



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA**  
**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA**  
**SALUD**  
**CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS**

**TEMA:**

**“NEFRITIS LÚPICA ENFERMEDAD DESENCADENADA  
POR EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.  
DETERMINAR LAS ESTADÍSTICAS DEL ECUADOR Y  
LATINOAMÉRICA”**

**TRABAJO PRÁCTICO DEL EXAMEN COMPLEXIVO  
PREVIO A LA OBTENCIÓN DE TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTOR(A):**

**YAJAIRA PAOLA GÓMEZ CASTILLO**

**MACHALA- EL ORO- ECUADOR**

## CERTIFICAMOS

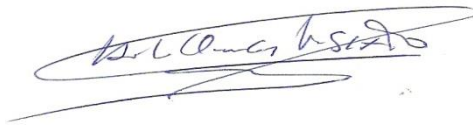
Que la señorita Gómez Castillo Yajaira Paola, es autora del presente trabajo de titulación: **“Nefritis lúpica enfermedad desencadenada por el lupus eritematoso sistémico. Determinar las estadísticas del Ecuador y Latinoamérica”** la cual fue revisada y corregida por li que se autorizó la impresión, reproducción y presentación de los tribunales correspondientes.



-----  
Dr. Alexander Ojeda Crespo  
CI: 0700915085



-----  
Dr. Luis Arciniega Jácome  
CI: 1000723096



-----  
Dr. Sixto Chiliquinga Villacis  
CI: 0910156033

## CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, GOMEZ CASTILLO YAJAIRA PAOLA, con C.I. 0705305373, estudiante de la carrera de CIENCIAS MÉDICAS de la UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA, en calidad de Autor del siguiente trabajo de titulación NEFRITIS LÚPICA ENFERMEDAD DESENCADENADA POR EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. DETERMINAR LAS ESTADÍSTICAS EN EL ECUADOR Y LATINOAMÉRICA.

- Declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional. En consecuencia, asumo la responsabilidad de la originalidad del mismo y el cuidado al remitirme a las fuentes bibliográficas respectivas para fundamentar el contenido expuesto, asumiendo la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera EXCLUSIVA.
  
- Cedo a la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA de forma NO EXCLUSIVA con referencia a la obra en formato digital los derechos de:
  - a. Incorporar la mencionada obra al repositorio digital institucional para su democratización a nivel mundial, respetando lo establecido por la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), la Ley de Propiedad Intelectual del Estado Ecuatoriano y el Reglamento Institucional.
  - b. Adecuarla a cualquier formato o tecnología de uso en internet, así como incorporar cualquier sistema de seguridad para documentos electrónicos, correspondiéndome como Autor(a) la responsabilidad de velar por dichas adaptaciones con la finalidad de que no se desnaturalice el contenido o sentido de la misma.

Machala, 18 de noviembre de 2015



---

GOMEZ CASTILLO YAJAIRA PAOLA C.I.  
0705305373

Machala, 14 de Octubre del 2015

## CESIÓN DE DERECHOS DE AUDITORÍA

Yo, **Yajaira Paola Gómez Castillo**, con **CI: 0705305373**, egresada de la carrera de Ciencias Médicas de la Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud, de la Universidad Técnica de Machala, responsable del siguiente trabajo de titulación: **“Nefritis lúpica enfermedad desencadenada por el lupus eritematoso sistémico. Determinar las estadísticas del Ecuador y Latinoamérica”**

Certifico que los resultados y conclusiones del presente trabajo pertenecen exclusivamente a mi autoría, una vez que ha sido aprobado por mi tribunal de sustentación autorizando su presentación.

Deslindo a la Universidad Técnica de Machala de cualquier delito de plagio y cedo mi derecho de Autor a la Universidad Técnica de Machala para que ella proceda a darle el uso que sea conveniente.

Agradezco vuestra gentil atención



-----  
Yajaira Paola Gómez Castillo

CI: 0705305373

**Correo**

[yajairagomez\\_88@hotmail.com](mailto:yajairagomez_88@hotmail.com)

## CERTIFICACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Yajaira Paola Gómez Castillo**, autora del siguiente trabajo de titulación **“Nefritis lúpica enfermedad desencadenada por el lupus eritematoso sistémico. Determinar las estadísticas del Ecuador y Latinoamérica”**

Declaro que la investigación, ideas conceptos, procedimientos y resultados obtenidos en el siguiente trabajo son de mi absoluta responsabilidad.



-----  
Yajaira Paola Gómez Castillo

CI: 0705305373

## **DEDICATORIA**

A Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mis padres por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

## **AGRADECIMIENTO**

El presente trabajo de tesis primeramente me gustaría agradecerle a ti Dios por bendecirme para llegar hasta donde he llegado, porque hiciste realidad este sueño anhelado.

·  
A la Universidad Técnica de Machala por darme la oportunidad de estudiar y ser una profesional.

A mi tutor Dr. Alexander Ojeda Crespo por su esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia y su motivación ha logrado en mí que pueda terminar con éxito presente trabajo de titulación.

También me gustaría agradecer a mis profesores durante toda mi carrera profesional porque todos han aportado con un granito de arena a mi formación.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional a las que me encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón, sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

Para ellos: Muchas gracias y que Dios los bendiga

## Urkund A analysis Result

**Analysed Document:** Yajaira Gómez Castillo.docx (D16154562)  
**Submitted:** 2015-11-12 00:44:00  
**Submitted By:** yajairagomez\_88@hotmail.com  
**Significance:** 6 %

### Sources included in the report:

preliminares maryy ale.docx (D15582758) [http://trigramas.bireme.br/cgi-bin/mx/cgi=@1?collection=LILACS.org.TiKwAb&lang=p&minsim=0.30&maxrel=10&eval=kw:5:0&text=Antecedentes:%20La%20nefritis%20I%25FApica%20contin%25FAa%20siendo,%20en%20nuestro%20medio,%20la%20principal%20causa%20autoinmune%20de%20enfermedad%20renal%20cr%25F3nica%20terminal,%20que%20requiere%20sustituci%25F3n%20de%20la%20funci%25F3n%20renal%20Existe%20poca%20informaci%25F3n%20al%20respecto%20de%20su%20presentaci%25F3n%20cl%25EDnico-patol%25F3gica%20y%20de%20su%20evoluci%25F3n%20en%20la%20poblaci%25F3n%20mexicana%20Objetivo:%20Describir%20una%20serie%20de%20pacientes%20con%20nefropat%25EDa%20I%25FApica%20atendidos%20en%20nuestra%20instituci%25F3n,%20sus%20..%20ientes%20con%20nefropat%25EDa%20I%25FApica%20permite%20un%20abordaje%20y%20tratamiento%20oportunos,%20que%20podr%25EDan%20limitar%20el%20r%25E1pido%20deterioro%20de%20su%20funci%25F3n%20renal%20y%20progresi%25F3n%20a%20enfermedad%20renal%20cr%25F3nica%20terminal%20a%20corto%20plazo\(AU\)&evak1=5&evak2=5](http://trigramas.bireme.br/cgi-bin/mx/cgi=@1?collection=LILACS.org.TiKwAb&lang=p&minsim=0.30&maxrel=10&eval=kw:5:0&text=Antecedentes:%20La%20nefritis%20I%25FApica%20contin%25FAa%20siendo,%20en%20nuestro%20medio,%20la%20principal%20causa%20autoinmune%20de%20enfermedad%20renal%20cr%25F3nica%20terminal,%20que%20requiere%20sustituci%25F3n%20de%20la%20funci%25F3n%20renal%20Existe%20poca%20informaci%25F3n%20al%20respecto%20de%20su%20presentaci%25F3n%20cl%25EDnico-patol%25F3gica%20y%20de%20su%20evoluci%25F3n%20en%20la%20poblaci%25F3n%20mexicana%20Objetivo:%20Describir%20una%20serie%20de%20pacientes%20con%20nefropat%25EDa%20I%25FApica%20atendidos%20en%20nuestra%20instituci%25F3n,%20sus%20..%20ientes%20con%20nefropat%25EDa%20I%25FApica%20permite%20un%20abordaje%20y%20tratamiento%20oportunos,%20que%20podr%25EDan%20limitar%20el%20r%25E1pido%20deterioro%20de%20su%20funci%25F3n%20renal%20y%20progresi%25F3n%20a%20enfermedad%20renal%20cr%25F3nica%20terminal%20a%20corto%20plazo(AU)&evak1=5&evak2=5)  
<http://repositorio.espe.edu.ec/bitstream/21000/6710/1/T-ESPE-HC-O02012.pdf>

### Instances where selected sources appear:



Dr. Sixto Chiliquinga Villacis  
CI: 0910156033



## RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica, de patogenia autoinmune. Sus manifestaciones varían desde afecciones leves a graves o fatales. Es más común en mujeres y su prevalencia varía entre 40 a 200 casos/100.000 habitantes. El diagnóstico y reconocimiento precoz de sus manifestaciones sistémicas son críticos para una adecuada derivación, tratamiento y pronóstico de los pacientes.

El compromiso renal es frecuente en el lupus eritematoso sistémico (28%-74%), constituyendo el factor que se vincula a la mayor morbimortalidad asociada a la enfermedad. En su patogenia participan el depósito de inmunocomplejos, la activación del complemento, linfocitos B, T y múltiples citocinas. Se puede manifestar clínicamente con cualquier síndrome nefrológico, desde alteraciones mínimas del sedimento urinario a enfermedad renal crónica extrema.

### **Epidemiología:**

La nefropatía lúpica (NL) es frecuente, con una prevalencia de 28%-74%, según las series consultadas. La única cohorte prospectiva latinoamericana que incluyó a 1.214 pacientes con LES, objetivó compromiso renal en 51,7%, manifestado como proteinuria persistente y/o alteraciones del sedimento urinario (46%), síndrome nefrótico (6,7%), insuficiencia renal aguda (3,2%) e insuficiencia renal crónica (1,7%). En Uruguay, según los datos del Registro Uruguayo de Glomerulopatías (RUG), la glomerulonefritis lúpica (GL) es hallada en 32%-42% del total de biopsias reportadas al registro. (1)

La NL determina un incremento significativo en la morbilidad y mortalidad del paciente con LES, En el seguimiento prospectivo de 1.000 pacientes con LES durante diez años (cohorte Euro-Lupus), 8,8% de las muertes fueron adjudicadas a la presencia de NL. En el estudio de una cohorte multiétnica estadounidense que incluyó a 635 pacientes, el compromiso renal fue el principal factor predictor de

mortalidad. La probabilidad acumulativa de sobrevivir a 16 años del inicio de LES fue significativamente menor entre quienes desarrollaron nefropatía.

La presencia de NL duplicó el riesgo de desarrollar insuficiencia renal extrema en el RUG y la tasa de mortalidad de quienes presentaron una biopsia compatible con glomerulonefritis lúpica fue de 2,1 muertes/100 pacientes/año.

**Patogenia:** La presencia de autoanticuerpos es indispensable para el desarrollo de NL. En la tabla 1 se muestran diferentes autoanticuerpos y las estructuras con las que interacciona en el riñón de los pacientes con LES. Dentro de estos, los anticuerpos dirigidos contra el ácido dextrorribonucleico (ADN) doble cadena (ac-DNAs) y los antinucleosoma son los que más se han vinculado al desarrollo de NL. Las células T juegan un papel importante en la progresión de la NL. Uno de los mecanismos por el que contribuyen a la progresión de la enfermedad es mediante la activación de células B con la consiguiente producción de autoanticuerpos nefritógenos, reclutamiento de macrófagos y células dendríticas, y producción de citoquinas. Las células B desarrollan una variedad de funciones que contribuyen al desarrollo de la NL.

**Presentación clínica:** Predomina en mujeres en la tercera década de la vida, afecta a una de cada 500 mujeres adultas. Las manifestaciones clínicas varían desde la enfermedad silente, como alteraciones del sedimento (proteinuria, cilindruria, microhematuria, piuria) a síndrome nefrótico o nefrítico con rápida progresión a la insuficiencia renal.

La proteinuria es la característica más constante en manifestaciones de la NL. El síndrome nefrótico está presente en 45% a 65% de los afectados y la microhematuria afecta hasta el 80% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. La hematuria aislada debe interpretarse con cautela, ya que existe posibilidad de contaminación vaginal, infección urinaria, tumores de la vía urinaria o cistitis vinculada al tratamiento con ciclofosfamida. La hipertensión arterial (HTA) es infrecuente cuando se valora la totalidad de los pacientes con NL, sin embargo es frecuente en los pacientes con nefritis severa.

## ABSTRATC

### **"Lupus nephritis disease triggered by systemic lupus erythematosus. Determine statistics Ecuador and Latin America"**

Systemic Lupus Erythematosus (LES) is a systemic inflammatory disease, chronic, autoimmune pathogenesis. Its manifestations range from mild to severe or fatal diseases. It is more common in women and its prevalence varies from 40 to 200 cases / 100,000 inhabitants. Early diagnosis and recognition of systemic manifestations are critical for proper referral, treatment and prognosis of patients.

Renal involvement is common in systemic lupus erythematosus (28 % -74 %) being the factor that is linked to the increased morbidity and mortality associated with the disease.

#### **Epidemiology:**

Lupus nephritis (LN) is common, with a prevalence of 28 % -74 % in the different series. The only Latin American prospective cohort that included 1,214 patients with SLE, aimed to renal involvement in 51.7 %, expressed as acute persistent proteinuria and / or urinary sediment alterations (46 %), nephrotic syndrome (6.7%), renal failure (3.2%) and chronic (1.7%) renal failure. In Uruguay, according to data of the Uruguayan Registration Glomerulopathies (RUG), lupus glomerulonephritis (GL) is found in 32 % -42 % of biopsies reported to the registry. The NL determines a significant increase in morbidity and mortality of patients with SLE, in the prospectively followed 1,000 patients with SLE for ten years (cohort Euro –Lupus), 8.8 % of deaths were blamed on the presence of NL. In the study of a multiethnic US cohort included 635 patients, renal involvement was the main predictor of mortality. The cumulative probability of survival at 16 years after the beginning of SLE was significantly lower among those who developed nephropathy. The presence of NL doubled the risk of developing kidney failure in extreme RUG and the death rate of those who had a biopsy consistent with lupus glomerulonephritis was 2.1 deaths / 100 patients / year.

In the last ten years, approximately 1,000 people have received poor treatment of lupus in Vernaza Luis Hospital in Ecuador, where the focus of most complete of the country lupus.

Lupus is a disease that, despite being unknown by the public, has a considerable incidence. In Ecuador, this figure would reach the 7.000 personas, which corresponds to a number from 0.1 to 0.3 % of the population.

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria sistémica, crónica, caracterizada por un curso cíclico con remisiones y recaídas.

En el LES, se producen numerosos autoanticuerpos contra estructuras nucleares que juegan un papel en su patogenia.

La enfermedad se puede presentar a cualquier edad, pero es más común entre los 30 y 50 años. Predomina en mujeres en una relación de 10:1 respecto a los hombres. El porcentaje de hombres afectados aumenta con la edad. Su prevalencia va de 40 casos por 100.000 habitantes en blancos caucásicos del norte de Europa a 200 casos por 100.000 habitantes en afroamericanos. La incidencia es alrededor de 124 por 100.000 habitantes en EE. UU.

El LES puede afectar simultáneamente numerosos sistemas del organismo, por lo que provoca gran morbilidad y mortalidad. La mortalidad está causada por infecciones, enfermedad cardiovascular acelerada, y por complicaciones de la insuficiencia renal. La supervivencia a cinco años supera actualmente el 90% en países desarrollados; sin embargo, esto no es así en América Latina, donde es más frecuente y más grave. En la cohorte latinoamericana de lupus de inicio reciente GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus), los factores socioeconómicos fueron marcadores pronósticos importantes; el LES fue más grave en negros y mestizos.

Las tasas de supervivencia publicadas en Chile son 92% a cinco años, 77% a 10 años y 66% a 15 años. En esa serie, los factores que afectaron la mortalidad fueron actividad a la presentación, compromiso renal y la presencia de trombocitopenia. En contraste, en Toronto, Canadá, las tasas de supervivencia son de 79% a 15 años y 68% a 20 años. Causas de muerte: 16% actividad lúpica, 32% infección, 31% accidente vascular, infarto del miocardio. La nefritis lúpica es una de las manifestaciones más graves del LES. Su prevalencia es de alrededor de 50% y, si no se trata, puede causar insuficiencia renal terminal en el lapso de cinco a 10 años. En la mayoría de los casos, aparece en pacientes con LES activo.

## DESARROLLO

### “Nefritis lúpica enfermedad desencadenada por el lupus eritematoso sistémico. Determinar las estadísticas del Ecuador y Latinoamérica”

El compromiso renal es frecuente en el lupus eritematoso sistémico (28%-74%), constituyendo el factor que se vincula a la mayor morbimortalidad asociada a la enfermedad. En su patogenia participan el depósito de inmunocomplejos, la activación del complemento, linfocitos B, T y múltiples citocinas. Se puede manifestar clínicamente con cualquier síndrome nefrológico, desde alteraciones mínimas del sedimento urinario a enfermedad renal crónica extrema.

#### **Epidemiología:**

La nefropatía lúpica (NL) es frecuente, con una prevalencia de 28%-74%, según las series consultadas. La única cohorte prospectiva latinoamericana que incluyó a 1.214 pacientes con LES, objetivó compromiso renal en 51,7%, manifestado como proteinuria persistente y/o alteraciones del sedimento urinario (46%), síndrome nefrótico (6,7%), insuficiencia renal aguda (3,2%) e insuficiencia renal crónica (1,7%). En Uruguay, según los datos del Registro Uruguayo de Glomerulopatías (RUG), la glomerulonefritis lúpica (GL) es hallada en 32%-42% del total de biopsias reportadas al registro. (1)

La NL determina un incremento significativo en la morbilidad y mortalidad del paciente con LES, En el seguimiento prospectivo de 1.000 pacientes con LES durante diez años (cohorte Euro-Lupus), 8,8% de las muertes fueron adjudicadas a la presencia de NL. En el estudio de una cohorte multiétnica estadounidense que incluyó a 635 pacientes, el compromiso renal fue el principal factor predictor de mortalidad. La probabilidad acumulativa de sobrevivida a 16 años del inicio de LES fue significativamente menor entre quienes desarrollaron nefropatía.

#### **Patogenia**

La presencia de autoanticuerpos es indispensable para el desarrollo de NL. En la tabla 1 se muestran diferentes autoanticuerpos y las estructuras con las que

interacciona en el riñón de los pacientes con LES. Dentro de estos, los anticuerpos dirigidos contra el ácido dextrorribonucleico (ADN) doble cadena (ac-DNAs) y los antinucleosoma son los que más se han vinculado al desarrollo de NL.

Las células T juegan un papel importante en la progresión de la NL. Uno de los mecanismos por el que contribuyen a la progresión de la enfermedad es mediante la activación de células B con la consiguiente producción de autoanticuerpos nefritógenos, reclutamiento de macrófagos y células dendríticas, y producción de citoquinas. Las células B desarrollan una variedad de funciones que contribuyen al desarrollo de la NL.

### **Presentación clínica**

Predomina en mujeres en la tercera década de la vida, afecta a una de cada 500 mujeres adultas. Las manifestaciones clínicas varían desde la enfermedad silente, como alteraciones del sedimento (proteinuria, cilindruria, microhematuria, piuria) a síndrome nefrótico o nefrítico con rápida progresión a la insuficiencia renal.

La proteinuria es la característica más constante en manifestaciones de la NL. El síndrome nefrótico está presente en 45% a 65% de los afectados y la microhematuria afecta hasta el 80% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. La hematuria aislada debe interpretarse con cautela, ya que existe posibilidad de contaminación vaginal, infección urinaria, tumores de la vía urinaria o cistitis vinculada al tratamiento con ciclofosfamida

La hipertensión arterial (HTA) es infrecuente cuando se valora la totalidad de los pacientes con NL, sin embargo es frecuente en los pacientes con nefritis severa.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica, de patogenia autoinmune. Sus manifestaciones varían desde afecciones leves a graves o fatales. Es más común en mujeres y su prevalencia varía entre 40 a 200 casos/100.000 habitantes.

## **Descripción y epidemiología del problema de salud**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria sistémica, crónica, caracterizada por un curso cíclico con remisiones y recaídas. Sus manifestaciones clínicas varían desde afecciones leves, como decaimiento, artritis, dermatitis, a otras muy graves o fatales, como compromiso renal o del sistema nervioso central.

La enfermedad se puede presentar a cualquier edad, pero es más común entre los 30 y 50 años. Predomina en mujeres en una relación de 10:1 respecto a los hombres. El porcentaje de hombres afectados aumenta con la edad. Su prevalencia va de 40 casos por 100.000 habitantes en blancos caucásicos del norte de Europa a 200 casos por 100.000 habitantes en afroamericanos. La incidencia es alrededor de 124 por 100.000 habitantes en EE. UU. (2)

Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son el grupo étnico, marcadores genéticos y déficit hereditarios del complemento en una compleja relación con factores ambientales. La supervivencia a cinco años supera actualmente el 90% en países desarrollados; sin embargo, esto no es así en América Latina, donde es más frecuente y más grave. En la cohorte latinoamericana de lupus de inicio reciente GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus), los factores socioeconómicos fueron marcadores pronósticos importantes; el LES fue más grave en negros y mestizos.

Las tasas de supervivencia publicadas en Chile son 92% a cinco años, 77% a 10 años y 66% a 15 años. (2) En esa serie, los factores que afectaron la mortalidad fueron actividad a la presentación, compromiso renal y la presencia de trombocitopenia. En contraste, en Toronto, Canadá, las tasas de supervivencia son de 79% a 15 años y 68% a 20 años. Causas de muerte: 16% actividad lúpica, 32% infección, 31% accidente vascular, infarto del miocardio

La nefritis lúpica es una de las manifestaciones más graves del LES. Su prevalencia es de alrededor de 50% y, si no se trata, puede causar insuficiencia renal terminal en el lapso de cinco a 10 años. En la mayoría de los casos, aparece en pacientes con LES activo

## **Prevalencia**

Las estimaciones de prevalencia varían ampliamente y el rango puede alcanzar hasta 1,500,000 (Fundación Americana de Lupus). Un estudio reciente estimó para el 2005 una prevalencia de 161,000 con LES definitivo y 322,000 con LES definitivo o probable. El Congreso estadounidense otorgó fondos a los CDC para establecer dos registros de LES basados en la población con el objetivo principal de generar mejores estimaciones de prevalencia (e incidencia) en relación con los grupos caucásicos y afroamericanos. Uno está en Michigan (condados Washtenaw y Wayne) y el otro en Georgia (condados DeKalb y Fulton). Con nuevas subvenciones se podrán establecer otros registros para generar estimaciones similares para los grupos hispanos, asiáticos e indoamericanos y nativos de Alaska.

## **Incidencia**

Las estimaciones actuales varían ampliamente entre 1.8 y 7.6 casos anuales por cada 100,000 personas en zonas del territorio continental de los Estados Unidos. Las tasas de incidencia en personas de raza blanca en Rochester, Minnesota (Proyecto Epidemiológico de la Clínica Mayo en Rochester) se triplicaron de 1.5/100,000 en la cohorte de 1950-1979 a 5.6/100,000 en la de 1980-1992. (3)

## **Mortalidad**

De 1979 a 1998, el número anual de muertes en las que el lupus figuró como causa subyacente aumentó de 879 a 1,406. Las tasas brutas de mortalidad aumentaron con la edad (35% en el grupo etario de 15-44 años), en las mujeres (5 veces más altas que en los hombres) y en las personas de raza negra (3 veces más altas que en blancos).

Las tasas de mortalidad más alta y con un mayor incremento al paso del tiempo correspondieron a las mujeres de raza negra de 45 a 64 años de edad. (3)

Una cifra equivalente listó al lupus como causa de muerte relacionada. Las causas de muerte son principalmente enfermedad activa, falla en los órganos (p. ej., insuficiencia renal), infección o enfermedad cardiovascular por



ateroesclerosis

acelerada.

De las enfermedades reumáticas, el lupus tiene una mortalidad relativamente alta (14.5% de la mortalidad de todas las enfermedades reumáticas en 1997). Al mismo tiempo, la supervivencia ha estado mejorando, lo que parece indicar que cada vez se reconocen más casos o más casos de enfermedad leve.

### **Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad**

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, multisistémica que afecta principalmente a las mujeres, con una relación mujer hombre de 9:1 y que se diagnostica, generalmente, entre los 20 y los 50 años; sin embargo entre el 15 y el 18,5% de los casos se diagnostican antes de los 18 años y entre el 18 y el 24,5% después de los 50 años de edad. (4)

Independiente de la amplia diversidad clínica y serológica, algunas evidencias sugieren que los pacientes lúpicos pueden ser divididos en subgrupos más homogéneos; la raza, el sexo, la edad al diagnóstico y el perfil de autoanticuerpos son factores modificadores del curso y el pronóstico del LES, se asocian a manifestaciones clínicas particulares y determinan subgrupos especiales.

Es así como se describe un comportamiento clínico y pronóstico diferente entre los hombres y las mujeres, entre los diagnosticados antes de los 18 años (LES juvenil), entre los 18 y los 50 y después de los 50 años (LES de inicio tardío), así como en las diferentes razas. (4)

**Lupus en hombres:** Molina JF y colaboradores publicaron un estudio que incluye 107 hombres con LES en una cohorte de 1316 pacientes de tres poblaciones latinoamericanas (dos colombianas y una mexicana), encontrando que el diagnóstico se hizo, en promedio, a los 26 años en los hombres.

Y a los 28 en las mujeres y se tardó seis meses en ellos y ocho en ellas. Durante la evolución los hombres tuvieron más trombosis, anticuerpos anti-DNA y mayor frecuencia de nefritis y las mujeres tuvieron más fenómeno de Raynaud. (4)

**Tabla 1. Lupus en hombres (Molina JF y cols.<sup>3</sup>)**

	Hombres %	Mujeres %	Valor de P
Trombosis	18	11	0,03
Anti-DNA	54	37	0,002
Nefritis	58	44	0,004
Mortalidad por LN	6/10	15/94	< 0,05
Síndrome nefrótico	31	22	0,04
Glomerulonefritis IV	59	60	NS
Fenómeno de Raynaud	28	46	0,0002
Prednisolona > 15 mg/d	93	85	0,01

El curso clínico de la nefropatía fue más grave en los hombres con una mayor prevalencia de síndrome nefrótico en éstos pero la anatomía patológica renal fue similar en ambos sexos; la glomerulonefritis IV OMS representó el 59% de las biopsias en los hombres y el 60% en las mujeres.

No hubo diferencias estadísticas en la mortalidad global, pero el 80% de las muertes en el grupo masculino fueron por causas relacionadas al LES frente al 39% de las muertes en el grupo de mujeres. La nefritis lúpica (NL) como causa de muerte fue significativamente mayor en los hombres (6/10 frente a 15/94,  $p < 0,05$ ).

López P. y colaboradores encontraron una prevalencia de LES de 8,33/100.000 en los hombres y de 57,91/100.000 y en las mujeres y una incidencia anual de 3,64/100.000 en las mujeres y de 0,54/100.000 en los hombres en una población del norte de España. La única diferencia inmunológica encontrada entre hombres y mujeres, en esta población caucásica, fue la mayor prevalencia de anticuerpos anti-Ro en ellas (34,6 vs. 18,6% OR 2,31 95% IC 1,01-18,6,  $p: 0,047$ ).

Los pacientes con NL también tuvieron un tiempo más corto para acumular cuatro criterios que los que no la tuvieron ( $p: 0,014$ ), y en especial los que debutaron con

NL (p: 0,0002). Al inicio de la enfermedad, los hombres afroamericanos tuvieron mayor frecuencia de pleuritis, proteinuria, cilindruria y compromiso del sistema nervioso central (SNC) y menos fotosensibilidad.

**Tabla 2.** *Lupus en hombres afroamericanos. Manifestaciones al inicio de la enfermedad (Arbuckle MR.<sup>5</sup>)*

	Hombres afroamericanos %	Otros %	Valor de p	OR (95% IC)
Fotosensibilidad	0	16,5	0,038	0,11 (0,01-1,82)
Pleuritis	39,1	5,6	0,0001	11,6 (2,77-32,47)
Proteinuria	30,4	8,8	0,012	4,54 (1,53-13,44)
Cilindruria	21,7	2,2	0,004	12,36 (2,99-51,1)
SCN	8,7	0	0,039	21,8 (0-99-4,59)

### **Influencia de la edad de inicio del LES en las manifestaciones clínicas e inmunológicas**

En Asturias, el 72% de los casos de LES se diagnosticó entre los 15 y los 49 años, el 24,5% en personas con 50 años o más y sólo el 3,3% antes de los 15 años de edad. El pico de edad al diagnóstico se presentó entre los 29 y 35 años, la distribución por edades fue más homogénea en los hombres y la relación mujer/hombre fue de 50/1 entre los 22 y 28 años. En los subgrupos de mayores de 50 y menores de 15 años al diagnóstico, la relación mujer/hombre es más estrecha; sólo el 25% de los hombres se diagnosticó antes de los 40 y 20% de las mujeres después de los 50 años (4) Carreño L. y colaboradores publicaron un estudio prospectivo que incluye 179 pacientes consecutivos con LES, en un centro español y uno canadiense, clasificándolos como LES juvenil (diagnóstico antes de los 18 años) y LES del adulto (diagnóstico después de los 18 años). El grupo de LES juvenil representó el 27,3% de los casos; en éstos la relación mujer: hombre fue de 6:1 y tuvieron mayor frecuencia de:

- Vasculitis cutánea (44.8 vs. 27,6%, OR 2,12, 95% IC 1,08-4,15)
- Lupus discoide (26.5 vs. 13,8%, OR 2,24, 95% IC 1-4,93)
- Nefropatía (67.3 vs. 48,4%, OR 2,19, 95% IC 1.1-4,32)
- Neuropsiquiátrico (36,7 vs. 20%, OR 2,32, 95% IC 1,13-4,73)

- Convulsiones (18,3 vs. 7,6% OR 2,7, 95% IC 1,04-6,94)

Los adultos representaron el 82,7% de la cohorte; en éstos la relación mujer: hombre fue de 9,8:1 y tuvieron mayor frecuencia de artritis, tanto al inicio (39,2% vs. 22,4%,  $p < 0,05$ , 95% IC 1,05-4,71), como durante la evolución (96,1 vs. 85%, OR 4,16, 95% IC 1,3-12,77); no hubo diferencias serológicas entre los grupos. (4)

Ramírez LA y colaboradores describen el subgrupo de LES de inicio en la infancia de la cohorte GLADEL. El 18,9% de la población correspondió al grupo de niños con una relación mujer: hombre de 9:1 que fue igual a la de los adultos. Las causas de muerte en el grupo infantil con LES activo fueron NL (47,1%), septicemia 29,4%, neumonía (17,5%), compromiso multisistémico (14,7%), compromiso neurológico (11,8%), hemorragia pulmonar (8,8%) y peritonitis (8,8%). (4) La menor frecuencia de NL encontrada en el grupo juvenil es atribuida por los autores al punto de corte predefinido de 1,5 mg/dL para la creatinina. Tradicionalmente se ha considerado que el LES de inicio tardío constituye un subgrupo benigno caracterizado por un mejor pronóstico, menor frecuencia de nefropatía y mayor de síntomas secos y fibrosis pulmonar; otros autores, por el contrario, encuentran que el diagnóstico a edad avanzada constituye un factor de mal pronóstico.

### **Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una de las enfermedades reumáticas sistémicas más frecuentes, con una incidencia creciente. En España, su prevalencia se estima en 9 por 10.000 habitantes. Aunque su pronóstico ha mejorado en los últimos años, la calidad de vida del paciente con LES es claramente inferior a la de la población general y el riesgo de muerte es de 2 a 3 veces mayor. Además, el LES conlleva importantes costes sanitarios directos e indirectos. Registro multicéntrico, de base hospitalaria, con recogida retrospectiva de datos de una amplia muestra representativa de adultos con LES (criterios ACR 1997) procedentes de servicios de reumatología españoles. Incluye datos

demográficos, manifestaciones clínicas frecuentes e infrecuentes (<1%), actividad, daño, gravedad, comorbilidad, tratamientos y mortalidad, totalizando 359 variables por paciente, con definiciones altamente estandarizadas. Se ha realizado un análisis descriptivo preliminar de los datos.

**Resultados:** Han participado 45 centros e incluido 4.024 pacientes con LES o LES incompleto (91% con  $\geq 4$  criterios ACR). El 90% son mujeres y el 93% caucásicos, con una mediana de edad al diagnóstico de 33 años; mediana de duración de la enfermedad: 120 meses; seguimiento medio: 104 meses. Se encuentran en seguimiento activo 3.222 pacientes (81%) y 591 (14%) han sido perdidos para seguimiento. Las medianas del índice de actividad SELENA-SLEDAI, índice de daño de SLICC/ACR y de gravedad de Katz han sido 2, 1 y 2, respectivamente. Un total de 211 pacientes (6%) han fallecido. (5)

Variables demográficas y cronológicas (pacientes con  $\geq 4$  criterios ACR)

Característica (N=3.679)	N (%)
<i>Sexo</i>	
Hombre	357 (10)
Mujer	3.315 (90)
<i>Edad &gt;50 años en el momento del diagnóstico</i>	569 (16)

ACR: American College of Rheumatology; LES: lupus eritematoso sistémico.

**Conclusiones:** RELESSER representa el registro de LES europeo con mayor número de pacientes construido hasta la fecha, disponiendo de abundante información actualizada y fiable sobre manifestaciones del LES, situación de enfermedad, comorbilidad y tratamientos en condiciones de práctica clínica real. RELESSER se constituye como herramienta de gran potencialidad para la investigación clínica multicéntrica en el LES.

## **Atenciones del Centro de Lupus de Hospital Vernaza**

En los últimos diez años, aproximadamente 1.000 personas de escasos recursos han recibido tratamiento de lupus en el Hospital Luis Vernaza, donde se encuentra el centro de atención de lupus más completo del país.

Esta enfermedad es tratada por el servicio de Reumatología del hospital, que cuenta con los equipos, infraestructura y personal para tratar afecciones osteomusculares y del tejido conectivo, como el lupus eritematoso sistémico. Aquí se realizan tratamientos y procedimientos terapéuticos para mejorar la calidad de vida de los pacientes en atención general y privada.

Además, el Hospital Luis Vernaza creó el Club de Lupus como un soporte para los pacientes que padezcan de la enfermedad, educándolos sobre su enfermedad. Las reuniones del grupo se realizan cada tres meses en el Auditorio del hospital, y no tienen costo.

El lupus es una enfermedad que, a pesar de ser desconocida por el público, tiene una tasa considerable de incidencia. En Ecuador, esta cifra llegaría a las 7.000 personas, lo que corresponde a un número desde el 0,1 al 0,3% de la población, de acuerdo a datos estadísticos internacionales. (6)

Las personas que padecen lupus generalmente se observan muy saludables. Con el tiempo, la enfermedad provoca inflamación, daños en las articulaciones, músculos y otros órganos como la piel, corazón, cerebro y riñones. Las manifestaciones cutáneas aparecen en más de 65% de los casos.

## **CONCLUSIONES**

- La nefritis lúpica es una de las manifestaciones más graves del LES. Su prevalencia es de alrededor de 50% y, si no se trata, puede causar insuficiencia renal terminal en el lapso de cinco a 10 años.
- En un estudio de cohorte en pacientes de tres poblaciones latinoamericanas (dos colombianas y una mexicana) encontramos que el curso clínico de la nefropatía fue más grave en los hombres con una mayor prevalencia de síndrome nefrótico.
- En Ecuador, esta cifra llegaría a las 7.000 personas, lo que corresponde a un número desde el 0,1 al 0,3% de la población.

## **RECOMENDACIONES**

- Debido a la mayor incidencia de lupus en mujeres se debería realizar una correcta historia clínica especialmente a pacientes con artralgias.
- Es necesario realizar estudios científicos en nuestro país sobre lupus eritematosos sistémico ya que hay escasa información estadística de esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- Silvariño Ricardo, Ottati Gabriela, Noboa Óscar. Nefropatía lúpica. Rev. Méd. Urug. [revista en la Internet]. 2015 Mar [citado 2015 Oct 07]; 31(1): 64-78. [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902015000100010&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902015000100010&lng=es).
- Ministerio de Salud Pública. Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Guía de Práctica Clínica. Quito: MSP; 2013.Pag 6,14.
- Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud (NCCDPHP). Lupus eritematoso sistémico (LES) [www.cdc.gov/omhd/AMH/factsheets/lupus.htm](http://www.cdc.gov/omhd/AMH/factsheets/lupus.htm) o <http://www.cdc.gov/chronicdisease/about/>
- Pinto P Luis Fernando, Velásquez F Carlos Jaime, Márquez H Javier. Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Rev.Colomb.Reumatol. [serial on the Internet]. 2008 Oct [cited 2015 Oct 07] ; 15(4 ): 291-298. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232008000400004&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232008000400004&lng=en).
- Iñigo Rúa-Figueroa. Francisco Javier López-Longo. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. Reumatología Clin.2014;10:17-24 - Vol. 10 Núm.1 DOI: 10.1016/j.reuma.2013.04.013<http://www.reumatologiaclinica.org/es/registro-nacional-pacientes-con-lupus/articulo/S1699258X13001071/#>



Tipos  
Lupus  
eritematoso sistémico (LES) Artritis  
<http://www.cdc.gov/arthritis/espanol/lupus.htm> 1/4

## Lupus eritematoso sistémico (LES)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune en la cual el sistema inmunitario produce anticuerpos para las células del organismo, causando una inflamación y daños generalizados en los tejidos. Se desconocen las causas del LED, pero se cree que están vinculadas a factores genéticos, ambientales y hormonales. El LED se puede caracterizar por periodos de enfermedad y remisión. El LED produce una variedad de manifestaciones clínicas y puede afectar las articulaciones, la piel, el cerebro, los pulmones, los riñones y los vasos sanguíneos. Las personas con LED pueden experimentar cansancio, dolor o inflamación de las articulaciones, erupción cutánea y fiebre. A menudo es necesario el abordaje multidisciplinario del lupus debido a que afecta varios aparatos o sistemas del organismo.

### I. Información general

Esta descripción se centra en el lupus eritematoso sistémico (lupus o LES, en forma abreviada) y no en otros 2 tipos de lupus: lupus eritematoso discoide (solo cutáneo) y lupus eritematoso inducido por medicamentos (temporal). (1,2)

El lupus es una enfermedad autoinmune prototípica y comprende una gama de manifestaciones clínicas (erupción cutánea, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, pleuritis, pericarditis, problemas renales, convulsiones y psicosis, alteraciones en las células sanguíneas). Se caracteriza por la producción de anticuerpos dirigidos contra algunos componentes del núcleo. (1,2)

Es una enfermedad que afecta principalmente a las mujeres jóvenes. (1,2)

Puede presentarse desde la niñez hasta la edad avanzada, con el máximo número de ocurrencias entre los 15 y los 40 años. (1,2)

Afecta más a mujeres que a hombres (610:1). (1,2) Afecta más a personas de raza negra (y posiblemente hispanos, asiáticos e indoamericanos) que de raza blanca. (1,2)

Si bien la herencia es un factor importante, la enfermedad es relativamente poco frecuente y en la mayoría de los casos esporádica. (1,2). Puede aparecer junto a otras afecciones autoinmunes (p. ej., tiroiditis, anemia hemolítica, púrpura trombocitopenia idiopática). (1,2)

El diagnóstico puede ser muy difícil. El patrón de oro es el diagnóstico de un reumatólogo. El Colegio Americano de Reumatología (ACR) (<http://www.rheumatology.org/>) (<http://www.cdc.gov/spanish/CDC/descargos.html>) usa una clasificación estándar que requiere 4 de 11 criterios necesarios para proseguir con la investigación de la enfermedad, pese a que se reconoce que con este método pasan inadvertidos muchos casos tempranos o leves. Aún así:

No se diagnostica lo suficiente, porque los signos y síntomas a menudo son inespecíficos. (1,2)

El sobre diagnóstico ocurre porque los médicos se basan erróneamente solo en el resultado positivo de una prueba de sangre (presente en 5% de la población saludable) para hacer un diagnóstico. (1,2)

## II. Prevalencia

Las estimaciones de prevalencia varían ampliamente y el rango puede alcanzar hasta 1,500,000 (Fundación Americana de Lupus). (3) Un estudio reciente estimó para el 2005 una prevalencia de 161,000 con LES definitivo y 322,000 con LES definitivo o probable.

El Congreso estadounidense otorgó fondos a los CDC para establecer dos registros de LES basados en la población con el objetivo principal de generar mejores estimaciones de prevalencia (e incidencia) en relación con los grupos caucásicos y afroamericanos. Uno está en Michigan (condados Washtenaw y Wayne) y el otro en Georgia (condados DeKalb y Fulton). Con nuevas subvenciones se podrán establecer otros registros para generar estimaciones similares para los grupos hispanos, asiáticos e indoamericanos y nativos de Alaska.

## III. Incidencia

Resulta difícil obtener datos sobre la incidencia nacional porque es difícil determinar la aparición de la enfermedad (signos y síntomas inespecíficos) y los estudios requeridos que implican uso intensivo de recursos se realizan en áreas pequeñas. (2)

Las estimaciones actuales varían ampliamente entre 1.8 y 7.6 casos anuales por cada 100,000 personas en zonas del territorio continental de los Estados Unidos. (2)

Las tasas de incidencia en personas de raza blanca en Rochester, Minnesota (Proyecto Epidemiológico de la Clínica Mayo en Rochester) se triplicaron de 1.5/100,000 en la cohorte de 1950-1979 a 5.6/100,000 en la de 1980-1992. (4)

## IV. Mortalidad

De 1979 a 1998, el número anual de muertes en las que el lupus figuró como causa subyacente aumentó de 879 a 1,406. Las tasas brutas de mortalidad aumentaron con la edad (35% en el grupo etario de 15-44 años), en las mujeres (5 veces más altas que en los hombres) y en las personas de raza negra (3 veces más altas que en blancos). Las tasas de mortalidad más alta y con un mayor incremento al paso del tiempo correspondieron a las mujeres de raza negra de 45 a 64 años de edad. (5)

Una cifra equivalente listó al lupus como causa de muerte relacionada. (5)

Las causas de muerte son principalmente enfermedad activa, falla en los órganos (p. ej., insuficiencia renal), infección o enfermedad cardiovascular por aterosclerosis acelerada. (5)

De las enfermedades reumáticas, el lupus tiene una mortalidad relativamente alta (14.5% de la mortalidad de todas las enfermedades reumáticas en 1997). (5)

Al mismo tiempo, la supervivencia ha estado mejorando, lo que parece indicar que cada vez se reconocen más casos o más casos de enfermedad leve. (5)

## V. Hospitalizaciones

De 1988 al 2000, las hospitalizaciones en las que el lupus figuraba en el diagnóstico de las altas hospitalarias aumentaron de <60,000/año a >100,000/año, con un promedio anual de 77,000 hospitalizaciones. (6)

Estos pacientes eran jóvenes, tendían a ser de raza negra o mujeres, tenían más enfermedades concomitantes y una estadía hospitalaria más larga que los pacientes sin lupus. Un análisis de los datos de la Muestra Nacional de Pacientes Internados (Nationwide Inpatient Sample) del 2004 calculó 13,000 hospitalizaciones con un diagnóstico principal de LES y 141,000 con diagnóstico principal o secundario de lupus.

## VI. Atención médica ambulatoria

El lupus figuró como causa de 1,032,000 consultas ambulatorias anuales de 2001-2005. (9)

## VII. Costo

No existen estimaciones nacionales sobre el costo que representa el lupus.

## VIII. Impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL)

No hay datos sobre el lupus en relación con HRQOL.

## IX. Características particulares

No se han elaborado nuevos tratamientos para el lupus en las últimas décadas.

La falta de cumplimiento del paciente en el tratamiento suele ser un problema, dado el uso de fuertes medicamentos inmunodepresores y los efectos secundarios resultantes en mujeres jóvenes en edad reproductiva que quieren tener una pareja e hijos. Este es un problema demográfico o terapéutico relativamente particular de las enfermedades reumáticas.

Los pacientes con lupus presentan con mayor frecuencia trastornos autoinmunes que requieren de tratamiento, como el síndrome de Sjögren (p. ej., ojos o boca secos) y el síndrome antifosfolípido (p. ej., trastornos plaquetarios, accidentes cerebrovasculares, muerte fetal).

Los pacientes pueden tener síntomas y signos de lupus y escleroderma, lo que se conoce como enfermedad mixta del tejido conectivo.

El lupus neonatal ocurre por la adquisición pasiva de auto anticuerpos procedentes de la madre con lupus. Los problemas de piel, hígado y sangre desaparecen en 6 meses, pero la manifestación más grave, el bloqueo cardíaco congénito, requiere de un marcapasos y representa una tasa de mortalidad del alrededor del 20%.

# Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Guía de Práctica Clínica  
(Adopción LES chilena)

# Lupus Eritematoso Sistémico: Guía de Práctica Clínica

## Resumen

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica, de patogenia autoinmune. Sus manifestaciones varían desde afecciones leves a graves o fatales. Es más común en mujeres y su prevalencia varía entre 40 a 200 casos/100.000 habitantes. El diagnóstico y reconocimiento precoz de sus manifestaciones sistémicas son críticos para una adecuada derivación, tratamiento y pronóstico de los pacientes. A petición del MINSAL, la Sociedad Chilena de Reumatología designó un grupo de trabajo para la elaboración de una guía clínica de LES.

**Objetivos:** definir niveles de atención, criterios de derivación según gravedad y elaborar recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los principales compromisos del LES siguiendo la metodología de realización de guías clínicas.

**Metodología:** se siguieron las indicaciones para realización de guías clínicas basadas en criterios de evaluación (AGREE) y una combinación de criterios de medicina basada en la evidencia y consenso de expertos. La pesquisa bibliográfica se centró en la búsqueda de respuesta para 13 preguntas seleccionadas respecto a: niveles de atención y criterios de derivación; abordaje general; principales compromisos graves del LES y situaciones especiales. Para cada pregunta se hizo una recomendación. La evidencia se estableció usando una escala tradicional. Además se midió el grado de acuerdo (GdA) con las recomendaciones efectuadas mediante una escala de 0 a 10 puntos, por los reumatólogos integrantes del grupo de trabajo y por cinco pares independientes.

**Resultados:** se desarrollaron 13 recomendaciones respecto a: 1) Rol del médico no especialista y criterios de derivación. 2) Rol del reumatólogo. 3) Sospecha y diagnóstico precoz del LES. 4) Pronóstico y gravedad. 5) Evaluación de actividad y daño en el LES.

Patología asociada al LES. 7) Fármacos utilizados en el LES y su toxicidad. 8) Bases diagnósticas de nefropatía lúpica. 9) Tratamiento de nefropatía lúpica. 10) Manifestaciones neuropsiquiátricas del LES. 11) LES y síndrome antifosfolípido. 12) LES y embarazo. 13) LES en niños. El GdA global para las 13 recomendaciones fue de promedio 9,6 y 9,5 para autores y pares, respectivamente.

**Conclusiones:** la Guía Clínica de LES, basada en la evidencia y realizada sobre la base de problemas y preguntas, tiene un buen nivel de acuerdo entre los reumatólogos nacionales y es una forma metódica de clasificar y graduar los problemas más frecuentes y graves del LES. Se espera que pueda orientar en la toma de decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas.

**Palabras clave:** lupus eritematoso sistémico, guía clínica, guía de tratamientos.

**Guía Clínica:** Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

## 1. Introducción

### 1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

#### Magnitud del problema

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad potencialmente fatal y fácilmente confundible con muchas otras condiciones. Su reconocimiento oportuno, es decir, su diagnóstico y tratamiento precoz, puede disminuir significativamente su morbilidad y salvar muchas vidas. El LES es una enfermedad autoinmune, inflamatoria sistémica, crónica, caracterizada por un curso cíclico con remisiones y recaídas. Sus manifestaciones clínicas varían desde afecciones leves, como decaimiento, artritis, dermatitis, a otras muy graves o fatales, como compromiso renal o del sistema nervioso central. En el LES, se producen numerosos autoanticuerpos contra estructuras nucleares que juegan un papel en su patogenia.<sup>1,2</sup> La enfermedad se puede presentar a cualquier edad, pero es más común entre los 30 y 50 años. Predomina en mujeres en una relación de 10:1 respecto a los hombres. El porcentaje de hombres afectados aumenta con la edad. Su prevalencia va de 40 casos por 100.000 habitantes en blancos caucásicos del norte de Europa a 200 casos por 100.000 habitantes en afroamericanos.<sup>3</sup> La incidencia es alrededor de 124 por 100.000 habitantes en EE. UU. Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son el grupo étnico, marcadores genéticos y déficit hereditarios del complemento en una compleja relación con factores ambientales. La enfermedad es más frecuente en hispanoamericanos, aborígenes americanos, afroamericanos y asiáticos que en blancos caucásicos.

El LES puede afectar simultáneamente numerosos sistemas del organismo, por lo que provoca gran morbilidad y mortalidad. La mortalidad está causada por infecciones, enfermedad cardiovascular acelerada, y por complicaciones de la insuficiencia renal. La supervivencia a cinco años supera actualmente el 90% en países desarrollados; sin embargo, esto no es así en América Latina, donde es más frecuente y más grave. En la cohorte latinoamericana de lupus de inicio reciente GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus), los factores socioeconómicos fueron marcadores pronósticos importantes; el LES fue más grave en negros y mestizos.<sup>4</sup> Las tasas de supervivencia publicadas en Chile son 92% a cinco años, 77% a 10 años y 66% a 15 años. En esa serie, los factores que afectaron la mortalidad fueron actividad a la presentación, compromiso renal y la presencia de trombocitopenia. En contraste, en Toronto, Canadá, las tasas de supervivencia son de 79% a 15 años y 68% a 20 años. Causas de muerte: 16% actividad lúpica, 32% infección, 31% accidente vascular, infarto del miocardio.<sup>6</sup>

---

Original

## Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología

Iñigo Rúa-Figueroa <sup>a,\*</sup>, Francisco Javier López-Longo <sup>b</sup>, Jaime Calvo-Alén <sup>c</sup>, María Galindo-Izquierdo <sup>d</sup>, Estíbaliz Loza <sup>e</sup>, M. Jesús García de Yébenes <sup>e</sup> y José M. Pego-Reigosa <sup>f</sup>, en representación del Grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (EAS-SER) <sup>♦</sup> y de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (UI-SER) <sup>♦</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Sierrallana, Torrelavega, España

<sup>d</sup> Servicio de Reumatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>e</sup> Unidad de Investigación de la SER, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Meixoeiro, Vigo, España

---

### información del artículo

### r e s u m e n

---

Historia del artículo:

Recibido el 6 de marzo de 2013

Aceptado el 19 de abril de 2013

On-line el 17 de julio de 2013

Palabras clave:

6  
Lupus eritematoso sistémico

Registro

Metodología

Objetivo: Describir en detalle los objetivos y aspectos metodológicos del registro de lupus eritematoso sistémico (LES) de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER).

Métodos: Registro multicéntrico, de base hospitalaria, con recogida retrospectiva de datos de una amplia muestra representativa de adultos con LES (criterios ACR 1997) procedentes de servicios de reumatología españoles. Incluye datos demográficos, manifestaciones clínicas frecuentes e infrecuentes (< 1%), actividad, daño, gravedad, comorbilidad, tratamientos y mortalidad, totalizando 359 variables por paciente, con definiciones altamente estandarizadas. Se ha realizado un análisis descriptivo preliminar de los datos.

Resultados: Han participado 45 centros e incluido 4.024 pacientes con LES o LES incompleto (91% con  $\geq 4$  criterios ACR). El 90% son mujeres y el 93% caucásicos, con una mediana de edad al diagnóstico de 33 años;

mediana de duración de la enfermedad: 120 meses; seguimiento medio: 104 meses. Se encuentran en seguimiento

activo 3.222  
pacientes (81%) y  
591 (14%) han sido  
perdidos para  
seguimiento. Las  
medianas del  
índice de actividad  
SELENA-SLEDAI,  
índice de daño de  
SLICC/ACR y de  
gravedad de Katz

han sido 2, 1 y 2, respectivamente. Un total de 211 pacientes (6%) han fallecido.

Conclusiones: RELESSER representa el registro de LES europeo con mayor número de pacientes construido hasta la fecha, disponiendo de abundante información actualizada y fiable sobre manifestaciones del LES, situación de enfermedad, comorbilidad y tratamientos en condiciones de práctica clínica real. RELESSER se constituye como herramienta de gran potencialidad para la investigación clínica multicéntrica en el LES

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## a b s t r a c t

---

**Objective:** To describe the objectives, design and methods of the Spanish Society of Rheumatology systemic lupus erythematosus (SLE) registry (RELESSER).

**Methods:** Multicenter, hospital-based registry, with retrospective collection of data from a large representative sample of adult patients with SLE (1997 ACR criteria) attending Spanish rheumatology services. The registry includes demographic data, frequent and infrequent (< 1%) clinical manifestations,



## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una de las enfermedades reumáticas sistémicas más frecuentes, con una incidencia creciente<sup>1</sup>. En España, su prevalencia se estima en 9 por 10.000 habitantes<sup>2,3</sup>. Aunque su pronóstico ha mejorado en los últimos años, la calidad de vida del paciente con LES es claramente inferior a la de la población general<sup>4</sup> y el riesgo de muerte es de 2 a 3 veces mayor<sup>5,6</sup>. Además, el LES conlleva importantes costes sanitarios directos e indirectos<sup>7</sup>.

Las manifestaciones clínicas del LES, su curso y pronóstico son enormemente heterogéneos y, dada su baja prevalencia, se hacen necesarios estudios multicéntricos observacionales, con alto grado de estandarización y suficiente número de pacientes, para poder avanzar en el conocimiento de esta compleja enfermedad. Los registros permiten alcanzar tamaños muestrales grandes, reclutar pacientes no seleccionados, en condiciones de práctica clínica

«real», y llevar a cabo seguimientos más prolongados que los ensayos clínicos. Esto posibilita una mejor valoración de desenlaces como el daño, la comorbilidad y la mortalidad, así como el análisis comparativo de subgrupos de pacientes<sup>8-11</sup>. No es de extrañar, por tanto, que los registros multicéntricos de pacientes con LES y sus cohortes derivadas se hayan convertido en una herramienta fundamental en la investigación clínica sobre la enfermedad<sup>12-14</sup>. Por otra parte, como se demuestra en las cohortes Lupus in Minorities: Nature versus Nurture (LUMINA)<sup>15,16</sup>, Grupo Latinoamericano de estudio del Lupus (GLADEL)<sup>17</sup> y otras<sup>18-20</sup>, existe una gran variabilidad interétnica en las manifestaciones clínicas del LES, en su gravedad e incluso en la respuesta a los tratamientos inmunosupresores<sup>21</sup>, aún no bien delimitada. No en vano, el estudio de la gravedad del LES en diferentes poblaciones europeas es una de las áreas prioritarias de investigación propuestas por un grupo de

expertos de la EULAR<sup>22</sup>. En España existen pocos estudios sobre pacientes con LES que aporten datos consistentes, bien por su carácter local bien por el limitado tamaño muestral o corto seguimiento<sup>23-26</sup>. No se conocen con precisión las características clínicas y peculiaridades del LES en el conjunto del país, su gravedad, tasa de mortalidad y sus causas, ni tampoco la comorbilidad. En especial, no hay datos sobre el manejo actual del LES, el porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento o el grado de implantación de determinadas terapias, como los inmunosupresores o los anti-palúdicos, que han demostrado beneficios a largo plazo<sup>27,28</sup>. Otra población de pacientes de la que no existen datos en nuestro medio es la de los LES incompletos, entendiendo como tales aquellos que no cumplen los 4 criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) pero que reciben un diagnóstico de LES, sin otra enfermedad que explique el cuadro clínico<sup>29</sup>.

Con el propósito de tratar de responder a algunos de estos interrogantes y de promover la investigación clínica multicéntrica sobre el LES, la Sociedad Española de Reumatología (SER) ha puesto en marcha, secundando la iniciativa de su grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS-SER) y con el soporte metodológico y la supervisión de la Unidad de Investigación de la SER (UI-SER), el registro de lupus eritematoso sistémico de la SER (RELESSER).

RELESSER es un registro multicéntrico de pacientes con LES que consta de 2 fases, una transversal (RELESSER-T), cuya inclusión de pacientes ha sido ya concluida, y otra longitudinal prospectiva, que se llevará a cabo sobre una muestra seleccionada de pacientes que incluirá una cohorte de inicio (RELESSER-PROS).

En este artículo se describen los objetivos, diseño y metodología de RELESSER-T, algunos de sus resultados descriptivos básicos así como las fortalezas y debilidades del registro.

## Pacientes y métodos

Diseño del registro de lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología, fase transversal

Registro multicéntrico retrospectivo, de base hospitalaria, de pacientes adultos con LES, con recogida electrónica de datos procedentes de revisión de historias clínicas.

### Objetivos

Los objetivos principales de RELESSER-T son:

- 1) Describir las características sociodemográficas y clínico-analíticas de los pacientes con LES y LES incompleto (LESi) (< 4 criterios ACR) asistidos en los servicios de reumatología de nuestro país, en especial aquellas manifestaciones clínicas poco frecuentes (< 1%), así como el estatus de la enfermedad, gravedad, tratamientos, complicaciones y comorbilidad.
- 2) Establecer un registro amplio y homogéneo de pacientes bien caracterizados, a partir del cual se puedan seleccionar subgrupos sobre los que desarrollar estudios longitudinales que nos permitan responder a diferentes preguntas de investigación, constituyendo RELESSER-PROS.

Como objetivos secundarios, el registro se propone contribuir a mejorar el nivel de instrucción sobre la valoración sistemática y estandarizada de la enfermedad, a su implantación en la clínica diaria y a impulsar la investigación clínica cooperativa multicéntrica sobre el LES entre los reumatólogos españoles.

## Reclutamiento de pacientes y adquisición de datos

Pacientes no seleccionados,  $\geq$  16 años, diagnosticados de LES (independientemente de su estatus vital), según los criterios revisados (1997) del ACR<sup>30,31</sup>, considerados como «LES definidos»

ACR: American College of Rheumatology; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; IGK: índice de gravedad de Katz; LES: lupus eritematoso sistémico; OMS: Organización Mundial de la Salud; SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC/ACR DI: Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index.

(Criterios de la OMS), depresión, fibromialgia (criterios ACR), infecciones graves e índice de Charlson

#### Laboratorio

Pruebas de laboratorio incluyendo inmunológicas

Tratamientos farmacológicos y procedimientos terapéuticos actuales y acumulados

Patologías autoinmunes asociadas a Síndrome antifosfolipídico, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo

ACR: American College of Rheumatology; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; IGK: índice de gravedad de Katz; LES: lupus eritematoso sistémico; OMS: Organización Mundial de la Salud; SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC/ACR DI: Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index.

Todos los pacientes proceden de los servicios de reumatología de hospitales de la red sanitaria pública (salvo un centro privado concertado) con miembros activos de EAS-SER. Se planificó incluir al menos al 80% de pacientes en seguimiento (con más de una visita en el servicio de reumatología) en algún momento en cada centro. Se excluyen aquellos pacientes de los que no se disponía de al menos el 50% de los datos que han sido definidos como

«datos mínimos esenciales» (comprendiendo un total de 151 variables) (tabla 1). El período de reclutamiento se fijó en 10 meses. Con el propósito de minimizar el número de datos ausentes («missing values») y optimizar la representatividad, se estableció un plazo previo de 3 meses antes del inicio de período de inclusión, que permitiese completar los censos de pacientes en cada hospital.

la plataforma e identificar los posibles errores e inconsistencias o aclarar incertidumbres que pudieran surgir durante su utilización.

El primer paciente ha sido incluido el 27-10-2011 y el último el 13-08-2012, con una duración del período de inclusión efectivo de 10 meses. Una vez introducidos, revisados y editados los datos, se ha procedido a bloquear los cuadernos de recogida de datos electrónicos para impedir su ulterior edición.

#### Monitorización

Se ha realizado vía Internet, llevada a cabo por un monitor profesional acreditado, con experiencia en el área de reumatología. Para

La recopilación de datos la han realizado en cada centro reumatólogos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con LES. Para garantizar la homogeneidad en la recogida, se ha creado un manual de operaciones para la fase transversal del registro (procedimientos, instrucciones para el uso adecuado de los índices, glosarios con definiciones precisas de cada variable, manual de instrucciones de la base de datos, comentarios explicativos en la base electrónica, etc.) y se ha llevado a cabo un ejercicio previo, específicamente diseñado para el registro, vía Internet, en el que se ha evaluado la concordancia en el uso de los índices de valoración de enfermedad entre los diferentes investigadores y el patrón oro, usando casos clínicos tipo. El patrón oro de respuestas correctas fue establecido por los dos investigadores principales (IP) (IRF y JMPR), ambos certificados en el empleo de estos índices por la Lupus Foundation of America, tras una revisión de las mismas por el comité científico del registro. Las discrepancias no resolubles usando la definición de los ítems se resolvieron mediante consenso entre los IP y el investigador colaborador. Se ha establecido además un foro, vía Internet, que permite la interlocución directa con los IP. El documento fuente ha sido la historia clínica de los pacientes.

Se ha creado una aplicación electrónica en internet, específica para el registro, sin mediar cuaderno de recogida de datos en papel, con el fin de minimizar errores de transcripción y acelerar el proceso de análisis. Se han evitado en lo posible respuestas de texto libre y puntuaciones compuestas, siendo estas últimas directamente realizadas por la aplicación. La aplicación contiene filtros, rangos no sobrepasables, menús y diálogos de ayuda para maximizar la fiabilidad de los datos. Previamente al inicio de la recogida de datos y bajo la supervisión de la UI-SER, se ha llevado a

cabo un estudio piloto en el que han participado 5 centros ajenos a los de los IP, revisándose 4 pacientes por centro, con el propósito de evaluar las inconsistencias, descritas como valores perdidos (p. ej., edad, sexo), lógicas (p. ej., estado en seguimiento activo pero con causa de exitus), revisión entre distintos módulos del cuaderno electrónico, criterios de inclusión (p. ej., < 16 años) y cumplimiento estricto de los criterios de LES, índices de daño, de actividad, de gravedad y demás definiciones recogidas en el protocolo. Todo ha sido revisado por los IP y consensuado con el monitor tras varias revisiones del panel de detección de inconsistencias. Las inconsistencias de todos los centros se han enviado como discrepancias a los investigadores respectivos y se ha llevado a cabo un seguimiento hasta su total resolución.

#### Variables

Se han incluido 359 variables por paciente, agrupadas en:

- 1) datos demográficos; 2) cronológicos; 3) clínicos generales, incluyendo estatus vital; 4) manifestaciones acumuladas del LES, definidas según glosarios de los criterios ACR de clasificación del LES<sup>30,31</sup> y de los índices de actividad Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)<sup>32</sup> y British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)<sup>33,34</sup> y del índice de daño Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI)<sup>35</sup>; 5) situación del LES con el índice de actividad Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI<sup>36</sup>, daño (SLICC/ACR DI)<sup>35</sup> y gravedad (índice de Katz) (IGK)<sup>37</sup>; 6) manifestaciones infrecuentes (< 1%); 7) comorbilidad incluyendo infecciones que precisan hospitalización o causan la muerte (agente causal, localización y tratamiento en el momento de la infección)

así como el índice de comorbilidad de Charlson, versión modificada por Deyo<sup>38</sup>; 8) pruebas de laboratorio; 9) estudios de imagen o pruebas histológicas cuando fueron necesarias; 10) tratamientos, con causa de suspensión del tratamiento en su caso (problema clínico resuelto, ineficacia, reacción adversa u otra) (tabla 1).

Se define el síndrome antifosfolipídico según los criterios de Sidney<sup>39</sup>; enfermedad mixta del tejido conectivo según criterios de Alarcón-Segovia<sup>40</sup> y síndrome de Sjögren en presencia de síndrome sicca y prueba de Schirmer positiva, gammagrafía salival o biopsia glandular compatibles. Se considera LES refractario si cumple uno o más de las siguientes criterios: ineficacia de la ciclofosfamida, ineficacia de al menos 2 de los siguientes tratamientos inmunosupresores: metotrexato, leflunomida, azatioprina o micofenolato, administración de rituximab o esplenectomía, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y sea cual sea la manifestación que motivó su uso. Se registran manifestaciones inhabituales (prevalencia <1% en la literatura), no incluidas en las definiciones previamente mencionadas, mediante lista de variables por aparato más un apartado de texto libre.

La información ha sido recogida como presente si lo ha estado en cualquier momento de la evolución (incidencia acumulada). En el caso de los tratamientos, se recoge también si están presentes en la última evaluación disponible. Se ha recogido la presencia de las variables que constituyen el índice de actividad SELENA-SLEDAI en cualquier momento del curso de la enfermedad y también en los

10 días previos a la última evaluación del paciente.

<sup>6</sup> Se ha creado un libro de códigos, con definiciones operacionales claras e inequívocas, como guía del proceso de codificación y para

facilitar la localización de las variables e interpretación de los datos durante el análisis.

#### Análisis estadísticos

Con base en una prevalencia aproximada del 1% (la mínima esperable entre las manifestaciones del LES que se pretenden estimar), una precisión del 2% y un intervalo de confianza del 95% se ha calculado un tamaño muestral mínimo de 815 pacientes. No obstante, se ha decidido incluir el mayor número posible de pacientes de cada centro, con objeto de conseguir un registro lo más exhaustivo posible. Se estimó, con base en una encuesta previa (sobre posibles pérdidas y otras variables), una muestra diana de 2.500, suficiente para alcanzar el objetivo principal del registro y posibilitar la realización de análisis de subgrupos.

Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo básico mediante tablas de frecuencias absolutas y relativas de variables cualitativas, medidas de posición media, mediana y medidas de dispersión (DE: desviación estándar, RI: rango intercuartil).

#### Aspectos Éticos

El proyecto cumple con los principios de la Declaración de Helsinki<sup>41</sup> y el Convenio de Oviedo<sup>42</sup>. Se ha respetado la confidencialidad de acuerdo con el RD 1720/2007 y la Ley 15/1999 de Protección de Datos<sup>43</sup>. El proyecto ha obtenido la

autorización de las gerencias de los centros participantes y la aprobación por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de referencia así como la del CEIC de cada centro, en caso de ser requerido. Todos los investigadores implicados han firmado

## Resultados

## Centros hospitalarios y distribución de los pacientes

Han participado 45 centros hospitalarios, con representación de la práctica totalidad de las comunidades autónomas (fig. 1), niveles asistenciales y dimensiones. La media de pacientes incluidos por centro ha sido  $89 \pm 99$ , rango: 1-534. La mayoría de los centros ( $n = 41,91\%$ ) aportaron  $\leq 5\%$  de los pacientes y solo un hospital sobrepasó el 10% del total (tabla 2).



Hospital Parc Taulí, Sabadell	26	0,6
Hospital Príncipe de Asturias, Madrid	77	1,9
Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid	61	1,5
Hospital Ramón y Cajal, Madrid	98	2,4
Hospital Reina Sofía, Córdoba	13	0,3
Hospital San Cecilio, Granada	38	0,9
Hospital Sierrallana, Torrelavega	70	1,7
Hospital Son LLàtzer, Palma de Mallorca	78	1,9
Hospital 12 de Octubre, Madrid	313	7,8
Hospital Universitario de Canarias, Tenerife	62	1,5
Hospital Madrid Norte Sanchinarro, Madrid	19	0,5
Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia	23	0,6
Hospital Virgen Macarena, Sevilla	78	1,9
Hospital Marqués de Valdecilla, Santander	173	4,3
Povisa-Policlínica de Vigo	19	0,5
<b>Total</b>	<b>4.024</b>	<b>100<sup>a</sup></b>

Porcentaje del total de pacientes incluidos.

Se han incluido 4.024 pacientes: 3.679 (91%) con LESd y 345 (9%) con LESi. Se encuentran en seguimiento activo 3.222 pacientes (81%) y 591 (14%) han sido perdidos para seguimiento en el momento de la inclusión en el registro. El porcentaje medio de «no seguimiento» inicial a los pacientes (respecto al tiempo de seguimiento global en reumatología), entendido como el tiempo que transcurre desde la aparición del primer criterio de LES hasta la primera valoración por un servicio de reumatología, ha sido del 27,4% (DE: 29,2%). El 50% de los pacientes no han sido seguidos durante el

14,2% del tiempo de su enfermedad, con un RI de (3,1%-47,5%). Se ha establecido la coincidencia en fecha de nacimiento y sexo como mecanismo para identificar posibles duplicados.

Solo en 7 de las 359 variables recogidas han faltado  $\geq 20\%$  de

los valores (antecedentes familiares de enfermedad autoinmune,

menopausia, uso de anticonceptivos, anticuerpos anti 2 glucoproteína I IgG e IgM, anticoagulante lúpico y creatinina máxima). En el

92% de las variables, el porcentaje de pérdidas ha resultado inferior al 5%.

#### Resultados descriptivos básicos

Los datos sociodemográficos se muestran en la [tabla 3](#). El 90% de los pacientes son mujeres, 93% caucásicos (n = 3.905), mediana (RI) de edad al diagnóstico de 33 [25–45] años, mediana (RI) de duración del LES, desde el diagnóstico, de 120 [60,201] meses. En la [tabla 4](#) figura el porcentaje de pacientes que presenta cada uno de los criterios de clasificación del ACR. Las comorbilidades más frecuentes se muestran en la [tabla 5](#).

La mediana (RI) del grado de actividad en pacientes con LESd (N = 3.679), de acuerdo con SELENA-SLEDAI es 2 [0,4]; mediana (RI) de

SLICC/ACR DI: 1 [0,2] y mediana (RI) del IGK 2 [1,3]. Para los pacientes en seguimiento activo actual (N = 3.222), las medianas (RI) de los valores de los citados índices han resultado muy similares: 2 [0,4], 0 [0,1] y 2 [1,3] respectivamente. La mediana (RI) del índice de comorbilidad de Charlson ha sido de 2 (1,3) en una escala de 0 a 37. Un total de 211 pacientes incluidos (6%) han fallecido, 55 (26%) a causa del LES, 53 (25%) por infecciones, 53 (25%) por eventos cardiovasculares y 32 (15%) por cáncer.

#### Discusión

En el estudio clínico del LES, los registros aportan datos procedentes de un mayor número de pacientes en situación no experimental, por lo que constituyen un complemento reconocido a los estudios controlados<sup>10,12</sup>. A pesar de su limitado interés epidemiológico<sup>44</sup>, los registros hospitalarios pueden resultar de enorme utilidad para analizar la magnitud y distribución de las Variables demográficas y cronológicas (pacientes con  $\geq 4$  criterios ACR).

Edad aparición primer síntoma (años)	31 (22,42)
Edad al diagnóstico de LES (años)	33 (24,44)
Edad en la última evaluación (años)	45 (36,57)
Duración del LES (meses)	124 (64,205)

Retraso diagnóstico (meses)	9 (3,33)
Tiempo seguimiento en reumatología (meses)	104 (9,172)

ACR: American College of Rheumatology; LES: lupus eritematoso sistémico.

**Tabla 3**

Característica (N = 3.679)

N (%)

Sexo

Hombre	Mujer
357 (10)	3.315 (90)
Edad > 50 años en el momento del diagnóstico	
569 (16)	

**Tabla 4**

Criterios acumulados de LES (pacientes con ≥ 4 criterios ACR)

Criterios ACR de LES (N = 3.679)

N (%) Erupción malar

2.004 (55)

Erupción discoide

753 (21) Fotosensibilidad

2172 (61) Úlceras mucosas

1.645 (46) Artritis

2.827 (78) Serositis (pleuritis/pericarditis)

1.026 (29) Afectación renal (proteinuria/cilindros celulares)

1.197 (34) Trastorno neurológico (convulsiones/psicosis)

307 (8)

Alteraciones hematológicas

(anemia/leucopenia/linfopenia/trombocitopenia) Trastorno inmunológico

(anticuerpos antiDNA, antiSm,

anticardiolipina IgM o IgG, falsa serología luética ó

anticoagulante lúpico)



Tabla 5

Comorbilidades en pacientes con  $\geq 4$  criterios ACR de LES

Comorbilidad (N = 3679)  
N (%)

Hábito tabáquico

Nunca

1.950 (59) En algún momento

806 (24) En la actualidad

556 (17)

Consumo excesivo de alcohol de manera prolongada

ACR: American College of Rheumatology; LES: lupus eritematoso sistémico.

Las manifestaciones de las enfermedades en condiciones de práctica real, aumentando el conocimiento de las mismas, así como la carga de enfermedad, contribuyendo a mejorar la planificación sanitaria<sup>11</sup>.

Siguiendo recomendaciones de la EULAR<sup>45</sup> y de la Agency for

Healthcare Research and Quality (AHRQ)<sup>11</sup>, en el proyecto RELESSER se ha establecido la justificación para constituir el registro, su factibilidad y se han planteado las preguntas de investigación que se pretenden responder con la fase transversal del mismo, con objetivos bien definidos. Se ha estimado el tamaño muestral analizando los posibles factores de confusión. La población incluida es étnicamente homogénea y el registro tiene una aceptable representatividad (validez externa). A pesar de utilizar una muestra de procedencia

posibilitando el análisis de subgrupos, especialmente pertinente en una enfermedad tan heterogénea como el LES.

RELESSER-T contiene información actualizada y exhaustiva sobre el LES, con datos inéditos como puede ser la prevalencia de enfermedad refractaria, actividad y gravedad o «carga» de enfermedad, el índice de comorbilidad de Charlson o el gran número de manifestaciones inhabituales no recogidas previamente en grandes cohortes de pacientes con LES. Permitirá además el estudio de eventos poco frecuentes y graves, de las complicaciones infecciosas y de la comorbilidad cardiovascular en nuestro entorno. RELESSER-T se constituye, pues, como una poderosa herramienta para la investigación clínica multicéntrica, bien a partir de datos ya recogidos bien recabando información adicional con el propósito de responder a nuevas preguntas de investigación<sup>12,47</sup>.

hospitalaria, es esperable que una gran mayoría de los pacientes diagnosticados de LES de nuestro país haya sido valorado en alguna ocasión en un centro hospitalario, lo que minimiza sesgos de selección por tipo de centro sanitario. La mayoría de los pacientes se encuentran en seguimiento activo, por lo que entendemos que los datos obtenidos reflejan aceptablemente la realidad clínica actual del LES en España. El tamaño muestral alcanzado, junto con la inclusión final de al menos el 70% de los pacientes identificados en las bases de datos administrativas o clínicas de la gran mayoría de los centros participantes incrementa su validez externa.

Se ha establecido un núcleo mínimo de variables esenciales que deben recogerse y se ha definido claramente cada variable, mediante el recurso a definiciones estandarizadas, de amplia implantación a nivel internacional, al estar ligadas en su mayoría a índices de actividad y daño de uso habitual en investigación. Se ha dispuesto la aplicación para

maximizar la homogeneidad y minimizar errores de interpretación y se ha entrenado a los participantes, con lo que se garantiza un alto nivel de calidad de los datos de

RELESSER-T ha incluido finalmente un total de 4.024 casos de LES, convirtiéndose en la mayor cohorte europea reunida hasta el momento. Este número es muy superior al tamaño de la muestra necesario para capturar suficientes casos de manifestaciones poco frecuentes, facilitando su caracterización precisa y características de los centros participantes, minimizan los sesgos de selección.

Otra limitación podría estribar en el seguimiento incompleto, desde el comienzo de la enfermedad, en consultas de reumatología, en parte originado por el retraso en el diagnóstico. Sin embargo, interpretamos que el período de ausencia de seguimiento por un servicio de reumatología al inicio de la enfermedad ha resultado relativamente breve, por lo que consideramos que la pérdida de información es probablemente poco relevante.

No obstante, la principal y más obvia limitación de RELESSER-T es su carácter retrospectivo, atemperada por un porcentaje bajo de valores perdidos, a pesar del elevado número de variables. Las limitaciones inherentes a los estudios basados en este tipo de registros son bien conocidas, incluyendo una mayor frecuencia de errores de

medición y la restricción de información disponible sobre posibles variables de confusión.

El presente estudio muestra algunos datos descriptivos básicos, muy preliminares, de RELESSER-T. Están en marcha análisis específicos sobre actividad, enfermedad refractaria, daño, comorbilidad, mortalidad, infección y LES renal. RELESSER-T permitirá además un análisis

comparativo entre LESd y LESi, así como estudiar diferencias raciales (caucásicos e hispánicos) o peculiaridades de los pacientes varones o con comienzo después de los 50 años, entre otros subgrupos potenciales, todos ellos con suficiente número de pacientes como para poder obtener conclusiones fiables. En un futuro, a partir del RELESSER-T se crearán cohortes prospectivas de pacientes con LES con seguimiento protocolizado, donde se tratará de confirmar asociaciones de diferentes variables con daño, mortalidad y otras medidas robustas de desenlace establecidas en los análisis multivariantes de la fase transversal del registro, explorando su carácter predictivo.

## Conclusiones

1. RELESSER-T representa el mayor registro europeo de pacientes con LES constituido hasta la fecha, disponiendo de abundante y detallada información, altamente fiable y actualizada, aún en proceso de análisis, sobre manifestaciones frecuentes e infrecuentes del LES, grado de actividad, daño, comorbilidad y tratamientos habitualmente utilizados en condiciones de práctica clínica real
2. RELESSER constituye una herramienta poderosa de cara a la investigación clínica multicéntrica en LES y sus peculiaridades en el sur de Europa.

## Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Inmaculada de la Torre Ortega (Hospital Gregorio Marañón, Madrid). Esther Rodríguez-Almaraz (Hospital Doce de Octubre, Madrid). Esteban Salas Heredia, Gregorio Santos Soler, José Carlos Rosas Gómez de Salazar, Carlos Santos Ramírez y José M. Senabre Gallego (Hospital de Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante). Paloma Vela Casasempere, Mariano Andrés Collado y José Antonio Bernal (Hospital General de Alicante). Mónica Ibáñez Barcelo, Imaculada Ros Vilamajó, Antonio Juan Mas y Claudia Murillo (Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca). Vicente Torrente Segarra (Hospital Moisés Broggi/Hospital General Hospitalet, Hospitalet de Llobregat). Ivan Castellví Barranco (Hospital Comarcal de L'Alt Penedés, Barcelona). Javier Narvárez García (Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat). Alejandro Olivé Marqués y Emma García Melchor (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona). Joan Calvet Fontova, María García Manrique, Carlos Galisteo Lencastre y Mireia Moreno Martínez-Losa (Hospital Parc Taulí, Sabadell) Raúl Menor Almagro (Hospital Jerez de La Frontera). Ricardo Blanco Alonso, Víctor Martínez Taboada, Miguel A. González-Gay Mantecón, Inés Pérez Martín y M. del Carmen Bejerano (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander). Ignacio Villa Blanco, Begoña Moreira, Elena Aurrecochea y Teresa Ruiz Jimeno (Hospital Sierrallana, Torrelavega, Cantabria). Ángeles Aguirre Zamorano (Hospital Reina Sofía, Córdoba). Mercedes Freire González (Hospital Juan Canalejo, A Coruña). César Magro y Enrique Raya Álvarez (Hospital San Cecilio, Granada). Celia Erausquin Arruabarrena y M. Ángeles Acosta Mérida (Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria). Esther Uriarte Isacelaya, Cesar A. Egües Dubuc y Jorge Cancio Fanlo (Hospital de Donosti, San Sebastián). Elvira Díez Álvarez, Carlos Vitovi y Alejandra López

Robles (Hospital de León). Tomás Vázquez Rodríguez (Hospital Lucus Augusti, Lugo). Antonio Fernández-Nebro, M<sup>a</sup> Victoria Irigoyen Oyarzábal, M<sup>a</sup> Ángeles Belmonte López y Carmen M<sup>a</sup> Romero Barco (Hospital Carlos Haya, Málaga). Juan Antonio Martínez López y Olga Sánchez Pernauta (Fundación Jiménez Díaz, Madrid). Eva Tornero Muriel y Txaro G<sup>a</sup> de Vicuña Pinedo (Hospital de la Princesa, Madrid). Marta Valero Expósito, Paloma García de la Peña, Silvia Rodríguez Rubio y Jorge J. González Martín (Hospital Univ. Madrid Norte Sanchinarro, Madrid). Ana Pérez Gómez, Cristina Bohorquez, Atusa Morasat Hajkhan, Ana I. Turrión Nieves y Ana Sánchez Atrio (Hospital Príncipe de Asturias, Madrid). José Luis Andreu Sánchez, Lucía Silva Fernández y Mónica Fdez. de Castro (Hospital Puerta de Hierro, Madrid). Antonio Zea Mendoza, Ana J. Lois Iglesias, Aline Lucice Boteanu y M<sup>a</sup> Luz Gamir Gamir (Hospital Ramón y Cajal, Madrid). Patricia Richi Alberti y Santiago Muñoz Fernández (Hospital Infanta Sofía, Madrid). Gema Bonilla Hernán (Hospital La Paz, Madrid). María Rosario Oliva y Carlos Marras Fdez. Cid (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia). Concepción Fito Manteca, Claudi Stoye N del P y Loreto Horcada Rubio (Complejo Hospitalario de Navarra). M<sup>a</sup> Teresa Otón Sánchez, Iñigo Hernández Rodríguez y Coral Mourinó Rodríguez (Hospital Meixoeiro, Vigo). Carlos A. Montilla Morales y Ruth López González (Hospital Clínico Univ. de Salamanca). Blanca Hernández Cruz, Federico Navarro Sarabia y Francisco J. Toyos Sáenz de Miera (Hospital Virgen Macarena, Sevilla). José Luis Marengo de la Fuente, Julia Uceda Montañés, Raquel Hernández Sánchez y Rosalía Martínez Pérez (Hospital de Valme, Sevilla). Beatriz Rodríguez Lozano y Marian Gantes Mora (Hospital Univ. de Canarias, Tenerife). Eduardo Ucar Angulo, M<sup>a</sup> Esther Ruiz Lucea y Olaia Fernández Berrizbeitia (Hospital de Basurto, Bilbao). Luis López Domínguez (Hospital de Cruces, Barakaldo, Bilbao). Juan J. Alegre Sancho, Isabel de La Morena Barrio y Elia Valls (Hospital Dr. Peset, Valencia). Ángela Pecondón Español y Javier Manero Ruiz (Hospital Miguel Servet, Zaragoza). Jesús Ibáñez Ruán (Clínica PÓVISA, Vigo). Manuel Rodríguez Gómez y Rafael B. Melero González (Hospital de Orense). Víctor E. Quevedo Vila (Hospital de Monforte de Lemos, Lugo). Sergio Machín, José A. Hernández Beriain y Javier Nóvoa (Hospital Insular de Gran Canaria). Lucía Silva Fernández (Hospital de Guadalajara).

## Bibliografía

1. Bertoli M, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. En: Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS, editores. Systemic lupus erythematosus, a companion to rheumatology. 1 st ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier Ed; 2007. p. 1–18.
2. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. Madrid: Merck, Sharp & Dore Ed; 2001.
3. Carmona L, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A, the EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a nation-wide study. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1040–5.
4. McElhone K. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15:633–43.
5. Rúa-Figueroa I, Erausquin C. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2008;09:219–34.
6. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2550–7.
7. Panopalis P, Yazdany J, Gillis JZ, Julian L, Trupin L, Hersh AO, et al. Health care costs and costs associated with changes in work productivity among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1788–95.
8. Smolen JS, Strand V, Cardiel M, Edworthy S, Furst D, Gladman D, et al. Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: consensus on a preliminary core set of outcome domains. *J Rheumatol.* 1999;26:504–7.
9. Uribe AG, McGwin Jr G, Reveille JD, Alarcón GS. What have we learned from a 10-year experience with the LUMINA (Lupus in Minorities; Nature vs. Nurture) cohort? Where are we heading? *Autoimmun Rev.* 2004;3:321–9.

REVISTA COLOMBIANA DE  
REUMATOLOGÍA VOL. 15 No. 4,  
Diciembre 2008, pp. 291-298

© 2008, Asociación Colombiana de Reumatología

## INVESTIGACIÓN ORIGINAL

### Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad

Luis Fernando Pinto P.<sup>1</sup>, Carlos Jaime Velásquez F.<sup>1</sup>, Javier Márquez H.<sup>1</sup>

#### Resumen

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad heterogénea en su presentación clínica y serológica, pero factores raciales, etarios e inmunológicos determinan subgrupos más homogéneos tanto en sus manifestaciones como en su pronóstico. El LES en los hombres cursa con mayor actividad y daño acumulado y mayor frecuencia y gravedad del compromiso renal; los hombres afroamericanos tienen un rápido desarrollo de LES después del primer síntoma y manifestaciones graves renales, neurológicas, hematológicas y compromiso de las serosas desde el inicio de la enfermedad. El grupo de inicio antes de los 18 años cursa con mayor actividad, adenopatías, visceromegalias, citopenias y nefritis mientras que los que inician después de los 50 años tienen menos actividad lúpica y nefritis pero más daño acumulado, comorbilidades y compromiso cardiovascular. Los diferentes autoanticuerpos se asocian a ciertos subgrupos. Los anti-DNA predicen nefropatía y LES activo, los anti-Ro se asocian a fotosensibilidad, lupus neonatal y LES de inicio tardío y los anti-fosfolípidos (AFL) se asocian a daño orgánico trombótico.

**Palabras clave:** lupus eritematoso sistémico, subgrupos, nefritis, edad, raza, género, autoanticuerpos.

#### Summary

6 Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a heterogeneous disease; clinical, serologic and epidemiologic subsets are determined by age, race and genetic factors. Male lupus patients have a worst prognosis with more lupus nephritis and disease activity; African-American male have an early severe compromise with lupus nephritis (LN) pleuritis and cytopenias. In children SLE

---

has more lupus nephritis, lymph node enlargement and splenomegaly. In older than 50 years at diagnosis SLE has accrual damage and cardiovascular disease.

Antibodies are predictive of clinical subsets; anti-DNA is associated with LN and SLE activity; Anti-Ro is associated with neonatal lupus syndrome, photosensitivity and late onset SLE; Antiphospholipid antibodies are predictive of organ damage in SLE. \_\_\_\_\_

La expresión clínica del LES puede variar entre una forma leve e indolente a través de los años y una fulminante con afección multisistémica desde su presentación.

Osler<sup>1</sup> describió la enfermedad con el nombre de Eritema Exudativo Multiforme y desde el principio llamó la atención sobre la variabilidad clínica y el carácter recurrente de su evolución y caracterizó, de manera preliminar, algunos subgrupos:

... de etiología desconocida, con lesiones cutáneas polimórficas, hiperemia, edema y hemorragia, ocasionalmente artritis y un número variable de manifestaciones viscerales, de las cuales las más importantes son: las crisis gastrointestinales, endocarditis, pericarditis, nefritis aguda y hemorragia de las superficies mucosas. La recurrencia es un hallazgo especial de la enfermedad, y los ataques pueden venir mes a mes o a través de un largo período de años. Los ataques pueden no estar caracterizados por manifestaciones cutáneas; los síntomas viscerales pueden presentarse solos y el paciente puede no mostrar eritema exudativo.

Independiente de la amplia diversidad clínica y serológica, algunas evidencias sugieren que los pacientes lúpicos pueden ser divididos en subgrupos más homogéneos; la raza, el sexo, la edad al diagnóstico y el perfil de autoanticuerpos son factores modificadores del curso y el pronóstico del LES, se asocian a manifestaciones clínicas particulares y determinan subgrupos especiales<sup>2</sup>.

Es así como se describe un comportamiento clínico y pronóstico diferente entre los hombres y las mujeres, entre los diagnosticados antes de los

18 años (LES juvenil), entre los 18 y los 50 y después de los 50 años (LES de inicio tardío), así como en las diferentes razas.

#### Lupus en hombres

Molina JF<sup>3</sup> y colaboradores publicaron un estudio que incluye 107 hombres con LES en una cohorte de 1316 pacientes de tres poblaciones latinoamericanas (dos colombianas y una mexicana), encontrando que el diagnóstico se hizo, en promedio, a los 26 años en los hombres y a los 28 en las mujeres y se tardó seis meses en ellos y ocho en ellas. Durante la evolución los hombres tuvieron más trombosis, anticuerpos anti-DNA y mayor frecuencia de nefritis y las mujeres tuvieron más fenómeno de Raynaud (Tabla 1).

El curso clínico de la nefropatía fue más grave en los hombres con una mayor prevalencia de síndrome nefrótico en éstos pero la anatomía patológica renal fue similar en ambos sexos; la glomerulonefritis IV OMS representó el 59% de las biopsias en los hombres y el 60% en las mujeres.

No hubo diferencias estadísticas en la mortalidad global, pero el 80% de las muertes en el grupo masculino fueron por causas relacionadas al LES frente al 39% de las muertes en el grupo de mujeres. La nefritis lúpica (NL) como causa de muerte fue significativamente mayor en los hombres (6/10 frente a 15/94,  $p < 0,05$ ).

**Tabla 1.** Lupus en hombres (Molina JF y cols.<sup>3</sup>)

	Hombres %	Mujeres %	Valor de P
Anti-DNA	54	37	0,002
Nefritis	58	44	0,004
Mortalidad por LN	6/10	15/94	< 0,05
Síndrome nefrótico	31	22	0,04
Glomerulonefritis IV	59	60	NS
Fenómeno de Raynaud	28	46	0,0002
Prednisolona > 15 mg/d	93	85	0,01

**Tabla 2.** Lupus en hombres afroamericanos. Manifestaciones al inicio de la enfermedad (Arbuckle MR.<sup>5</sup>)

	Hombres afroamericanos	Otros %	Valor de p	OR (95% IC)
Autoanticuerpos				
Pleuritis	39,1	15,6	0,0001	11,6 (2,77-32,47)
Proteinuria	30,4	8,8	0,012	4,54 (1,53-13,44)
Cilindruria	21,7	2,2	0,004	12,36 (2,99-51,1)
SCN	8,7	0	0,039	21,8 (0-99-4,59)

Otro de los marcadores indirectos de gravedad fue la mayor dosis de esteroides requerida por el grupo de los hombres; el 93% de estos en comparación con el 85% de las mujeres necesitaron dosis continuas de prednisolona mayores a 15 miligramos por día (p: 0,01).

Los autores coinciden con otras series de la literatura que demuestran LES más grave en los hombres con mayor frecuencia y gravedad de NL, mayor requerimiento de esteroides, mayor frecuencia de anticuerpos anti-DNA y mayor riesgo de trombosis vascular, independiente de no haber diferencias en la frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos.

López P. y colaboradores<sup>4</sup> encontraron una prevalencia de LES de 8,33/100.000 en los hombres y de 57,91/100.000 y en las mujeres y una incidencia anual de 3,64/100.000 en las mujeres y de 0,54/100.000 en los hombres en una población del norte de España.

La única diferencia inmunológica encontrada entre hombres y mujeres, en esta población caucásica, fue la mayor prevalencia de anticuerpos anti-Ro en ellas (34,6 vs. 18,6% OR 2,31 95% IC 1,01-18,6, p: 0,047).

Arbuckle MR y colaboradores<sup>5</sup> evaluaron 130 pacientes en quienes se diagnosticó LES mientras prestaban servicio militar en los Estados Unidos, y analizaron 633 muestras de suero de estos pacientes, tomadas antes del diagnóstico. La cohorte contaba con 65% de mujeres, 62% de afroamericanos, 26% de caucásicos, 9% de latinos y 3% de asiáticos.

No encontraron diferencias entre la raza y el sexo para la edad al primer síntoma de LES (28,8 +/-

6,5 años), pero el tiempo entre éste y el cumplimiento de cuatro criterios de clasificación ACR fue más corto en los hombres que en las mujeres (0,29 vs. 0,67 años, p: 0,04); la diferencia se debió casi exclusivamente a que los hombres afroamericanos progresaron más rápido al diagnóstico de LES después del primer síntoma (0,17 años).

Los pacientes con NL también tuvieron un tiempo más corto para acumular cuatro criterios que los que no la tuvieron (p: 0,014), y en especial los que debutaron con NL (p: 0,0002).

Al inicio de la enfermedad, los hombres afroamericanos tuvieron mayor frecuencia de pleuritis, proteinuria, cilinduria y compromiso del sistema nervioso central (SNC) y menos fotosensibilidad (Tabla 2).

Durante la evolución estos pacientes presentaron menos fotosensibilidad y úlceras orales pero más proteinuria, cilinduria, anti-Sm y anti-RNP (Tabla 3).

La mayoría de los estudios de cohorte<sup>6</sup> muestran que los síntomas iniciales del LES suelen ser articulares y cutáneos; sin embargo, el 61% de estos hombres afroamericanos tenían pleuritis, convulsiones y LN como sus manifestaciones iniciales en comparación con el 14% de los otros grupos incluidos (caucásicos, asiáticos y mujeres afroamericanas); esto explicaría la rápida progresión y la mayor gravedad de la enfermedad en este subgrupo.

El Grupo Latinoamericano de Lupus (GLADEL) es una de las más grandes cohortes del mundo<sup>7</sup> e incluye 1214 pacientes de 34 hospitales en nueve países; El sexo masculino representa el 10,1% de la población (123 pacientes).



**Tabla 3.** *Lupus en hombres afroamericanos. Manifestaciones durante la evolución. (Arbuckle MR.<sup>5</sup>)*

	Hombres Afroamericanos		Valor de P	OR (95% IC)
Fotosensibilidad	8,7	38,5	0,006	0,15 (0,04-0,29)
Úlceras orales	0	37,4	0,001	0,04 (0,002-0,6)
Pleuritis	56,5	34,1	0,048	2,52 (1-6,31)
Proteinuria	56,5	31,9	0,029	2,78 (1,11-6,97)
Cilindruria	52,2	20,9	0,003	4,13 (1,64-10,45)

En esta cohorte, el diagnóstico fue más temprano en los hombres (p: 0,011) y se encontraron algunas diferencias clínicas con el grupo de mujeres: al inicio de la enfermedad los hombres tuvieron más síntomas constitucionales, mayor frecuencia de fiebre y pérdida de peso y menor frecuencia de convulsiones (Tabla 4).

En el curso de la enfermedad también hubo diferencias de sexo; los hombres tuvieron mayor frecuencia de fiebre, nefritis, proteinuria y cilindruria, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y anemia inmuno hemolítica.

El grupo de mujeres presentó más artritis y manifestaciones cutáneas (Tabla 5)

**Tabla 4.** Lupus en hombres GLADEL. Manifestaciones iniciales y tratamiento (García MA.<sup>7</sup>)

	Hombres%	Mujeres%	Valor de P
Síntomas generales	56,1	42,2	0,004
Fiebre	42,3	27	0,001
Pérdida de peso	23,6	11,8	0,001
Convulsiones	0,8	4,5	< 0,05
Anticardiolipina IgG	68,2	49	0,0176
Hipocomplementemia C3	61,3	48,1	0,0260
Prednisolona	85	77,5	0,049
Antimaláricos	66,7	75,6	0,037

**Tabla 5.** Lupus en hombres GLADEL. Manifestaciones durante la evolución. (García MA.<sup>7</sup>)

	Hombres %	Mujeres %	Valor de P
Fiebre	67,8	55,6	0,012
Pérdida de peso	47,2	24,3	< 0,0001
Nefropatía	61	50,7	0,036
Proteinuria	58,5	44,6	< 0,004
Cardiovascular	56	41	0,002
HTA	37,4	25,8	0,007
Anemia hemolítica	19,5	10,9	0,007
Artritis	93,9	87,8	0,021
	90,9	83,7	0,016

Sólo dos estudios de laboratorio mostraron diferencias: los hombres tuvieron más anticardiolipina (ACL) IgG (68,2 vs. 49%, p: 0,0176) e hipocomplementemia C3 (61,3 vs. 48,1%, p:

0,026). También se observaron diferencias en el tratamiento: las mujeres recibieron más antiemáticos (75,6 vs. 66,7%, p: 0,037) y los hombres recibieron más corticosteroides (85,7 vs. 77,5%, p: 0,049). A pesar de tener mayor frecuencia de ACL, los hombres no presentaron más trombosis.

como la raza, la edad al diagnóstico, el acceso

a la seguridad social, el nivel educativo y el retardo para el diagnóstico, no se demostró que el género masculino se asociara a mayor actividad

(SLICC/ACR) y riesgo de infecciones, pero sí a mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (82% mayor, OR ajustado 1,83, 95%

IC 1.25-2.67).

La mortalidad fue similar (4,1% en los hombres y 2,7% en las mujeres, p: 0,38).

Después de ajustar variables de confusión

0,014) y para anti-Sm (16,7 vs. 2,2%, OR 11,63, 95% IC 1,28-105, p: 0,03).

Carreño L. y colaboradores<sup>8</sup> publicaron un estudio prospectivo que incluye 179 pacientes consecutivos con LES, en un centro español y uno canadiense, clasificándolos como LES juvenil (diagnóstico antes de los 18 años) y LES del adulto (diagnóstico después de los 18 años).

El grupo de LES juvenil representó el 27,3% de los casos; en éstos la relación mujer: hombre fue de 6:1 y tuvieron mayor frecuencia de:

- Vasculitis cutánea (44.8 vs. 27,6%, OR 2,12,
- Lupus discoide (26.5 vs. 13,8%, OR 2,24, 95% IC 1-4,93)
- Nefropatía (67.3 vs. 48,4%, OR 2,19, 95% IC 1.1-4,32)
- Neuropsiquiátrico (36,7 vs. 20%, OR 2,32,
- Convulsiones (18,3 vs. 7,6% OR 2,7, 95% IC 1,04-6,94)

### Influencia de la edad de inicio del LES en las manifestaciones clínicas e inmunológicas

En Asturias<sup>4</sup>, el 72% de los casos de LES se diagnosticó entre los 15 y los 49 años, el 24,5% en personas con 50 años o más y sólo el 3,3% antes de los 15 años de edad. El pico de edad al diagnóstico se presentó entre los 29 y 35 años, la distribución por edades fue más homogénea en los hombres y la relación mujer/hombre fue de 50/1 entre los 22 y 28 años. En los subgrupos de mayores de 50 y menores de 15 años al diagnóstico, la relación mujer/hombre es más estrecha; sólo el 25% de los hombres se diagnosticó antes de los 40 y 20% de las mujeres después de los 50 años.

El análisis por regresión logística mostró una marcada asociación entre la edad al diagnóstico y las manifestaciones inmunológicas; el mayor número de auto-anticuerpos se encontró en los menores de 15 y el menor en el subgrupo de inicio después de los 50 años. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para anti-RNP (33 vs. 7,8%, OR 6,14, 95% IC 1,45-25,45, p:

Los adultos representaron el 82,7% de la

cohorte; en éstos la relación mujer:hombre fue de 9,8:1 y tuvieron mayor frecuencia de artritis, tanto al inicio (39,2% vs. 22,4%,  $p < 0,05$ , 95% IC 1,05-4,71), como durante la evolución (96,1 vs. 85%, OR 4,16, 95% IC 1,3-12,77); no hubo diferencias serológicas entre los grupos.

En la cohorte de la Universidad de Antioquia<sup>9</sup>, en Medellín, Colombia, se demostró una mayor frecuencia de nefropatía (75%), hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías, mayor actividad y peor pronóstico en el grupo de LES juvenil en comparación con los pacientes diagnosticados después de los 18 años.

Ramírez LA y colaboradores<sup>10</sup> describen el subgrupo de LES de inicio en la infancia de la cohorte GLADEL. El 18,9% de la población correspondió al grupo de niños con una relación mujer:hombre de 9:1 que fue igual a la de los adultos.

El 92,2% de este grupo se diagnosticó entre los 10 y 18 años y el 7,8% restante entre 0 y 9 años; no hubo diferencias entre niños y adultos en el tiempo de retardo para el diagnóstico pero los primeros acumularon cuatro criterios de clasificación ACR más rápidamente (2,04 vs. 4,4 meses,  $p < 0,001$ ).

La edad promedio del diagnóstico en los niños fue de 15,3 años (13,2-16,7) y en los adultos de 29,1 años (23,2-37,5). El grupo de niños mostró un mayor número de criterios ACR y mayor actividad lúpica por SLEDAI y MEXSLEDAI, mientras que los adultos tuvieron mayor daño acumulado por LES (SDI).

Los niños mostraron mayor frecuencia de fiebre, úlceras orales, corea, enfermedad cerebrovascular (ECV), isquemia cerebral transitoria (ICT), pseudo tumor cerebral, trombocitopenia, anemia inmuno-hemolítica, eritema malar y anticardiolipina IgM.

Los adultos presentaron más mialgias, síntomas secos, neuropatías craneales y creatinina mayor a 1,5 mg/dL.

Las causas de muerte en el grupo infantil con LES activo fueron NL (47,1%), septicemia 29,4%, neumonía (17,5%), compromiso multisistémico (14,7%), compromiso neurológico (11,8%), hemo- rragia pulmonar (8,8%) y peritonitis (8,8%). La menor frecuencia de NL encontrada en el grupo juvenil es atribuida por los autores al punto de corte predefinido de 1,5 mg/dL para la creatinina.

Tradicionalmente se ha considerado que el LES de inicio tardío constituye un subgrupo “be- nigno” caracterizado por un mejor pronóstico, menor frecuencia de nefropatía y mayor de síntomas secos y fibrosis pulmonar<sup>11,12</sup>; otros au- tores, por el contrario, encuentran que el diag- nóstico a edad avanzada constituye un factor de mal pronóstico<sup>13</sup>.

Bertoli A<sup>14</sup> en la cohorte LUMINA (Lupus in minorities, Nature versus Nurture), describe las diferencias entre el LES de inicio tardío (diagnós- tico a los 50 años o más) y LES de inicio tempra- no (40 años o menos al diagnóstico); el análisis multivariado mostró que el subgrupo de inicio después de los 50 años presentó más compro- miso neurológico, eventos oclusivos arteriales e hipertrigliceridemia, y mayor daño orgánico acu- mulado y mortalidad que su contraparte de ini- cio antes de los 40 años. Por su parte estos últimos presentaron más nefropatía, anticuerpos anti-Sm y mayor actividad lúpica basal (Tabla 6).

La evolución de esta cohorte muestra que el LES de inicio tardío no es una entidad benigna como se ha tratado de expresar por algunos au- tores<sup>11,12</sup>; si bien cursa con menor actividad por SLEDAI y menor frecuencia de NL, tiene un ma- yor índice de daño acumulado por SLICC-ACR, más comorbilidades, mayor compromiso neuro- lógico y arterial y mayor mortalidad.

#### Papel de los autoanticuerpos como marcadores de subgrupos de LES

Autoanticuerpos individuales se han asociado estadísticamente con manifestaciones específicas de LES. Los anticuerpos anti-DNA nativo se aso- cian con nefropatía y se correlacionan bastante bien con la actividad lúpica; títulos altos son predictores de recaída de la enfermedad, en los meses siguientes<sup>15</sup>, mientras que una brusca dis- minución de los títulos coincide con la recaída<sup>16</sup>.

Los anticuerpos anti-RNP marcan un subgrupo que cursa con fenómeno de Raynaud, enfermedad pulmonar intersticial, miopatía, disfagia y menor frecuencia de LN, un comportamiento clínico similar a la EMTC<sup>17</sup>.

Los anticuerpos antifosfolípidos determinan el subgrupo de LES mejor establecido y caracteri- zado por trombosis venosa y arterial, enferme- dad cerebrovascular, recurrencia de la trombosis, morbilidad gestacional y citopenias autoinmunes, además de mayor frecuencia de enfermedad microvascular, dislipidemias, aterosclerosis y mayor mortalidad<sup>18-21</sup>.

6

Los anticuerpos anti-Ro son los más asocia- dos a subgrupos clínicos de LES, que incluyen el síndrome de lupus neonatal, el LES con anti- cueros antinucleares negativos (con fotosensi- bilidad, lupus cutáneo subagudo y HLA- DR6) y el LES de inicio en el anciano

caracterizado por queratoconjuntivitis sicca, fibrosis pulmonar y menor frecuencia de nefropatía<sup>22-24</sup>.

**Tabla 6.** Lupus de inicio tardío LUMINA. Análisis multivariado. (Bertoli A.<sup>14</sup>)

Compromiso SNC	2,82 (1,12-6,79)	0,002
Compromiso renal	0,24 (0,09-0,63)	0,004
Eventos arteriales	5,53 (1,22-24,9)	0,026
SLAM basal	0,84 (0,74-0,95)	0,008
SDI última visita	3,7 (1,36-9,99)	0,01
Anti-SM	0,23 (0,07-0,73)	0,013
Hipertrigliceridemia	1,01 (1-5,79)	0,001
Cualquier daño a la última visita	23,3 (3,98-141)	< 0,001
Mortalidad	10,74 (3,07-37,56)	< 0,01

To y Petri<sup>8</sup> evalúan la asociación entre grupos de autoanticuerpos y subgrupos clínicos de LES. Describen tres “clusters”, en la cohorte de John Hopkins:

El primer “cluster” mostró la asociación de Anti-Sm y anti-RNP y cursó con menor frecuencia de anemia ( $p < 0,001$ ), hemólisis ( $p: 0,026$ ), leucopenia ( $p: 0,013$ ), linfopenia ( $p < 0,001$ ), trombocitopenia ( $p < 0,001$ ), proteinuria ( $p <$

$0,001$ ) y síndrome nefrótico ( $p < 0,007$ ); este grupo tuvo un comportamiento benigno, con menor frecuencia de anti-DNA y de manifestaciones renales y hematológicas y predominio de las dermatológicas.

El segundo “cluster” mostró la asociación de anti-DNA con anti-Ro y anti-La y cursó con mayor frecuencia de síndrome de Sjögren secundario ( $p$

$< 0,001$ ) y síndrome nefrótico persistente ( $p: 0,05$ ).

En el tercer “cluster” se asociaron los anticuerpos anti-DNA, anticardiolipinas y anticoagulante lúpico; este subgrupo se caracterizó por mayor frecuencia de ECV, trombosis arterial y venosa profunda, livedo reticularis ( $p < 0,001$ ) y fracturas por osteoporosis ( $p: 0,049$ )

6

Estos resultados soportan el concepto de que los anticuerpos antifosfolípidos son los mayores predictores de daño orgánico en LES además de la edad avanzada al diagnóstico, la actividad

lúpica persistente, la duración de la enfermedad, la dosis acumulada de corticosteroides y el uso de ciclofosfamida<sup>2</sup>.

En conclusión, existen verdaderos subgrupos clínicos, serológicos y epidemiológicos de LES; su adecuada caracterización puede ser de gran ayuda práctica, porque implica diferentes manifestaciones clínicas, compromisos orgánicos, pronóstico y requerimientos terapéuticos. La edad de inicio, el género, la raza y el perfil de autoanticuerpos determinan, hasta cierto punto, el curso clínico de la enfermedad.

## Referencias

1. Osler W. On The visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci* 1895; 110: 629-646.
2. Yee CS, Hussein H, Skan J, Bowman S, Situkinayake D, Gordon C, et al. duration in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2003; 42: 276-279.
3. Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, Uribe O, Anaya JM, et al. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine* 1996; 75: 124-130.
4. López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a Northern Spanish population; gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003; 12: 860-865.
5. Arbuckle MR, James JA, Dennis GJ, Rubertone MD, McClain MT, Kim XR, et al. Rapid clinical progression to diagnosis among African-American men with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 99-106.
6. Cervera R, Kamastha MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1.000 patients. *Medicine* 1993; 72: 113
7. García MA, Marcos JC, Marcos AI, Pons-Estel B, Wojdyla D, Arturo A, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005; 14: 938-946.
8. Carreño L, López-Longo FJ, Monteagudo I, Rodríguez- Mahou M, Bascones M, González M, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and Adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8: 287-292.
9. Ramírez LA, Builes CA, Maya C, et al. Lupus eritematoso sistémico en niños. *Rev Col Reumatol* 1998; 5:11-17.
10. Ramírez LA, Uribe O, Osío O, Grisales Romero H, Cardiel MH, Wojdyla D, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 2008; 17: 596-604.
11. Boddaert J, Thi Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC, et al. Late-onset Systemic Lupus Erythematosus. A personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine* 2004; 83: 348-359.
12. Ward MM, Polisson RP A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1226-1232.
13. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. 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.

14. Bertoli A, Alarcón G, Calvo-Alén J, Fernández M, Vilá L, Reveille J. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. Clinical features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arth Rheum* 2006; 54 (5): 1580-1587.
15. Ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CG. Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibodies levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus: a long-term, prospective study. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 634-643.
16. Ho A, Magder LS, Barr SG, Petri M. Decreases in anti-double-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2342-2349.
17. Ter Borg EJ, Groen H, Horst G, Limburg PC, Wouda AA, Kallenberg CG. Clinical associations of antiribonucleoprotein antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 164-173.
18. Vargas F, Pinto LF, Molina JF, Donado JH, Eraso RM, Tobón A, et al. Síndrome antifosfolípido: morbilidad y evolución de una cohorte del noroccidente Colombiano. *Rev Col Reumatol* 2006; 13: 109-119.
19. Alarcón-Segovia D, Pérez-Ruiz A, Villa AR. Long-term prognosis of antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2000; 15: 157-161.
20. Toubi E, Khamashta M, Panarra A, Hughes G. Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 99: 397-401.
21. Asherson RA, Khamashta M, Gil A, Vázquez JJ, Chan O, Baguley E, et al. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 391-399.
22. Hoffman IE, Peene I, Meheus L, Huizinga TW, Cebeaucuer L, Isemberg D, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1155-1158.
23. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antony C, Petri M, Hochberg M, et al. One hundred anti-Ro (SSA) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine* 1995; 74: 109-1030.
24. Tapanes FJ, Vázquez M, Ramírez R, Matheus C, Rodríguez MA, Bianco N. Cluster analysis of antinuclear antibodies in the prognosis of SLE nephropathy: are anti-extractable nuclear antibodies protective? *Lupus* 2000; 9: 437-444.



## Atenciones del Centro de Lupus de Hospital Vernaza ascienden a más de mil pacientes

---



En los últimos diez años, aproximadamente 1.000 personas de escasos recursos han recibido tratamiento de lupus en el Hospital Luis Vernaza, donde se encuentra el centro de atención de lupus más completo del país.

Esta enfermedad es tratada por el servicio de Reumatología del hospital, que cuenta con los equipos, infraestructura y personal para tratar afecciones osteomusculares y del tejido conectivo, como el lupus eritematoso sistémico. Aquí se realizan tratamientos y procedimientos terapéuticos para mejorar la calidad de vida de los pacientes en atención general y privada.

Además, el Hospital Luis Vernaza creó el Club de Lupus como un soporte para los pacientes que padezcan de la enfermedad, educándolos sobre su enfermedad. Las reuniones del grupo se realizan cada tres meses en el Auditorio del hospital, y no tienen costo.

El lupus es una enfermedad que, a pesar de ser desconocida por el público, tiene una tasa considerable de incidencia. En Ecuador, esta cifra llegaría a las 7.000 personas, lo que corresponde a un número desde el 0,1 al 0,3% de la población, de acuerdo a datos estadísticos internacionales.

Las personas que padecen lupus generalmente se observan muy saludables. Con el tiempo, la enfermedad provoca inflamación, daños en las articulaciones, músculos y otros órganos como la piel, corazón, cerebro y riñones. Las manifestaciones cutáneas aparecen en más de 65% de los casos.