



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E INMUNOLÓGICA DE UNA COHORTE
DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
EN UN PERIODO DE 10 AÑOS”

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

Presenta:

EUGENIA MONTSERRAT RAMALES MONTES

DIRECTORES:

D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO

M.C. MARGARITA MUÑOZ GUARNEROS

D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO

ASESOR EXTERNO:

M.C. IVET ETCHEGARAY MORALES

SEPTIEMBRE 2016, PUEBLA



RESUMEN

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y compleja. Los pacientes con esta patología tienen en común algunos rasgos clínicos e inmunológicos, sin embargo, el curso de la enfermedad es diferente, no presentan las mismas complicaciones ni tienen el mismo desenlace. Es posible que conocer las características clínicas de los pacientes permita prevenir el desarrollo de complicaciones graves.

Objetivo

Analizar las características clínicas e inmunológicas al diagnóstico y durante el seguimiento, en una cohorte de pacientes con LES, en un periodo de 10 años.

Método

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal y ambilectivo, en pacientes con diagnóstico de LES, basado en los criterios del ACR, mayores de 18 años y cuyo diagnóstico se haya realizado por lo menos 6 meses antes de su ingreso al estudio. El estudio se llevó a cabo en la consulta externa de Reumatología del HGR#36. Se evaluaron y registraron (en la base de datos HISPALLES) las características clínicas e inmunológicas al diagnóstico de la enfermedad, al momento de incluirse en la cohorte o año 0, así como a los 2, 5 y 10 años. Para el análisis de datos se utilizó estadística descriptiva

Resultados

Se incluyeron 402 pacientes durante el periodo transcurrido de 2004 a 2016, 394 del sexo femenino y 8 de sexo masculino. La media al diagnóstico de LES fue de 34 años y el tiempo de evolución al ingreso a la cohorte fue de 6.3 años

En esta cohorte, las manifestaciones articulares, cutáneas y hematológicas fueron las más frecuentes tal como se ha reportado en otras evaluadas a lo largo del mundo.

La artritis fue la manifestación más frecuente al diagnóstico de LES y al ingreso a la cohorte

ÍNDICE

Capítulo 1

1. Antecedentes generales.....	6
1.1 Lupus Eritematoso Sistémico.....	6
1.2 Características clínicas.....	8
1.2.1 Manifestaciones cutáneas.....	9
1.2.2 Manifestaciones renales	10
1.2.3 Manifestaciones musculoesqueléticas	11
1.2.4 Manifestaciones neuropsiquiátricas	12
1.2.5 Manifestaciones pulmonares.....	14
1.2.6 Características hematológicas	14
1.3 Características inmunológicas.....	16
1.3.1 Anticuerpos antinucleares.....	16
1.3.2 Anticuerpos antifosfolípidos	16
2. Antecedentes específicos	17

Capítulo 2

2.1 Justificación	26
2.2 Planteamiento del problema	26
2.3 Objetivos.....	27
2.3.1 Objetivo General	27
2.3.2 Objetivos específicos.....	27
3. Material y método	28
4. Resultados.....	31
5. Discusión	40
Bibliografía.....	45
ANEXOS.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS

AAF	Anticuerpos antifosfolípidos
ADN o DNA	Ácido desoxirribonucleico
ACLE	Lupus cutáneo agudo
aCLs	anticardiolipinas
ACR	Colegio Americano de Reumatología
AL	anticoagulante lúpico
ANA	anticuerpos antinucleares
Anti-Sm	anti-Smith
CACLE	Lupus cutáneo crónico
CLE	Lupus cutáneo
ds	doble cadena
ENA	antígenos nucleares extraíbles
ISN	Sociedad Internacional de Nefrología
LED	Lupus discoide
LEP	Lupus Profundo
LES	Lupus eritematoso sistémico
LET	Lupus tímido
PTI	Púrpura trombopénica autoinmune
RNP	Ribonucleoproteína
RPS	Sociedad de Patología Renal
RUV	Radiación ultravioleta
SAF	Síndrome antifosfolípidos
SCLE	Lupus cutáneo subagudo
ss	cadena simple

LISTA DE CUADROS

- Cuadro 1. Frecuencia de manifestaciones clínicas en LES
- Cuadro 2. Síndromes neuropsiquiátricos observados en LES
- Cuadro 3. Criterios del ACR (1997)
- Cuadro 4. Estudios de Cohorte acerca de características clínicas en diferentes países y grupos de pacientes
- Cuadro 5. Datos generales
- Cuadro 6. Enfermedades autoinmunes asociadas
- Cuadro 7. Manifestaciones clínicas iniciales
- Cuadro 8. Características al ingreso a la cohorte
- Cuadro 9. Manifestaciones musculoesqueléticas y pulmonares
- Cuadro 10. Manifestaciones cutáneas
- Cuadro 11. Manifestaciones renales y neuropsiquiátricas
- Cuadro 12. Características hematológicas
- Cuadro 13. Características inmunológicas
- Cuadro 14. Características generales de cohortes de LES
- Cuadro 15. Prevalencia de las manifestaciones más frecuentes en LES
- Cuadro 16. Manifestaciones cutáneas en LES

Antecedentes generales

Lupus Eritematoso Sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y compleja en cuya patogenia están implicados múltiples factores genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales (1).

El término lupus se introdujo en el siglo XIX para describir lesiones cutáneas, sin embargo casi un siglo después los médicos se dieron cuenta que el lupus es una enfermedad sistémica causada por una respuesta autoinmune aberrante (2).

La incidencia y prevalencia de LES parecen haber aumentado debido a dos factores: primero que actualmente se diagnostican casos leves y el segundo factor es que la supervivencia en pacientes con lupus ha mejorado, hasta 92% a 10 años (1).

Según la Sociedad Española de Reumatología la prevalencia del LES a nivel mundial es de un caso por cada dos mil habitantes, siendo más frecuente entre poblaciones de hispanos, asiáticos y afroamericanos (3). En Estados Unidos la incidencia reportada corresponde a 5.1 por 100 000 habitantes por año, y la prevalencia del 52.2 por 100 000 habitantes. En Reino Unido la incidencia fue de 3.8 y la prevalencia de 26.2, mientras que en Japón las cifras correspondieron a 2.9 y 28.4 respectivamente (1).

George Tsokos (2) informó que la prevalencia mundial de LES varía de 20 a 150 casos por 100 000 habitantes, con el mayor índice reportado en Brasil. Todos los estudios coinciden en que la enfermedad es más frecuente en mujeres en edad reproductiva, el menor número de casos se presentan en varones y personas jóvenes, lo que ha hecho pensar a los investigadores que estos pacientes tienen un perfil clínico o inmunológico especial (1).

El LES puede presentarse a cualquier edad, 15 a 20% de los pacientes se diagnostican antes de los 16 años (4). Cuando la enfermedad inicia a edad temprana, tiene peor pronóstico en comparación con pacientes que inician en la edad adulta ya que presentan una enfermedad más activa y mayor incidencia de daño renal (5).

La etiología del LES no está definida, sin embargo, se considera que esta enfermedad es resultado de la interacción de diferentes factores, tales como: factores genéticos, hormonales y emocionales. A la interacción de estos factores se suman los trastornos en la inmunovigilancia, la tolerancia, producción de autoanticuerpos, déficit en la remoción de

inmunocomplejos, activación del sistema de complemento y otros procesos inflamatorios que llevan a daño celular y tisular (6).

Dentro de los trastornos inmunológicos que influyen en el desarrollo de LES, se ha descrito un defecto en la eliminación de células apoptóticas y de restos celulares de las mismas. Las células con apoptosis expresan proteínas de superficie como la fosfatidilserina, que atraen macrófagos y células dendríticas que estimulan la fagocitosis. La incapacidad del sistema inmunológico para remover todo el material residual de la apoptosis, tiene como consecuencia que fragmentos de partículas nucleares sean captados por células presentadoras de antígenos, así como la interacción entre linfocitos T y B que lleva a la formación de anticuerpos antinucleares (1).

Los factores ambientales capaces de desencadenar LES son variados: exposición al sol, tabaquismo, infecciones (virus de Epstein Barr), vacunas, deficiencia de vitamina D, terapia estrogénica, terapia con agentes biológicos (Infliximab), fármacos (hidralazina, D-penicilamina), exposición a pesticidas y ftalatos. La exposición a la radiación ultravioleta (RUV) A y B es el factor ambiental más estudiado. La RUV B provoca apoptosis que es dosis dependiente y se relaciona con la producción de autoantígenos y citocinas. El polvo de sílice, disolventes orgánicos y derivados de petróleo también juegan un papel en el desarrollo de LES (1).

El tabaquismo activa metaloproteinasas que dañan el tejido y citocinas como interleucina 6 que es un marcador de inflamación de lupus. Las lesiones cutáneas son más frecuentes en pacientes fumadores ya que expresan más moléculas de superficie epidérmica como la molécula de adhesión intercelular 1. Por otra parte, también se ha reportado una disminución de la respuesta terapéutica a cloroquina en los fumadores debido al efecto del tabaco en el citocromo P450 (6).

El LES se trata con corticoesteroides porque estos funcionan para la mayoría de los órganos afectados y porque actúan rápido. El daño causado por el uso prolongado de corticoesteroides está bien reconocido, es por ello que la Food and Drug Administration ha autorizado el empleo de nuevas terapias para manejo de LES como Belimumab (7).

Dentro del manejo de LES deben incluirse también las modificaciones en el estilo de vida. Se debe persuadir al paciente acerca de abandonar el hábito tabáquico y la importancia

del uso de filtro solar y las medidas físicas de fotoprotección para evitar exacerbaciones de la enfermedad (6).

El pronóstico de LES ha mejorado, de una supervivencia del 50% a 5 años en 1955, hasta más del 90% de supervivencia a 10 años en los últimos años. Varios factores han contribuido con este incremento de supervivencia como: mejoría en la clasificación, diagnóstico temprano, inclusión de casos leves, esquemas de tratamiento más intensos como uso de agentes inmunosupresores y citotóxicos, así como avances en el tratamiento de hipertensión, infecciones y de la falla renal (8).

Las causas de muerte observadas en los últimos años difieren de las reportadas en el pasado, actualmente las causas más frecuentes son infecciones, eventos cardiovasculares agudos secundarios a aterosclerosis y cáncer (8).

Estudios recientes indican que tanto la enfermedad como su tratamiento, especialmente el uso de corticoesteroides e inmunosupresores, pueden jugar un papel especial en el desarrollo de complicaciones o la muerte (8).

Características clínicas

El espectro clínico del lupus eritematoso sistémico es extremadamente variable y tiene un curso indefinido caracterizado por periodos alternos de mejoría y exacerbación (3, 7, 9). En el desarrollo de la enfermedad, las exacerbaciones, el daño acumulado y la disfunción de órganos blanco, pueden afectar la calidad de vida en forma significativa (9).

El lupus puede dañar cualquier órgano o sistema en forma simultánea o aislada, en cualquier momento de la enfermedad (6, 10). Las articulaciones, la piel, membranas mucosas, médula ósea y riñones son los órganos más afectados por el lupus (9) tal como se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1. Frecuencia de manifestaciones clínicas en LES

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	FRECUENCIA
Artritis	48.1%
Manifestaciones cutáneas (exantema malar, lesiones discoides, fotosensibilidad y úlceras orales)	7.8-31.1%
Alteraciones hematológicas	4.8-13.4%
Trastornos renales	27.9%
Trastornos neurológicos	19.4%
Serositis	16%

(Modificado de Cervera et al., 2009)

Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas son variadas e incluso inespecíficas, a pesar de ello, la piel es un órgano blanco con relevancia para el diagnóstico de LES ya que contribuye con cuatro criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés). En el 80% de los pacientes existe alguna manifestación cutánea, además uno de cada cuatro pacientes tiene lesiones en piel al momento del diagnóstico (6).

Según Berbet y Mantese, la expresión Lupus Eritematoso Cutáneo (CLE) se aplica a pacientes con lesiones producidas por lupus eritematoso, no importando si la afección es puramente cutánea o es parte de las manifestaciones de LES (6).

En 1977 Gilliam y Sontheimer clasificaron las manifestaciones cutáneas en específicas e inespecíficas. Las manifestaciones específicas se clasifican a su vez en subtipos: agudo (ACLE), subagudo (SCLE) y crónico (CCLE). La clasificación se basa en la clínica, factores inmuno-serológicos e histológicos (3, 6).

El ACLE puede presentarse como el clásico eritema en alas de mariposa en la región centrofacial o como un exantema maculopapular generalizado (6).

El SCLE se caracteriza por lesiones papuloescamosas y anulares, las primeras tienden a converger adoptando un patrón psoriasiforme. Las lesiones anulares crecen hacia la periferia. Ambos tipos son fotosensibles, es decir, se exacerban tras la exposición al sol y se distribuyen en áreas fotoexpuestas como tórax y extremidades, generalmente la cara está respetada. Aproximadamente la mitad de pacientes con lupus subagudo desarrollan

signos y síntomas no severos de LES, además de la presencia de anticuerpos antinucleares: anti-Smith y anti-ácido desoxirribonucleico de doble cadena (anti-Sm y anti-dsDNA) (6).

El CCLE tiene diferentes subtipos: lupus discoide (LED), lupus profundo o paniculitis lúpica (LEP) y lupus túmido (LET), entre otros. El LED es la forma más frecuente de lupus cutáneo, puede ser exclusivamente cutáneo o progresar a la forma sistémica de lupus, hecho que sucede en 5-10% de los casos, especialmente cuando las lesiones son diseminadas. Esta variedad se caracteriza por placas compuestas por eritema, escama fina y atrofia, en la piel morena es frecuente observar un halo hiperpigmentado y las lesiones son dolorosas al tacto (6).

El lupus profundo corresponde a 1-3% de los casos de lupus cutáneo, se caracteriza por nódulos en el tercio superior de muslos y brazos, nalgas, cara y tronco. El LET es una forma rara de lupus cutáneo que se caracteriza por pápulas eritematosas urticaroides, y placas con patrón anular o centrífugo que se distribuyen en la cara, extremidades superiores y tórax (6).

Además de las manifestaciones cutáneas específicas, pueden presentarse lesiones inespecíficas como telangiectasias periungueales, livedo reticular, fenómeno de Raynaud, vasculitis leucocitoclástica, vasculitis urticariana, alopecia no cicatricial, calcinosis cutis y mucinosis papular (11). La presencia de vasculitis urticariana acompañada de la disminución de niveles séricos de la fracción de complemento C1q, se relacionan con riesgo de desarrollar lesiones renales. El livedo reticular se asocia con anticuerpos antifosfolípidos (AAF), que se presenta junto a LES en 30-40% de los pacientes (6).

El análisis de las manifestaciones cutáneas, fácilmente accesibles a la inspección, puede proporcionar datos relevantes para un mejor manejo de los pacientes (6).

Manifestaciones renales

La nefritis lúpica se presenta en 30% de los pacientes de raza blanca y en el 60% de los afroamericanos, en Colombia esta enfermedad afecta entre el 50-55% de los adultos y el 75% de los niños con LES. En la cohorte GLADEL, el 51.7% de los pacientes presentaron nefritis (12). En España, la nefritis lúpica es la primera causa de enfermedad sistémica con afectación renal secundaria (13).

La falla en el logro de remisión parcial o completa de nefropatía, a los seis meses se asocia con mal pronóstico a largo plazo e implica un mayor uso de inmunosupresores (12).

Los datos que sugieren actividad renal son el aumento de la creatinina, disminución de filtrado glomerular, proteinuria, hematuria y sedimento activo (cilindros). La presencia de hematuria aislada debe interpretarse con cautela por la posibilidad de contaminación vaginal, infección urinaria, tumores y antecedente de tratamiento con ciclofosfamida (13).

La nefritis lúpica se debe clasificar según el reporte de la biopsia renal. Los datos clínicos y analíticos habituales no pueden predecir los hallazgos histológicos en un alto porcentaje de los casos. La clasificación vigente es la propuesta por la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN por sus siglas en inglés) y la Sociedad de Patología Renal (RPS por sus siglas en inglés), diferencian seis clases según el estudio con microscopio óptico, inmunofluorescencia y microscopio electrónico (13).

Manifestaciones musculoesqueléticas

La afectación articular es una de las manifestaciones más frecuentes en LES, cerca del 90% de los pacientes tendrán síntomas articulares en algún momento en el curso de la enfermedad. La artralgia, es decir dolor articular persistente, transitorio y migratorio, sin evidencia de sinovitis, es la manifestación más común de artropatía en lupus (14).

La artropatía de Jaccoud es una artropatía deformante y no erosiva que puede afectar a pacientes con LES, tiene como consecuencia la aparición de deformidad severa, principalmente en articulaciones de manos con múltiples subluxaciones que dan lugar a la deformidad en “cuello de cisne”. Esta artropatía también involucra tejido periarticular y capsular. La artropatía de Jaccoud puede confundirse con artritis reumatoide, sin embargo en la primera la deformidad es reductible, indolora y la evaluación radiológica no muestra evidencia de daño óseo o del cartílago. Si se realiza resonancia magnética, se detecta edema capsular y tenosinovitis severa (15).

La artropatía de Jaccoud se describe únicamente en 2 a 35% de los casos, probablemente porque las manifestaciones son leves y transitorias, aunque algunos pacientes pueden tener manifestaciones persistentes (15).

Menos del 5% de los casos puede desarrollar artritis erosiva, es probable que esta variedad se reporte con mayor frecuencia con el advenimiento de nuevas técnicas radiológicas (14).

Se ha descrito la ruptura de tendones aquileo y patelar, normalmente asociada a traumatismo y uso de esteroide; también se han descrito mialgia y afectación muscular, esta última va desde dolores musculares generalizados hasta miositis fulminante (14).

Manifestaciones neuropsiquiátricas

El lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico o lupus neuropsiquiátrico se presenta entre 20-80% de los casos. Estas manifestaciones afectan a los pacientes tanto física como mentalmente y disminuyen su calidad de vida (16).

Los pacientes con LES pueden presentar un amplio espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas (migraña, amaurosis) que pueden ser consecuencia de la enfermedad por sí misma, o bien ser secundarias a infección, trastornos metabólicos, reacciones a fármacos y estrés (16, 17).

No existe un estándar de oro para el diagnóstico de este grupo de manifestaciones, se utilizan criterios clínicos, autoanticuerpos y estudios de neuroimagen. Los AAF, principalmente anticuerpos anticardiolipina (aCLs) (1), se relacionan con enfermedad cerebrovascular, cefalea, convulsiones y disfunción cognitiva, mientras que los anticuerpos anti-ribosoma lo hacen con psicosis y depresión (16, 17).

Los criterios del ACR para el diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico, han sufrido modificaciones, de los criterios iniciales de convulsiones y psicosis a 19 nuevos síndromes (17), estos se muestran en el cuadro 2.

Cuadro 2. Síndromes neuropsiquiátricos observados en LES (16)

Síndromes asociados con afección al Sistema Nervioso Central
1. Meningitis aséptica
2. Enfermedad cerebrovascular (evento vascular cerebral, ataque isquémico transitorio, trombosis de seno venoso)
3. Síndrome desmielinizante
4. Cefalea
5. Trastornos de movimiento (corea)
6. Mielopatía
7. Trastornos convulsivos
8. Estado confusional agudo (delirio)
9. Trastornos de ansiedad
10. Disfunción cognitiva (trastorno cognitivo leve a severo, demencia)
11. Trastornos del estado de ánimo
12. Psicosis

Síndromes asociados con afección al Sistema Nervioso Periférico
13. Poliradiculopatía aguda inflamatoria desmielinizante (síndrome de Guillain Barre)
14. Trastornos autonómicos
15. Mononeuropatía (única o múltiple)
16. Miastenia gravis
17. Neuropatía (craneal)
18. Plexopatía
19. Polineuropatía

En el primer estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos: “brain CONNECTIONS” se valoraron imágenes cerebrales y la función cognitiva en lupus, y se encontró que más del 25% de los pacientes con diagnóstico reciente de LES, tenían anomalías anatómicas visibles en la resonancia magnética, siendo más frecuente la atrofia cerebral que las lesiones de la materia blanca, lo que sugiere que el daño cognitivo inicia en forma temprana. Además la depresión se asoció con una menor función cognitiva (7).

Manifestaciones pulmonares

En LES, las manifestaciones pleuropulmonares se observan en 50-70% de los pacientes (18).

La pleuritis es la manifestación pulmonar más común en LES, sin embargo se presenta como manifestación inicial en sólo 2.5-3% de los casos. El derrame pleural es la manifestación inicial de LES en 1-2% de los pacientes (19). Este síntoma se presenta en 17-60% de los pacientes en algún punto de la enfermedad, sin embargo estas manifestaciones generalmente se reportan sólo cuando el diagnóstico está bien establecido (Keane & Lynch, 2000). En pacientes con inicio tardío de LES, es decir, mayores de 50 años, es frecuente que la pleuritis sea la manifestación inicial (20). La pleuritis puede presentarse con o sin derrame, habitualmente es bilateral. El dolor pleural y la fiebre son los datos clínicos más relevantes, aunque también son importantes la tos y la disnea (20).

La enfermedad del parénquima pulmonar es poco frecuente, las manifestaciones incluyen neumonitis lúpica aguda, disfunción diafragmática, síndrome de contracción pulmonar, nódulos cavitarios pulmonares, embolia pulmonar (a menudo debida a aCLs), hemorragia alveolar (que refleja daño endotelial difuso), neumonitis crónica intersticial, bronquiolitis obliterante (con o sin neumonía), así como infecciones pulmonares por oportunistas y toxicidad por terapia inmunosupresora (20).

Características hematológicas

Las alteraciones hematológicas son frecuentes en LES y su frecuencia varía en las diferentes poblaciones estudiadas (21). La anemia, leucopenia, linfopenia, trombopenia, la presencia de AAF pueden suceder en el curso de la enfermedad o ser el síntoma primario de la misma (22).

La anemia es la alteración hematológica más común, se presenta en el 50 a 80% de los pacientes con enfermedad activa, habitualmente se correlaciona con el grado de actividad de la enfermedad y es un signo con valor pronóstico. En aproximadamente 50% de los pacientes se observan valores de hematocrito inferiores al 30% en los periodos de actividad de la enfermedad. En una persona con LES la anemia puede ser multifactorial (21) siendo la anemia de las enfermedades crónicas el tipo más frecuente, también pueden observarse: anemia hemolítica autoinmune en 9 a 22% de pacientes, anemia por deficiencia de hierro, mielotoxicidad inducida por drogas y anemia de la insuficiencia

renal; otros tipos menos frecuentes son: aplasia pura de serie roja, anemia perniciosa, mielofibrosis, anemia sideroblástica, síndrome hemofagocítico y anemia hemolítica microangiopática (22).

La leucopenia puede presentarse en 20 a 60% de los pacientes con LES (22), se puede deber a neutropenia o linfopenia (23). Es más común en personas menores de 50 años y se ha relacionado con nefropatía y presencia de anticuerpos anti-Sm (22).

La neutropenia puede ser leve, severa e incluso puede presentarse agranulocitosis, ésta última principalmente relacionada con toxicidad por fármacos. La neutropenia leve es causada por la unión de anticuerpos anti-Ro y aCLs, a los neutrófilos con la consecuente fijación del complemento y destrucción periférica de las células. Otro mecanismo que podría contribuir a la neutropenia es el incremento de la agregación de neutrófilos y la esplenomegalia (22).

La linfopenia se presenta en 20-80% de los pacientes con LES y se relaciona con el grado de actividad de la enfermedad (23). La disminución de esta línea celular puede deberse a anticuerpos anti-linfocitos inespecíficos, que actuarían por opsonización y promoción de la fagocitosis más que por toxicidad (22).

La trombopenia es común, se presenta aproximadamente en el 8 a 32% de pacientes, siendo grave sólo en un 10% y puede ser la primera manifestación de la enfermedad en 3 a 16% de los casos. Existen 3 tipos de presentación clínica: Aguda, muy severa, con relación a la severidad de la enfermedad, responde frecuentemente a los corticoides y mejora cuando se controla la enfermedad. Una forma más crónica que responde por poco tiempo a los corticoides y rara vez produce síntomas. La tercera corresponde a púrpura trombopénica autoinmune (PTI) que puede preceder en 10 años al LES (22).

La trombopenia se caracteriza por presentar incremento de megacariocitos en médula ósea, lo que traduce destrucción periférica de plaquetas, además, se han encontrado anticuerpos antiplaquetarios en 60-87% de los casos. Por otra parte, los pacientes con esta alteración, presentan con mayor frecuencia, anticoagulante lúpico (AL), serología luética falsamente positiva y niveles de aCLs elevados (22). Los pacientes con trombopenia severa presentan también incremento en la actividad de LES, daño a órgano y pobre pronóstico (21).

La presencia de plaquetas bajas disminuye significativamente la supervivencia en pacientes lúpicos. Los que desarrollan trombopenia tardíamente tienen más riesgo de muerte que aquellos que la presentan al inicio de la misma, sin embargo, el recuento plaquetario no es un indicador pronóstico (22).

Por otra parte, los pacientes con LES tienen mayor riesgo de presentar trombosis. Se han reportado complicaciones trombóticas en casi la mitad de pacientes que tienen positividad al ANA y en 10% de los que no lo presentan, uno de los factores para este incremento sería la inflamación de la pared de vasos sanguíneos. También se ha reportado la presencia de inmunoglobulinas que reaccionan contra factores de la coagulación, tales como: II, VIII, IX, XI, XII y XIII; así como inhibidores de la trombina y polimerización de la fibrina (22).

Características inmunológicas

Anticuerpos antinucleares

Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en cerca del 95% de los pacientes con LES activo. Los ANA son diferentes tipos de autoanticuerpos que se caracterizan por tener especificidad antigénica. Estos antígenos nucleares incluyen: ADN de cadena simple (ss), de doble cadena (ds), histonas, nucleosoma, proteínas de centrómero, antígenos nucleares extraíbles (ENA), antígeno Smith (Sm), Ro, La, ribonucleoproteína (RNP), etc. Los ANA son útiles para identificar manifestaciones particulares de LES, por ejemplo la presencia de anti-dsDNA se asocia a afección renal; sin embargo, no debe perderse de vista que pacientes con enfermedades hepáticas, cáncer, infecciones crónicas, enfermedad tiroidea e incluso en sujetos sin enfermedad aparente, particularmente los adultos mayores, pueden tener títulos elevados de ANA (24).

En un estudio multicéntrico de CLE, se encontraron títulos elevados de ANA en más del 90% de los pacientes con cuatro o más criterios de la ACR y en cerca del 50% de los casos con menos de 4 criterios (25)

Anticuerpos antifosfolípidos

En pacientes con LES, la presencia de ANA varía de 7 a 65% y la de aCLs de 17 a 86%, estos anticuerpos junto con otros (en total se han descrito 40), constituyen los AAF (1, 22); su presencia es un factor de riesgo importante para trombosis, enfermedad neurológica, trombopenia y aborto en pacientes con LES. La asociación de trombosis venosa, trombosis arterial, o ambas, abortos de repetición y trombopenia con los AAF se conoce como síndrome antifosfolípidos (SAF), éste puede estar presente hasta en 10%

de pacientes al inicio de la enfermedad e incluso puede preceder a otros síntomas de LES. La presencia de AAF incrementa el riesgo de muerte en pacientes con LES (22).

El AL es una inmunoglobulina que actúa como un inhibidor de la coagulación inespecífico porque no reconoce ningún factor en especial, actúa retrasando la generación de trombina, y por lo tanto la formación del coágulo *in vitro*, mediante la interferencia en las interacciones que requieren fosfolípidos. El AL se detecta por la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, y por la incapacidad del plasma normal para corregir esta prolongación. Entre las pruebas que se utilizan se encuentra el tiempo de Rusell (veneno de víbora) y la prueba de inhibición de tromboplastina (22).

Los aCLs se detectan mediante pruebas de inmunoensayo (ELISA), hay diferentes clases de este tipo de anticuerpos: IgG, IgM e IgA (22).

Antecedentes específicos

La variedad de manifestaciones clínicas, representan un reto diagnóstico para los médicos. El espectro clínico varía desde afección cutánea leve hasta daño orgánico severo. (26).

Los estudios de laboratorio son esenciales en LES, ya que algunos cambios permiten distinguir esta enfermedad, especialmente durante las fases de exacerbación. Diversas pruebas inmunológicas han permitido distinguir al LES de otras patologías autoinmunes; la presencia de reactividad inmunológica contra componentes nucleares puede encontrarse en el 95% de los pacientes.

Existen 11 criterios propuestos por el ACR para el diagnóstico de LES, la última modificación validada corresponde a la de 1997, ver cuadro 3. Cada uno de los criterios tiene indicadores específicos y estandarizados. Es necesaria la presencia de cuatro de estos para el diagnóstico de la enfermedad (27, 28)

Cuadro 3. Criterios del ACR (1997) (29)

Exantema malar	Eritema fijo, aplanado o elevado en la región malar, que respeta los pliegues nasogenianos
Lesión de lupus discoide	Placas eritematoescamosas, sobrelevadas y con tapones córneos, puede existir atrofia
Fotosensibilidad	Erupción cutánea tras exposición solar
Úlceras orales	Úlceras en cavidad oral o mucosa nasal, indoloras, observadas por el médico
Artritis	Artritis no erosiva en 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, tumefacción o derrame
Serositis	<ul style="list-style-type: none"> a) Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o roce auscultado por el médico o evidencia de derrame pleural o bien, b) Pericarditis: documentada por electrocardiograma (ECG) o frote o derrame pericárdico
Afección renal	<ul style="list-style-type: none"> a) Proteinuria persistente > 0.5g/día o > a 3+ si no se cuantifica b) Cilindros celulares-eritrocitos, hemoglobina, cilindros granulares, tubulares o mixtos
Afección neurológica	<ul style="list-style-type: none"> a) Ataque, pérdida de conocimiento, en ausencia de fármacos convulsionantes o alteraciones metabólicas (uremia, cetoacidosis, desequilibrio hidroelectrolítico) b) Psicosis, en ausencia de fármacos que causan psicosis, ausencia de enfermedades metabólicas (uremia, cetoacidosis, desequilibrio hidroelectrolítico)
Compromiso hematológico	<ul style="list-style-type: none"> a) Anemia hemolítica con reticulocitosis, o bien b) Leucopenia < 4000 en dos o más determinaciones, o bien c) Linfopenia < 1500 en dos o más

	determinaciones, o bien d) d) Trombopenia < 100 000 en ausencia de fármacos que causan trombopenia
Alteraciones inmunológicas	a) anticuerpos anti-DNA nativo, o bien b) anticuerpos anti-Smith, o bien c) hallazgo de anticuerpos anti-fosfolípidos basados en anticuerpos antinucleares
Anticuerpos antinucleares	1) Niveles elevados en suero de anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM 2) Resultado positivo de anticoagulante lúpico 3) Serología para sífilis falsamente positiva por 6 meses y confirmado por pruebas de inmovilización de treponema o absorción de anticuerpos fluorescentes

Fangtham & Petri (7) mencionan que: “La investigación clínica de LES debería proporcionar información para el diagnóstico, tratamiento y manejo de la enfermedad”, sin embargo dicha información presenta matices dependiendo de la población que se estudió.

El estudio de pacientes en las diferentes cohortes realizadas ha permitido resaltar aspectos importantes de las características clínicas, asociaciones entre anticuerpos antinucleares y manifestaciones clínicas, así como efectos terapéuticos en manifestaciones relacionadas con mal pronóstico, como la nefropatía lúpica. Algunos ejemplos se muestran en el cuadro 4.

En el proyecto Eurolupus, una cohorte prospectiva de 1000 pacientes, seguidos desde 1991, 48% de los pacientes presentó artritis. Los varones presentaron más cuadros de serositis y menor afección articular en comparación con las mujeres. En esta cohorte también se encontró que la presencia de anticuerpos anti-ADN de doble cadena, es un factor predictivo del desarrollo de anemia hemolítica y nefropatía lúpica (1).

Font et al., realizaron un estudio de seguimiento a 600 pacientes para analizar las características clínicas e inmunológicas de una población homogénea. En esta cohorte, la afección articular fue la más frecuente (83%), mayor a la serie del proyecto Eurolupus. A diferencia de lo descrito en otros trabajos, las manifestaciones hematológicas más

frecuentes fueron: linfopenia y leucopenia y no la anemia. Las lesiones cutáneas fueron la primera manifestación en 57% de los pacientes y el promedio de edad al diagnóstico fue 29.9 años (30).

Cabral et al., analizaron una cohorte de 56 pacientes menores de 18 años de edad, para definir el patrón de expresión de la enfermedad y comprender mejor el curso de LES en dicho grupo etario. Los autores no encontraron diferencias respecto a lo descrito en otros estudios. El órgano más afectado fue el músculo-esquelético (87.5%), seguido de las manifestaciones mucocutáneas y las hematológicas (4).

En una cohorte china de 516 pacientes con LES, Ding et al. investigaron las diferencias en las características clínicas entre varones y mujeres. No encontraron diferencias espectaculares, a excepción de la mayor frecuencia de enfermedades renales en los pacientes de sexo masculino (31).

Cuadro 4. Estudios de Cohorte acerca de características clínicas en diferentes países y grupos de pacientes

COHORTE	SUJETOS INCLUIDOS	OBJETIVOS	INSTRUMENTOS	RESULTADOS
Hospital John Hopkins (Fangtham & Petri, 2013)	2000 pacientes (1987-2010)	Proveer información para diagnóstico, tratamiento y manejo de la enfermedad	PGA, SLEDAI, Índice de actividad de lupus	-Redefinición del punto de corte de “dosis alta de prednisona”, por arriba de 6mg. -Daño orgánico inducido por corticoesteroide. -La hidroxicloroquina disminuye daño renal y riesgo de trombosis -Mielitis longitudinal, de materia gris y de

				materia blanca
Hospital Clinic Barcelona, España (30)	600 pacientes (1980-2001)	Analizar prevalencia y características de las principales manifestaciones clínicas, hematológicas e inmunológicas de LES. Determinar características específicas de daño a órganos	Entrevista, expediente clínico y exploración física general.	Presencia de manifestaciones clínicas que no incluyen los criterios del ACR, como fiebre, fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea y alopecia Disminución de afección a SNC y eventos trombóticos relacionada con mejor tratamiento
Euro-lupus (10)	1000 pacientes (1991-2000)	Determinar incidencia de las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad y durante el seguimiento Analizar las características biológicas e inmunológicas y su relación con las manifestaciones clínicas para definir subtipos de la enfermedad. Determinar la historia		La edad al inicio de la enfermedad, género, patrón de autoanticuerpos, entre otros factores, modifican la expresión de la enfermedad y definen algunos subtipos específicos de LES. La mayoría de

		<p>natural, severidad y respuesta a tratamiento de los subtipos</p> <p>Establecer la tasa de mortalidad y las principales causas de muerte en la población Europea</p>		<p>manifestaciones inflamatorias son menos comunes después de una larga evolución de la enfermedad.</p> <p>Los eventos trombóticos afectan la morbilidad y mortalidad de LES.</p>
<p>GLADEL</p> <p>Grupo de Estudio Latinoamericano del Lupus (32)</p>	<p>1,214 pacientes (1997-2000)</p>	<p>Analizar la clínica, laboratorios y pronóstico en pacientes de 9 países latinoamericanos, clasificados en 3 grupos étnicos: mestizos, blancos y afro-latino americanos (ALA)</p>	<p>Expediente clínico</p> <p>Entrevista</p> <p>SLEDAI</p> <p>MEX-SLEDAI</p> <p>SLICC</p>	<p>Se encontraron diferencias en las características socioeconómicas, tipo de cuidado y nivel de educación que favorecen a los blancos, estas diferencias tienen impacto en el curso de la enfermedad</p>
<p>Cohorte Sarawak (Malasia) (33)</p>	<p>633 pacientes (2006-2013)</p>	<p>Estudiar las características clínicas y patrones de enfermedad en pacientes con LES en un estudio multiétnico.</p>	<p>Expediente clínico</p> <p>Entrevista</p> <p>SDI</p> <p>SLEDAI</p> <p>PGA</p>	<p>La fotosensibilidad y serositis son manifestaciones frecuentes en pacientes malayos, las diferencias</p>

				<p>encontradas respecto a los pacientes chinos parecen deberse a factores genéticos.</p> <p>La mayoría de pacientes se encontraban en remisión clínica.</p>
<p>Cohorte Canadá (34)</p>	<p>1000 pacientes (2005-2009)</p>	<p>Determinar la influencia de la etnicidad y factores sociodemográficos sobre las características de la enfermedad en población canadiense con diagnóstico de lupus</p>	<p>Entrevista y expediente clínico SLEDAI-2K SLAM-R SDI</p>	<p>Existen diferencias en las manifestaciones, perfil de autoanticuerpos y severidad de la enfermedad, relacionados con la etnicidad.</p>
<p>LUMINA (Lupus in Minorities, Nature versus Nurture) (35)</p>	<p>600 pacientes (1994-2007)</p>	<p>Determinar las causas subyacentes de la evolución dispar de LES en diferentes grupos étnicos (minorías de hispanos) en comparación con pacientes caucásicos</p>	<p>Entrevista SLAM-R SDI</p>	<p>El factor genético es un determinante importante de la actividad de la enfermedad al inicio de la misma, posteriormente factores socioeconómicos son predictores más importantes del curso de la</p>

				enfermedad. La percepción de la severidad de la enfermedad es diferente entre paciente y médico.
RELESSER Registro Soc. Española Reumatol. (36)	4,024 pacientes (2011-2012)	Describir características clínicas acumuladas. Diferencias entre LES (4 criterios ACR) y LES incompleto	Entrevista y expediente Criterios ACR 1997	Las manifestaciones son más frecuentes en los que tienen LES que en la forma incompleta, principalmente eritema malar, úlceras orales y nefropatía

SLICC= Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (Índice de daño de Colaboración Internacional de Clínicas para el Lupus Sistémico)

SLAM-R= Systemic Lupus Activity Measure Revised (Medida de la Actividad de Lupus Sistémico, Revisada)

SDI= SLICC/ACR Damage Index (Índice de daño según criterios del ACR y SLICC)

SLEDAI= Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico)

PGA= Physicians Global Assessment (Valoración Médica Global)

En la Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes del Hospital General Regional número 36 (HGR 36) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se inició en 2004 el seguimiento de una cohorte que en el primer año incluyó 41 pacientes, sin embargo aún no se han descrito las características clínicas de los sujetos que la conforman. Al inicio de la cohorte se incluyeron algunos niños, sin embargo en la actualidad sólo incluye pacientes adultos.

Esta cohorte ha sido la base para diversos estudios de LES, como son: aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, "Impacto de glucocorticoides y terapia anti-CD20 sobre el

riesgo de infección cervical por virus de papiloma humana en mujeres con LES” (37). “Síntomas de Síndrome de Intestino Irritable en mujeres con LES leve: frecuencia, factores relacionados y calidad de vida” (38). “Densidad mineral ósea en mujeres con LES, un año después de la terapia con Rituximab” (39).

Estos estudios se han realizado utilizando una base de datos: “HISPALES” que se originó en la época de los 90 a partir de un consenso de médicos especialistas en enfermedades autoinmunes que realizan investigaciones en LES y que se actualiza cada 2 a 3 años.

La base de datos “HISPALES” inició en España, es una base realizada en Excel que incluye 6 variables demográficas, 233 variables clínicas, nueve de ellas corresponden a morbilidades y 14 variables a tratamiento. También se registran 12 variables bioquímicas y 25 inmunológicas.

Planteamiento del problema

El LES es una enfermedad cada vez más frecuente, existen numerosos estudios que dan cuenta de los diferentes factores que actúan como desencadenantes de esta patología autoinmune, así como de los diferentes genes implicados en su patogenia, estos dos hechos contribuyen a la diversidad de manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con lupus.

Los pacientes con esta patología tienen en común algunos rasgos clínicos e inmunológicos, sin embargo, el curso de la enfermedad es diferente, no presentan las mismas complicaciones ni tienen el mismo desenlace. Es posible que conocer las características clínicas de los pacientes permita prevenir el desarrollo de complicaciones graves. Con base en los hechos planteados, surge la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las características clínicas e inmunológicas, al inicio y durante el seguimiento, de una cohorte de pacientes con LES en un periodo de 10 años?

Justificación

A pesar de que existen criterios diagnósticos, terapéuticos y pronósticos que tienen como finalidad estandarizar la atención de los pacientes, desde la publicación de los criterios del ACR en 1982 para el diagnóstico de LES, se han propuesto modificaciones y han aparecido nuevos instrumentos de evaluación; los resultados de los estudios de cohorte son los que han dado pie a algunas de las modificaciones. De ahí la importancia de conocer de manera específica las características clínicas de los pacientes con esta enfermedad, ya que esto permitirá reconocer los factores implicados en el desarrollo de complicaciones y posteriormente poder determinar su influencia en la calidad de vida de los pacientes, tomando en cuenta características propias de nuestra población y no únicamente adoptando lo que está descrito en la literatura internacional. Por otro lado el poder determinar cuáles son las características de los pacientes que tuvieron complicaciones graves o que fallecieron, permitirá emprender acciones y programas preventivos que beneficien a otros pacientes diagnosticados con esta enfermedad para evitar desenlaces desafortunados.

Objetivos

Objetivo General

Analizar las características clínicas e inmunológicas al diagnóstico y durante el seguimiento, en una cohorte de pacientes con LES, en un periodo de 10 años.

Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de manifestaciones dermatológicas en una cohorte de pacientes con LES en un periodo de 10 años.
- Determinar la prevalencia de manifestaciones renales en una cohorte de pacientes con LES en un periodo de 10 años.
- Determinar la prevalencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en una cohorte de pacientes con LES en un periodo de 10 años.
- Determinar la prevalencia de manifestaciones musculoesqueléticas en una cohorte de pacientes con LES en un periodo de 10 años.
- Determinar la prevalencia de manifestaciones hematológicas en una cohorte de pacientes con LES en un periodo de 10 años.
- Determinar la prevalencia de manifestaciones pulmonares en una cohorte de pacientes con LES en un periodo de 10 años.
- Determinar la prevalencia de las características inmunológicas en una cohorte de pacientes con LES en un periodo de 10 años.
- Determinar el porcentaje de pacientes que ha permanecido al final del estudio

Material y método

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, observacional y ambilectivo en mujeres y hombres mayores de 18 años de edad (al protocolo) con diagnóstico de LES, de por lo menos seis meses de evolución, que acudieron a consulta al Servicio de Reumatología del HGR 36 y que forman parte de la cohorte de esta Unidad Hospitalaria, esta es una cohorte dinámica que inició en 2004, para el inicio de este estudio se tenían registrados 346 pacientes.

Se excluyeron aquellos pacientes con sospecha clínica de LES que no cumplieron con por lo menos cuatro criterios del ACR (1997).

Este estudio se llevó a cabo en el periodo comprendido entre noviembre de 2014 y abril de 2016 y tiene como guía el formato y las variables de la base de datos "HISPALES", que es una base realizada en la hoja de cálculo de Excel de Windows versión 9 en Español, Microsoft Corporation que incluye 6 variables demográficas, más de 20 variables clínicas, 9 variables corresponden a morbilidades y 14 variables de tratamiento.

Para esta investigación se tomaron en cuenta variables demográficas como sexo y edad, también se evaluaron la edad al inicio y el tiempo de evolución de la enfermedad. Así mismo se incluyeron variables clínicas como: manifestaciones cutáneas, musculoesqueléticas, renales, neuropsiquiátricas, pulmonares y las características hematológicas e inmunológicas. En el anexo 1 se encuentran las definiciones conceptual y operacional de cada una de las variables.

El estudio se llevó a cabo de la siguiente manera: se revisó la base de datos para identificar a los pacientes que ya formaban parte de la cohorte de Reumatología del HGR 36 para invitarlos a participar en el estudio, también formaron parte del estudio individuos con diagnóstico de LES que no habían sido registrados en la base de datos.

Se incluyeron pacientes en forma consecutiva, no aleatorizada y no requirió cálculo del tamaño de la muestra

Una vez que los pacientes aceptaron y firmaron el consentimiento informado (ver anexo 2), se realizó una entrevista estructurada y se revisó el expediente clínico para obtener información de las variables clínicas e inmunológicas (ver anexo 3), así como parámetros bioquímicos (citometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil de lípidos,

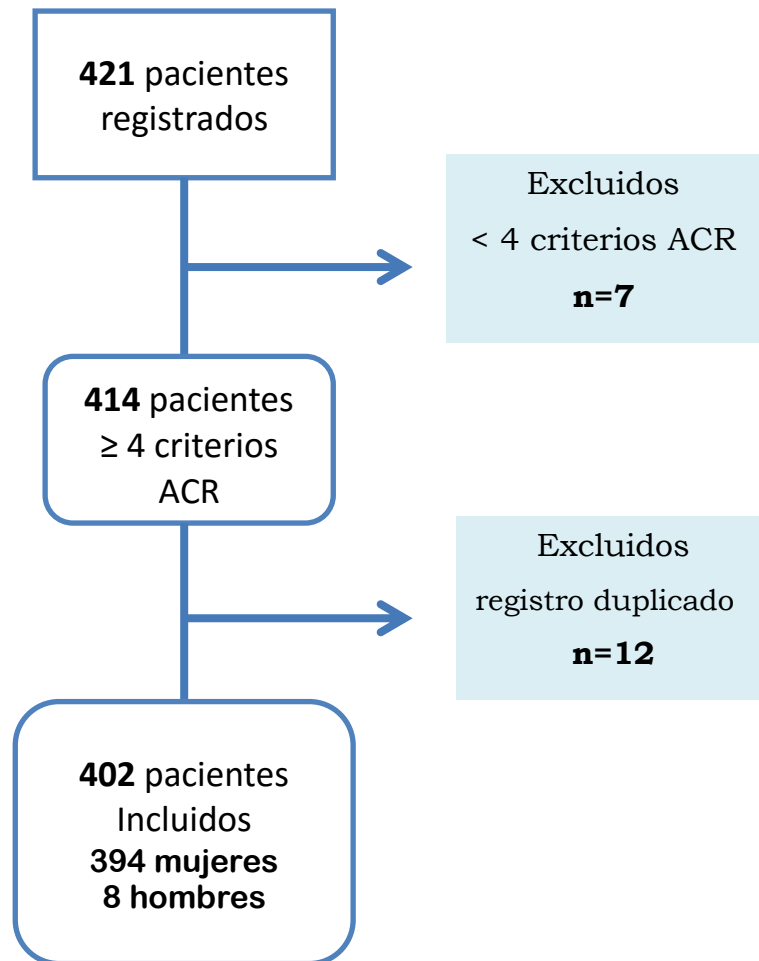
examen general de orina, entre otros) que forman parte de la rutina que se solicita a los pacientes para cada consulta médica en Reumatología.

Se obtuvo información actual y de manera retrolectiva tomando en cuenta 4 momentos: el primero o año cero corresponde a la fecha de ingreso a la cohorte y es independiente del año de diagnóstico de la enfermedad, el segundo corresponde a la evaluación y entrevista realizadas 2 a 3 años después de su registro en la base de datos. El tercer momento corresponde al año 5 y el último al año 10. Cuando no fue posible recabar información completa del expediente, se eliminó del estudio. Ver gráfico 1.

Este estudio se llevó a cabo con la participación de los tutores: Dr. Mario García Carrasco, Dra. Claudia Mendoza Pinto y la Dra. Margarita Muñoz Guarneros. Se utilizaron los recursos financieros del HGR 36 y el material utilizado correspondió a papelería y equipo de cómputo.

Se realizó estadística descriptiva. Para variables categóricas se utilizaron porcentajes. Para las variables ordinales y dimensionales continuas se hizo el cálculo de media, mediana y desviación estándar empleando el programa SPSS versión 22.

Gráfico 1. Diagrama de flujo



Bioética

Este estudio se llevó a cabo bajo la supervisión y dirección de investigadores expertos, adscritos al HGR 36 según lo dispuesto en la declaración de Helsinki, artículo 12, y en el apartado 10 de la Norma Oficial Mexicana que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Además se ajusta a los principios científicos y éticos del IMSS, fue aprobado por el comité de ética e investigación del HGR 36 con folio de registro **R-2014-2102-65**. También cuenta con la aprobación del Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la BUAP, **registro número 357, libro 2, hoja 8**

De acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud, el estudio corresponde a una investigación sin riesgos porque no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en los sujetos puesto que los estudios de laboratorio y gabinete se realizan como parte del seguimiento y atención médica en la consulta externa de Reumatología del HGR 36.

Ya que se utilizó información del expediente clínico, se siguieron las disposiciones del artículo 24 de la última modificación de la Declaración de Helsinki (Modificación de Fortaleza, Brasil, 2013), así como el apartado 12.3 del proyecto de Norma Oficial Mexicana (PROY NOM 012 SSA3 2007) que se refiere a que el investigador debe proteger los datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo de una investigación, publicación o divulgación de los resultados de la misma.

Siguiendo las disposiciones del PROY NOM 012 SSA3 2007, los artículos 14, 20, 21 y 22 de la Ley General de Salud, artículo 31 y 32 de la Declaración de Helsinki, se obtuvo consentimiento informado para el uso de datos y el sujeto tuvo derecho a retirar su consentimiento sin que se perturbara la relación médico-paciente (fracción VII del artículo 21 de la Ley General de Salud).

Resultados

Características generales

De los 421 pacientes de la Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes del HGR 36 que se registraron en la base de datos HISPALLES, 414 cumplieron con los criterios de inclusión (4≥ criterios del ACR 1997, más de 6 meses de diagnóstico, mayores de edad), 12 pacientes tenían un registro duplicado, de tal manera que en el estudio se incluyeron 402 pacientes (registrados durante el periodo transcurrido de 2004 a 2016), 394 del sexo femenino (94%) y 8 (6%) de sexo masculino. El promedio de edad al inicio de la enfermedad fue de 31 años y la media al diagnóstico de LES de 34 años. El tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad a su ingreso a la cohorte fue de 6.3 años. Otros valores como la edad de ingreso a la cohorte y el tiempo de seguimiento en la cohorte se muestran en el cuadro 5.

Cuadro 5. Datos generales

VARIABLE	MEDIA(DE) n= 402	MEDIANA(rango) n= 402
Edad al inicio de la enfermedad	31±13	29 (6-71)
Edad al ingreso a la cohorte	40±14	38(9-76)
Tiempo de evolución ¹ (años)	6±6	4(0-35)
Tiempo de seguimiento ² (años)	6.7±2.8	7(1.2-12)

DE: Desviación estándar

¹ El tiempo de evolución corresponde a los años transcurridos desde el diagnóstico de LES hasta su ingreso a la cohorte.

² El tiempo de seguimiento corresponde a los años transcurridos desde el ingreso a la cohorte hasta la última entrevista.

En el cuadro 6 se muestran las enfermedades autoinmunes que estaban asociadas a LES en los pacientes que conformaban la cohorte (n=402), además de las más comunes como

artritis reumatoide, síndrome antifosfolípidos y síndrome de Sjögren, se incluyeron otras enfermedades como vitiligo en tres pacientes, una paciente con espondilitis anquilosante, en dos registros no se especificó la enfermedad asociada.

Cuadro 6. Enfermedades autoinmunes asociadas

Enfermedad	Pacientes (%)
Síndrome de Sjögren	191(48)
Artritis reumatoide	11(3)
Hepatitis autoinmune	7(1.7)
Esclerodermia	4(1)
Síndrome antifosfolípidos	64(16)
Tiroiditis	12(3)
DM/PM ¹	1(0.2)
Otras ²	6(1.4)

¹ DM/PM: Dermatomiositis/polimiositis

² Otras: vitiligo, espondilitis anquilosante y otras no especificadas

Características clínicas iniciales

En esta cohorte la manifestación inicial (desde la aparición de la primera que pudiera atribuirse a LES hasta el momento en que se confirma el diagnóstico de LES) más frecuente fue la artritis ya que se presentó en 303 (76%) pacientes, seguida de la fotosensibilidad en 255 (64%) pacientes, alopecia en 209 (52%) pacientes, úlceras 178 (44%) pacientes, fenómeno de Raynaud 177 (44%) pacientes, eritema malar 151 (38%) pacientes, nefropatía 89 (22.2%) pacientes, leucopenia 85 (21%) pacientes, trombocitopenia 74 (18%) pacientes, linfopenia 69 (17%) pacientes, livedo reticular 60 (15%) pacientes, manifestaciones neurológicas 40 (10%) pacientes, migraña 38 (9.5%) pacientes, vasculitis cutánea 26 (6%) pacientes, lupus discoide 16 (4%) pacientes, LECS 13 (3%) pacientes, anemia hemolítica 12 (3%) pacientes, neumopatía seis (1%) pacientes, miositis dos (0.5%) pacientes, y corea en un (0.2%) paciente.

La prevalencia de las principales manifestaciones clínicas al inicio del LES están resumidas en el cuadro 7.

Cuadro 7. Manifestaciones clínicas iniciales¹

Manifestaciones	Pacientes (%) n=402
Mucocutáneas ²	354 (88)
Musculoesqueléticas	303 (76)
Características hematológicas	149 (37)
Renales	89 (22.2)
Neuropsiquiátricas	76 (18.2)
Pulmonares	6 (1)

¹ Las manifestaciones iniciales son las que estuvieron presentes desde la aparición de la primera atribuible al LES hasta el momento en que se diagnosticó la enfermedad (cumplir con 4 o más criterios del ACR).

² En las manifestaciones cutáneas se tomaron en cuenta tanto manifestaciones específicas como inespecíficas.

Características al ingreso a la cohorte

El año de ingreso a la cohorte corresponde al año 0 o el primer momento del estudio, en esta fase se incluyeron los 402 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión cuyas características han sido descritas previamente, ver cuadro 5. La prevalencia de las manifestaciones clínicas que forman parte de los criterios del ACR 1997 se muestran en el cuadro 8.

Características al Año 2

En el Segundo momento o año 2 se incluyeron 232 pacientes, de los 402 pacientes incluidos en la fase inicial, 80 perdieron seguimiento, 66 eran pacientes de nuevo ingreso, una paciente murió, dos pacientes no se evaluaron durante este estudio, no se contó con información de 21 pacientes (perdieron derecho al IMSS y no se encontró el expediente previo o la evaluación se realizó posterior al Segundo momento). La edad promedio fue de 43 ± 13.4 años, mediana 43 años (rango 11 a 76).

En este momento la manifestación más frecuente fue la artritis en 107 (46%) pacientes, seguidas de fotosensibilidad y fenómeno de Raynaud en 101 (44%) y 105 (41%) pacientes respectivamente. La anemia hemolítica y miositis se presentaron en un paciente

(0.4%) respectivamente, mientras que la corea y el LECS no estuvieron presentes en ninguno.

Cuadro 8. Características al ingreso a la cohorte

Característica	n(%)
Fotosensibilidad	108(27)
Fenómeno de Raynaud	91(23)
Artritis	84(21)
Eritema malar	71(18)
Livedo reticularis	58(14)
Linfopenia	53(13)
Nefropatía	50(12)
Alopecia	42(10)
Leucopenia	34(8.5)
Úlceras	32(8)
Trombopenia	20(5)
Vasculitis cutánea	13(3)
Migraña	12(3)
Lupus discoide	6(1)
LECS	2(0.5)
Neurológico	1(0.2)
Anemia hemolítica	1(0.2)
Corea, miositis y neumopatía	0(0)

Características al Año 5

En el año 5 se incluyeron 174 pacientes, media 45 ± 12 años de edad, mediana 45 años (rango 20-74). Para el tercer momento 44 pacientes perdieron seguimiento en la Unidad de Investigación de Enfermedades Reumatológicas del HGR 36 del IMSS, nueve pacientes tenían menos de 5 años de ingreso a la cohorte, dos pacientes se eliminaron por no contar con información suficiente para el análisis y tres pacientes fallecieron. Únicamente se conoce la causa de muerte de una de ellas, que fue trombosis y sepsis. Las manifestaciones clínicas y características hematológicas se resumen en las tablas 9-13.

Características del Año 10

De los 174 pacientes que se incluyeron en el análisis del tercer momento, se excluyeron 57 por diferentes causas: 35 pacientes tenían menos de diez años de haber ingresado a la cohorte, 18 pacientes perdieron seguimiento y se presentaron cuatro defunciones. La media de edad del total ($n=117$) de pacientes incluidos en el año 10 fue de 50 ± 12 años, mediana 52 (rango 18-76) años.

Caracterización de las manifestaciones por órgano o sistema

Manifestaciones musculoesqueléticas.

La artritis fue la manifestación más frecuente al diagnóstico de LES y al ingreso a la cohorte, de igual manera fue la manifestación con mayor prevalencia en el Segundo momento de seguimiento de la cohorte del HGR 36, sin embargo en el año 5 y el año 10 ocupó el 3° y 2° lugar respectivamente. Del total de pacientes que tuvieron artritis (303), dos de ellos (0.5%) presentaron miositis al inicio de la enfermedad, después de esta evaluación, únicamente en el año 5 se registró un paciente con miositis.

La prevalencia de las manifestaciones musculoesqueléticas se resume en el cuadro 9.

Manifestaciones cutáneas

Al inicio de LES 354 (88%) pacientes presentaron alguna manifestación cutánea de las nueve incluidas en la base de datos HISPALLES que corresponde a características específicas como lupus discoide, LECS, así como los criterios del ACR-1997 y manifestaciones inespecíficas.

Cuadro 9. Manifestaciones musculoesqueléticas y pulmonares

AÑO DE EVALUACIÓN	0 (n=402)	2 (n=232)	5 (n=174)	10 (n=117)
MANIFESTACIÓN	n(%)			
Artritis	303(76)	107(46)	93(57)	76(65)
Miositis	2(0.5)	0(0)	1(0.6)	0(0)
Pulmonares	6(1)	4(1.7)	5(3.2)	8(6.8)

La fotosensibilidad, alopecia y úlceras fueron las tres manifestaciones cutáneas más frecuentes al inicio de LES con una prevalencia de 64%, 52% y 44% respectivamente. En el año 2 la fotosensibilidad, fenómeno de Raynaud y úlceras fueron las más frecuentes. En los años 5 y 10 el fenómeno de Raynaud fue la manifestación cutánea que se observó con mayor frecuencia, 73% y 74% respectivamente incluso fue más frecuente que la artritis. Por otra parte el LECS fue la manifestación menos frecuente en los mismos años.

El cuadro 10 resume las características de la afección cutánea.

Nefropatía

La afección renal correspondió al 4° órgano o sistema más afectado en los pacientes de la cohorte, ver cuadro 7. Las manifestaciones renales estuvieron presentes en 89 (22.2%) pacientes al inicio de la enfermedad, en los años siguientes la prevalencia fue similar como puede observarse en el cuadro 11.

Manifestaciones neuropsiquiátricas

La afección neuropsiquiátrica se presentó en 76 (18.2%) pacientes, corea fue la manifestación con menor prevalencia, se registró en un (0.2%) paciente al inicio de LES y en los años subsecuentes la prevalencia fue de 0. El resumen de las manifestaciones neuropsiquiátricas se observa en el cuadro 11.

Cuadro 10. Manifestaciones cutáneas¹

	AÑO EVALUADO			
	0	2	5	10
	n(%)			
Eritema malar	151(38)	21(9.3)	55(34)	65(56)
Lupus discoide	16(4)	4(1.8)	9(5.6)	6(5)
Úlceras orales	178(44)	57(25)	62(38)	54(46)
Fotosensibilidad	255(64)	101(44)	94(58)	76(65)
LECS	13(3)	1(0.4)	0(0)	0(0)
Raynaud	177(44)	95(41)	115(73)	87(74)
Alopecia	209(52)	24(10)	60(37)	65(56)
Livedo reticular	60(15)	32(14)	42(28)	32(27)
Vasculitis	26(6)	13(5.6)	5(3.2)	7(6)

¹ Las manifestaciones corresponden tanto a lesiones específicas como aquellas que forman parte de los criterios de clasificación del ACR, y también a manifestaciones cutáneas inespecíficas.

Cuadro 11. Manifestaciones renales y neuropsiquiátricas

AÑO DE EVALUACIÓN	0 (n=402)	2 (n=232)	5 (n=174)	10 (n=117)
MANIFESTACIÓN	n(%)			
Nefropatía	89(22.2)	54(23)	52(32)	30(26)
Migraña	38(9.5)	17(7.4)	15(9.2)	15(13)
Neuropatía	40(10)	2(0.9)	3(1.8)	5(4.3)
Corea	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)

Manifestaciones pulmonares

La prevalencia de neumopatía al inicio de la enfermedad fue del 1%, en el Segundo momento fue 1.7%, en el tercer y cuarto momento la neumopatía estuvo presente en 5 y 8 pacientes respectivamente. Ver cuadro 9.

Características hematológicas

Las alteraciones hematológicas estuvieron presentes en 149 (37%) pacientes al inicio de la enfermedad y la leucopenia fue la más frecuente de ellas ya que se registró en 85 (21%) pacientes, seguida de la trombopenia 74 (18%) pacientes, linfopenia en 69 (17%) pacientes y la anemia hemolítica en 12 (3%). La prevalencia de los años posteriores se muestra en el cuadro 12.

Cuadro 12. Características hematológicas

	AÑO DE EVALUACIÓN			
	0(n=402)	2(n=232)	5(n=174)	10(n=117)
	n(%)			
Anemia hemolítica	12(3)	1(0.4)	2(1.5)	1(1)
Trombocitopenia	74(18)	14(6.3)	13(9.8)	6(5.1)
Leucopenia	85(21)	32(14)	26(14)	18(15)
Linfopenia	69(17)	41(18)	32(24)	29(25)

Características inmunológicas

En el tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones y el ingreso de los pacientes a la cohorte, se realizó determinación de ANA en 371 pacientes, 344 (93%) de ellos tuvieron un resultado positivo. Fenómeno LE en 26 (17%) pacientes, anti-ADN 76 (25%), anti-Sm 8 (15%) pacientes, VDRL falsamente positivo 16 (7.7%) pacientes. Así mismo se realizó determinación de otros anticuerpos como anti-dsADN en 240 pacientes cuyo porcentaje de positividad fue de 19%, C3 bajo en 16%, C4 19%, AL 24%, aCL IgG 32%, aCL IgM 34%, anti-Ro 43%, anti-La 16%.

En los años 2, 5 y 10 también se realizaron estudios bioquímicos pero en un menor porcentaje de pacientes. Ver cuadro 13.

Cuadro 13. Características inmunológicas

	año 0	año 2	año 5	año 10
	total pruebas realizadas (%)			
Fen. LE	150(17)	43(9.3)	12(33)	2(0)
anti-ADN	303(25)	45(16)	18(28)	9(13)
anti-dsADN	240(19)	24(8.3)	2(50)	0(0)
anti-Sm	54(15)	14(7.1)	3(0)	1(0)
ANA	371(93)	50(44)	15(33)	3(100)
C3	178(16)	14(29)	13(23)	6(0)
C4	179(19)	12(25)	13(15)	6(0)
AL	50(24)	4(75)	1(0)	0(0)
aCL IgG	65(32)	3(33)	2(0)	0(0)
aCL IgM	65(34)	3(33)	2(0)	0(0)
anti-Ro	23(43)	1(0)	0(0)	0(0)
Anti-La	19(16)	0(0)	0(0)	0(0)
VDRL	208(7.7)	30(3.3)	9(0)	1(0)

El número entre paréntesis corresponde al porcentaje de pruebas que fueron positivas

DISCUSIÓN

La cohorte de LES de la Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes del HGR 36 del IMSS, es una cohorte dinámica que inició en 2004 con 41 pacientes, en el periodo transcurrido desde 2004 a mayo de 2016 se incluyeron 402 pacientes en el estudio. En la actualidad la cohorte está conformada por un total de 271 pacientes, 65 de los cuales se ingresaron a la cohorte en el periodo de 2014 a 2016, por lo tanto, a pesar de las pérdidas, el 61.4% de los pacientes que ingresan a la cohorte, permanecen en ella.

A pesar de que existe información acerca de las características clínicas e inmunológicas de pacientes con LES en la población hispana, latina e incluso mexicana, los datos obtenidos corresponden a grupos de pacientes de estudios multicéntricos que forman parte de cohortes multinacionales cuyo objetivo principal ha sido comparar las características de la población no caucásica o amerindia con otros grupos. No existe hasta este momento el reporte de las características clínicas e inmunológicas de población originaria y residente en México.

Cuadro 14. Características generales de cohortes de LES

	GLADEL	SUIZA	RELESSER	BARCELONA	HGR 36
No. Pacientes	1214	244	2024	600	402
Edad inicio	28	34.5	31	31.1	31
Edad dx	30	36.4	33	32.7	34
Tiempo evol.	2.6	3.5	10.3	6.1	6.3

Evol.= evolución

La edad de inicio de la enfermedad, la edad al diagnóstico de LES de la cohorte del HGR 36 es similar a la edad reportada en otros estudios. Respecto al tiempo de evolución la diferencia con la cohorte GLADEL y la cohorte de Suiza, puede deberse a cómo se midió

esta variable, en el presente estudio se consideró el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la fecha de ingreso a la cohorte, en otros estudios puede corresponder al tiempo transcurrido entre la primera manifestación atribuible a LES y el momento en que cumplió 4 criterios del ACR para diagnóstico de LES.

En el cuadro 14 se incluyen las características generales de diferentes estudios de cohorte y series de pacientes.

En esta cohorte, las manifestaciones articulares, cutáneas y hematológicas fueron las más frecuentes tal como se ha reportado en otras evaluadas a lo largo del mundo. En este estudio 354 (88%) pacientes presentaron una o más manifestaciones cutáneas al inicio de la enfermedad. El ligero incremento en la prevalencia de afección cutánea sobre las manifestaciones musculoesqueléticas puede explicarse por el hecho de que los criterios para clasificar pacientes con LES incluyen cuatro dermatológicos que son evidentes a la exploración física e incluso reconocidos por los pacientes, mientras que la artritis requiere confirmación médica e incluso del especialista ya que casos leves podrían no ser identificados. En el cuadro 15 se muestra la prevalencia de las manifestaciones clínicas de LES en diferentes cohortes y series de pacientes.

Esta cohorte tomó en cuenta tanto manifestaciones cutáneas específicas como inespecíficas. En otros estudios la prevalencia de manifestaciones cutáneas se reporta en forma individual para eritema malar, lupus discoide, úlceras orales y fotosensibilidad entre otras. El cuadro 16 resume algunas manifestaciones cutáneas.

En el cuadro 16 observamos que la prevalencia de exantema malar y lupus discoide en esta cohorte es similar a la reportada por el grupo GLADEL (32), los valores de ambas corresponden al estado inicial o basal de los pacientes a diferencia de los otros estudios que pueden corresponder a mediciones posteriores al diagnóstico de LES cuando es más fácil identificar ciertas características clínicas o incluso se buscan en forma intencionada. La prevalencia de úlceras y fotosensibilidad es similar a la del grupo RELESSER (36).

Cuadro 15. Prevalencia de las manifestaciones más frecuentes en LES

COHORTE	MUESQ ¹	CUT	HEMA	RENAL	NEUPSIQ ²	PULM
GLADEL	67.3/7.6	46.3	12.5	5.3	4.1	0.5
BARCELONA	83/39	59	75	34	18	3
SUIZA	71			44	11	
EUROLUPUS	84			39	27	
RELESSER	78		80	34	8	
HGR 36	76	88	37	22.2	18.2	1
CUBA	87.5			20	3.8/5	12.5
TUNEZ	84.2	75.3	87	59	18.5/17.8	30.8
PEKIN	36.7/7.9		40.2	47.2	12	

Los valores corresponden a porcentajes

MUESQ= musculoesqueléticas, CUT= cutáneas, HEMA=hematológicas, PULM=pulmonar
NEUPSIQ=neuropsiquiátricas

¹ La cohorte del Hospital Clinic de Barcelona, GLADEL y el estudio de Pekin reportan por separado las manifestaciones articulares y musculares

² La cohorte de Cuba y la de Tunez reportan por separado la prevalencia de las manifestaciones neurológicas y las psiquiátricas (40, 41).

Cuadro 16. Manifestaciones cutáneas en LES

COHORTE	MALAR ¹	DISCOIDE	ÚLCERAS ²	FOTOSENS	ALOPECIA
GLADEL	23.6	5.3	10.5	24.5	20.3
BARCELONA	54	6	30	41	18
EUROLUPUS	58	10		45	
RELESSER	55	21	46	61	
HGR 36	38	4	44	64	52
CUBA	68	30			

¹ Malar se refiere a exantema o eritema malar

² Úlceras orales o nasales

Fotosens= fotosensibilidad

Al analizar la prevalencia de las manifestaciones clínicas en esta cohorte, la mayoría de ellas muestran una reducción en los años siguientes, principalmente durante el año 2, esta disminución podría explicarse de dos maneras: la primera por una mejoría de los pacientes debida al tratamiento y la segunda debido al menor número de pacientes (232) incluidos en el análisis correspondiente a este segundo momento en el seguimiento de la cohorte.

Por otra parte, en el año 5 se presentó un incremento en la prevalencia de manifestaciones pulmonares probablemente debido a la presencia de daño crónico. También en este periodo de evaluación se registraron tres muertes, sin embargo no se puede asegurar que hayan sido las únicas que se presentaron ya que se desconoce el motivo exacto por el cual se perdió seguimiento de 44 pacientes.

En conclusión la cohorte de LES de la Unidad de Investigación de Enfermedades Reumatológicas:

1. Presenta características clínicas e inmunológicas similares a las de otras cohortes en el mundo
2. La artritis es la manifestación más prevalente al inicio y al diagnóstico de LES en esta cohorte, sin importar el tiempo de evolución de la enfermedad
3. Cuando se toman en cuenta manifestaciones cutáneas inespecíficas en LES, la piel resultó ser el órgano más afectado por la enfermedad

Bibliografía

1. Lisnevskaja L., Murphy G., Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2014; 14: 1-11. DOI.org/10.1016/S0140-6736(14)60128-8
2. Tsokos, G.C. Systemic Lupus Erythematosus. *N. Engl. J. Med.* [artículo de revisión] 2011; 365, 2110-21
3. Grönhagen C. & Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol. Online J.* [Revista en internet] 2014; 5(1) [acceso Julio 17, 2014]. Disponible en: <http://www.idoj.in> DOI: 10.4103/2229-5178.126020
4. Cabral M., Escobar C., Conde M., Ramos M. y Melo J. Juvenile Systemic Lupus Erythematosus in Portugal: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 56 patients. *Acta Reumatol. Port.* 2013; 38: 274-285.
5. Blancas L., Guevara M., Espinosa, F. Lupus eritematoso sistémico en niños, una revisión de la supervivencia. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica.* [artículo de revisión] 2009; 18(1): 6-9.
6. Moura J., Luna R., Gomes L., Duarte S., Leite L., Pereira, A. et al. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *An. Bras. Dermatol.* [Revisión] 2014; 89(1): 118-25.
7. Fangtham M. & Petri M. Update: Hopkins Lupus Cohort. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 1-7. DOI 10.1007/s11926-013-0360-0
8. Doria A., Iaccarino L., Ghirardello A., Zampieri S., Arienti S., Sarzi-Puttini P. et al. Long-Term Prognosis and Causes of Death in Systemic Lupus Erythematosus. *The American Journal of Medicine* [Investigación clínica]. 2006; 119(8): 700-706.
9. Frodlund M., Dahlström Ö., Kastbom A., Skogh T. y Sjöwall, C. Associations between antinuclear antibody staining patterns and clinical features of systemic lupus erythematosus: analysis of a regional Swedish register. *BMJ Open* 2013; 3: 1-8. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003608.
10. Cervera R., Khamashta MA. & Hughes GRV. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009; 18: 869–874

11. Kunz, M. Lupus erythematosus. Part I: epidemiology, genetics and immunology. *Journal of the German Society of Dermatology* 2013. Doi: 10.1111/ddg.12165
12. Pinto-Peñaranda, L., Castro-Mercado, I., Duque-Caballero, V., Márquez-Hernández, J. y Velásquez-Franco, C. Factores de riesgo predictors de falla a la terapia de inducción de nefritis lúpica en una cohorte de pacientes colombianos. *Reumatol Clin.* 2013; 10(3): 147-151
13. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez-Alonso J, Praga M, Pallarés L. et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Nefrología* 2012; 32(Suppl.1):1-35
14. Ball, E. & Bell, A. Lupus arthritis –do we have a clinically useful classification? [revisión]. *Rheumatology* 2012; 51: 771-779.
15. Skare, TL, De Lima-Godoi, A. y Ferreira, V. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: clinical and serological findings. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2012; 58(4): 489-492
16. Chiewthanakul, P., Sawanyawisuth, K., Foocharoen, Ch. y Tiamkao, S. Clinical features and predictive factors in neuropsychiatric lupus. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2012; 30: 55-60
17. D'Cruz, D., Khamashta, M., Hughes, G. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 587-96
18. Ciftçi E, Yalçinkaya F, Ince E, Ekim M, Ileri, M, Örgerin Z et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a report of five cases. *Rheumatology* 2004; 43: 587-591. Doi:10.1093/rheumatology/keh120
19. Gulhane S & Gangane N. Detection of lupus erythematosus cells in pleural effusion: An unusual presentation of systemic lupus erythematosus [reporte de caso]. *Journal of Cytology/ Indian Academy of Cytologists* 2012; 29(1): 77–79. DOI:10.4103/0970-9371.93232
20. Keane, M. & Lynch, J. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 5:159-166.
21. Aleem, A., Al Arfaj, A.S., Khalil, N., Alarfaj, H. Haematological abnormalities in systemic lupus erythematosus [artículo original]. *Acta Reumatol. Port.* 2014; 39: 326-241

22. García-Tello A, Villegas-Martínez A & González-Fernández A.F. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *An Med Interna* 2002; 19(10): 539-543.
23. Hepburn AL, Narat S, Mason, JC The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus [revisión]. *Rheumatology* 2010; 49: 2243-2254. DOI:10.1093/rheumatology/keq269
24. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G. & Parodi A. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. Hindawi Publishing Corporation *Autoimmune Diseases*. [revista en Internet] 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/321359>
25. Ziemer, M., Milkova, L. y Kunz, M. Lupus erythematosus. Part II: Clinical picture, diagnosis and treatment. *Journal of the German Society of Dermatology* 2014. Doi. 10.1111/ddg.12254
26. Jakes R, Bae S, Louthrenoo W, Mok Ch, Navarra S. & Kwon M. Systematic Review of the Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus in the Asia-Pacific Region: Prevalence, Incidence, Clinical features, and Mortality. *Arthritis Care & Research [artículo original]* 2014; 64(2): 159-168.
27. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* [artículo especial]. 1982; 25:1271-7
28. Hochberg, M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [carta]. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1725.
29. Martínez-Godoy, M.P., Oliva-Gutiérrez, E., Zapata-Zúñiga, M. y Sánchez-Rodríguez, S.H. Lupus eritematoso Generalizado: Características Generales, Inmunopatogenia y Antígenos de Relevancia. *Archivos de Medicina* 2012; 8(12):1-8. DOI: 10.3823/083
30. Font, J., Cervera, R., Ramos-Casals, M., García-Carrasco, M., Sentís, J. et al. Clusters of Clinical and Immunologic Features in Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of 600 Patients From a Single Center. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004; 33: 217-230.

31. Ding Y, He J, Guo J, Dai Y, Li Ch, Feng M. et al. Gender differences are associated with the clinical features of systemic lupus erythematosus. *Chinese Medical Journal* [artículo original]. 2012; 125(14): 2477-2481
32. Pons-Estel B, Catoggio L, Cardiel M, Soriano E, Gentiletti S, Villa A. et al. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Ethnic and Disease Heterogeneity Among “Hispanics”. *Medicine* 2004; 83: 1-17.
33. Teh C, Ling G & Aishah W. The Sarawak lupus cohort: clinical features and disease patterns of 633 SLE patients in a single tertiary centre from East Malaysia. *Rheumatol Int.* [breve comunicación] 2014. Doi: 10.1007/s00296-014-3057-4
34. Levy D, Peschken Ch, Tucker L, Chédeville G, Huber A. & Pope J. The 1000 Canadian Faces of Lupus: Influence of Ethnicity on Disease in the Pediatric Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(1): 152-160. DOI: 10.1002/acr.21779
35. Uribe, A., McGwin, G., Reveille, J. y Alarcón, G. What have we learned from a 10-year experience with the LUMINA (Lupus in Minorities; Nature vs nurture) cohort? Where are we heading? *Autoimmunity Reviews* 2004; 3: 321-329
36. Rúa-Figueroa I, Richi P, López-Longo F, Galindo M, Calvo-Alén, J. Olivé-Marqués A. et al. Comprehensive Description of Clinical Characteristics of a Large Systemic Lupus Erythematosus Cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) With Emphasis on Complete Versus Incomplete Lupus Differences. *Medicine* 2015; 94(1):1-10. Doi:10.1097/MD.0000000000000267
37. Mendoza-Pinto, C., García-Carrasco, M., Vallejo-Ruiz, V., Taboada-Cole, A., Muñoz-Guarneros, M. et al. The impact of glucocorticoids and anti-cd20 therapy on cervical human papillomavirus infection risk in women with systemic lupus erythematosus. *Clinics* 2013; 68(12): 1475-80. DOI: 10.6061/clinics/2013(12)01
38. García-Carrasco, M., Mendoza-Pinto, C., López-Colombo, A., Méndez-Martínez, S., Andari-Sawaya, R. et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in female patients with mild systemic lupus erythematosus: frequency, related factors and quality of life. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25(12): 958-66. DOI:10.1111/nmo.12230

39. Mendoza-Pinto, C., García-Carrasco, M., Etchegaray-Morales, I., Jiménez-Hernández, M., Méndez-Martínez, S. et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus women one year after rituximab therapy. *Lupus* 2013; 22(11): 1128-34. Doi:10.1177/0961203313502861.

40. Estévez del Toro M, Chico-Capote A, Hechavarría R, Jiménez-Paneque R y Kokuina E. Daño en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico. Relación con características de la enfermedad. *Reumatol. Clin [original]*. 2010; 6(1):11-15.

ANEXOS

Anexo1. Definición operacional y conceptual de variables, escalas e instrumentos de medición

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Años de vida asentados en el expediente, que podrá verificarse con los últimos 4 dígitos del número de afiliación o bien, según la fecha de nacimiento que refiera el sujeto en la entrevista.
Sexo	Conjunto de individuos cuyo aparato genital es del mismo orden. Características que sirven para diferenciar a la mujer del varón	Según se reporte "F" o "M" en el agregado del número de afiliación del expediente clínico. Características fenotípicas del sujeto, observadas durante la entrevista.
Edad al inicio de la enfermedad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento del paciente y la aparición de manifestaciones relacionadas con LES	Años de vida asentados en el expediente al momento de la primera manifestación o manifestaciones atribuibles a LES
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido en años desde el diagnóstico de una enfermedad	Años transcurridos entre la fecha de diagnóstico y la fecha de última entrevista o revisión del expediente clínico
Manifestaciones cutáneas	Daño o lesiones evidentes en la piel	Presencia de eritema malar, lesiones de: lupus discoide, lupus cutáneo subagudo, así como lupus tímido. Otras lesiones que se presenten en piel en relación al LES se consideran lesiones inespecíficas.
Manifestaciones músculo-	Daño o lesiones evidentes en el sistema	Mención en el expediente de artritis, en notas del especialista, de sinovitis,

esqueléticas	formado por la unión de huesos, articulaciones y músculos	flogosis, deformidad articular, mialgia, hipotrofia o atrofia muscular. O lesiones en el sistema músculo-esquelético que se observen al momento de la entrevista
Manifestaciones renales	Daño o lesiones evidentes en riñón	Proteinuria > 0.5g/dl reportada en la depuración de proteínas en orina de 24horas. O presencia de microhematuria o cilindros celulares en el examen general de orina. Elevación de creatinina sérica mayor a 1.5g/dl y que no puede atribuirse a otra causa. O diagnóstico histopatológico de nefritis lúpica.
Manifestaciones neuropsiquiátricas	Daño o lesiones evidentes en sistema nervioso, o cambios en el comportamiento	Mención en el expediente, en notas del especialista, de convulsiones, psicosis, corea, mielitis transversa, neuritis craneal o migraña que no pueden atribuirse a otras causas
Manifestaciones pulmonares	Daño o lesiones evidentes en pulmón	Antecedente de neumonitis, pleuritis, derrame pleural, asentados en el expediente clínico.
Características Inmunológicas	Cualidad que sirve para distinguir la respuesta inmune y sus aplicaciones	Reporte de títulos de anticuerpos antinucleares. Reporte de niveles de complemento fracciones C3 y C4
Manifestaciones hematológicas	Daño o lesiones evidentes en sangre	Diagnóstico de anemia hemolítica asentado por Hematólogo en el expediente. Trombopenia < 100 000, leucopenia <4000, linfopenia < 1500
Muerte	Extinción o pérdida de la vida	Causa de muerte asentada en el expediente o certificado de defunción.

VARIABLE	ESCALA	INSTRUMENTO	VALOR
Edad	Dimensional	Expediente	Años
Género	Dicotómica	Expediente	1. Mujer 2. Varón
Edad al inicio de la enfermedad	Dimensional	Expediente/entrevista	Años
Tiempo de evolución	Dimensional	Expediente/entrevista	Años
Enfermedad autoinmune asociada	Nominal Politómica	Expediente/entrevista	Síndrome de Sjögren Artritis Reumatoide Dermatopolimiositis Esclerodermia Síndrome antifosfolípidos Tiroiditis Hepatitis autoinmune
Manifestaciones cutáneas	Nominal Politómica	Expediente/entrevista	LECA, LECSA, LED, LET o paniculitis lúpica, manifestaciones inespecíficas
Manifestaciones Musculoesqueléticas	Nominal Politómica	Expediente/entrevista	Dolor, tumefacción o derrame articular, miositis, atrofia muscular
Manifestaciones renales	Nominal Politómica	Expediente/entrevista	Proteinuria, microhematuria, cilindros granulares, cilindros celulares, insuficiencia renal
Manifestaciones neuropsiquiátricas	Nominal Politómica	Expediente/entrevista	Psicosis, convulsiones, corea, mielitis transversa, neuritis craneal, migraña
Manifestaciones pulmonares	Nominal politómica	Expediente/entrevista	Pleuritis, neumonitis, derrame pleural, embolia pulmonar, bronquiolitis, neumonía

Características Inmunológicas	Nominal Politómica	Expediente/entrevista	Anti-DNA Anti-Sm AAF VDRL falsamente positivo Nivel de complemento (C3 y C4) Otros anticuerpos
Manifestaciones hematológicas	Nominal politómica	Expediente	Anemia, trombopenia, leucopenia, linfopenia
Muerte	Nominal	Expediente	Causa de muerte



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del estudio:	“Caracterización clínica e inmunológica de una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico en un periodo de 10 años”
Lugar y fecha:	Puebla, Pue a _____ de _____ del 201__
Número de registro:	R-2014-2102-65
Justificación y objetivo del estudio:	El objetivo del estudio es analizar las características clínicas e inmunológicas de pacientes con lupus eritematoso sistémico. Se trata de un estudio académico.
Procedimientos:	Se revisarán los datos de su expediente clínico y por lo tanto el paciente no corre ningún riesgo.
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Cuando se diagnostique alguna patología que requiera atención y manejo por otro especialista, se derivará con el mismo para tratamiento específico.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se informará resultado del estudio a los pacientes. Cuando se diagnostique alguna patología que requiera valoración por otro especialista, se realizará el envío correspondiente
Participación o retiro:	Comprendo que mi participación en este estudio es voluntaria y puedo retirarme del mismo cuando yo quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos
Privacidad y confidencialidad:	Se mantendrá la privacidad y confidencialidad de los datos de pacientes según la ley General de Salud en Materia de la investigación para la Salud, así como lo dispuesto en la última revisión de la declaración de Helsinki.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

- No autoriza que se tome la muestra.
- Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
- Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio: Con base en los resultados, podrán proponerse programas de prevención y modificaciones al manejo de la enfermedad

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dr. Mario García Carrasco

Colaboradores: Dra. Eugenia Montserrat Rmales Montes (cel. 22 21 73 27 82)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

Anexo3. Formato de recolección de datos

No. de registro y fecha _____

Nombre _____

Afiliación _____

Género _____ Edad actual _____ Edad al dx de LES _____

Tiempo de evolución LES _____

Enfermedad autoinmune acompañante (tiempo evol) _____

Presencia de criterios diagnósticos del ACR

CRITERIO	Dx LES	Año 0	Año 2-3	Año 5	Año 10
Exantema malar					
Lesión de lupus discoide					
Fotosensibilidad					
Úlceras orales					
Artritis					
Serositis					
Afección renal					
Afección neurológica					
Compromiso hematológico					
Alteraciones inmunológicas					
Anticuerpos antinucleares					

Manifestaciones cutáneas

Manifestaciones pulmonares

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Manifestaciones articulares

Manifestaciones renales:

Creatinina_____ Proteínas EGO_____ Proteínas 24hrs_____

Hematuria_____ Cilindros_____ Insuficiencia renal_____

Biopsia renal_____

Manifestaciones hematológicas

Hb_____ Plaquetas_____ Leucocitos_____ Linfocitos_____

Reticulocitos_____

Anemia hemolítica_____ Trombosis (fecha/topografía)_____

Características inmunológicas

Anti-DNA (títulos/fecha)_____ anti-SM(títulos/fecha)_____

Anti-Ro_____ Complemento C3_____ C4_____

AL_____ aCLs (tipo)_____ Otros_____

Fecha de muerte_____ Causa de muerte_____