. Se realizó un estudio con alcance descriptivo donde el objetivo principal fue describir las características clínicas y la prevalencia de LES en la población Sonorense derechohabiente del ISSSTESON. Se realizó un muestreo no probabilístico de 234 pacientes con diagnóstico de LES y que son derechohabientes de ISSSTESON durante el periodo correspondiente a los años 2018-22. De manera general se realizó una búsqueda en la base de datos de expediente médico de los pacientes tras la aplicación de filtrado diagnóstico que permita obtener todos los casos de pacientes confirmados. Tras el análisis completo del expediente se colectaron los datos de las variables y fueron depositadas en una hoja de cálculo en IBM SPSS V.25 para Windows. Los resultados fueron evaluados mediante pruebas de estadística descriptiva e hipótesis de relación.



## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune y multifactorial, de etiología desconocida, caracterizada por la producción de auto anticuerpos contra varios componentes celulares. En México se ha observado una prevalencia de 0.06% de LES cuya incidencia se ha estimado entre 1.8 y 7.6 casos de cada 100,000 habitantes. En poblaciones como el Reino Unido se ha observado que el LES afecta a 1 de cada 1000 personas de la población para el año 2020. Estos datos se han obtenido gracias al amplio conocimiento y documentación en la población. No obstante, una descripción detallada de la incidencia por región en México no está debidamente descrita. Específicamente, para el estado de Sonora no se presentan estudios recientes sobre LES. Por lo tanto, existe una necesidad de generación de conocimiento básico sobre estos pacientes, lo que convierte este proyecto en un tema que presenta originalidad en la región. Esta investigación muestra las principales características clínicas y la prevalencia de esta condición en la población Sonorense que se atiende en Secretaría de Salud y que forma parte importante y representativa de la población del estado. Esto último debido a la alta concentración de derechohabientes que presentan las unidades de salud de dicha dependencia. Los datos obtenidos muestran un exploratorio y descriptivo de varias variables presentes en la población y que son fundamentales para la comprensión y la generación de preguntas e hipótesis que permitan continuar esta línea de investigación hacia alcances del tipo correlacional.

## **ANTECEDENTES**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la producción de anticuerpos hasta componentes del núcleo de las células en asociación de una gran cantidad de manifestaciones clínicas. Los principales hallazgos patológicos en pacientes con LES son inflamación, vasculitis, deposición de complejos autoinmunes y vasculopatía (C C Mok, 2003). Algunos aspectos como por ejemplo los efectos de los factores ambientales en la predisposición genética individual, lleva a la ruptura de la autotolerancia y a la activación y expansión de las células inmunes innatas y linfocitos auto reactivos.

El LES envuelve complejos mecanismos patogénicos que se pueden presentar a cualquier edad. Sin embargo, se presenta de manera más común en mujeres en edad reproductiva y es altamente reconocido después de la edad de 40 años. Para su diagnóstico el médico se basa en la historia clínica de cada paciente, una completa evaluación, exámenes físicos y el reconocimiento de manifestaciones clínicas usuales. Además de esto, se debe incluir un estudio serológico que incluya detección de anticuerpos para que de esta forma se filtren y descarten diagnósticos de enfermedades con aspectos clínicos similares a los del LES.

El lupus afectó a casi uno de cada 1000 habitantes de la población del reino unido en 2012 y fue observado con mayor frecuencia en personas de descendencia africana-caribeña y surasiática. En estas poblaciones la edad al diagnóstico es en promedio de 48.9 años. No obstante, es menor que aquellos con ancestros africanos en el reino unido y Norte América.

La enfermedad es propensa a recaídas y remisiones, lo que resulta en una considerable morbilidad por brotes de actividad de la enfermedad y acumulación de daño. Además, se presenta un riesgo del incremento de muerte prematura, mayormente debido a infección o

enfermedad cardiovascular. La muerte por lupus activo es rara en el reino unido; pero recientemente se reporta un 10% de mortalidad sobre 20 años y una edad media de 53.7 años.

Cerca de un tercio de los pacientes con lupus en el reino unido desarrollaron nefritis lúpica. Mientras que pacientes de ancestros africanos tienden a presentar casos de jóvenes con nefritis lúpica en el reino unido, así como en estados unidos y en cualquier otro lugar estos pacientes se encuentran en considerable riesgo de presentar enfermedad renal terminal y morir prematuramente. En otra cohorte en reino unido, la enfermedad renal terminal ocurrió en 20% de los pacientes con nefritis lúpica dentro de los diez años del diagnóstico, y la edad media de muerte en nefritis lúpica fue de 40.3 años, con un promedio de 7.5 años entre el desarrollo de la nefritis lúpica y la muerte.

Hasta hace poco, el pilar de la terapia para lupus activo ha sido AINEs, Cortico esteroides, antipalúdicos como la hidroxicloroquina, e inmunosupresores como la azatriopina y la ciclofosfamida. Pero, solo la prednisolona y la hidroxicloroquina están aprobados para tratar lupus. Con excepción de la nefritis lúpica, existen relativamente pocas pruebas hasta hace 15 años, y en el 2011, belimumab se convirtió en la primera droga en ser licenciada como tratamiento para lupus activo por más de 50 años. Estas nuevas terapias reducirán la necesidad de corticos esteroides para controlar la actividad del lupus y el desarrollo del daño e infección son necesarios para mejorar el pronóstico (Caroline Gordon, 2018).

La etiología del LES es desconocida, pero muestra una fuerte agregación familiar, con una frecuencia mayor entre familiares de primer grado. Además, puede coexistir con otras enfermedades autoinmunes de otros órganos como anemia hemolítica, purpura trombocitopenica autoinmune y tiroiditis (C C Mok, 2003)

La prevalencia del LES oscila, según la población estudiada, entre 4 y 250 casos por cada 100.000 habitantes y por cada año. Es más frecuente en la raza negra y en la hispánica. La proporción según sexo en la edad adulta es de 9:1 a favor del femenino. En el 65% de los casos, la enfermedad comienza entre la segunda y la cuarta décadas de la vida. Las manifestaciones clínicas más frecuentes del LES son las alteraciones mucocutáneas, articulares, el fenómeno de Raynaud y los cambios hematológicos. Pero las de mayor importancia en cuanto al pronóstico general son el daño renal y las alteraciones neurológicas, cardíacas y pulmonares (Melgarejo, 2015). En México se ha reportado una prevalencia de 0.06% para esta enfermedad; mientras que la incidencia se ha estimado entre 1.8 y 7.6 casos por cada 100,000. Además, la supervivencia a los cinco años postdiagnóstico ha mejorado de forma progresiva, probablemente debido a una mejor comprensión de la enfermedad, a la aparición de nuevas terapias inmunosupresoras y de mejores tratamientos para el control de los daños.

Se tiene el antecedente de que, en 1950, con la administración de esteroides, se redujo la mortalidad del LES. Esto trajo como consecuencia la prolongación de la vida de los pacientes y la realización de estudios, así como ajustes en los esquemas terapéuticos que han continuado impactando favorablemente las tasas de mortalidad. La supervivencia se ha incrementado en las dos últimas décadas de 10 hasta 15 años, superior al 85%, y de 65% a 20 años.

Con el paso de los años se ha modificado el curso natural de la enfermedad propiciando una transición en las complicaciones y manifestaciones clínicas de pacientes con LES a los padecimientos crónicos, como consecuencia del aumento en la esperanza de vida. En los niños, la mortalidad por LES está asociada con infecciones, mientras que en etapas tardías de la vida se relaciona enfermedad cardiovascular. Se ha reportado que hasta 20% de los pacientes con

LES inician su enfermedad durante la edad pediátrica, y que en éstos la actividad de la enfermedad es mayor, pues presentan más rápido manifestaciones clínicas y complicaciones que ponen en peligro su vida.

En lo que respecta a la historia natural del LES se puede expresar que esta es muy variable y que además es impredecible. La tasa de supervivencia a 10 años es cercana al 90%. Estos porcentajes disminuyen cuando se presenta nefritis o hipertensión sistólica. El pronóstico para hombres y niños con LES es menos favorable que el de las mujeres. Pero es similar cuando se diagnostica en pacientes con más de 60 años y presenta una evolución considerablemente más benigna.

## MARCO TEÓRICO

### Definición de la enfermedad

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida, que se caracteriza por una alteración de la respuesta inmunológica y consecuente producción de autoanticuerpos dirigidos a antígenos celulares. Se caracteriza por ser una enfermedad con manifestaciones clínicas ampliamente variadas, que afecta múltiples sistemas corporales (LES ENF 2021). La etiología sigue siendo desconocida, aunque ciertos factores como la luz solar, los virus, las hormonas y determinados medicamentos pueden desencadenar la enfermedad, que además posee una compleja base genética. El LES asocia una serie de anomalías inmunológicas que desencadenan reacciones de autoinmunidad, como consecuencia de la pérdida de tolerancia y la activación de linfocitos autorreactivos. La producción de autoanticuerpos, con formación de inmunocomplejos, y la sobreproducción de citocinas, todo ello modulado por los linfocitos B y T y las células dendríticas, constituyen el eje central de la patogenia del LES (LES 2020).

Se cree que fue descrita por Hipócrates en el siglo V a. de c. quien utilizó el término herpes esthiomenes (dermatosis persistente) para referirse a lesiones. Es así como en el 855 se menciona que Herbernus, arzobispo de Tours, utiliza por primera vez el término lupus para referirse a este tipo de lesiones cutáneas. Tiempo después Louis Alphée Cazenave se refiere a él como lupus eritematoso, haciendo alusión a una condición rara que afectaba mayoritariamente al sexo femenino, caracterizada por lesiones enrojecidas solevantadas del tamaño de una moneda de borde prominente y cuyo centro volvía a ser del color normal, las cuales podían extenderse a gran parte del rostro. Es a finales del siglo XIX en 1872 que Moritz Kaposi describe los primeros signos sistémicos de la enfermedad y, entre 1895 y 1904, William Osler, tras

descubrir las complicaciones viscerales del lupus, la enfermedad pasa a ser conocida como lupus eritematoso sistémico (LES 2021).

Hasta la fecha no se cuenta con una prueba diagnóstica patognomónica para LES. Su diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y pruebas de laboratorio positivas posterior al descarte de otras enfermedades probables. Se suelen utilizar los criterios de clasificación de LES como guía para obtener el diagnóstico. Los primeros criterios de clasificación fueron definidos en el año 1971 por la Asociación Americana de Reumatismo, que posteriormente pasa a llamarse Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus cifras en inglés). Seguidamente en el año 1997, estos criterios fueron actualizados y mejoraron su sensibilidad y especificidad. En el año 2012, el Grupo International de Clínicas de Colaboración del Lupus Eritematoso Sistémico, (SLICC por sus cifras en inglés) publicó criterios de clasificación que han demostrado tener una sensibilidad superior a los criterios ACR-97. Esto ha permitido diagnosticar a los pacientes con sospecha lupus de forma más temprana y ha permitido asimismo obtener una mejoría en el manejo y tratamiento de estos pacientes (LES ENF 2021).

## **Epidemiología**

Las cifras de incidencia del LES en la población general varían en función de la edad, sexo, raza o procedencia étnica, con una incidencia anual de cinco casos por cada 100.000 habitantes. Se estima una prevalencia de 10-50 casos/100.000 habitantes, que parece aumentar, probablemente debido a una identificación más temprana de los casos más leves y un aumento de la supervivencia. En la mayoría de los pacientes, la sintomatología aparece entre los 15 y los 40 años, con una edad promedio entre los 29 y los 32 años. Se presenta con mayor frecuencia en las mujeres, con una relación mujer/varón de 9:1 (LES 2020).

Se estima que alrededor del mundo se encuentran más de cinco millones de personas con alguna forma de LES. Se calcula que 16000 personas a nivel mundial son diagnosticadas con LES anualmente. Este padecimiento afecta predominantemente a mujeres en edad reproductiva. El LES se encuentra entre las primeras 20 causas de muerte en mujeres entre los 5 a los 64 años de edad y sexta en las mujeres entre 25 a 34 años. Se estima que el 10% al 15% de los pacientes diagnosticados con LES, morirá anticipadamente debido a complicaciones de la misma enfermedad (LES ENF 2021).

A lo largo de los últimos 40 años, la supervivencia de pacientes con LES ha aumentado significativamente. Se ha constatado una supervivencia superior a los cinco años en el 95% de los casos y superior a diez años en el 93%. Esto es debido a un diagnóstico más rápido, a una mejor utilización de los tratamientos inmunodepresores y a otros avances en la terapia médica. El incremento de la supervivencia se ha acompañado de una variación en las causas de la muerte. En los estudios epidemiológicos más recientes se observa que, aunque un tercio de los fallecimientos se atribuye a la actividad del LES, las complicaciones de la terapia (infecciones) y otras manifestaciones no inflamatorias del LES (problemas trombóticos y patología relacionada con la ateromatosis acelerada) se están convirtiendo en las principales causas de muerte en estos pacientes (LES 2020).

### **Etiología**

Se considera que el lupus es una enfermedad compleja de etiología desconocida en la que están implicados tanto factores genéticos como ambientales (género, edad, hormonas, tabaquismo, infecciones, drogas y las anormalidades tanto de la inmunidad innata como en la adaptativa). Los estudios familiares han revelado que la heredabilidad estimada del LES es del 44 al 66%.



Las interacciones entre los genes de susceptibilidad y los factores ambientales generan respuestas inmunitarias anormales muy variadas entre los pacientes. Se ha visto que estas respuestas pueden incluir varios o todos los siguientes mecanismos fisiopatológicos: activación de la inmunidad innata, activación anormal de las células de inmunidad adaptativa, células CD4 y CD8 reguladoras ineficaces y eliminación disminuida de complejos inmunitarios y células apoptóticas. El desbalance de los mecanismos mencionados genera un estado inflamatorio persistente y una producción sostenida de autoanticuerpos y complejos inmunitarios, los cuales desencadenan los síntomas (LES ENF 2021).

### **Fisiología**

Los pacientes con signos y síntomas clínicos del lupus atraviesan distintas fases del desarrollo de la enfermedad: la predisposición genética, la producción asintomática de autoanticuerpos, los síntomas prodrómicos que suelen ser inespecíficos y, por último, la enfermedad clínica y la aparición de la inflamación, la disfunción de los órganos vitales, las lesiones y la morbilidad (LES 2020).

La etiopatogenia del LES aún no es comprendida del todo. Sin embargo, son muchos los mecanismos relacionados con el desarrollo de la enfermedad; estudios en el genoma humano revelan la predisposición a LES, manifestada por una respuesta inadecuada del sistema inmunitario, mediada por la interrupción en la señalización linfocítica, respuesta del interferón, eliminación del complemento, apoptosis, metilación del ADN. Cabe mencionar que existen procesos como el estrés oxidativo de las mitocondrias en las que se producen fragmentos cortos de ADNmt (ADN mitocondrial) que pueden manifestarse como enfermedades tipo lupus; la característica disfunción genética y el error en la señalización de las células T, han sido

relacionados con genes tales como PTPN22, TNFSF4, PDCD1, IL10, BCL6, IL16, TYK2, PRL, STAT4 y RASGRP3, procesamiento de inmunocomplejos e inmunidad innata, incluyendo a su vez la presencia de genes complementarios. No obstante, son necesarios factores ambientales como la radiación solar, infecciones virales, déficit de vitamina D, entre otros, para poder manifestar la enfermedad. La presencia de anticuerpos patógenos es otra determinante crucial para la manifestación y curso de la enfermedad, incluyendo a las células B y células plasmáticas. Con base en estudios se le puede atribuir un papel central a las células T, las cuales, debido a defectos tanto en la señalización (favoreciendo la entrada de calcio, posiblemente por cambios en las subunidades de señalización de CD3) como en la función efectora (secretando menos interleucina-2 (IL-2), afectando a la migración, adherencia y ayuda de las células B, T-regulatorio y citotoxicidad de CD8) (LES 2021).

En la patogenia del LES influyen una serie de factores que contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad. Los factores implicados en la patogenia de la enfermedad son los siguientes:

**Genéticos:** La predisposición genética al lupus se hereda como un rasgo complejo en el que pueden estar asociados varios genes (carácter poligénico). Se ha descrito que el intervalo del brazo largo del cromosoma 1, 1q23-24, está vinculado con el LES. Se ha observado que los genes de la proteína C reactiva (PCR) y de la proteína P del amiloide sérico son importantes para la eliminación de los residuos apoptóticos, planteándose una relación entre las concentraciones reducidas de PCR, la producción de anticuerpos antinucleares y la contribución de los mismos al desarrollo del lupus.

Otro estudio asocia también un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) del gen de muerte celular programada 1 (PDCD1) al desarrollo del lupus. Las asociaciones más habituales con el

LES son las de los alelos de clase II HLA-DR3 y HLA-DR2. Los genes de la deficiencia de complemento (C2 y C4), sobre todo los alelos nulos C4A y C4B, están asociados en todos los casos con el riesgo de padecer LES. Por último, nuevos estudios sugieren la importancia de la ITGAM, parte de la integrina leucocitaria MAC-1, que es un receptor del producto de la degradación del complemento iC3b, y esta asociación podría arrojar luz sobre la patogenia del LES.

**Ambientales:** La luz del sol es el factor que, claramente, más agrava el LES. Además, se ha planteado que la exposición laboral a ciertas sustancias como sílice, pesticidas o mercurio, constituye un riesgo de padecer lupus. También se ha identificado el virus de Epstein-Barr (VEB) como posible factor desencadenante, así como las infecciones en general, y otros factores como el estrés o el tabaco. Finalmente, se ha demostrado que ciertos medicamentos (>100 descritos) pueden producir lupus inducido por fármacos.

**Hormonales:** Esta enfermedad afecta, sobre todo, a mujeres en edad fértil, por ello resulta lógico pensar en la implicación de los estrógenos en su patogenia. Además, otras hormonas, como la prolactina y los andrógenos, podrían estar relacionadas, aunque sigue conociéndose muy poco sobre la función de las hormonas en el desarrollo del lupus.

**Anomalías de la inmunorregulación:** En la autoinmunidad se produce una pérdida de la tolerancia frente a proteínas propias y la activación de linfocitos autorreactivos, con la consiguiente producción de daño tisular. En el LES, los defectos en la eliminación de células apoptóticas hacen que el sistema inmunitario reconozca componentes celulares que normalmente se encuentran dentro de la membrana celular, conocidos como autoantígenos. Estos autoantígenos son presentados junto a moléculas del sistema MHC en la membrana de las

células presentadoras de antígenos (CPA), que pueden ser tanto linfocitos B como células dendríticas, a los linfocitos T. Dicho proceso está controlado por la interacción entre moléculas coestimuladoras (CD40/CD40L y CD80-CD86/CD28) que emiten una segunda señal que facilita la activación de los linfocitos T autorreactivos. Por un lado, estos linfocitos T autorreactivos proliferan y se diferencian en células T efectoras productoras de citocinas, implicadas en el proceso de daño tisular. Además, se ha observado que los enfermos de lupus presentan una reducción o disfunción de linfocitos T reguladores.

En relación con la activación de los linfocitos B, el proceso es más complejo. Tras el reconocimiento de antígeno presentado por las CPA, los linfocitos T activados ofrecen la ayuda necesaria a los linfocitos B autorreactivos para la síntesis de autoanticuerpos que, junto a la formación de inmunocomplejos, provocan el daño tisular. Los linfocitos B, además, tienen otras funciones. Como se ha mencionado anteriormente, pueden actuar como CPA para los linfocitos T, producen citocinas, como la IL-6, IL-10 e IFN-g, y modulan importantes factores para la función de los linfocitos B, como BlyS (o BAFF) y APRIL. Se ha observado que las citocinas tienen una gran importancia en la patogenia del lupus, ya que contribuyen a amplificar la reacción autoinmune, además de promover la proliferación de linfocitos B. También los factores de la superfamilia del TNF- $\alpha$ , BAFF y APRIL, que se unen a sus receptores de membrana de los linfocitos B, estimulan la proliferación de linfocitos B, al igual que la interacción CD40/CD40L.

Estudios recientes confirman también la implicación en la patogenia del LES de las células dendríticas (CD), así como la sobreexpresión de la vía del interferón tipo I y de los receptores toll-like (TLR). Se han descrito dos subtipos de CD, mieloides y plasmocitoides. Las CD

mieloides, al igual que los linfocitos B, pueden actuar como CPA y presentan antígenos a los linfocitos T, activándolos. Estas células, además, pueden bloquear el desarrollo de linfocitos T reguladores, especialmente, en presencia de citocinas proinflamatorias. Las CD plasmocitoides son células secretoras de IFN tipo I, en particular el IFN- $\alpha$ , que se ha convertido en una citocina clave en la patogenia del LES, encontrándose concentraciones séricas altas en los brotes de la enfermedad. En los últimos años, se han recogido datos relevantes que apoyan la implicación de los TLR en la progresión de la enfermedad, observando que la estimulación de TLR7 y TLR9 se relaciona con la producción de niveles muy altos de IFN- $\alpha$ . Las anomalías en la transducción de señales podrían ser también importantes en la patogenia del LES; por ejemplo, en los linfocitos T de pacientes con LES se ha observado la reducción de la expresión de la cadena  $\zeta$  del TCR y la PKC  $\eta$ , la reducción de la fosforilación proteica dependiente de la PKC, así como la afectación de la translocación de NF- $\kappa$ B p65 (LES 2020).

### **Presentación clínica**

Las manifestaciones clínicas que encabezan la enfermedad son las generales, siendo las principales la fiebre, astenia y pérdida de peso con frecuencia del 90 al 95 % de los casos, seguidas de afectación mucocutánea (tales como exantema malar, alopecia, úlceras mucosas, lesiones discordes) y afectación osteomuscular (artritis, artralgias, necrosis avascular miositis, entre otras) con una frecuencia del 80-90 %, en ambos tipos; el 50-70 % de los casos presentará serositis, del 40-60 % glomerulonefritis o afectación neuropsiquiátrica y del 20-30 % citopenia autoinmune.

La aparición de los síntomas puede darse en episodios recidivantes seguidos de fases de remisión, dentro de las manifestaciones más comunes, tenemos el eritema en alas de mariposa,

(erupción roja en la nariz y las mejillas después de la exposición al sol), alopecia, fenómeno de Raynaud y aftas en la boca o nariz. En cuanto a las manifestaciones respiratorias se han informado la aparición de respiración dolorosa, tos y disnea, derrame pleural e hipertensión pulmonar. Para los efectos cardiovasculares a menudo se incluyen pericarditis, miocarditis, endocarditis y enfermedad coronaria, afectación gastrointestinal incluyen náuseas, vómitos y dolor abdominal. Por último, los cambios hematológicos informados incluyen anemia, así como leucopenia o trombocitopenia (LES 2021).

Los pacientes presentan características clínicas variables que van desde la afectación leve de las articulaciones y de la piel, hasta afectación potencialmente mortal del sistema nervioso central o renal. Algunas de ellas son:

- Síntomas constitucionales: fatiga, fiebre y pérdida de peso están presentes en la mayoría de los pacientes con LES en algún momento durante el curso de la enfermedad.
- Mialgias: las mialgias, la sensibilidad muscular o la debilidad muscular ocurren en hasta el 70% de los pacientes con LES y pueden ser la razón por la cual el paciente inicialmente busca atención médica.
- Artritis y artralgias: se han observado en hasta el 95% de los pacientes con LES. La artritis y las artralgias tienden a ser migratorias, de afectación simétrica y poliarticular. Pacientes con poliartritis crónica son más propensos a desarrollar deformidades articulares, en particular la artropatía tipo Jaccoud, que es similar a las deformidades de la AR excepto que las deformidades son generalmente reducibles y debido a la laxitud ligamentosa y no a daño del hueso. En raros casos, la artritis es erosiva y la mayoría de los pacientes tienen.

- Compromiso mucocutáneo: la lesión más común es la erupción malar que se presenta como eritema en una distribución malar sobre las mejillas y la nariz (pero evitando los pliegues nasolabiales) que aparece después de la exposición al sol. Algunos pacientes pueden desarrollar lesiones discoides, que son más inflamatorias y tienden a dejar cicatriz. Además, la alopecia no cicatrizal, definida como adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello con pelos rotos visibles, ocurre en la mayoría de los pacientes con LES. Clínicamente se observa adelgazamiento difuso del cabello resultado de la sincronización de la caída del cabello, a menudo con una aparición aguda (efluvio telogénico), que es un proceso reactivo causado por un brote de LES, una enfermedad aguda o estrés hormonal o físico. La alopecia difusa relacionada al lupus es típicamente autolimitada y el cabello vuelve a su normalidad después de la reducción de la actividad lúpica.

- Compromiso cardíaco y manifestaciones vasculares: la aterosclerosis acelerada con enfermedad coronaria es una causa importante de morbilidad y muerte prematura en pacientes con LES.

- Compromiso renal: aproximadamente el 50% de los pacientes con LES desarrollan nefritis lúpica durante el curso de la enfermedad, con un 15-20 por ciento con nefritis lúpica al momento del diagnóstico de LES.

- Compromiso gastrointestinal: ocurren en hasta el 40% de los pacientes con LES, las anomalías gastrointestinales incluyen: esofagitis, pseudo obstrucción intestinal, enteropatía con pérdida de proteínas, hepatitis por lupus, pancreatitis aguda, vasculitis o isquemia mesentérica y peritonitis.

- Compromiso pulmonar: las manifestaciones pulmonares del LES incluyen pleuritis (con o sin derrame), neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, síndrome del pulmón encogido y hemorragia alveolar.
- Compromiso neuropsiquiátrico: incluyen disfunción cognitiva, síndromes cerebrales orgánicos, delirio, psicosis, convulsiones, dolor de cabeza y/o neuropatías periféricas.
- Compromiso oftálmico: hasta el 8% de pacientes con LES desarrollan inflamación de la arteria de la retina durante el curso de la enfermedad. Un número igual de pacientes tienen infarto de la vasculatura retiniana secundario a SAF. Ambas condiciones pueden dejar la presencia de “manchas de algodón o lana” en la retina. Resultan de la isquemia focal retiniana y no son específicas de LES (LES ENF 2021).

### **Diagnóstico de la enfermedad**

Ante la sospecha diagnóstica de un LES, deben realizarse:

- Historia clínica con antecedentes y exploración física completa por aparatos.
- Analítica general: VSG, PCR, hemograma completo, bioquímica (glucosa, creatinina, BUN, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina, LDH, CPK, proteínas, albúmina, proteinograma, sodio, potasio, calcio, fósforo), cálculo del filtrado renal glomerular, coagulación (TP y TTPA), perfil básico de orina (hematíes, leucocitos y cilindros) y proteinuria, y cociente proteína-creatinina en orina reciente (si es patológico, se debe realizar proteinuria en orina de 24 horas).
- Estudio inmunológico básico: ANA, anticuerpos anti-ADN, anticuerpos anti-ENA (Sm, RNP, Ro, La), fracciones C1q, C3, C4 y CH50 del complemento y determinación del FR. Anticuerpos



antifosfolipídicos (AAF): anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina (IgG e IgM) y anti-b2-glicoproteína-I (IgG e IgM).

- Serologías virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC).

- Hormonas tiroideas (TSH, T4) y anticuerpos antitiroideos.

- Radiografía simple postero-anterior y lateral de tórax.

- Electrocardiograma (LES 2020).

Esta enfermedad se caracteriza por manifestaciones heterogéneas, de curso clínico variable, muchas de sus pruebas no resultan del todo específicas y el hecho de ser una patología que comparte manifestaciones clínicas con muchas enfermedades le otorga dificultad al diagnóstico de LES.

De estos destacan la detección de los anticuerpos antinucleares (ANA), la cual no es específica para el diagnóstico de lupus pero que le otorga al médico examinador una importante orientación diagnóstica y si bien es cierto existen reportes de casos de LES con ANA negativos, su ausencia puede resultar de utilidad al momento de descartar la posibilidad de padecer LES. La detección de anticuerpos anti-ADNdc por el contrario es una prueba altamente específica, su presencia puede otorgar un diagnóstico confirmatorio para LES. Sin embargo, es una prueba que demora más que la detección de ANA y cuya ausencia no descarta la posibilidad de padecer la enfermedad (LES 2021).

El diagnóstico de LES se basa en reconocer las características clínicas y signos en el contexto de estudios serológicos, incluida la detección de autoanticuerpos. En la práctica clínica, se tienden a utilizar los criterios de clasificación del ACR para el diagnóstico del LES. El objetivo

principal de los criterios de clasificación es mejorar la capacidad de diagnóstico de manera estandarizada a un grupo definido de pacientes. Es importante tomar en cuenta que los criterios de clasificación ACR para LES no engloban todo el rango de clínica que se puede encontrar en estos pacientes, sino que se centran en la identificación de los síntomas más comúnmente documentados. En el año 2012, el Grupo SLICC identificó las desventajas en los criterios de clasificación ACR, pues carecen de tipificación en algunas manifestaciones cutáneas y neuropsiquiátricas importantes. Además, no toman en cuenta niveles de complemento sérico. Con los criterios de clasificación actuales de SLICC, es posible realizar el diagnóstico al cumplir con 4 de los 17 criterios (incluido al menos un criterio clínico y uno inmunológico) o al comprobar nefritis lúpica por biopsia en presencia de ANA o autoanticuerpos AntiADNds.

Las mejorías en cuanto a los criterios inmunológicos incluyen la cuantificación de los niveles de complemento bajo y la importancia de los anticuerpos antifosfolípidicos. A diferencia de los criterios ACR, los criterios SLICC requieren al menos un elemento clínico y un elemento inmunológico para la clasificación positiva del paciente.

#### Criterios clínicos

1. Lupus cutáneo agudo: erupción malar lúpica (no cuenta si la erupción es malar discoide), lupus bulloso, variante de necrólisis epidérmica tóxica de LES, erupción lúpica maculopapular, erupción lúpica fotosensible (en ausencia de dermatomiositis), o lupus cutáneo subagudo: lesiones psoriasiformes y/o anulares policíclicas no inducidas que se resuelven sin cicatrices, ocasionalmente con despigmentación post inflamatoria o telangiectasias.
2. Lupus cutáneo crónico: Se presentan manifestaciones clínicas como el sarpullido discoide clásico ubicado por arriba del cuello o generalizado por arriba y debajo del cuello, lupus

hipertrófico también llamado verrugoso, la paniculitis lúpica, lupus de la mucosa, lupus eritematoso tumidus, superposición lupus discoide / liquen plano.

3. Úlceras orales o úlceras nasales.

4. Alopecia no cicatrizal: adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello con vellos visiblemente rotos, en ausencia de otras causas como alopecia areata, fármacos, deficiencia de hierro y alopecia androgénica

5. Sinovitis: caracterizado por hinchazón o derrame, que involucra dos o más articulaciones. Así mismo la sensibilidad en dos o más articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez matutina son criterios característicos de sinovitis.

6. Serositis-pleuritis: pleuresía típica durante más de un día o derrames pleurales o frotamiento pleural o pericarditis el cual se define como el dolor pericárdico típico (el dolor con recumbencia mejora al sentarse hacia adelante) durante más de un día o derrame pericárdico o frote pericárdico o pericarditis mediante electrocardiografía, estas alteraciones se deben presentar en ausencia de otras causas, como infección, uremia y pericarditis de Dressler.

7. Afectación renal: relación de proteína /creatinina en orina u orina de 24 horas que muestre 500 mg de proteína en 24 horas o la presencia de cilindros eritrocitarios son criterios de afectación renal.

8. Afectación neurológica: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria), mielitis, neuropatía periférica o craneal (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus),

estado confusional agudo (en ausencia de otras causas, incluidas tóxicas / metabólicas, uremia, drogas).

9. Anemia hemolítica.

10. Leucopenia

Criterios inmunológicos Los autoanticuerpos son inmunoglobulinas que se unen a antígenos propios. Entre los más destacables en LES se encuentran los siguientes:

1. Anticuerpos antinucleares (ANA): Esta prueba es positiva en más del 95% de los pacientes con inicio de síntomas.

2. Anti-ADNs: Son encontrados en aproximadamente 70% de pacientes con LES en algún punto de la enfermedad y son 95% específicos.

3. Anti-Sm (anti-Smith): son específicos de LES, pero con una sensibilidad menor, aparecen en un 25% de los enfermos.

4. Niveles de complemento: Defectos en las fases iniciales de las vías del complemento (C1q, C2 y C4) tienen una mayor predisposición para desarrollar enfermedades autoinmunes. Los niveles de las fracciones C3 y C4 están por debajo de lo normal en el 70% de los pacientes. La medición longitudinal de los niveles séricos de C3 y C4 puede ser útil para valorar los cambios en la actividad de la enfermedad.

5. Coombs directo positivo: en ausencia de anemia hemolítica.

6. Anticuerpos Antifosfolípidos positivos: Anticoagulante lúpico, anticardiolipina (títulos medios o altos IgG, IgM, o IgA) o anti- $\beta$ 2 glicoproteína 1 (IgG, IgM, IgA positivo) (LES ENF 2021).

### **Tratamiento**

En la consulta general se procederá al tratamiento de los síntomas y eventos adversos de los fármacos, la estabilización y/o derivación. La guía para de práctica médica para el manejo de LES del MSP, expone un algoritmo terapéutico que enfatiza a actitud adecuada del médico general ante la sospecha o confirmación diagnóstico de LES.

Para casos de LES en niños el manejo debe seguir un enfoque multidisciplinario, y el diagnóstico debe efectuarse lo más pronto posible; si bien es cierto, no está contraindicado las guías recomiendan evaluar el estado de la enfermedad antes de la planificación de un embarazo, y en caso de presentar enfermedad activa, se recomienda el uso de hidroxicloroquina, prednisona y aspirina como alternativas de tratamiento, debiendo evitarse el uso de inmunosupresores como la azatriopina y ciclofosfamida. Actualmente se están realizando estudios para tratar de incorporar la terapia biológica con el objetivo de tener más opciones terapéuticas, como es el caso del Ocrelizumab, Epratuzumab, Abatacept, el uso de inhibidores de interferón y de anti-interleucina 6, lo cual buscará ofrecerle al paciente una mejor calidad de vida. Así también tenemos agentes que se utilizan de forma adicional a los habituales como el Belimumab que se aplica en casos de LES resistente a más de uno de los esquemas terapéuticos establecidos, siempre que sea LES sin afectación renal (LES 2021).

Medidas no farmacológicas: Se incentivan los cambios a estilos de vida saludable, lo que incluye ejercicio físico regular, dieta balanceada, cese del fumado y uso protección solar tópica diaria.

Esto ha demostrado disminuir la severidad y duración de síntomas y prevenir exacerbaciones de la enfermedad. Los pacientes con lupus tienen mayor riesgo de aterosclerosis acelerada debido al estado inflamatorio crónico que presentan. Por consiguiente, se requiere un abordaje agresivo de los factores de riesgo cardiovascular modificables, recalcando la importancia de una dieta balanceada, actividad física regular y peso adecuado. La hipertensión y la hiperlipidemia deben tratarse de manera temprana y apropiada al presentarse. Cada paciente debe recibir la vacuna anual contra la influenza inactivada y estar al día con su esquema de vacunación, incluyendo la vacuna antineumocócica. Se sabe que los pacientes con LES presentan mayor propensión a desarrollar neoplasias malignas. Por lo tanto, se deben reforzar las pruebas de tamizaje específicas de cáncer apropiado para la edad y sexo del paciente.

Medidas farmacológicas:

Agentes antimaláricos: En todos los pacientes con LES se recomienda el tratamiento con antipalúdicos a menos que exista contraindicación. La hidroxicloroquina es el fármaco más frecuentemente utilizado, a dosis de 200- 400mg/día (máximo 6.5 mg/kg de superficie corporal ideal/día). Las manifestaciones articulares y mucocutáneas son la indicación original para el uso de antimaláricos en lupus, pero datos recientes han mostrado que estas drogas benefician variedad de manifestaciones clínicas tales como; mejora del perfil lipídico, mejoría de la fatiga, prevención de eventos trombóticos, prevalencia de la densidad mineral ósea y disminución del riesgo cardiovascular. La complicación más temida de la droga es la despigmentación del epitelio pigmentario de la retina que puede conducir a retinopatía irreversible si no se detecta tempranamente. Por tal motivo, se recomienda un examen oftalmológico inicial seguido de

exámenes anuales en todos los pacientes bajo su tratamiento. Esta complicación es muy rara con las dosis de hidroxicloroquina utilizadas en la actualidad.

**Glucocorticoides:** Generan alivio rápido en la exacerbación de síntomas y dan adecuado control de estos durante sus ciclos de uso. No obstante, su consumo se debe presentar solamente a corto y mediano plazo debido a sus efectos secundarios severos con su uso a larga data. En caso de requerir su tratamiento prolongado, se debe analizar su riesgo-beneficio para el paciente y no se recomiendan dosis mayores a 7.5mg de prednisona, o equivalente, diariamente. Se debe tomar en cuenta en los usuarios de esta medicación, la prevención de pérdida de densidad mineral ósea, la inmunización anual contra influenza y contra el *Streptococcus pneumoniae* cada cinco años, y realizar estudios seriados para evaluar aparición de resistencia a la insulina y dislipidemia. Para prevenir la osteoporosis inducida por glucocorticoides se puede utilizar calcio, la vitamina D y bisfosfonatos de ser necesarios.

**Medicamentos inmunosupresores:** El inicio pronto del tratamiento con medicación inmunodepresora facilita una disminución más rápida del uso de glucocorticoides y ha demostrado prevenir brotes agudos de la enfermedad. La elección del agente farmacológico depende de las manifestaciones clínicas dominantes, la edad del paciente, deseo de embarazo, seguridad de uso y costo del mismo. Entre los inmunodepresores más utilizados en LES se encuentran la ciclofosfamida, la azatriopina, el mofetil de micofenolato y el metotrexato.

**Agentes biológicos:** Aunque hay muchas moléculas en desarrollo, solo belimumab está aprobada para su uso en LES. Belimumab debe considerarse en los pacientes que presenten enfermedad extrarrenal resistente al tratamiento de primera línea (HCQ y prednisona con o sin agentes IS) y en los pacientes en los cuales ha sido imposible disminuir la dosis de

glucocorticoides a niveles aceptables (equivalente 7,5 mg prednisona al día). Otros fármacos biológicos que también se pueden utilizar en LES son rituximab, tocilizumab, abatacept y los inhibidores del factor de necrosis tumoral.

Protocolo terapéutico dirigido a sistemas en específico

- Manifestaciones cutáneas: el tratamiento temprano del lupus cutáneo es necesario para prevenir el desarrollo de cicatrices, despigmentación y alopecia. La protección solar es la piedra angular del tratamiento del lupus cutáneo. Se debe educar a los pacientes en la importancia del uso del SPF 30+ diario, inclusive si no se va a salir de casa. Este debe aplicarse 30 minutos antes de exponerse a los rayos UVB/UBA, y reaplicar cada dos horas. Se debe evitar la exposición solar durante las nueve hasta las 15 horas del día. Se recomienda al paciente a utilizar ropa con SPF 50+, pero debe tomarse en cuenta las posibilidades económicas de este. Los pacientes con LES fumadores presentan lesiones cutáneas más severas que los no fumadores, por lo cual se debe insistir en el cese del fumado. El tratamiento tópico se da con glucocorticoides inicialmente de baja potencia. La selección del glucocorticoide tópico se basa en la ubicación y el tipo de lesión presentado por el paciente. Para iniciar se suele utiliza un GC de baja potencia como la hidrocortisona, con posibilidad de escalar a preparaciones fluoradas más potentes, según el cuadro clínico presentado. En el tratamiento de las lesiones faciales, el uso de glucocorticoides fluorados se limita a dos semanas debido al riesgo de presentar atrofia dérmica, estrías, despigmentación y telangiectasias. El tacrolimus y el pimecrolimus tópico, aprobados para el tratamiento de la dermatitis atópica, en ocasiones se utilizan como agentes de segunda línea para el tratamiento de lesiones cutáneas agudas de LES, lupus eritematoso cutáneo subagudo y LED. Si las manifestaciones cutáneas no se logran controlar con los métodos tópicos mencionados



anteriormente, será necesario aplicar terapias sistémicas en estos pacientes. La hidroxicloroquina es el tratamiento coadyuvante de elección inicial. Su inicio de acción es de aproximadamente un mes y es posible observar sus beneficios hasta pasados varios meses. Los pacientes con lupus cutáneo refractario pueden responder al tratamiento con otros agentes sistémicos como la dapsona (25-200 mg / d), la cual resulta efectiva en pacientes con lupus eritematoso bulloso.

- Manifestaciones músculoesqueléticas: la terapia de primera línea consiste en medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), paracetamol o ambos, principalmente en cuadros de exacerbación aguda y con uso moderado a corto y mediano plazo. Se deben tener muy presentes los efectos secundarios al uso prolongado de los AINES, tales como lesión renal aguda, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y aumento del riesgo cardiovascular. Un inhibidor de la bomba de protones es necesario para aquellos pacientes en riesgo de gastropatía inducida por AINES, especialmente para los pacientes que toman conjuntamente aspirina o glucocorticoides. La detección y el tratamiento contra *H. pylori* también es beneficiosa en este grupo de pacientes. La hidroxicloroquina a menudo se agrega como coadyuvante en pacientes que han tenido una respuesta no satisfactoria a los AINES. El uso a corto plazo de dosis bajas de glucocorticoides (5-10 mg) puede ser necesario para obtener un control rápido sobre un cuadro exacerbado de artritis mientras se espera el efecto sistémico de la hidroxicloroquina.

- Serositis: la pleuritis y la pericarditis a menudo responden al tratamiento con AINES o glucocorticoides. En pacientes con enfermedad grave o refractaria, se pueden utilizar dosis moderadas a altas de estos (por ejemplo, Prednisona, 0,5-1 mg / kg / día) durante períodos cortos

de tiempo. En pacientes con síntomas persistentes o recurrentes la asociación de hidroxiclороquina o colchicina tiene un efecto positivo.

- Enfermedad renal: el abordaje de la afectación renal se divide en dos fases, una de inducción y una de mantenimiento. El objetivo de este enfoque es lograr una respuesta renal con agentes citotóxicos administrados durante varios meses y luego mantener esta respuesta mediante el uso de fármacos que generen menos toxicidad. La biopsia renal se recomienda para la mayoría de los pacientes con sospecha de nefritis lúpica, lo cual presenta gran importancia debido a que el tratamiento debe ser dirigido al tipo de nefritis que presente el paciente.

- Nefritis lúpica proliferativa: según el régimen utilizado en los ensayos NIH, la ciclofosfamida se administra inicialmente a  $0,5-1 \text{ g /m}^2$ . El rango de dosis más bajo se administra a pacientes ancianos o a aquellos con disfunción renal u obesidad. En los últimos años se han ideado nuevos regímenes debido a las complicaciones asociadas a la ciclofosfamida, las cuales incluyen infecciones (herpes zóster), citopenias, cistitis hemorrágica, neoplasia maligna y falla ovárica prematura. Una alternativa al enfoque NIH implica el uso de un régimen de dosificación de ciclofosfamida menos agresivo. Iniciado por investigadores en Europa (y por lo tanto comúnmente conocido como el régimen Euro-Lupus), este enfoque comienza con 6 "mini-pulsos" de ciclofosfamida (500mg por vía intravenosa cada dos semanas) seguido de un cambio en la terapia de pulso ciclofosfamida a la azatriopina oral. Por ahora, la ciclofosfamida sigue siendo una de las pocas opciones para los pacientes con nefritis lúpica. Por lo tanto, es importante conocer las medidas que se han desarrollado en un esfuerzo por minimizar su toxicidad. La hidratación adecuada y el uso de la terapia profiláctica con 2-mercaptoetano sulfonato de sodio (MESNA) disminuyen la aparición de toxicidad vesical debido a la terapia

con ciclofosfamida. Se recomienda la profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci* en pacientes que toman ciclofosfamida. La toxicidad ovárica se ha convertido en una de las principales razones por las cuales un gran número de pacientes no son candidatas a recibir terapia con ciclofosfamida. El riesgo de insuficiencia ovárica permanente está relacionado con la dosis depositada del fármaco y la edad del paciente.

- Nefritis lúpica membranosa: el tratamiento de la nefritis membranosa es controversial. Aunque el pronóstico renal de la nefropatía membranosa es mejor que el de la nefritis proliferativa, los efectos cardiovasculares mórbidos del síndrome nefrótico son bien conocidos. Por lo tanto, la nefritis membranosa a menudo se trata agresivamente con agentes inmunosupresores con la esperanza de retardar los aspectos extrarrenales de la enfermedad. Las opciones terapéuticas incluyen glucocorticoides, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida o ciclosporina. Además, los antagonistas de la angiotensina son de suma importancia para la reducción de la proteinuria en estos pacientes.

- Enfermedad hematológica: las manifestaciones hematológicas que requieren tratamiento en pacientes con LES, incluyen trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune (AHA). El tratamiento de primera línea de la trombocitopenia significativa (recuento de plaquetas por debajo de 30 000/mm<sup>3</sup>) consiste en dosis moderadas/altas de glucocorticoides en combinación con agente inmunosupresor. Se recomienda la terapia inicial con pulsos de metilprednisolona intravenosa (1-3 días). La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede considerarse en la fase aguda, en casos de respuesta inadecuada a las dosis altas de GC o para evitar complicaciones infecciosas relacionadas con la GC. En pacientes sin respuesta a GC (es decir, no alcanzar un recuento de plaquetas > 50 000 / mm<sup>3</sup>) o recaídas, debe considerarse el Rituximab, considerando

también su eficacia en la PTI. Los agonistas de trombopoyetina o la esplenectomía deben reservarse como últimas opciones. La anemia hemolítica autoinmune (AHA) es mucho menos común que la trombocitopenia en LES. Su tratamiento sigue los mismos pasos con respecto del uso de glucocorticoides, inmunosupresores y rituximab (LES ENF 2021).

Los retos que se han planteado para el futuro en relación al tratamiento del LES son reducir la mortalidad todavía más, pero, sobre todo, mejorar la calidad de vida.

### Medicamentos clásicos

Estos medicamentos han sido muy útiles durante muchos años, ya que han mejorado significativamente la supervivencia, pero pueden serlo más si se mejora su forma de administración. En cuanto a los antipalúdicos (AP), constituyen la base del tratamiento y, salvo en los raros casos en que existan contraindicaciones, todos los pacientes con LES, independientemente del grado de severidad, deben ser tratados con AP, preferiblemente hidroxicloroquina. Los AP son fármacos útiles y seguros en el LES. Por un lado, previenen las exacerbaciones de la enfermedad, incluso graves, y pueden ser buenos coadyuvantes para inducir y mantener la remisión en los casos con afectación orgánica. Por otro, presentan efectos metabólicos favorables, ya que mejoran el perfil glucémico y lipídico, y tienen efectos antitrombóticos. La toxicidad es infrecuente, leve y reversible. Deben mantenerse durante el embarazo y la lactancia, por su capacidad de prevenir brotes. Se ha demostrado también que los AP aumentan la supervivencia a largo plazo en el LES.

La ciclofosfamida es un inmunodepresor. Hace años se descubrió que funcionaba muy bien en el lupus y se administraba a dosis muy altas, similares a las del tratamiento del cáncer. Sin embargo, los estudios “Euro-Lupus” Nephritis Trial demostraron que, introduciendo pautas

cortas de ciclofosfamida, con dosis menores y, por tanto, menos efectos secundarios, se producía el mismo efecto beneficioso, sobre todo en la afectación renal del lupus. Por tanto, se trata de un medicamento clásico que, con una mejor administración, está resultando muy útil para controlar la enfermedad.

#### Medicamentos modernos

Se trata de medicamentos que actúan sobre el sistema inmunitario y se deben ir introduciendo, poco a poco, en la práctica clínica.

Inmunodepresores/ moduladores (micofenolato, leflunomida, tacrolimus, voclosporina) El micofenolato ha empezado a utilizarse en los últimos 20 años. Procede del campo de los trasplantes y, al ver que controlaba muy bien el sistema inmunitario de los pacientes trasplantados y no se producían rechazos, se empezó a utilizar en el lupus, observando que funcionaba muy bien y con muy pocos efectos secundarios. Un estudio reciente ha demostrado que este medicamento combinado con prednisolona es igual de efectivo que la ciclofosfamida junto con prednisolona para el tratamiento de la glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa. En cuanto a la voclosporina, es un anticalcineurínico que apareció en 2019 y que ha mostrado también su eficacia y seguridad en pacientes con nefritis lúpica activa.

#### Terapias biológicas

Estas nuevas terapias están dirigidas contra dianas terapéuticas más específicas para la actividad inflamatoria y presentan un mejor perfil de efectos secundarios. Se pueden diferenciar diversos tipos de tratamientos biológicos, dependiendo de la diana terapéutica a la que vayan dirigidos y, muchos de ellos han empezado a utilizarse en el LES con resultados prometedores.

Terapia dirigida contra los linfocitos B a.

### Depleción de linfocitos B

Se han desarrollado anticuerpos monoclonales (AcMo) frente a determinados antígenos de membrana de los linfocitos B, lo que provoca su depleción. Rituximab es un AcMo quimérico dirigido contra CD20. Este biológico se ha empleado en diferentes enfermedades de naturaleza autoinmune. En el campo del LES, se demostró que en aquellos pacientes con manifestaciones graves en los que habían fallado todos los medicamentos, Rituximab funcionaba muy bien, tanto por su eficacia como por su tolerancia, escasez y levedad de efectos adversos. Ocrelizumab es otro AcMo dirigido contra CD20. A diferencia de Rituximab, es una molécula humanizada, más perfeccionada, por lo que se le atribuye una mejor tolerancia y un menor potencial inmunogénico. En la actualidad, los investigadores están llevando a cabo nuevos ensayos clínicos para intentar demostrar la eficacia de estos dos biológicos, ya que se cree que los AcMo dirigidos contra la molécula CD20 son muy buena opción terapéutica. El grupo “EuroLupus” está realizando el ensayo RING con el Rituximab, obteniendo de momento resultados esperanzadores. Y, en 2019, el mismo laboratorio que fracasó con Rituximab y Ocrelizumab, lanzó Obinutuzumab, otro AcMo dirigido contra CD20, todavía más sofisticado. Epratuzumab es un AcMo humanizado dirigido contra CD22, marcador específico de los linfocitos B que, al igual que CD20, aparece en las fases más tempranas del desarrollo celular para desaparecer en la diferenciación a células plasmáticas. A diferencia del Rituximab, el efecto beneficioso de Epratuzumab en el LES no depende de la destrucción del linfocito B, sino de la transmisión de

señales inhibitorias semejantes a las que producen los ligandos naturales de CD22. A pesar de esto, la experiencia clínica en el LES con Epratuzumab es aún muy limitada.

#### Tolerágenos de linfocitos B

Los tolerágenos de linfocitos B son moléculas sintéticas que reaccionan de forma cruzada con los receptores de los linfocitos B (BCR), lo que provoca anergia o depleción de los linfocitos B autorreactivos. Abetimus, LJP-394, es capaz de reaccionar de forma cruzada con los anticuerpos anti-dsDNA, provocando un descenso significativo de sus títulos. Hasta el momento ha sido evaluado en trece ensayos clínicos en los últimos diez años, mostrándose capaz de producir un notable descenso en los títulos de anti-dsDNA y de reducir el número de brotes graves y brotes renales, así como de retrasar su aparición. Estos hallazgos no fueron confirmados en un estudio posterior en fase III, posiblemente por problemas de diseño.

#### Inhibición de la coestimulación entre linfocitos T y B

##### Bloqueadores de la vía CD40:CD40L

Se han desarrollado diferentes AcMo dirigidos contra CD40L, dos de los cuales, BG9588 (Ruplizumab) y E6040/IDEC-131, se han utilizado en fases experimentales para el tratamiento del LES. En el caso de IDEC-131, un estudio doble ciego en fase II no fue capaz de demostrar eficacia, aunque hubo una tendencia hacia un menor número de brotes en los pacientes que recibieron las dosis más altas. En el caso de BG-9588, un estudio en fase II tuvo que suspenderse por la aparición de IAM en dos de los pacientes incluidos, aunque redujo los títulos de anti-dsDNA e incrementó los niveles de C3. En otro estudio, se observó la aparición de eventos tromboembólicos en un mayor número del esperado. Por lo tanto, son necesarios estudios posteriores para demostrar la seguridad de los fármacos anti-CD40L en general.

### Bloqueadores de la vía CD80(B7-1) /CD86(B7-2):CD28

Estudios in vitro han demostrado que la administración de CTLA4Ig (Abatacept) en modelos murinos de lupus consiguió una disminución en la producción de anti-dsDNA, una menor gravedad de la afectación renal y una mayor supervivencia. Esta efectividad resultó mayor cuando se utilizó la combinación de CTLA4Ig y ciclofosfamida o si se asociaba al bloqueo de la vía CD40:CD40L. En humanos, hay estudios en marcha para el tratamiento de formas activas y de nefritis lúpica, solo o asociado a ciclofosfamida, pero hasta la fecha los ensayos no han salido bien y no se han obtenido resultados satisfactorios.

### Bloqueadores de BLYS

Belimumab es un AcMo que se une y neutraliza a BLYS (o BAFF). Gracias a los resultados favorables de dos ensayos clínicos en fase III, los cuales demostraron la eficacia y seguridad del Belimumab y una clara mejoría de la calidad de vida frente al placebo, las agencias europeas y estadounidenses que regulan los medicamentos aprobaron, en 2011, el Belimumab para el tratamiento de las manifestaciones moderadas y graves del LES (excepto la afectación renal y del SNC) activo. Esto a pesar del tratamiento convencional, convirtiéndose así, en el primer y único tratamiento biológico aprobado para el LES. Estudios observacionales en vida real han confirmado que realmente se trata de un medicamento muy efectivo. En 2019, se inició un estudio en fase III por parte del laboratorio GSK para evaluar la eficacia y seguridad de Belimumab administrado en combinación con Rituximab en el LES. Tras una duración de 104 semanas, no se han obtenido resultados satisfactorios, ya que no se ha objetivado una mejoría de la enfermedad con la combinación de ambos biológicos. Recientemente, a finales de 2020,



un ensayo clínico en fase III ha conseguido demostrar que Belimumab también es efectivo en la nefritis lúpica y actualmente, está pendiente de autorización para su uso.

#### Bloqueadores de APRIL

Atacicept se diferencia de Belimumab por su capacidad de unirse y neutralizar tanto a BLYS como a APRIL. Ello le conferiría mayor potencia, aunque aún se debe determinar si el perfil de seguridad también sería mejor.

#### Terapia anticitocinas

Los niveles de algunas citocinas están elevados en pacientes con LES y, como hemos visto, se relacionan con la actividad de la enfermedad. Por lo tanto, el bloqueo de estas citocinas como tratamiento del LES es una hipótesis muy atractiva.

#### Bloqueadores del TNF- $\alpha$

Hasta la actualidad, se han realizado solo tres estudios abiertos que han evaluado la eficacia de Infliximab y Etanercept en el LES, sin ser concluyentes, por lo que son necesarios más estudios controlados y aleatorizados para clarificar la eficacia y toxicidad de estos tratamientos.

#### Bloqueadores de interleucinas

Del espectro de IL (10) sugeridas como dianas terapéuticas en el LES, existe experiencia clínica con IL-1, IL-6 e IL-10.<sup>15</sup> En un estudio abierto en el que se empleó un antagonista del receptor de IL-1 (Anakinra), se observó que el fármaco fue bien tolerado y se mostró eficaz en todos los pacientes. Con respecto al bloqueo de IL-6 por el AcMo Tocilizumab, se constató una disminución de la activación linfocitaria sin disminución del título de anticuerpos. En relación con el bloqueo de IL-10, el AcMo administrado se mostró seguro y se observó una mejoría de

las lesiones cutáneas y articulares, con una disminución del índice de actividad. Ustekinumab es un bloqueante del eje IL-12/23 que se lleva utilizando desde hace años en EII, psoriasis y otras enfermedades autoinmunes y, recientemente, se ha probado en el LES. En un ensayo clínico en fase II, publicado en 2018, se demostró su efectividad y seguridad. Sin embargo, en 2020, han empezado los ensayos en fase III y parece que esta interleucina no es tan efectiva como se esperaba por lo que, de momento, el laboratorio ha decidido parar el ensayo.

#### Bloqueadores del IFN-a

En 2020, se publicó que Anifrolumab, un anti-IFN-a, también es efectivo y seguro en el LES. Actualmente se está esperando a que sea aprobado por las agencias del medicamento para convertirse en el segundo tratamiento biológico específico para el LES. También se están llevando a cabo estudios de este biológico en la nefropatía lúpica y se cree que saldrán resultados favorables.

#### Terapia anticomplemento

Hasta la fecha se ha podido demostrar que Eculizumab, un anti-C5b, es efectivo para algunas complicaciones del LES. El inconveniente es su coste tan elevado. Debido a que el complemento es clave en la patogenia del LES, es probable que en los próximos años aparezcan nuevas dianas terapéuticas en relación con estas fracciones del complemento.

#### Trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH)

Hace años, cuando los biológicos apenas existían, se realizaron varios trasplantes de precursores hematopoyéticos (allogénico y autólogo) a pacientes con LES y resultaron ser bastante efectivos. Se llevaban a cabo en aquellos pacientes resistentes al resto de tratamientos y, entre el 75-100%

de los casos respondían adecuadamente. Sin embargo, es un tratamiento muy intenso y agresivo, que requiere mucha preparación, por ello, actualmente, se deja como último recurso, si no funcionan las terapias biológicas.

#### Trasplante de células madre mesenquimales (MSC)

Investigadores del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid y del Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM) iniciaron en 2016 una línea de investigación sobre terapia celular en el LES. Estudios iniciales en modelos murinos de lupus ya sugerían el potencial de las células madre mesenquimales, debido a sus propiedades inmunomoduladoras. Tras la infusión de células mesenquimales humanas (trasplante exogénico), el estudio resultó ser seguro y efectivo. Posteriormente, se inició el ensayo en fase I en tres pacientes con nefritis lúpica proliferativa, que no respondían al tratamiento convencional. Tras demostrar que era seguro y efectivo, se confirmó que el trasplante de células madre mesenquimales alogénicas derivadas de médula ósea puede postularse como tratamiento para los pacientes con nefritis lúpica proliferativa en su periodo de inducción, al reducir drásticamente el índice de actividad en un corto tiempo, con la eliminación de linfocitos B y T autoreactivos, y el aumento de células T y B reguladoras, que podría restaurar la tolerancia periférica a los autoantígenos. Con estas premisas, se ha obtenido financiación para diseñar un ensayo clínico en fase II que comenzará próximamente.

#### Investigación de nuevas dianas

Se están investigando nuevas dianas terapéuticas en el LES, entre las cuales podemos mencionar: el receptor del factor de crecimiento transformador beta de los linfocitos T, las

moléculas STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) 3 y 4, el IFN-g y la terapia génica (LES 2020).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune y multifactorial, de etiología desconocida, caracterizada por la producción de auto anticuerpos contra varios componentes celulares. En México se ha observado una prevalencia de 0.06% de LES cuya incidencia se ha estimado entre 1.8 y 7.6 casos de cada 100,000 habitantes. Con el paso de los años y las mejoras en los tratamientos terapéuticos la supervivencia después de cinco años de diagnóstico ha mejorado de manera importante, ya que disminuyen las reactivaciones y como consecuencia también lo hacen los daños en los órganos (Coronado-Alvarado, 2018). En poblaciones como el Reino Unido, dicha patología afectó a 1 de cada 1000 personas de la población en el año 2012 (Caroline Gordon, 2018). Estas estadísticas se han obtenido gracias al amplio conocimiento y documentación en la población. No obstante, una descripción detallada de la incidencia por región en México no está debidamente descrita.

Para el estado de Sonora, es frecuente encontrarse con falta de documentación y descripción básica para muchas enfermedades de la población por lo que esto se ha vuelto un problema de desconocimiento médico y científico. La importancia radica en conocer el panorama del problema para mejorar el diagnóstico oportuno y el tratamiento. Eso debido a que la enfermedad es propensa a tener etapas de recaídas y remisiones, lo que termina en un aumento de la morbilidad por brotes de actividad de la enfermedad y acumulación de daño. Con esto se tiene un aumento en la muerte prematura.

El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de Sonora (ISSSTESON) como organismo público descentralizado con personalidad jurídica y patrimonio

propio, tiene a su cargo el otorgamiento de las prestaciones y servicios de seguridad social, mayormente pensiones y servicios de salud, en favor de los servidores públicos del Gobierno del Estado de Sonora, Ayuntamientos y Organismos afiliados. Esta institución es una de las más grandes e importantes dentro del estado de Sonora y una gran parte de la población Sonorense recibe atención médica en sus instalaciones. A pesar de la importancia, el conocimiento de información y el desarrollo científico es considerablemente bajo.

La presente investigación se plantea las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cuál es la prevalencia de la enfermedad Lupus Eritematoso Sistémico en población Sonorense derechohabiente del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de Sonora?
- ¿Qué proporción de casos de LES se presenta conforme al género y edad de las personas con diagnóstico?
- ¿Cuáles son los síntomas iniciales que presenta la población evaluada?

## JUSTIFICACIÓN

Para el estado de Sonora no se presentan estudios exploratorios recientes sobre Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Por lo tanto, existe una necesidad de generación de conocimiento básico sobre estos pacientes, lo que convierte este proyecto en un tema que presenta originalidad en la región. El conocimiento de la población y su descripción clínica amplía el panorama en el que se encuentra el estado de Sonora y con ello se determinará si las condiciones regionales son similares a la percepción global que se tiene para México. Este proyecto proporciona información para delimitar los síntomas más comunes que presenta la población con el fin de proporcionar los mejores tratamientos a cada caso en particular.

Entre las consecuencias que se presentan con la generación de conocimiento sobre una patología de difícil detección se encuentran:

- Compresión de las principales comorbilidades de la enfermedad en la población
- Prevención de comorbilidades.
- Diagnóstico precoz
- Tratamiento efectivo
- Manejo multidisciplinario de la enfermedad.
- Aumento de la esperanza de vida.
- Disminución de costos de tratamientos ofrecidos.
- Descripción de las principales causas de muertes y planes de manejo para evitar que los pacientes con lupus lleguen a esas últimas instancias.
- Creación de una línea de investigación para la generación de conocimiento científico basado en evidencia sobre la enfermedad.

Factibilidad: Se considera un estudio factible ya que se cuenta con acceso a diferentes bases de datos para realizar la investigación. No es necesario contar con recursos económicos para realizarlo y la delimitación del alcance descriptivo permite sentar las bases de la línea de investigación de la enfermedad. A continuación, se presenta un análisis FODA general para el proyecto:

<b>Fortalezas</b>	<b>Oportunidades</b>
Accesibilidad a bases de datos institucionales Experiencia en área científica y médica Acceso a recursos Equipo multidisciplinario de trabajo	Generación de conocimiento con alta posibilidad de aplicación para mejora de paciente Generación de línea de investigación
<b>Debilidades</b>	<b>Amenazas</b>
Falta de acceso de información para la totalidad de la población sonorenses	No se detectan amenazas significativas



## **OBJETIVO GENERAL**

Definir las características principales del lupus eritematoso sistémico en el estado de sonora.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

Describir las características generales y sociodemográficas de los pacientes con lupus eritematoso sistémico en población Sonorense derechohabientes de ISSSTESON.

Describir las características clínicas y principales síntomas de los pacientes con lupus eritematoso sistémico en población Sonorense.

Evaluar la prevalencia de lupus eritematoso sistémico en población Sonorense y la esperanza de vida en la población evaluada.

Evaluar si existe relación entre las características generales de los pacientes (genero, tratamiento) y algunos aspectos clínicos de la enfermedad.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **TAXONOMÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

Se realizó una investigación básica exploratoria, transversal, de características descriptivas, cuyos datos fueran recolectados de manera retrospectiva ya que se realizó una revisión de expedientes clínicos. El alcance de este estudio permite obtener mejor comprensión de la patología en estudio.

### **DESCRIPCIÓN DEL LUGAR DE ESTUDIO, POBLACIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA**

Se trabajó con pacientes del centro hospitalario: Centro médico Dr. Ignacio Chávez. Hermosillo Sonora, Clínica del ISSSTESON ubicado Avenida Aguascalientes #7 Col. Modelo C.P. 83190; Hermosillo Sonora

La población evaluada representa pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio de la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico.

Se realizó un muestreo por conveniencia, es decir un muestreo no probabilístico, no aleatorio, donde se seleccionó el total de pacientes que cuentan con diagnóstico de LES. La muestra se analizó considerando el total de los casos reportados y con los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Debido a que se realizó un muestreo por conveniencia, no se puede estimar el impacto ni el soporte estadístico de la muestra. Sin embargo, algunos investigadores calculan el tamaño muestral de un muestreo no probabilístico infiriendo la posibilidad de que éste se comporte de manera probabilística y aleatoria. Para el presente protocolo se seguirán las recomendaciones propuestas por Montanero-Fernández (2014) y Milton, (2007) y se tomó como muestra a la población total comprendida en el periodo estipulado para realizar un estudio

exploratorio y descriptivo siempre y cuando los pacientes cumplieron con los criterios de selección de esta investigación. La muestra evaluada correspondió a 235 pacientes.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

### Criterios de inclusión

- Paciente con diagnóstico confirmado para Lupus eritematoso sistémico derechohabiente de ISSSTESON.
- Edad indistinta
- Paciente con diagnóstico confirmado entre 2018 a 2022.
- Genero indistinto

### Criterios de exclusión

- Expediente incompleto o confuso en diagnóstico y características de los pacientes

## **PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO PARA LA OBTENCIÓN DE RESULTADOS**

La metodología aplicada corresponde a un análisis descriptivo de información cuyo objetivo principal es la colecta, organización, presentación y análisis de resultados para un problema general. Para la investigación se colectó la información de los pacientes con diagnóstico de LES y que fueran derechohabientes de ISSSTESON durante el periodo correspondiente a los años 2018-22. De manera general se realizó una búsqueda en la base de datos de expediente médico de los pacientes tras la aplicación de filtrado diagnóstico que permita obtener todos los casos de pacientes confirmados. Para ello, se consideraron los criterios de selección previamente mencionados. Tras el análisis completo del expediente se colectaron los datos de las variables y se depositaron en una hoja de cálculo en IBM SPSS V.26 para Windows.

## DESCRIPCIÓN Y OPERACIONABILIDAD DE LAS VARIABLES ESTADÍSTICAS DEL ESTUDIO

Las variables que se evaluaron son: edad del paciente, género, localidad, prevalencia, número de consultas, edad del diagnóstico, años con diagnóstico, síntomas, tratamiento, método diagnóstico, síntomas, tratamiento del paciente, mortalidad y comorbilidades. A continuación, se presenta la categorización y definiciones que se tomarán en cuenta para el cumplimiento de los objetivos:

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Indicador</b>
<b>Edad</b>	Independiente Sociodemográfica	Cantidad de años que ha vivido el paciente. Se considerará hoja de datos generales.	Cuantitativa continua	<i>Años</i>
<b>Género</b>	Independiente Sociodemográfica	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer. Se definirá por las Características físicas y biológicas que definen mujer y hombre.	Cualitativa nominal	<i>Género 1 femenino 2 masculino</i>
<b>Localidad</b>	Independiente Sociodemográfica	Lugar geográfico de residencia del paciente	Cualitativa	<i>Hermosillo Guaymas Otros</i>
<b>Prevalencia</b>	Dependiente	Se reconoce como el número total de personas en un grupo específico que tienen (o tuvieron) cierta enfermedad, afección o factor de riesgo (como el tabaquismo o la obesidad) en un momento específico o durante un	Cuantitativa	Número de personas con diagnóstico de LES de 2018 a 2021

		período determinado		
<b>Edad de diagnóstico</b>	Independiente	Edad en que el paciente fue diagnosticado con la enfermedad	Cuantitativa	<i>Años</i>
<b>Tiempo con diagnóstico</b>	Independiente	Se cuantificarán el tiempo que el paciente tiene con conocimiento de la enfermedad a partir de su fecha de diagnóstico	Cuantitativa	<i>Años</i>
<b>Síntomas</b>	Dependiente	Se documentará la sintomatología de los pacientes	Cualitativa	<i>Cefalea Alopecia Mialgias Artralgias Otros</i>
<b>Método diagnóstico</b>	Independiente	Se documentará el método con el que se diagnosticaron los pacientes		<i>1. ANA 2. Anti- DNA 3. Anti- Sm 4. Antifosfolípidos 5. Hipocomplementemia (C3, C4 y CH50) 6. Coombs directo (+) en ausencia de anemia hemolítica</i>

## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

<b>Objetivo</b>	<b>Metodología propuesta</b>
Describir las características generales y sociodemográficas de los pacientes con LES	Análisis de estadística descriptiva, frecuencias de proporciones y elaboración de gráficas representativas de las variables. Realizado en IBM SPSS V.26 y paquete estadístico R.
Describir las características clínicas y sintomatología de los pacientes con LES	Análisis de estadística descriptiva, frecuencias de proporciones y elaboración de gráficas representativas de las variables. Realizado en IBM SPSS V.26 y paquete estadístico R.
Evaluar prevalencia de LES y esperanza de vida	Análisis de estadística descriptiva, frecuencias de proporciones y elaboración de gráficas representativas de las variables. Realizado en IBM SPSS V.26.

<p>Analizar la posible relación entre las características generales de los pacientes de género y tratamiento con algunos aspectos clínicos de la enfermedad.</p>	<p>Se propone una prueba Chi cuadrada de Pearson considerando siempre el valor de N obtenido. Además, se complementará la prueba de hipótesis con una razón de verosimilitud. Para esto se considerará un valor de <math>p &lt; 0.05</math> para considerar el valor mínimo de significancia esperado. Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS V.26</p>
--	--

## ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación se clasifica según la Ley General de Salud en materia de investigación como un proyecto que no presenta riesgo. Sin embargo, se consideran los aspectos básicos que demanda la ley en la investigación con seres humanos.

Se respetarán los criterios de la declaración de Helsinki y se mantendrá la confidencialidad de la información en el uso de datos. Además, se considera cuidar los siguientes aspectos:

1. El valor científico de la investigación y la generación de conocimiento para la sociedad.
2. Selección adecuada de la muestra
3. Validez científica al aplicar metodologías de análisis adecuados.
4. Disponibilidad del equipo evaluador para la presentación de resultados en las instituciones que participen.
5. Transparencia de información.

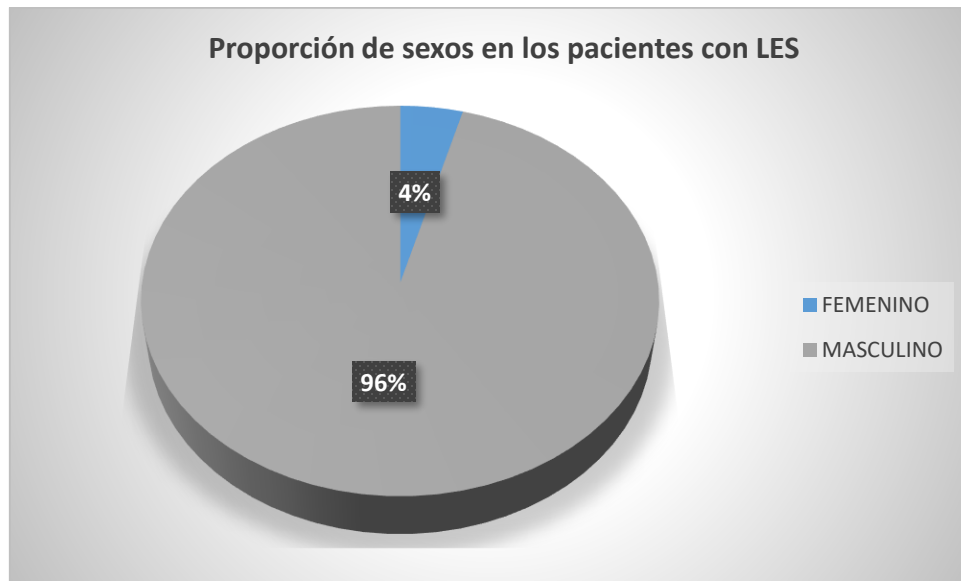
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

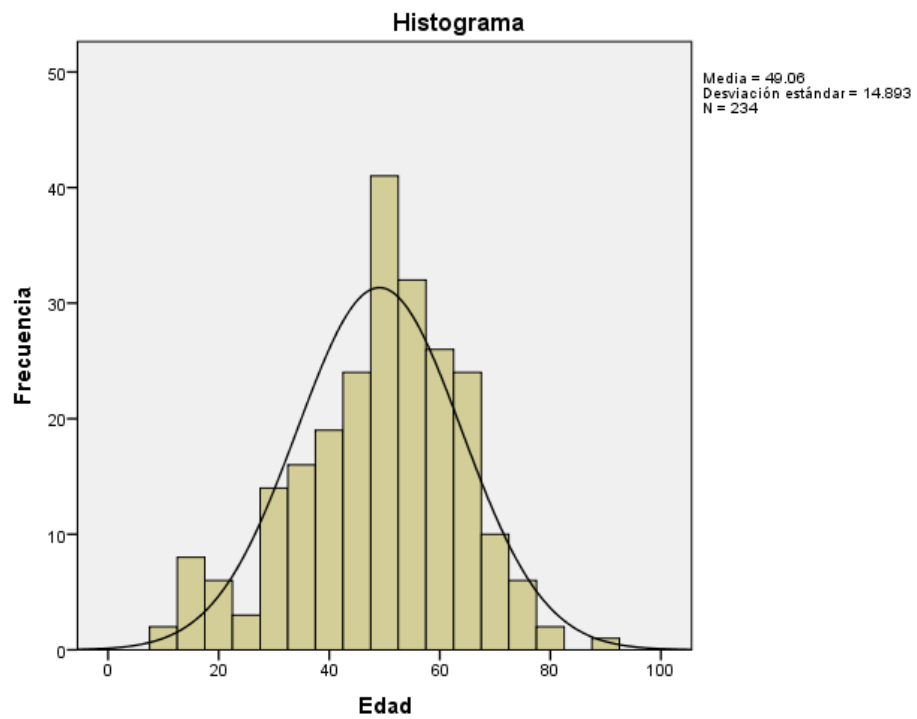
De los pacientes evaluados se presentaron 224 pacientes femeninos y 10 masculinos que representan el 95.7 % y 4.3% respectivamente (Figura 1). El rango de edad de los pacientes fluctúa de 10 a 89 años con un valor medio de 49.06 años (Tabla 1; Figura 2). Estos resultados se han encontrado para la población europea, estadounidense y sobre todo concuerdan con lo reportado para México (Sánchez y Barajas, 2004; Enríquez- Mejía; 2013). En lo que respecta al rango de edad, algunos autores indican que inicia entre los 17 a 35 años; para la población sonoreense se reportan casos que varían considerablemente de estos supuestos donde también se mencionan rangos de edad de inicio cercanos a los 60 años (Figura 2). No obstante, los datos de este trabajo presentan valores elevados de dispersión y se evaluó una población de distintos sectores (Enríquez- Mejía; 2013).

Tabla 1. Estadísticos descriptivos para la edad de los pacientes con LES

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Sig*
<b>Edad</b>		10	89	49.06	14.893	0.001
<b>Paciente masculino</b>	224					
<b>Paciente femenino</b>	10					
N válido	234					



**Figura 1. Proporción de sexo en los pacientes evaluados**



**Figura 2. Histograma de dispersión de la edad de los pacientes evaluados. Los datos muestran una distribución no paramétrica ( $p < 0.05$ ).**



Hasta el momento no se presentan estudios detallados de los aspectos demográficos de pacientes con LES para el estado de Sonora. Los resultados indican que las localidades donde es más frecuente son Ciudad Obregón, Navojoa y Nogales; aunque en estos casos las cifras no superan los 20 casos. Por otro lado, la distribución de casos es más uniforme en otras localidades aspectos que contrasta de forma significativa con la capital del estado que presenta 136 de los casos evaluados. Considerando el tamaño de la población para cada entidad, es observable que los casos en otras ciudades con alta población se tengan casos relativamente bajos (Tabla 2).

**Tabla 2. Casos de LES presentes por localidad dentro del Estado de Sonora**

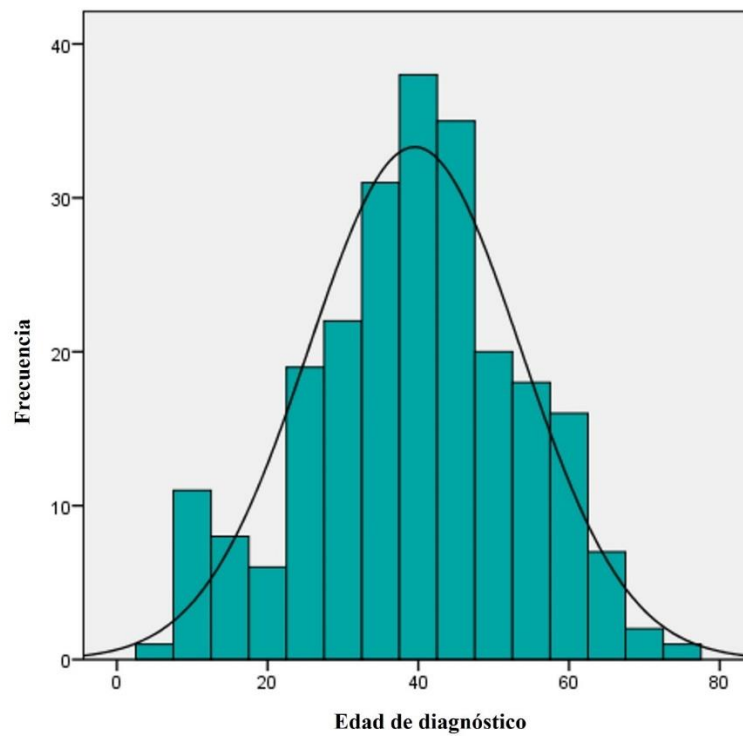
<b>Localidad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
Hermosillo	136	58.1	58.1	58.1
Caborca	5	2.1	2.1	60.3
Nogales	9	3.8	3.8	64.1
Guaymas	5	2.1	2.1	66.2
Banamichi	1	.4	.4	66.7
Obregón	17	7.3	7.3	73.9
Baviacora	2	.9	.9	74.8
Cananea	8	3.4	3.4	78.2
Guatabampo	3	1.3	1.3	79.5
Navojoa	15	6.4	6.4	85.9
Santa Ana	1	.4	.4	86.3
Lic. Benito Juárez	1	.4	.4	86.8
San Luis Río Colorado	6	2.6	2.6	89.3
Arizpe	1	.4	.4	89.7
Plutarco Elías Calles	1	.4	.4	90.2
Yécora	1	.4	.4	90.6
Puerto Peñasco	2	.9	.9	91.5
Nacori chico	1	.4	.4	91.9
Magdalena	2	.9	.9	92.7
Aconchi	2	.9	.9	93.6
Pitiquito	1	.4	.4	94.0
Sahuaripa	1	.4	.4	94.4
Ures	3	1.3	1.3	95.7
Huepac	1	.4	.4	96.2
San Ignacio Río Muerto	1	.4	.4	96.6
Álamos	1	.4	.4	97.0
Etchojoa	1	.4	.4	97.4
Bacanora	1	.4	.4	97.9
Aguaprieta	1	.4	.4	98.3
Naco	1	.4	.4	98.7
San Pedro de la Cueva	1	.4	.4	99.1

Moctezuma	1	.4	.4	99.6
San Pedro el Saucito	1	.4	.4	100.0
Total	234	100.0	100.0	

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SINTOMATOLOGÍA**

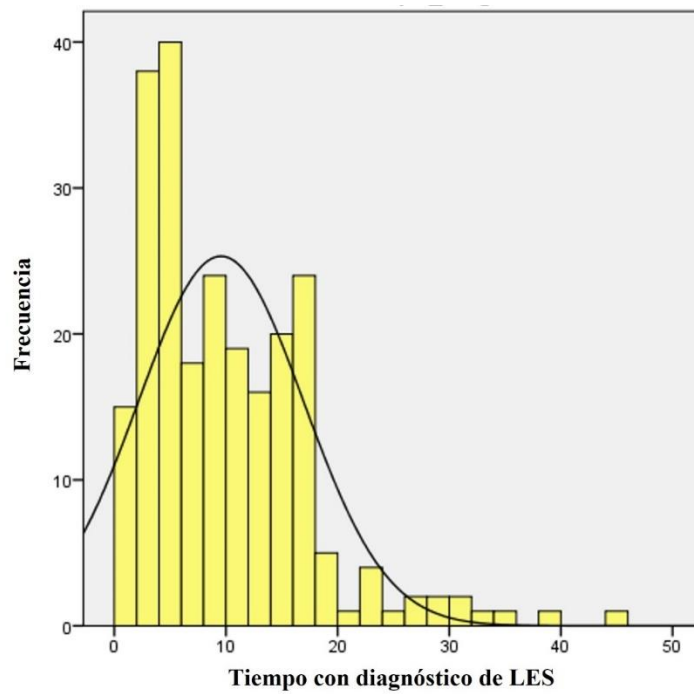
Un aspecto que difiere de la edad de los pacientes es la edad en la que recibieron diagnóstico de LES. Autores como Enríquez- Mejía., (2013); Aringer et al., (2019); Crow, (2021) mencionan que el diagnóstico varía entre los 15 a 60 años. La figura 3 es una representación de edad en que los pacientes de este estudio recibieron un diagnóstico de la enfermedad. Los resultados muestran una distribución con valores promedio de 40 años que varían entre los 15 a cerca de los 75 años. Estos resultados muestran concordancia con lo previamente reportado. Por otro lado, los datos muestran que los pacientes presentan en promedio cerca de 10 años con el diagnóstico de LES. Para esta variable, los valores fluctúan entre cero a poco más de 40 años (figura 4).

La tabla 3 y figura 5 muestran detalladamente el análisis de toda la sintomatología evaluada con los datos de frecuencia para casos presentes y ausentes con sus respectivos valores de porcentajes. Dentro de los aspectos que sobresalen se encuentran aquellas variables que se presentan en más del 20% de los casos. Entre estas se tiene anemia hemolítica y placas infiltradas ambas con el 100% de los casos; fiebre con un 22% de presencia; eritema malar con 25% de los casos; artralgias con un 67.7% de casos y mialgias con un 43.4% de la proporción total de pacientes. Los casos con menos presencia son lipotomias, plaquetopenias, vómito, dolor retro ocular, infertilidad, síndrome de Sjögren y pérdida ponderal (todas con un paciente).



Media: 39.52 Desviación Estándar=14.074 N=235

**Figura 3. Edad de recepción de diagnóstico de LES en los pacientes evaluados**



Media: 9.55, Desviación Estándar=7.404, N=235

**Figura 4. Tiempo en años con diagnóstico de LES para los pacientes evaluados**

**Tabla 3. Principales sintomatologías presentes en los pacientes evaluados**

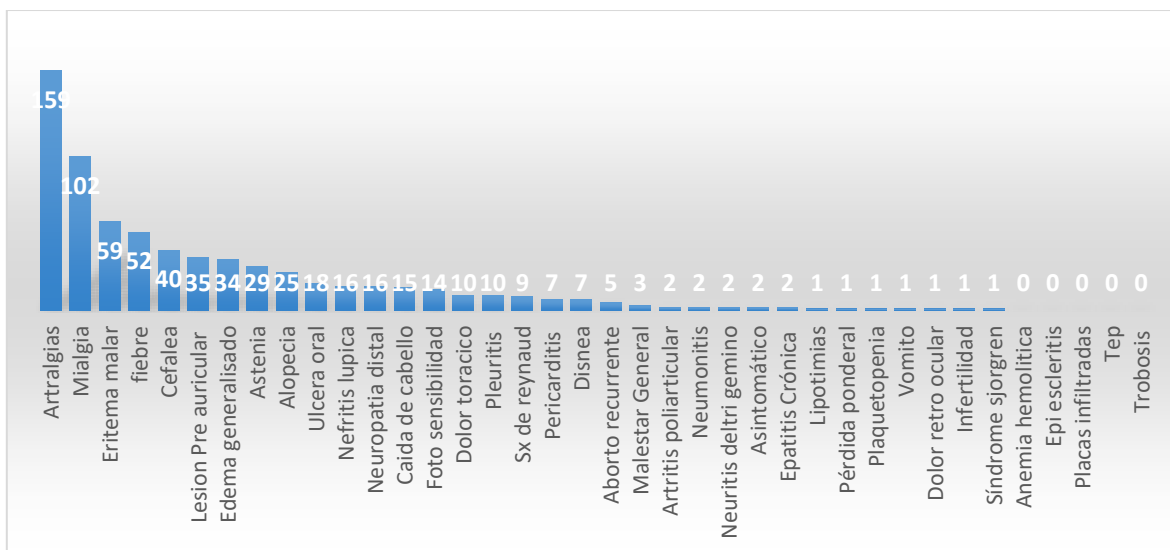
<b>Alopecia</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	210	89.4	89.4	89.4
Presente	25	10.6	10.6	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Anemia hemolítica</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	235	100.0	100.0	100.0
<b>Artritis poliarticular</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	233	99.1	99.1	99.1
Presente	2	.9	.9	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Astenia</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	206	87.7	87.7	87.7
Presente	29	12.3	12.3	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Cefalea</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	195	83.0	83.0	83.0
Presente	40	17.0	17.0	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Caída de cabello</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	219	93.2	93.2	93.2
Presente	16	6.8	6.8	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Dolor torácico</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	225	95.7	95.7	95.7
Presente	10	4.3	4.3	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Epiescleritis</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	235	100.0	100.0	100.0
<b>Fiebre</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	183	77.9	77.9	77.9
Presente	52	22.1	22.1	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Lipotimias</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado

Ausente	234	99.6	99.6	99.6
Presente	1	.4	.4	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Malestar general</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	232	98.7	98.7	98.7
Presente	3	1.3	1.3	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Eritema malar</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	176	74.9	74.9	74.9
Presente	59	25.1	25.1	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Nefritis lupica</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	219	93.2	93.2	93.2
Presente	16	6.8	6.8	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Pérdida ponderal</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	234	99.6	99.6	99.6
Presente	1	.4	.4	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Placas infiltradas</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	235	100.0	100.0	100.0
<b>Plaquetopenia</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	234	99.6	99.6	99.6
Presente	1	.4	.4	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Sx de Reynaud</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	226	96.2	96.2	96.2
Presente	9	3.8	3.8	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Tep</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	235	100.0	100.0	100.0
<b>Trombosis</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	235	100.0	100.0	100.0
<b>Vómito</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	234	99.6	99.6	99.6

Presente	1	.4	.4	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Edema generalizado</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	201	85.5	85.5	85.5
Presente	34	14.5	14.5	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Ulcera oral</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	217	92.3	92.3	92.3
Presente	18	7.7	7.7	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Lesión preauricular</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	200	85.1	85.1	85.1
Presente	35	14.9	14.9	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Pericarditis</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	228	97.0	97.0	97.0
Presente	7	3.0	3.0	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Artralgias</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	76	32.3	32.3	32.3
Presente	159	67.7	67.7	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Mialgias</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	133	56.6	56.6	56.6
Presente	102	43.4	43.4	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Neumonitis</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	233	99.1	99.1	99.1
Presente	2	.9	.9	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Dolor retro ocular</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	234	99.6	99.6	99.6
Presente	1	.4	.4	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Neuropatía distal</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	219	93.2	93.2	93.2
Presente	16	6.8	6.8	100.0

Total	235	100.0	100.0	
<b>Infertilidad</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	234	99.6	99.6	99.6
Presente	1	.4	.4	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Disnea</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	228	97.0	97.0	97.0
Presente	7	3.0	3.0	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Neuritis del trigémino</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	233	99.1	99.1	99.1
Presente	2	.9	.9	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Pleuritis</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	225	95.7	95.7	95.7
Presente	10	4.3	4.3	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Fotosensibilidad</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	221	94.0	94.0	94.0
Presente	14	6.0	6.0	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Asintomático</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	233	99.1	99.1	99.1
Presente	2	.9	.9	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Hepatitis crónica</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	233	99.1	99.1	99.1
Presente	2	.9	.9	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Aborto recurrente</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	230	97.9	97.9	97.9
Presente	5	2.1	2.1	100.0
Total	235	100.0	100.0	
<b>Síndrome Sjögren</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ausente	234	99.6	99.6	99.6
Presente	1	.4	.4	100.0

Total	235	100.0	100.0
-------	-----	-------	-------



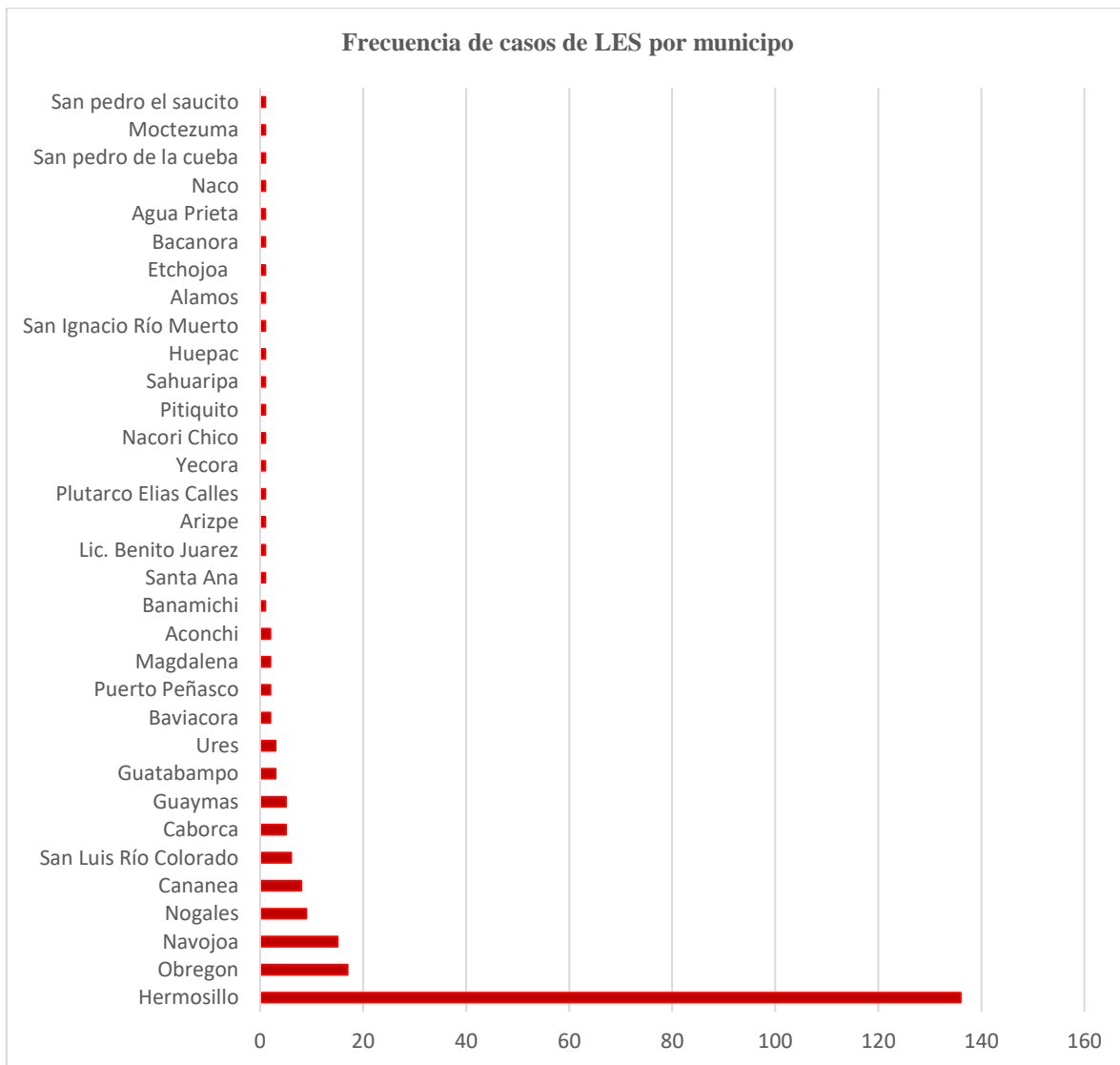
**Figura 5. Frecuencia de sintomatología reportada en los pacientes con LES**

## PREVALENCIA Y MORTALIDAD

Se encontraron 235 casos de Lupus Eritematoso sistémico para la población derechohabiente de la Secretaria de Salud en Sonora (figura 6). La mayoría de los casos se presentaron en el municipio de Hermosillo. Hasta el momento de la evaluación de los pacientes, no se registran casos de mortalidad. La mayoría de los estudios que se han generado indican que los pacientes con LES tardío son los que presentan mayor mortalidad (Reveille et al., 1990). Para los casos reportados en este estudio, se presentan más casos de pacientes jóvenes. Esto favorece la relación de mortalidad y edad. No obstante, en este estudio no se presentan casos de mortalidad en ningún rango de edad lo que favorece la esperanza de vida. Por último, debido a que la proporción de genero es muy distinta entre hombres y mujeres, no se puede realizar medidas de



asociación o dependencia para esta variable y las características de sintomatología. Del mismo modo ocurre con la mortalidad (no presente) y las características de los pacientes o su género.



**Figura 6. Prevalencia y frecuencia por municipio de los casos de LES**

## CONCLUSIONES

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad crónica y autoinmune que afecta con mayor frecuencia a pacientes adultos del género masculino. Los resultados muestran concordancia en lo que respecta a las variables sociodemográficas y características generales de pacientes en otros estados de la república mexicana.

Los resultados indican que las localidades donde es más frecuente son Hermosillo, Ciudad Obregón, Navojoa y Nogales.

Por otro lado, los datos muestran que los pacientes presentan en promedio cerca de 10 años con el diagnóstico de LES. Para esta variable, los valores fluctúan entre cero a poco más de 40 años.

Las sintomatologías que se encontraban presentes en más del 20% de los casos fueron la anemia hemolítica y placas infiltradas ambas con el 100% de los casos; fiebre con un 22% de presencia; eritema malar con 25% de los casos; artralgias con un 67.7% de casos y mialgias con un 43.4% de la proporción total de pacientes.

No se presentan casos de mortalidad para los pacientes evaluados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- C C Mok, C. S. (2003). Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*, 481–490.
- Caroline Gordon, M.-B. A.-A. (2018). The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology* , e1-e45.
- Coronado-Alvarado, G.-S. S.-C. (2018). Características clínicas y comorbilidades de pacientes con lupus eritematoso sistémico en niños y adultos. *Acta Pediatr Mex.*, 1-12.
- Patricia Alexandra Melgarejo Paniagua, A. E. (2015). Complicaciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Nac (Itauguá)*, 15-19.
- Wallace D, Gladman D. Manifestaciones clínicas y diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en adultos.
- Acosta Colmán, I, Avila, G., Acosta, M., Centurión, O. and Duarte, M. (2016). Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico-LES
- Carter, E., Barr, S., & Clarke, A. (2016). The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(10), 605-620.
- Peter H, Bevrá H. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. [Internet]. Up to Date. 2020
- Yen E, Singh R. Brief Report: Lupus-An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000-2015. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(8):1251-1255
- Sawada T, Fujimori D, Yamamoto Y. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency. *Immunol Med* 2019; 42:1
- Massarotti, E. Manifestaciones gastrointestinales de lupus eritematoso sistémico. [Internet]. Up to Date. 2020 [citado 25 de Julio 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/gastrointestinal-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus>

- Sergio H. Sánchez-Rodríguez, Gerardo E. BarajasVásquez et al. 2004. Lupus eritematoso: enfermedad autoinmune. Departamento de Inmunología y Biología Molecular, Centro de Biología Experimental. Universidad Autónoma de Zacatecas. Rev. 173 Vol. 15/No. 3/julio-septiembre, Biomed.
- Enríquez-Mejía M. G. 2013. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. Revista de Medicina e Investigación. Elsevier. Vol. 01. Núm.01. enero-junio 2013:2-7 [zl.elsevier.es/.../fisiopatologia-del-lupuseritematoso-sistemico-90165398?](http://www.elsevier.es/.../fisiopatologia-del-lupuseritematoso-sistemico-90165398?)
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League against rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1400–1412. PMID: 31385462 [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31385462/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31385462/).
- Crow MK. 2021. Etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Kozlowski GA, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; chap 84.
- Reveille, J.D. Bartolucci, A. y G.S. Alarcón. 1990. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum.* 1990;33:37-48.

