

**SERVICIO NACIONAL DE REUMATOLOGÍA
H.C.Q. 10 DE OCTUBRE
FACULTAD DIEZ DE OCTUBRE**

**ACTIVIDAD LÚPICA Y DAÑO ACUMULADO EN UNA COHORTE DE
PACIENTES CUBANOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES).**

Trabajo de Tesis para optar al Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas

AUTORA:

**Dra. Zoila Marlene Guibert Toledano
Especialista de Segundo Grado en Reumatología
Profesora e Investigadora Auxiliar
Hospital Clínico Quirúrgico Diez de Octubre.**

TUTOR:

**Dr. C. Oscar Alonso Chil
Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna
Profesor Titular.
HCQ Diez de Octubre**

ASESORES:

**Dr. C. Gil Alberto Reyes Llerena
Especialista de Primer Grado en Medicina Interna y Segundo
Grado en Reumatología. Profesor e Investigador Titular.
CIMEQ.**

**Dr. C. de la Salud Antonio Pérez Rodríguez.
Especialista de Segundo Grado en Epidemiología
Profesor e Investigador Titular.**

AGRADECIMIENTOS

Por todo lo que ha significado este trabajo de esfuerzo y dedicación de muchos años, mis agradecimientos a:

A mis padres, y en especial a mi mamá, por su apoyo y confianza desmedida como hija y profesional.

A mi esposo Gil Reyes por su acertado asesoramiento, y sobretodo, por haber puesto su amor a mi disposición.

A mi hijo Gilito, por el amor y la confianza que propició perdonar alguna desatención debido a este trabajo.

Al Dr. Sergio Arce Bustabad quien me situó en el camino del estudio del Lupus y la Inmunología.

A los Dres. Bernardo Pons-Estel, Jefe del Grupo estudio GLADEL, por sus enseñanzas y permiso para el uso de la base de datos ARTHROS 6.1.

Al Dr. Daniel Villalba por sus enseñanzas en el manejo de ARTHROS.

A la querida hermana Adriana Silvestre, por su apoyo y aportes.

A mi tutor; Dr. Oscar Alonso Chil, quien sin pensarlo aceptó acompañarme en este reto, con sus útiles sugerencias y conocimientos.

A mis compañeros del Servicio Nacional de Reumatología: Dra. Ana M. López Mantecón, Ida Rosa López Aguilera, Claudino Molinero Rodríguez y Dinorah Prada Hernández, por su contribución a la cohorte, entusiasmo y comprensión en el quehacer diario.

A los compañeros de la Facultad 10 de Octubre, especialmente al Dr. Bello, por su confianza y palabras de aliento.

Al Centro de Investigaciones Médico Quirúrgica (CIMEQ), por su solidaridad y confiabilidad absoluta hacia mi trabajo, desempeño profesional, y por todo el protagonismo que ha tenido en mi desarrollo académico.

A mi asesor Dr. Antonio Pérez, por brindarme sus vastos conocimientos en el área de la epidemiología y estadística y aún brindar demostraciones de modestia.

A la Dra. Irma Fernández Madero por sus conocimientos y apoyo científico desinteresado.

A todos, mi gratitud sincera.

DEDICATORIA

A mis padres, esposo e hijo.

AL Dr. Abel Moreno Mejías por sus enseñanzas y formación como Reumatóloga.

A los Dres. Jorge Alcocer Varela y Donato Alarcón Segovia (qpd), Profesor del INNSZ,

México por sus oportunos consejos, conocimientos aportados y acogida como una más

de sus discípulas.

El Lupus Eritematoso es un padecimiento que cautiva a los médicos, los vuelve adeptos, les crea devoción y dedicación de por vida. Es difícil saber a qué se deba esto, tal vez, a que afecta principalmente a mujeres jóvenes, o porque su compleja patogenia constituye un tremendo reto, quizás porque no hay dos pacientes cuya enfermedad sea igual, o bien porque esta pone a prueba nuestra capacidad como internistas o nuestra creatividad como investigadores. Es también una enfermedad llena de símbolos en la que revolotean las mariposas, acechan los lobos, encontramos capas de cebolla, asas de alambre, bandas, patrones moteados, muerte programada.

Para un latinoamericano, podría parecer un ejercicio en el realismo fantástico de García Márquez.

Donato Alarcón Segovia

Ciudad de México,

Diciembre, 1995.

GLOSARIO

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

ARTHROS 6.1: nombre de la Base de datos utilizada en la investigación y diseñada por investigadores argentinos para investigaciones en pacientes con LES.

ACR: siglas en inglés del Colegio Americano de Reumatología.

ACTIVIDAD: abarca la actividad global de la enfermedad debido a un proceso inflamatorio subyacente y reversible en el transcurso evolutivo de la misma.

SLEDAI: índice validado por el Colegio Americano de Reumatología para medir la actividad del LES.

MEX-SLEDAI: versión mexicana validada del SLEDAI para medir la actividad en el LES.

BROTOS O EXACERBACIONES: se refiere a la evaluación clínica del paciente realizada por el médico utilizando como regla de oro la Escala Visual Análoga de 0 a 3 puntos mediante los cuales, los cambios superiores a 1 determinan la existencia de un brote o exacerbación como suele llamarse indistintamente.

DAÑO POR LES: es la presencia de afectación orgánica irreversible por LES, independientemente que su causa sea por la propia enfermedad, por drogas o comorbilidad.

SLICC/ACR: índice validado de medición del daño acumulado en pacientes con LES. Único en su tipo para estos fines.

FOTOSENSIBILIDAD: factor medioambiental confirmado en el LES que se refiere a la presencia de nuevas lesiones cutáneas, o la exacerbación de antiguas lesiones, o la extensión de las mismas desde zonas expuestas hacia las regiones cubiertas y la aparición o agudización de lesiones sistémicas. Todo esto posterior a la exposición a los rayos solares o ultravioleta.

SÍNTESIS DEL TRABAJO DE TESIS

El LES es una enfermedad del tejido conectivo, de etiología desconocida, inflamatoria, que se expresa por múltiples manifestaciones clínicas. Evoluciona por brotes de actividad, que pueden conducir al desarrollo de daño acumulado.

El objetivo principal de esta investigación, fue determinar la actividad y daño acumulado en una cohorte de 102 pacientes cubanos con LES. Los enfermos incluidos provienen del S. Nac. Reumatología y del CIMEQ. Se utilizó la base de datos ARTHROS 6.1, para el procesamiento de los datos estadísticos. **Resultados:** El 86,3% de los pacientes presentó cuatro ó más criterios para LES, cifra que aumentó al 94,1% en la evolución de la cohorte. Los criterios más frecuentes fueron: la artritis (73,5%), fotosensibilidad (64,7%) y la presencia de anticuerpos antinucleares (64,7%). En relación con las manifestaciones clínicas acumuladas, prevalecieron: artritis (86,2%), fotosensibilidad (67,6%), eritema malar (58,8%) y fiebre (53,9%). Se demostró que al diagnóstico del LES, la totalidad de los enfermos presentaban actividad, cifra que cayó a los 3, 6 y 9 años. Permanecieron activos menos del 20% de los pacientes al cierre de la cohorte, mediante la utilización de los índices SLEDAI y MEX-SLEDAI. El grupo étnico no blanco mostró asociación con la actividad del LES (O.R= 2,54, IC 1,06 – 6,18). Se originaron 506 exacerbaciones en 732 años como sumatoria, lo cual arroja una incidencia de 0.69 brotes/ paciente años observado. Presentaron daño, el 31,3% de los pacientes. El mismo se asoció a los factores de riesgo: grupo étnico no blanco (O.R=3,19, IC 1,23 – 8,38), tiempo de evolución de 5 ó más año (OR= 3,25, IC 1,09 – 10,12) y la presencia de 3 o más exacerbaciones en un año (O.R=3, 70, IC 1,26 – 10,96).

Concluimos que la totalidad de los enfermos presentaron actividad al diagnóstico de la enfermedad mediante la aplicación de los índices SLEDAI y MEX-SLEDAI. Los porcentajes de pacientes activos, descendieron a los 3, 6 y 9 años de seguimiento, de modo que menos del 20% de los pacientes se mantuvieron activos al cierre de la cohorte. Asimismo, el grupo étnico no blanco se constituyó en el único factor de riesgo asociado a actividad del lupus en nuestra investigación. La tercera parte de los pacientes de la cohorte, desarrolló daño a algún órgano o sistema, y los factores de riesgo asociados constatados fueron; el grupo étnico no blanco, 5 o más años de evolución de la enfermedad y haber presentado tres o más brotes del LES en un año.

TABLA DE CONTENIDOS	PÁGINAS
INTRODUCCIÓN	1
Problema real	2
Problema científico	2
Hipótesis	3
Campo de aplicación de la hipótesis	3
Objetivo general	4
Objetivos específicos	4
Resultados que se presentan	4
Novedad científica de la tesis	5
Estructura de la tesis	6
Importancia científica, social y económica	7
 CAPÍTULO I. LUPUS EN EL MUNDO. ANTECEDENTES Y PUESTA AL DÍA DE LA TEMÁTICA DE INVESTIGACIÓN.	
1.1- Antecedentes históricos del Lupus E. Sistémico	9
1.2- Epidemiología	10
1.3- Aspectos etiopatogénicos relevantes	14
1.4- Criterios diagnósticos y expresión clínica	20
1.5- Clinimetría en Lupus Eritematoso Sistémico	25
1.5.1- Índices de Medición. Consideraciones	25
1.5.2- Índices de Medición de la actividad de la enfermedad.	25
1.5.3- Índices de medición de Daño acumulado	28
1.6 - Principales Cohortes Internacionales de Lupus	29

1.7- Estudios realizados en Cuba.	32
1.8- Estudios de la autora previos a la propuesta actual	36
CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODOS	
2.1- Diseño metodológico de la investigación	40
2.1.1- Definición de variables	41
2.1.2- Criterios operacionales	42
2.1.3- Análisis estadístico.	43
2.1.4 – Aspectos éticos	45
2.1.5 - Características sociodemográficas de la cohorte	45
CAPÍTULO III. RESULTADOS	48
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	59
CONCLUSIONES	88
RECOMENDACIONES	89
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA	115
ANEXOS	
• Nivel de presentación y difusión de los resultados	
• Artículos publicados cuyos resultados forman parte de la tesis	
• Trabajos de terminación de residencia	
• Cursos postgrado vinculados con la tesis	
• Criterios de clasificación.	
• Índices o Instrumentos de medición	
• Tablas	
• Galería de imágenes de la autora.	

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, crónica, multisistémica, que se define por sus múltiples rasgos clínicos y por la casi invariable presencia de autoanticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo celular.

El LES es causado por interacciones entre ciertos genes de predisposición y factores ambientales, originando respuestas inmunitarias anormales.

La evolución de esta entidad incluye una gran diversidad de formas y cuadros clínicos, así como, diferentes respuestas al tratamiento, lo que no sólo la hace heterogénea, sino que dificulta el poder predecir el curso de la misma, de manera que el LES puede constituir un trastorno relativamente benigno, o bien seguir una evolución caracterizada por cambios deletéreos que conducen a un desenlace insatisfactorio en pocas semanas o meses (1).

Especialmente al inicio de la enfermedad, la morbilidad se debe a lesiones inducidas por el propio LES; pero a medida que el lupus se controla, bien por remisión espontánea o por la terapéutica, empiezan a adquirir jerarquía otros elementos como el estado final del órgano u órganos afectados y la terapéutica, condicionando efectos deletéreos acumulados (2). La importancia de ambos factores fue variando con el tiempo, y en los estudios realizados entre 1950 y 1980, las causas principales de muerte estaban relacionadas, principalmente, con la actividad de la enfermedad, particularmente; vasculitis del sistema nervioso central, complicaciones digestivas tales como hemorragia o perforación, compromiso renal, cardíaco o pulmonar.

La actividad frecuente y mantenida del LES, cuantificada por algunos de los índices o instrumentos de medición ya existentes y destinados a estos efectos, puede comprometer la supervivencia de estos enfermos. De igual modo las distintas formas de lesión visceral,

principalmente la actividad renal con la consiguiente nefropatía lúpica y el compromiso neuropsiquiátrico, han cobrado protagonismo creciente y pueden conducir a daño permanente órgano específico o de un sistema.

Son muy escasos los trabajos en el área de Latinoamérica y Caribe cuyo diseño ha estado encaminado a conocer la relación entre determinados factores de riesgo ya estudiados por otras cohortes norteamericanas y europeas, y variables clínicas e inmunológicas incluidas en los instrumentos para medir actividad y daño por LES y Cuba no es la excepción.

Este estudio es el primero de su tipo realizado en nuestro país, y nos ha permitido describir el comportamiento de pacientes cubanos con lupus en cuanto al nivel de actividad de la enfermedad, al número de exacerbaciones en un año, órganos más afectados y repercusión sistémica en cuanto a daño acumulado, según los criterios de medición incluidos en el índice de daño del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

PROBLEMA REAL

En nuestro medio no han sido identificados los factores de riesgo que dan lugar a la activación y daño acumulado en pacientes con LES. Se desconoce, igualmente, el número y magnitud de los brotes capaces de provocar daño irreversible de órganos y sistemas. Todo lo anterior ha propiciado diferentes formas de abordaje terapéutico, independiente a la dimensión y naturaleza del problema médico.

PROBLEMA CIENTÍFICO.

El LES constituye un importante problema de salud en el mundo por su impacto en los individuos desde el punto de vista biológico, psicosocial y económico.

En nuestro medio se desconocen aspectos de vital importancia vinculados al lupus, como

son: el comportamiento clínico y epidemiológico de los enfermos con este diagnóstico, los factores que propician brotes o exacerbaciones de la enfermedad, así como qué circunstancias favorecen el desarrollo de daño acumulado en pacientes cubanos.

HIPÓTESIS

El LES evoluciona por brotes de actividad de la enfermedad, lo cual puede conducir a daño acumulado. Las manifestaciones clínicas determinadas por su activación varían en relación con factores de riesgo como: grupo de edades entre 20 a 40 años, sexo femenino, grupo étnico no blanco, el hábito de fumar y la fotosensibilidad. Por su parte, el daño acumulado está asociado con el sexo masculino, grupo étnico no blanco, la presencia de tres o más exacerbaciones en un año, hábito de fumar y un tiempo de evolución de la enfermedad de cinco o más años.

CAMPO DE APLICACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Los resultados de esta investigación, fortalecerán los conocimientos para su aplicación en la atención de los pacientes con diagnóstico de LES que acuden por ayuda a los niveles de atención de salud primaria y secundaria., considerando que puedan ser extensivo a todo el país. Asimismo, investigaciones de este tipo podrán servir de modelo para su reproducción por otros especialistas en Reumatología.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la actividad lúpica y daño acumulado en una cohorte de pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir el comportamiento de los criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico presentes en nuestros pacientes, en cuanto a su frecuencia de aparición.
2. Identificar la frecuencia de presentación de las manifestaciones clínicas acumuladas en la cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico.
3. Determinar si existe asociación entre la actividad de la enfermedad y los posible factores de riesgo: edad, sexo, grupos étnicos, hábito de fumar y fotosensibilidad.
4. Determinar la frecuencia de brotes o exacerbaciones de la enfermedad por tiempo/paciente observado.
5. Establecer si existe relación entre daño acumulado y los posibles factores de riesgo: edad, sexo, grupos étnicos, hábito de fumar, tiempo de evolución del LES y exacerbaciones de la enfermedad.

RESULTADOS QUE SE PRESENTAN

I- Los resultados alcanzados en esta investigación constituyen el fruto de un periodo de 20 años dedicada a la especialidad de reumatología, y en especial, al estudio, manejo e investigación de pacientes con LES, avalados por los conocimientos adquiridos durante las etapas de entrenamiento en inmunoreumatología, en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ, D.F., México), en virtud de becas otorgadas por la Liga

Panamericana de Reumatología; PANLAR.

II- Investigaciones preliminares directamente vinculadas a la propuesta actual, han sido presentadas en varios congresos nacionales y en el extranjero.

III- Los resultados obtenidos en el marco contextual de esta investigación han constituido no sólo la base para establecer comparaciones acerca del comportamiento clínico y evolutivo de los pacientes cubanos con lupus en relación a otras cohortes internacionales, sino que propiciarán el desarrollo de publicaciones científicas nacionales e internacionales con esa información.

IV- Estos resultados han propiciado identificar por vez primera, en nuestro medio, una serie de factores de riesgo determinantes de elevada frecuencia de exacerbaciones, nivel de actividad y daño acumulado en pacientes cubanos con LES.

V- Los resultados observados en este estudio, demuestran cuan útil resulta la aplicación sistemática de los instrumentos de medición, SLEDAI y MEX-SLEDAI, para actividad, y SLICC/ACR para daño acumulado, en el seguimiento de los pacientes con lupus en la práctica médica diaria.

NOVEDAD CIENTÍFICA

La presente investigación constituye el primer estudio de cohorte en pacientes con LES realizado en nuestro país. Su diseño metodológico ha estado sustentado en la utilización de una base de datos latinoamericana de reciente creación que cuenta con reconocimiento internacional. Lo anterior ha propiciado que las investigaciones basadas en la misma sean compatibles y comparables.

A partir del presente estudio, se ha podido dar respuesta a interrogantes puntuales para el

especialista en reumatología relacionadas con: el nivel de actividad del LES y con aquellas manifestaciones clínicas más frecuentes en el proceso de exacerbación de la enfermedad en nuestro medio. Por otro lado se demostró, que exacerbaciones reiteradas de la enfermedad más un tiempo de evolución superior a cinco años, son factores que contribuyen a la afectación orgánica permanente.

La importancia de la identificación de una serie de factores de riesgo asociados con la actividad y daño en pacientes con LES en nuestra población radica en que tiene como únicos precedentes los estudios publicados por cohortes de Europa y Norteamérica.

ESTRUCTURA DE LA TESIS

De forma general la tesis consta de una síntesis del trabajo, introducción, cuatro capítulos, referencias bibliográficas, bibliografía consultada, conclusiones, recomendaciones y anexos. A continuación describiremos el contenido de cada acápite:

En la síntesis; se resume de forma breve el contenido fundamental de la tesis.

Introducción: sintetizamos en esencia las características generales del LES, la hipótesis, y su campo de aplicación, la novedad científica de la tesis, los objetivos de la investigación y la metodología seguida, como elementos de fundamentación científica de la obra.

El cuerpo de la tesis está organizado en cuatro capítulos.

Capítulo I: nos pone al día en cuanto al estado del LES en el mundo. Versa sobre los estudios más relevantes realizados en Cuba, incluyendo los efectuados por la autora previos a la propuesta actual de la tesis.

Capítulo II: está constituido por los materiales y métodos

Capítulo III: aquí están reflejados los resultados de la tesis a través de tablas y gráficos.

Capítulo IV: realizamos el análisis y discusión de los resultados.

Cuenta, además, con una serie de conclusiones y recomendaciones, así como una amplia referencia bibliográfica, bibliografía consultada, y finalmente, aparecen colocados los anexos. Estos últimos incluyen: nivel de presentación y difusión de los resultados, artículos publicados cuyos resultados forman parte de la tesis, trabajos de terminación de residencia y cursos, instrumentos de medición, criterios diagnósticos, tablas complementarias y galería de imágenes de la autora.

IMPORTANCIA CIENTÍFICA, SOCIAL Y ECONÓMICA

La importancia científica y social del presente trabajo está sustentada en lo siguientes elementos:

Esta investigación es la primera de esta índole realizada en Cuba en pacientes con LES. La aplicación de instrumentos internacionalmente validados para la detección de aspectos tan importantes como los expuestos anteriormente, permitió precisar las características evolutivas y pronósticas de estos enfermos. De manera que se ha podido dar respuesta a un problema de salud dentro del contexto de las enfermedades crónicas no transmisibles en nuestra especialidad.

El impacto social se derivará de los resultados y experiencia obtenidos en este estudio de cohorte de 20 años, conocimientos que pudieran transmitirse a modo verbal y escrito al médico de atención primaria, que en su contexto, le permitirá implementar de forma temprana, mejores acciones educativas en la comunidad, pudiendo derivar los pacientes afectados al especialista.

Aunque el estudio de los costos no forma parte de los objetivos de este trabajo,

consideramos que a partir de un mejor conocimiento, evaluación y manejo terapéutico general, se propiciarán las condiciones para la obtención de un impacto económico a través de la reducción de los costos directos e indirectos en la atención secundaria de pacientes con LES, mejoramiento de la calidad asistencial, y de este modo, la calidad de vida y supervivencia de los pacientes aquejados por esta enfermedad.

El reumatólogo que acceda a la información contenida en esta obra, podrá conocer el comportamiento clínico-epidemiológico de un número considerable de pacientes cubanos con LES.

1.1 - ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

El LES es una enfermedad de etiología desconocida, inflamatoria, crónica, autoinmune, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra un amplio espectro de antígenos nucleares, e igualmente, por la presencia de complejas aberraciones del sistema inmune que involucran a varios tipos celulares, dando lugar a múltiples manifestaciones clínicas y compromiso orgánico (3, 4, 5, 6).

La historia del lupus ha sido dividida en varios periodos; el periodo clásico de la descripciones cutáneas, el periodo neoclásico en el que se reconoce la naturaleza sistémica de la enfermedad, y el periodo moderno por el hallazgo de la célula LE (7). Probablemente, ahora estemos en el periodo postmoderno, utilizando técnicas de la biología molecular y celular para desentrañar todos los eventos inmunológicos subyacentes.

Nunca se han aclarado por completo las razones para denominar a este padecimiento bajo el término de *lupus*, que deriva del latín y significa lobo. Sin embargo, en la excelente revisión sobre la historia del LES, realizada por Smith y Cyr en 1988, se sugiere que Heberno de Torres, en el año 916, fue quien empleó por primera vez el término para referirse a algún tipo de lesión dérmica, que, por otro lado, se decía semejaban a las heridas producidas por mordedura de lobo. Hebra y Kaposi, ya habían hecho un tratado sobre el *lupus vulgaris* donde hacen referencia al herpes esthiomeros, descrito por Hipócrates y al herpes ulcerosus demostrado por Lusitanus en el siglo XVI. Entre 1851 y 1852, Pierre Cazenave introdujo el término "lupus eritematoso, y Ferdinand von Hebra y Moritz Kaposi, en 1875, diferenciaron el lupus discoide de la variedad generalizada, a la cual denominaron "agregada" (8).

En el orden inmunológico, en 1957, George Friou identificó los anticuerpos antinucleares,

y Deicher, Colman y Kunkel describieron los anticuerpos anti-DNA, que en 1963, serían correlacionados por Casals y colaboradores con la presencia de nefritis lúpica activa.

De este modo, la historia del LES, que es mucho más extensa que lo expuesto aquí, había comenzado hacía poco más de 150 años con la descripción de esta enfermedad por Von Hebra quien fue el primero que reconoció su naturaleza sistémica. La obra de Dubois (10) y los avances recientes en esta enfermedad, han constituido el núcleo del conocimiento actual de la misma. Su etiopatogenia, clasificación y definición definitivas, quedan aún pendientes de resolver.

1.2- EPIDEMIOLOGÍA

Hace tan sólo 20 años el LES era considerado una enfermedad rara. Los centros que publicaban series de 100 o más pacientes eran muy pocos, sin embargo, en la actualidad, el lupus no sólo ha dejado de ser una rareza clínica sino que se trata de una enfermedad de diagnóstico relativamente frecuente en el medio hospitalario (3,6).

Esta enfermedad tiene una distribución universal, pero cuenta con una incidencia y prevalencia que varían según las características de la población estudiada, por lo que tiende a ser diferente en ciertos grupos étnicos según sugieren algunos estudios.

En Estados Unidos, la incidencia anual calculada por Fessel (11) en la Ciudad de San Francisco fue de 7.6 casos/100,000 habitantes, lo que resultó ligeramente superior a la hallada en el área rural de Rochester, donde alcanzó una cifra de 5.7/100,000.

En la población negra femenina de Nueva York y San Francisco en los Estados Unidos, se ha observado una mayor prevalencia de esta enfermedad, con una relación de aproximadamente 3:1 respecto a los blancos (11, 12). En este sentido, la prevalencia

observada en las mujeres de 15 a 64 años de edad fue de 1:700, dentro de las cuales, la observada en la mujer negra, igualmente entre 15 a 64 años, fue de 1:245 (11).

Siegel y Lee llevaron a cabo una extensa revisión de la epidemiología del LES en la ciudad de Nueva York, y la prevalencia encontrada fue de 14.6 casos/100 000 (12).

El Tercer Estudio Nacional de Salud y Nutrición realizado en los Estados Unidos, mostró la prevalencia del Lupus en pacientes diagnosticados por especialistas, a partir de una muestra de la población de este país. En adultos igual o mayores de 17 años de edad se halló 241/100,000(13).

En determinados países del extremo Oriente, como China o el Sudeste Asiático, el LES es una enfermedad muy común y sobrepasa en frecuencia a la artritis reumatoide, por lo que se ha convertido en la entidad del tejido conectivo más diagnosticada (14).

En Europa, los estudios de Hochberg (15) en población de Inglaterra y País de Gales, indicaron una incidencia de 1.9 casos/100.000 habitantes.

Numerosas comunicaciones provenientes de África llaman la atención sobre una baja frecuencia del LES en ese continente, y, aún teniendo en cuenta que se ha especulado sobre la posibilidad de que los casos leves no sean diagnosticados o no lleguen a recibir atención médica, se ha comprobado que en 16 centros de Kenya, Sudáfrica, Uganda y Zimbabwe ha sido constatada la rareza de esta enfermedad. Conflictos étnicos similares han sido reportados a partir de pacientes con LES de otras áreas geográficas muy vinculadas a ancestros africanos, incluyendo poblaciones caribeñas como la Isla de Tobago (16,17, 18, 19).

En el estudio comunitario llevado a cabo en Cuba sobre prevalencia de las enfermedades reumáticas y discapacidad asociada (COPCORD), se encontró que en el caso del LES, esta

era de 60 casos por cada 100.000 habitantes (20,21).

Un estudio llevado a cabo en Reino Unido sobre prevalencia del LES entre los años 1992 a 1998, y a partir de la base de datos de investigación de práctica general, se halló que el estimado de la misma en los hombres no fue estadísticamente significativo, mientras que sí hubo un incremento importante en las mujeres, a saber, de 42.6/100 000 en 1992, aumentó hasta 70.8/100 000 en 1998. Este incremento tuvo lugar entre los 50 a 79 años de edad (13).

Estas variaciones considerables en la incidencia y prevalencia de la enfermedad dependen, por un lado, de diversos factores étnicos y socioeconómicos (8) y por otro lado, pudieran deberse a los criterios de inclusión utilizados, mortalidad diferente debido a causas socioeconómicas, o por las diferencias reales de índole genéticas y/o medioambientales (22). El aumento en la incidencia de la enfermedad en los últimos años ha ido paralelo a la aparición de nuevas pruebas diagnósticas inmunológicas más sensibles.

El LES, junto a la artritis reumatoide, es una de las enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo más comunes. En un estudio reciente de Uramoto y colaboradores (23), se encontró una incidencia de 5,5/100,000 habitantes /año frente a 1,5/100,000 en los años 1950-79, y reportó una prevalencia de 122/100,000 habitantes. Este incremento se debe a un mejor reconocimiento de los casos leves y a la mayor supervivencia de la enfermedad en nuestros días (24).

Es un hecho que la enfermedad es mucho más frecuente en la mujer, en una proporción que ha ido ascendiendo; 8-10:1 en relación a los hombres, y aunque puede ocurrir en los extremos de la vida, su pico de mayor incidencia ocurre en la edad reproductiva, entre los 15 a los 40 años de edad (16, 25).

La mayor frecuencia del LES en mujeres que en hombres, cuando son comparadas poblaciones de igual edad, pudiera guardar relación, presumiblemente, a una respuesta más enérgica al propio antígeno (1, 24).

Esta exagerada incompetencia a favor del sexo femenino se ha demostrado a distintos niveles de la escala zoológica, principalmente en la inmunidad mediada por anticuerpos, por ejemplo, hay evidencias de que las hembras rechazan el injerto más rápidamente, tienen mayor citotoxicidad para ciertos virus y relativa resistencia a la inducción de tolerancia inmune. En el género humano, esto se evidencia en la susceptibilidad para algunas enfermedades autoinmunes, además del papel inmunomodulador que tienen las hormonas sexuales como por ejemplo, los estrógenos. Lo anterior se evidencia muy bien en el LES, por ser esta la enfermedad en la cual mujeres en etapa reproductiva son 9 a 16 veces más susceptibles para su desarrollo que los varones (26, 27).

Considero importante aclarar que esta tendencia puede variar ostensiblemente cuando se evalúa esta entidad en un medio altamente predisponente; este es el caso de la incidencia encontrada de 93/100.000 habitantes para varones con LES en Alemania expuestos al sílice, lo cual, se ha considerado un alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad (28).

Resumiendo, la prevalencia del LES tiene un rango que va desde 40 casos por 100,000 habitantes entre los europeos, y en el caso de los norteamericanos, a más de 200 por 100,000 personas entre los negros estadounidenses (29), y es justamente en Norteamérica donde el número de pacientes con lupus excede los 250,000. En el caso de las mujeres con esta enfermedad, la prevalencia es de 1 por cada 1000 (4).

1.3 ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS RELEVANTES

Con el ánimo de facilitar la comprensión acerca de cómo se involucran los factores medioambientales, genéticos, inmunológicos y hormonales con las diferentes formas de presentación, expresión, exacerbaciones y remisiones del LES, así como el establecimiento de daño acumulado, es preciso dejar sentados los aspectos etiopatogénicos más relevantes que presiden al lupus.

Probablemente, la etiología del LES sea múltiple, con varios factores independientes que coinciden en una persona para producir la enfermedad.

El modelo corriente de la patogénesis del LES es que en individuos genéticamente predispuestos, la exposición a determinados factores desencadenantes conduce a la pérdida de la auto-tolerancia y por tanto a la aparición de las manifestaciones clínicas correspondientes.

El LES es una enfermedad muy heterogénea, pero muchas de las diferentes expresiones clínicas que tienen lugar tales como; glomerulonefritis, citopenias, eritemas, entre otras, son manejadas a través de la producción de autoanticuerpos (30).

En el aspecto medioambiental hay que recordar el papel que juegan los rayos solares; hay evidencias clínicas y experimentales que sugieren la participación de los rayos ultravioleta (UV) A y B en la patogenia de las lesiones del LES como mecanismo capaz de exacerbar las manifestaciones dermatológicas y aún las sistémicas en pacientes con enfermedad lúpica (31,32,33), y en ello se han propuesto mecanismos tales como: susceptibilidad a la liberación de citocinas epidérmicas por los rayos UV, susceptibilidad para la liberación o traslocación por rayos UV de antígenos secuestrados de la epidermis o en la dermis, activación de mecanismos efectores inmunológicos activados por citocinas y dirigidos

contra antígenos dérmicos específicos (34, 35).

Recordamos también el lupus inducido por drogas (anexo 5), proceso reversible al retirarse la droga que lo originó. Suele observarse en individuos acetiladores lentos, y se han descrito una larga lista de fármacos dentro de los cuales existen al menos seis cuya asociación con el LES resulta incuestionable: procainamida, hidralazina, isoniacida, metíldopa, quinidina y clorpromacina. Se ha observado que los fenotipos acetiladores lentos, al ser tratados con hidralazina o procainamida, desarrollan anticuerpos antinucleares más rápidamente que los acetiladores rápidos (36, 37, 38). Igualmente, un número importante de sustancias pueden producir cuadros parecidos al LES y tal es el caso de las hidracinas, aminas aromáticas, el tricloroetileno, la silica y el molibdeno. Existen reportes de desarrollo de lupus ocupacional inducido por hidracina (39) así como contenidos de la dieta: alfalfa, psoralenos, fenilalanina y tirosina.

Se ha sugerido con fuerza que la L-canavanina presente en la alfalfa parece ser responsable de la alteración inmune que conduce a la enfermedad (40).

En este acápite debemos señalar los factores infecciosos por el posible rol en la etiopatogenia del LES, especialmente, la participación viral (41, 42, 43), lo cual se ha basado en la presencia, a través de microscopía electrónica, de inclusiones tubuloreticulares en tejidos como glomérulos, piel, endotelio vascular y linfocitos asociados con la actividad de la enfermedad.

Por otro lado, los pacientes con LES suelen presentar títulos elevados de anticuerpos dirigidos contra antígenos virales, incluido Epstein Barr, sarampión, rubéola, papera y parainfluenza (44, 45, 46). Otros agentes infecciosos involucrados son las bacterias y micoplasmas.

FACTORES HORMONALES

El protagonismo de las hormonas en el LES se ha estudiado con profundidad y existen múltiples evidencias del papel de los esteroides sexuales en la etiopatogenia de la enfermedad debido, en primer lugar, a la mayor incidencia del lupus en el sexo femenino con una proporción de 10:1 después de la pubertad, en tanto, este predominio disminuye en niños y gerontes (25), por otro lado se ha reportado mejoría de la enfermedad después de la ovariectomía y empeoramiento o exacerbación del LES en embarazadas y durante el post-parto (47), así como durante la menstruación (48). Ha llamado la atención la mayor frecuencia de este padecimiento en pacientes con el síndrome de Klinefelter con fenotipo XXY en relación a los varones (49,50). La asociación de este síndrome con LES fue descrita por primera vez en 1969 por Ortiz-Neu y LeRoi. En ambos padecimientos los pacientes tienen alterado el metabolismo de los estrógenos con tendencia a una producción en exceso de 16- α hidroxiestrona y estriol, metabolitos que se piensa, provocan un estado de hiperestrogenismo crónico. Lo mismo sucede en pacientes con LES de ambos sexos en los que se ha reportado un aumento de la 16- α hidroxilación de la estrona que conduce a la generación de niveles elevados de 16- α hidroxiestrona (51).

En las mujeres se ha detectado un aumento en la oxidación de la testosterona (52) con el incremento paralelo de la androstendiona, y en los hombres un aumento del estradiol con disminución de la testosterona (53, 54, 55). Los estrógenos se han asociado al empeoramiento de la enfermedad, tanto en animales como en el hombre, mientras que los andrógenos se han vinculado a mejoría de la misma, incluso actuando como factor de protección de la enfermedad (55).

Desde finales del siglo pasado se ha venido publicando acerca del papel relevante de la

prolactina en el desarrollo del LES (56). In vitro, esta induce la formación del receptor de la IL-2, modula la expresión de genes relacionados con los factores de crecimiento e incrementa respuesta linfocitaria (57, 58, 59). En el modelo murino NZB/NZB F1, la hiperprolactinemia acelera la enfermedad. En algunos pacientes esta hormona está elevada.

FACTORES GENÉTICOS

Desde hace ya varios años se sabe que las enfermedades reumáticas tienen complejos patrones de herencia. Recientemente se ha postulado que en el proceso del LES pueden estar implicados más de 100 genes (60). En general, se trata de una enfermedad poligénica con la contribución de múltiples genes (1, 3, 60, 61,62).

La información proveniente de estudios murinos sugiere que algunos genes individuales podrían ser importantes en la definición de características fenotípicas clínicas específicas, o, podrían actuar en combinación como paquetes de susceptibilidad (61, 62).

La tasa de concordancia para la presencia del LES en gemelos monocigóticos está entre el 24 y 69% y aproximadamente en un 2% en gemelos dicigóticos (62, 63, 64). Parientes de primer grado de pacientes con lupus tienen el riesgo de desarrollar la enfermedad del 1 al 3% (65, 66, 67) por lo tanto, la falta de concordancia entre gemelos univitelinos apoyaría la idea de que los factores ambientales son también importantes (1, 3,59, 61,67).

Otro aspecto es la existencia de los múltiples reportes que han mostrado evidencias de agregación familiar tanto en el lupus sistémico como en su forma discoide (68, 69,70). La prevalencia del LES entre los familiares de pacientes con lupus es mucho mayor que la que existe en familiares de controles no lúpicos y, por otro lado, anomalías inmunológicas tales como: presencia de anticuerpos antinucleares, hipergamma globulinemia, test de sífilis

falso-positivo y depósitos de inmunoglobulinas en piel, han sido demostrados con mayor frecuencia en familiares de primer grado de pacientes con LES en comparación con la población control (71, 72, 73,74).

El conocimiento actual acerca de la genética asociada al lupus murino y humano ha mostrado que varios genes vinculados al LES en humanos están localizados en el brazo corto del sexto par cromosómico, en la región que codifica los genes del complejo mayor de histocompatibilidad; CMH, o HLA por sus siglas en inglés, especialmente clase II: DR, DQ, DP, y clase III: C2, C4 (75, 76,77). No parece haber dudas acerca de la existencia de otros cromosomas implicados en la susceptibilidad genética para esta enfermedad (78,79). Asimismo, hoy día se ha visto la asociación entre determinados haplotipos y grupos de edades, raza y localización geográfica, como es el caso de la presencia de HLA B8 asociado al lupus en blancos del noroeste y nordeste de Europa (80) y vinculación de DR2 y DR3 a determinados sub-grupos clínicos de LES (81).

Los antígenos DR4 y DR2 parecen poseer un efecto opuesto sobre la nefritis lúpica, siendo el primero protector, en tanto que el segundo aumenta su riesgo (42).

El papel del complemento es doble. Su activación, media muchos de los efectos orgánicos finales, pero para la protección de los efectos finales del LES se necesitan los componentes precoces del complemento. El déficit de uno de los componentes precoces es el riesgo genético más fuerte que se conoce. Entre un 90 -95% de los individuos deficitarios de C1 o C4 desarrollan LES, y aproximadamente el 30% de los que tienen déficit de C2 desarrollan LES (81, 82, 83).

Probablemente, las metas en el conocimiento de la genética de este padecimiento están dirigidas a identificar a aquellos individuos de alto riesgo así como a los procesos celulares

defectuosos que podrían ser susceptibles de intervención y estratificar a los pacientes en distintos tipos clínicos.

FACTORES INMUNOLÓGICOS.

En el LES, y como consecuencia de la interacción entre predisposición genética y factores medioambientales desencadenantes, ocurre una respuesta inmune anormal. Esto incluye; hiperactividad de las células B y de las células T, fallo de múltiples circuitos de inmunoregulación que conlleva a la producción de autoanticuerpos patogénicos y de complejos inmunes.

En el LES murino y humano se ha demostrado aumento considerable de células B en estado de hiperactividad secretando inmunoglobulinas. En los humanos se ha comprobado marcado incremento de células plasmáticas en sangre periférica y células B en todos los estados de activación, luego, el factor común de las anomalías inmunes en el LES es la hiperactividad de los linfocitos B, con producción de autoanticuerpos y se piensa que estos anticuerpos son consecuencia tanto de la actividad policlonal B como de una respuesta a antígenos (1, 3, 24).

En el caso de los linfocitos T, sus alteraciones son también muy características del LES. Se ha reportado linfopenia T, presencia de anticuerpos antilinfocito T, depleción de la población supresora-citotóxica (CD8+) y expansión de la cooperadora-inductora (CD4).

Otro elemento importante es el papel de las citocinas y la disminución de las que son producidas por los linfocitos T para regular otros linfocitos T: IL-2, factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón (IF), pero, a su vez, existe un aumento en las citocinas que promueven crecimiento, diferenciación y estimulación de los linfocitos B: IL-4, IL-5, IL-6,

IL-10. Esta última ha mostrado tener un papel muy importante en la producción de anticuerpos anti-DNA (1, 3, 24). Esta citocina ha llamado la atención de varios investigadores y se ha podido ver que los enfermos y sus parientes del primer grado, así como un número limitado de cónyuges saludables, tenían un aumento en la producción espontánea de la interleucina IL-10. Estos datos apoyan la hipótesis de que la producción de IL-10 puede determinarse genéticamente, y puede predisponer al desarrollo del lupus. Aunque estos datos son basados en un número pequeño de observaciones, ellos sugieren que además de los factores genéticos, existen también evidencias medioambientales que juegan su papel en la producción de IL-10 (84).

Los nucleosomas, constituidos por una unidad de cromatina y un núcleo de histonas juegan un papel central en la respuesta de anticuerpos antinucleares, constituyendo candidatos etiopatogénicos como antígenos en pacientes con LES.

1.4- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y EXPRESIÓN CLÍNICA

El LES es un padecimiento heterogéneo que suele mostrar grandes variaciones clínicas y serológicas entre los pacientes e incluso en un mismo individuo durante la evolución de la enfermedad, lo cual puede dificultar, en gran medida, su identificación y retrasar el diagnóstico.

Es bueno destacar que existieron algunos intentos para integrar una lista de criterios para la enfermedad (85,86).

Los investigadores y estudiosos del lupus han tratado de alcanzar la conformación de una serie de criterios que tengan validez para realizar el diagnóstico de la enfermedad basados en evidencias. De manera que era necesario lograr homogeneidad entre las diferentes series

internacionales para hacer que los estudios fueran comparables de modo uniforme y confiable.

En reunión de expertos en el año 1971, se publican los primeros criterios preliminares para la clasificación del LES de la American Rheumatism Association (ARA) (87), los que serían sustituidos posteriormente, por la serie revisada de 1982 (anexo 6) (88), a cargo del mismo organismo (ARA) y con el mismo propósito. Estos, han estado vigentes después de más de 30 años y se han convertido en la referencia de LES más citada en el mundo, propiciando un notable avance en la homogenización de la información en todos los estudios a la hora de abordar este trastorno.

Los criterios revisados de 1982 incluyeron los siguientes parámetros: anticuerpos antinucleares (ANA) por fluorescencia, anticuerpos anti-DNAs y anti-Sm. Algunos acápites de un mismo órgano o sistema fueron incluidos en un mismo criterio. El Fenómeno de Raynaud y la alopecia ya no formaron parte de estos últimos por su baja sensibilidad y especificidad.

Para fines de clasificación de pacientes en estudios clínicos, se mencionará que una persona tiene LES si reúne cuatro o más de los 11 criterios, en forma seriada o simultánea, durante cualquier intervalo de observación. La serie de criterios tiene un 96% de sensibilidad y 96% de especificidad para el LES (88). En 1997, los criterios fueron actualizados al incluir la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anexo 7) (89).

Igualmente hay una serie de criterios para el lupus eritematoso inducido por fármacos (90) (anexo 5), y varios para el lupus dermatológico incluyendo los de la European Academy of Dermatology and Venerology (91).

Clínicamente esta enfermedad se caracteriza por la presencia de síntomas generales tales

como la astenia y la fatiga que suelen ocurrir en el 80% de los casos, la anorexia y la pérdida de peso son habituales y suelen indicar actividad de la enfermedad. La fiebre es un síntoma bastante frecuente y puede estar en los inicios de este proceso.

Las manifestaciones del aparato musculoesquelético constituyen una de las más frecuentes y varían desde simples artralgias hasta la artritis deformante.

La artritis puede comportarse de forma intermitente y migratoria acompañándose de signos inflamatorios que suelen persistir por 12-48 horas, sin dejar secuelas. No suele afectar a más de cuatro articulaciones a la vez.

Un 8-10% de los pacientes presentan una poliartritis persistente que afecta a grandes y pequeñas articulaciones con rigidez matutina, a pesar de lo cual pocas veces provocan erosiones radiológicas, las que suelen ser pequeñas y asimétricas y asociarse con los nuevos anticuerpos anti RA33 (92).

Los pacientes pueden desarrollar una forma de artropatía denominada: artropatía de Jaccoud. Es una manifestación articular deformante, se observa en un 10% de los pacientes y se debe a la afección de la cápsula, ligamentos y tendones más que a una sinovitis crónica. En los pies es frecuente su asociación con deformidades.

En las partes blandas puede existir un trastorno tendinoso generalizado, cuya base reside en la laxitud ligamentaria y de este modo podremos encontrar pacientes con rotura tendinosa lo cual suele ser infrecuente, laxitud ligamentaria e hipermovilidad articular, calcificaciones y Fibromialgia.

Desde el punto de vista óseo se ha reportado osteonecrosis aséptica, artropatía mutilante y osteoporosis fundamentalmente.

Las lesiones dermatológicas son muy variadas y pueden ser clasificadas en específicas que

a su vez se dividen en lesiones agudas, sub-agudas y crónicas. Histológicamente, suelen presentar una combinación de atrofia epidérmica, hiperqueratosis y borramiento de la unión dermoepidérmica por un infiltrado inflamatorio mononuclear que puede extenderse hacia las capas más profundas de la dermis. Las lesiones inespecíficas pueden estar presentes en piel, mucosas y faneras.

La nefropatía lúpica ocurre con mucha frecuencia, y de acuerdo con sus características clínicas, pronósticas y patogénicas se clasifican en diferentes grupos: glomerulonefritis (GN) mesangial, la GN proliferativa focal, la GN proliferativa difusa. Estas GN parecen representar estadios diferentes dentro de un espectro continuo de lesiones, que, probablemente comparten el mismo mecanismo patogénico. Además se encuentran la GN membranosa, GN tubulointersticial, la microangiopatía trombótica renal y otras formas de afectación en el LES como la vasculitis renal y amiloidosis.

Las manifestaciones pulmonares suelen aparecer en fase temprana, y entre ellas se destacan: neumonitis aguda y la hemorragia pulmonar que constituyen la expresión clínica de una lesión aguda en la unidad alveolo-capilar, posiblemente mediada por inmunocomplejos. La neumonitis lúpica aguda (9%) se manifiesta por fiebre, disnea, tos, dolor torácico y raramente, hemoptisis. La hemorragia alveolar aguda es poco frecuente, 2%, pero con mortalidad del 50 al 90%. Tiene una presentación clínica muy similar a la neumonitis, excepto por asociarse con anemia rápida. La hemorragia pulmonar suele aparecer junto a otras manifestaciones lúpicas activas. Puede existir una alteración pulmonar consistente en la pérdida de volumen, con elevación de un hemidiafragma, a veces de ambos, y alteraciones lineales paradiafragmáticas posiblemente por trastorno muscular del diafragma, siendo su pronóstico favorable. La hipertensión pulmonar suele

aparecer entre el 5 al 14% de los pacientes.

Entre las expresiones cardiovasculares se encuentran: la miocarditis, diagnosticada aproximadamente en el 14% de los pacientes mostrándose con taquicardia, arritmias, alteraciones inespecíficas de la repolarización, insuficiencia cardiaca congestiva y/o cardiomegalia. Puede existir valvulopatía en el 10 al 15% de los enfermos, siendo la lesión más frecuente la insuficiencia mitral o aórtica y la ecocardiografía identifica dos tipos de lesiones: verrugas, descritas ya por Libman y Sacks, y engrosamientos valvulares. El compromiso de las arterias coronarias se traduce por infarto miocárdico lo cual es nueve veces más frecuente en los pacientes con lupus que en la población general (24, 93) y este incremento puede deberse bien a aterosclerosis acelerada, arteritis coronaria, poco frecuente en el LES, o trombosis. Otras expresiones que pueden desarrollar estos pacientes son el fenómeno de Raynaud en un tercio de los casos, vasculitis y trombosis.

La presencia de serositis; pleural o pericárdica, es un hecho de relativa frecuencia al comienzo o durante la evolución del lupus, y puede adquirir un carácter intermitente.

La descripción de las manifestaciones neuropsiquiátricas es muy extensa y variada, sobretodo en su clasificación. De forma general se clasifican en: I) Trastornos psiquiátricos, trastornos cognitivos y estados confusionales agudos, ej. psicosis, anomalías cognitivas,

II) Síndromes neurológicos del sistema nervioso central como convulsiones, enfermedad cerebrovascular, cefalea y

III) Síndromes neurológicos del sistema nervioso periférico, ej. polirradiculoneuropatía desmielinizante aguda inflamatoria, Guillain- Barré, mononeuropatía única/múltiple, entre otros.

No debemos olvidar las manifestaciones hematológicas, principalmente la anemia del tipo de trastornos crónicos que es la más frecuente. La anemia hemolítica, presente en el 10 % de los pacientes, es mediada por anticuerpos Ig G con prueba directa de Coombs positiva para inmunoglobulina y complemento. La leucopenia y linfopenia suelen asociarse a la actividad de la enfermedad (3, 4, 24, 93).

1.5- CLINIMETRIA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1.5.1-Índices de Medición. Consideraciones Generales.

El término "actividad" se refiere a las manifestaciones reversibles del proceso inflamatorio básico que está aconteciendo. La actividad es reflejo del tipo de afección de un órgano y de la gravedad de esta en un momento determinado. Es muy importante su evaluación durante la evolución del LES, pues de ella depende la toma de decisiones terapéuticas (94).

Tradicionalmente, la actividad de esta enfermedad se ha medido de forma cualitativa y semicuantitativa lo cual, en algunas ocasiones, ha estado sujeto a determinado grado de subjetividad, siendo difícil la reproducibilidad entre observadores. Esta misma duda se ha generado para medir daño y el estado de salud e intensidad, principalmente. Lo anterior ha propiciado el diseño de numerosos instrumentos para evaluar de manera sistemática el comportamiento del LES: índices de actividad, índices de intensidad, criterios de exacerbación intensa, e índice de daño (8).

1.5.2-Índices de medición de la actividad de la enfermedad.

En el año 1988 hubo una revisión en esta área llevada a cabo por Liang y colaboradores (94) donde informó que existían más de 60 instrumentos diferentes para medir la actividad

del LES, después de este informe, se han publicado, al menos, una decena más de cuestionarios con el mismo propósito.

Lo cierto es que los índices de actividad actuales permiten la reproducibilidad entre observadores.

Entre las propiedades metodológicas que deben incluir estos índices para poder ser utilizados universalmente se destacan las siguientes: ser reproducibles, es decir; mostrar el mismo resultado cuando lo aplican varios observadores, deben estar validados, que implica representar lo que se requiere medir, deben tener sensibilidad para escoger variables clínicas y predecir brotes de actividad, y además, ser prácticos para su fácil utilización en la clínica diaria. Entre los más empleados hasta la actualidad se encuentran:

1- El Índice de Actividad del LES (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-SLEDAI), fue creado por un grupo de reumatólogos provenientes de Canadá y de diferentes centros de Estados Unidos durante una conferencia de consenso sobre estudios pronósticos del LES, celebrada en la Universidad de Toronto en 1985 (anexo 8) (95). Estos especialistas adjudicaron un valor determinado a 37 variables para definir la actividad del LES y, utilizando 24 de estas, se confeccionaron más de 500 perfiles teóricos de actividad que fueron evaluados por un panel de expertos, adjudicándoles a cada paciente hipotético un determinado grado de actividad. Mediante un análisis estadístico multivariado, se estimó el valor relativo de cada una de estas variables para confeccionar el score. Posteriormente se utilizaron pacientes reales y observadores diferentes encontrándose correlación significativa.

El Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), consiste entonces en 24 variables agrupadas en 9 sistemas orgánicos de tal forma que, a los potencialmente

mortales (compromiso del SNC, vasculitis, renal), se les asigna un peso específico mayor. La puntuación máxima teórica es de 105 puntos, pero en la práctica difícilmente se superan los 45 puntos, si bien su utilidad más importante es en el seguimiento longitudinal de los pacientes para detectar variaciones.

2- El Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), es un nuevo índice de medición del LES a partir de una modificación del SLEDAI. Su objetivo es pesquisar, en la consulta o visita médica la actividad persistente en aquellos descriptores que previamente sólo habían considerado las expresiones clínicas nuevas o recurrentes (96).

A su vez existe el instrumento SLEDAI-2K modificado (ADJUSTED MEAN SLEDAI (AMS), para ser aplicado en múltiples visitas (97). La valoración de estos dos índices de reciente aparición no forman parte del objetivo de nuestro trabajo.

En México, Guzmán y colaboradores (98) desarrollaron el índice MEX-SLEDAI (anexo 9) que es una validación/modificación del índice SLEDAI y se ha demostrado la accesibilidad, reproducibilidad, validez y sensibilidad al cambio del mismo. Su objetivo fundamental fue dirigirlo a países cuyas condiciones económicas impiden el acceso a reactivos para los test inmunológicos, por lo que en su estructura no se incluyen variables del laboratorio inmunológico. Este índice goza de gran aceptación en nuestro continente por realizar valoraciones basadas esencialmente en elementos clínicos.

3- El Lupus Activity Index (LAI), fue diseñado en la Universidad de John Hopkins y la Universidad de California, Estados Unidos, y estratifica las manifestaciones por gravedad, teniendo en cuenta los hallazgos clínicos y de laboratorio de las últimas 2 semanas. Consta de 5 apartados. Todas las variables se valoran de 0 a 3 según gravedad.

4- El Systemic Lupus Activity Measurement (SLAM), fue creado en la Universidad de Harvard y utiliza aquellas manifestaciones de la enfermedad que ocurren con más frecuencia, que pueden ser graduadas, y definidas operativamente. Consiste en 24 manifestaciones clínicas divididas en 11 sistemas orgánicos y 8 parámetros de laboratorio. No incluye parámetros inmunológicos. Refleja el estado del paciente en el último mes.

5- El índice de determinación de actividad lúpica del grupo de las Islas Británicas (British Isles Lupus assesment group activity index (BILAG), fue diseñado por cinco grupos de Gran Bretaña e Irlanda e incorpora el concepto de reversibilidad o no de la lesión como indicador de actividad.

Finalmente considero importante referirme a la afección renal en el LES y su actividad. La literatura existente sobre clasificación y actividad de la nefropatía lúpica es muy extensa.

Antes de que apareciera la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1975, es justo reconocer las valiosas contribuciones de Pirani, Pollack, Baldwin, Estes, Donadio, Steinberg, Rothfield y McCluskey, entre otros, las que constituyeron las bases para conceptualizar el daño renal que ocurre en el LES. Igualmente, debemos mencionar que la clasificación de la OMS fue modificada posteriormente por Churg como *versión* revisada, en 1995 (99). Los índices de actividad y cronicidad renal en el LES publicado en 1983 por Austin HA III y colaboradores (100), ha sido empleado con frecuencia para predecir la evolución de la nefropatía lúpica a insuficiencia renal terminal.

1.5.3-Índices de medición de daño acumulado.

Por definición, daño es todo cambio irreversible, no relacionado con inflamación activa, el cual ocurre como consecuencia de las activaciones de la enfermedad. Se determina

mediante la evaluación clínica de cada paciente, teniéndose en cuenta que los episodios repetidos deben tener, al menos 6 meses de distancia entre sí para ser evaluados nuevamente. A mayor calificación, mayor daño.

Este instrumento fue una propuesta del grupo Sístemic Lupus Internacional Collaborating Clinics; SLICC/ACR (por sus siglas en inglés) (101), y consta de 39 aspectos que están divididos entre 12 sistemas. Es un instrumento con demostrada validez, sensibilidad y fiabilidad y único en su género (anexo 10).

La mayor parte de los autores consideran, que el nivel de actividad del lupus debe correlacionarse con el grado de daño acumulado en los diferentes órganos y sistemas para poder estimar mejor el pronóstico y evaluar el efecto de nuestra terapéutica.

1.6- PRINCIPALES COHORTES INTERNACIONALES DE LUPUS

Los estudios longitudinales o de cohorte, son instrumentos utilizados para la descripción de la historia natural actual de la enfermedad y para la determinación, entre otros, de factores demográficos que afectan a su historia natural (2,102).

La historia natural del lupus ha cambiado drásticamente desde los años setenta debido a factores como: mejores tratamientos, mejores medidas de soporte y mayor eficacia en el manejo de los inmunosupresores debido a una mayor comprensión de los mecanismos etipatogénicos del LES.

En la propia década de los años 70, la clínica de lupus de la universidad de medicina John Hopkins, Baltimore, Maryland, tenía incluidos 700 casos (2), y hoy día se trata de una de las más importantes del mundo por haber realizado aportes tempranos al mejor entendimiento de esta entidad.

En Marzo de 1993, el Instituto de Artritis y Enfermedades Músculoesqueléticas y Cutáneas (NIAMS) de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, decidió dedicar fondos de investigación para el estudio del LES en poblaciones minoritarias del país. Fueron contempladas las minorías étnicas, poblacionales y en enfermos procedentes de la comunidad hispánica. En Abril de 1994, se reclutaron los primeros pacientes y la cohorte recibió el nombre de LUMINA (por *Lupus in Minorities: Nature vs. Nurture*), liderada por la Dra. Graciela Alarcón. Uno de sus principales objetivos ha sido dilucidar si las diferencias observadas tanto en la expresión de la enfermedad, como en su curso y desenlace final, son debidas fundamentalmente a factores genéticos o socioeconómicos (comunicación personal de la Dra. Graciela Alarcón).

De igual modo resultan de relevancia internacional las cohortes de Toronto (Toronto Lupus Cohort) presidida por los Doctores Gladman y Urowitz, y la de Pittsburg representada por la Dra. Manzi. Ambas se han destacado por dirigir la investigación hacia el estudio de la aterosclerosis en el LES y factores de riesgo coronario.

En nuestro continente, una de las cohortes de Lupus más prestigiosa se encuentra en México y pertenece al departamento de inmunoreumatología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INCMN SZ). Su constitución data desde 1985 cuando comenzaron a realizarse los primeros estudios de lupus y antifosfolípido. Su número ha ido creciendo y al último corte, en febrero de este año, tienen registrados como pacientes activos a 1642 casos, de un total de 6040 pacientes que acuden al Departamento de Inmunología y Reumatología.

Las principales líneas de investigación, de las cuales han emanado más de 100 trabajos publicados desde entonces son: estudio clínico e inmunopatológico del síndrome

antifosfolípidos, estudio de los factores hormonales, estudio de células, citocinas y funciones inmunes, ensayos terapéuticos con mofetil-micofenolato y otros inmunosupresores y estudio de factores de riesgo vascular (comunicación del Dr. Jorge Alcocer, uno de los fundadores de la cohorte).

El Grupo Latinoamericano De Estudio del Lupus (GLADEL) se fundó en Julio de 1997 con la participación de varios países de este continente incluida Cuba. Se trata de una cohorte de pacientes con 2 años o menos de haberse diagnosticado la enfermedad por reumatólogos y/o internistas calificados. Sólo se incorporaron los pacientes cuyo diagnóstico de LES se realizó posterior al 1ro de enero de 1996.

Por otro lado, se trata de un estudio multinacional y multicéntrico (122,134).

Los resultados vislumbrados hasta la fecha han brindado importantes datos acerca del LES en Latinoamérica, lo cual ya se había hecho imprescindible para conocer la realidad de estos enfermos en nuestro continente. Las observaciones halladas han sido objeto de diferentes publicaciones en revistas científicas de prestigio, y estarán en función y beneficio del paciente latinoamericano con esta enfermedad.

En el año 1991, surge la cohorte de Lupus de Europa (Euro lupus) la que está constituida por 1000 pacientes que fueron captados por el grupo europeo: the "Euro-Lupus Project Group" y seguidos prospectivamente desde entonces. De este modo se hacía posible promover las investigaciones en este continente acerca de los diversos problemas relacionados con el LES. La Cohorte Europea de Lupus no sólo ha proporcionado información actualizada acerca de las características de la morbi-mortalidad del LES en dicho continente, sino también ha aportado definiciones acerca de las variedades clínicas e inmunológicas de la enfermedad (103).

1.7- ESTUDIOS REALIZADOS EN CUBA

En nuestro país, se han realizado estudios acerca del comportamiento epidemiológico, clínico, inmunológico y terapéutico del LES, y en este sentido quisiéramos referirnos a los que, hemos logrado acceder y que a nuestro juicio, han tenido mayor trascendencia y enseñanza.

En el año 1997, Machado Puerto y colaboradores estudiaron los mecanismos moleculares que median la apoptosis celular en la génesis de enfermedades reumáticas, principalmente en el Lupus, e incluyeron el rol de los linfocitos T y B teniendo en cuenta su carácter autorreactivo y valoraron el papel de algunos receptores de membrana, entre ellos, el CD95 y su interacción con el ligando FAS, observándose un desequilibrio entre la apoptosis de las diversas subpoblaciones de linfocitos CD4+,CD8+, CD4-,CD8-, células Th1, Th2 y Th0, lo cual conlleva a disregulación en la producción de citocinas proinflamatorias como elemento primordial en el etiopatogenia de la enfermedad (104).

Se realizó un estudio descriptivo en una serie de pacientes hospitalizados en el Servicio Nacional de Reumatología con el diagnóstico de LES, atendidos por uno de los equipos de trabajo del mismo, en el periodo comprendido entre enero de 1990 a enero 1997. Los resultados más importantes consistieron en la presencia de lesiones dérmicas como: lupus cutáneo subagudo (35%) y eritema malar. Esta última correlacionó con una mayor positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA). El 15% de los casos clasificaron como lupus cutáneo crónico (discoide) y, en general, la mayoría de los pacientes respondieron a dosis bajas de esteroides y antimaláricos (105).

La nefritis lúpica (NL) ha sido una de las manifestaciones clínicas del LES más estudiada y presentada en el marco de los eventos nacionales de nuestra especialidad, de manera que,

ya hace algunos años, un grupo de trabajo de la provincia de Camagüey estudió 14 pacientes con el diagnóstico de LES y afectados por nefritis lúpica proliferativa difusa (NLPD) (Grado IV), según biopsia renal, en el periodo comprendido entre 1993-1997. El objetivo fue observar el comportamiento clínico con el esquema de tratamiento: prednisona a razón de 1 mg/kg/día por 8 semanas y 0,25 mg/kg/día de mantenimiento más bolos de ciclofosfamida a razón de 1 gramo/m²/s.c mensual por 9 meses. Como conclusión consideraron que este esquema terapéutico revierte la función renal a la estabilidad y mejora los índices de actividad (106).

En este mismo aspecto, el grupo de reumatólogos del Hospital Hermanos Amejeiras, realizaron varios estudios dirigidos, fundamentalmente, a determinar la eficacia de distintos esquemas de tratamiento en la NLPD. En uno de ellos (107), el objetivo era determinar la eficacia de los pulsos de ciclofosfamida como única terapéutica en la primera fase del tratamiento de 22 pacientes con lupus con glomerulonefritis grado IV y concluyeron, que a pesar de la efectividad de esta opción, era necesario considerar otros esquemas. En otro análisis y, a partir de 2 grupos de pacientes, compararon 2 formas de tratamiento en la NLPD (108), a saber, pulsos de metilprednisolona versus bolos de ciclofosfamida de acuerdo a las modificaciones del sedimento urinario y actividad global de la enfermedad. Se observó que los casos tratados con metilprednisolona mejoraron más su sedimento urinario al año de tratamiento que los que se trataron con bolos de ciclofosfamida.

Se publicó un estudio descriptivo acerca de la caracterización de la nefropatía lúpica en pacientes hospitalizados en el periodo entre 1996-2000 (109). Los autores reportaron, como dato significativo, que 56% de los casos presentó NLPD, y que 68% tuvo esta afectación en los 3 primeros años de evolución de la enfermedad. El síndrome nefrótico y

anomalías en el sedimento urinario fue la forma de inicio de los síntomas del LES en el 48% de los enfermos.

Recientemente, fue actualizado este aspecto del lupus a propósito de un artículo de revisión. En el mismo se pone al día los mecanismos patogénicos, de actividad y daño de la NL (110). Se pudo constatar que la glomerulonefritis lúpica, complicación cambiante en la práctica clínica, resulta en daño renal en el 30% de los pacientes. Es probable que exista explicación para vincular los mecanismos patogénicos con las características propias de la enfermedad y las nuevas terapéuticas aplicadas (111). Un estudio anterior (112), no mostró la existencia de daño por afectación renal en nuestros pacientes al aplicar el instrumento SLICC/ACR.

En esta misma época se lleva a cabo una investigación para determinar la posible existencia de daño por LES. Este pesquijaje fue de carácter comparativo entre pacientes cubanos y mexicanos con la aplicación del índice SLICC/ACR. Apreciamos que los enfermos cubanos tuvieron más daño cardiovascular y los mexicanos más daño musculoesquelético (113).

En el año 1999, se realiza un análisis retrospectivo con inclusión prospectivo en el que se pesquisaron las manifestaciones neuropsiquiátricas presentes en pacientes con diagnóstico de LES hospitalizados en el Servicio Nacional de Reumatología, en un periodo de 10 años (1988-1998) (114). Los resultados fueron muy interesantes, entre otras razones, porque nos percatamos que era absolutamente necesario estandarizar, entre los especialistas, los criterios clínicos en el abordaje de las manifestaciones neuropsiquiátricas, y porque no siempre podíamos afirmar que las diferentes expresiones clínicas detectadas surgían en el contexto de actividad global de la enfermedad.

En otro orden de la enfermedad, un grupo de trabajo describió la presencia de LES y polineuropatía en 6 pacientes (66,6%), esto asociado a actividad renal avanzada y uremia, pero sin mostrar significación (115).

En nuestro medio son muy escasos o casi nulo los trabajos acerca de las afectaciones cardiacas y LES. En el 2001 se presentó un estudio retrospectivo encaminado a detectar valvulopatías en pacientes lúpicos estudiados, predominando los engrosamientos valvulares y prolapso de la válvula mitral independientes a los casos con endocarditis bacteriana y valvulopatías de Libman-Sack (116).

En el año 2001, fue concluido un estudio acerca de la medición de actividad del Lupus en 70 pacientes cubanos con este diagnóstico, hallándose un predominio de actividad en el sistema musculoesquelético y general, con daño mucocutáneo y cardiovascular (117).

Nos gustaría destacar que nuestra especialidad se ha caracterizado, desde sus inicios, por la interrelación multidisciplinaria, y esto no sólo se ha visto reflejado en el trabajo diario, sino también en la presentación de estudios en los congresos y revista de Reumatología, ejemplo de ello ha sido el estudio de la autoinmunidad en el LES. Hemos contado con revisiones de los mecanismos patogénicos en las enfermedades reumáticas en general (118) y del lupus en particular (119).

Finalmente, se debe comentar, que se han abordado temas igualmente interesantes y vitales para nuestros pacientes como es el caso de los aspectos bioéticos en el quehacer diario con estos enfermos (120).

1.8- ESTUDIOS PREVIOS DE LA AUTORA A LA PROPUESTA ACTUAL.

En el año 1987 culminamos un proyecto sobre los criterios más importantes para el diagnóstico del LES en pacientes cubanos. Para ello se realizó un análisis inmunoclínico de los casos ingresados con diagnóstico presuntivo de colagenopatía en los Hospitales Clínico Quirúrgicos Joaquín Albarrán y el Servicio Nacional de Reumatología en un periodo de 4 años, 1984 a 1987. Al diseñar esta investigación, se sometieron a un análisis crítico 30 variables potenciales incluyendo a las que formaban parte de los criterios originales de 1971, sobre la base de hallar la sensibilidad y especificidad de las mismas tanto en el LES como en otras conectivopatías que representaron el grupo control. Entre estas últimas se encontraban 30 pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide, 12 casos con esclerosis sistémica progresiva, y 5 polidermatomiositis. Para el diagnóstico de LES tuvimos en cuenta a aquellos pacientes que cumplían 4 ó más criterios revisados de acuerdo a los publicados por la Asociación Americana de Reumatismos (ARA) en 1982 (146). En este diseño, el objetivo principal fue el de contribuir al perfeccionamiento del diagnóstico del LES en nuestro medio, para lo cual determinamos cuáles de los criterios originales de la ARA, tenían una asociación estadísticamente significativa con el LES. De manera que se estudió: la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo y negativo de cada variable.

De forma general, se observó que hubo concordancia entre los parámetros que tuvieron asociación estadísticamente significativa con el LES y los criterios de la ARA de 1982 para el diagnóstico de la enfermedad.

Fue interesante la asociación de aspectos clínicos-humorales como la fiebre, hepatoesplenomegalia, hipocomplementemia y alopecia en los enfermos, por lo que una de

las conclusiones adoptadas fue el tomarlos en consideración para la sospecha de un LES aún sabiendo que no formaban parte de los criterios de la ARA de 1982.

A partir de este estudio, surgió la necesidad y estímulo de continuar profundizando en los aspectos etiopatogénicos y clínicos de las enfermedades reumáticas y en particular de esta entidad.

En el año 1996 continuamos interesados en el estudio de actividad y daño del LES y Síndrome Antifosfolípido en nuestros pacientes. Los primeros resultados fueron expuestos en el año 1997, y ya en el 1998, publicamos el estudio de daño en lupus eritematoso sistémico: comparación entre pacientes mexicanos y cubanos (113).

En el año 1999, realizamos el análisis retrospectivo del comportamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con LES hospitalizados en el Servicio Nacional de Reumatología en un periodo de 10 años, 1989-1999, siendo los objetivos fundamentales; pesquisar las causas de hospitalización y actividad neurológica de estos casos (114). Observamos que el 9.9 por ciento de los pacientes habían presentado disfunción neurológica o psiquiátrica, y dentro de las observaciones más interesantes, hallamos que los accidentes cerebrovasculares se presentaron en el 13,3% de los casos, las que aparecieron en los primeros 5 años de evolución de la enfermedad y en el marco de actividad del LES. La presencia de convulsiones precedió a la aparición de los síntomas por LES sólo en 4 casos. Las manifestaciones psiquiátricas, fueron detectadas en 21 enfermos, predominando la psicosis y la depresión. Al término del análisis de los resultados, concluimos que las mismas eran frecuentes en nuestro medio como causa de ingreso por actividad de la enfermedad, que era necesario un mejor control estadístico de los datos, y que la ausencia de uniformidad de los criterios entre los especialistas para

abordar esta problemática era evidente.

Alrededor de este mismo año fuimos invitados a formar parte del Grupo Latinoamericano De Estudio del Lupus Eritematoso Sistémico (GLADEL), tratándose de un estudio longitudinal, prospectivo con pacientes diagnosticados como LES a partir del año 1996 y utilizando la base de datos ARTHROS 6.1. Este estudio de seguimiento nos ha permitido conocer y publicar los siguientes resultados: Las consecuencias en pacientes con LES del retraso en el diagnóstico de esta enfermedad, las características más relevantes en cuanto al comportamiento clínico en pacientes gerontes, el comportamiento clínico del compromiso neurológico en pacientes latinoamericanos con LES, el lupus en el varón, lupus en el niño y agregación familiar en parientes de pacientes con LES.

De manera que en el año 2004, fueron publicados los primeros resultados de esta cohorte que ya contaba con 1214 pacientes. En la misma se reflejaron las variaciones que ocurren en las manifestaciones clínicas y de laboratorio entre las poblaciones y grupos étnicos. Igualmente, se evaluaron las particularidades relacionadas con la actividad y daño acumulado en el Lupus (134).

Posteriormente, se hizo necesario valorar la influencia, en la presentación clínica y evolución del LES, de los pacientes varones latinoamericanos incluidos en esta cohorte. De manera que de 1214 enfermos, el 10% correspondió al sexo masculino, mostrando mayor daño acumulado por hipertensión arterial y afectación renal principalmente, además de mayor mortalidad, datos estos que fueron publicados en la revista Lupus, en el año 2005 (122).

Uno de las metas más ansiadas por el grupo GLADEL, consistió en investigar la posible agregación familiar del LES, asociado o no a alguna otra enfermedad autoinmune, e

identificar las diferencias clínicas entre los enfermos con y sin familiares con trastornos autoinmunes. Estos datos fueron publicados en la revista *Arthritis and Rheumatism*, en Abril del 2005 (125).

Anteriormente habíamos comentado el estudio que culminado en el año 2001 acerca de la Medición de actividad del Lupus en 70 pacientes cubanos con este diagnóstico (117).

Uno de los proyectos desarrollados en el 2002 y que constituyó una gran experiencia fue acerca de la prevalencia y factores asociados con cefalea en pacientes con LES (178). El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia y tipos de cefalea en 81 pacientes con LES comparados con 29 enfermos de artritis reumatoide. Se observó que la cefalea fue más frecuente en pacientes con LES en relación a la artritis reumatoide. En los lúpicos predominó la cefalea migrañosa (24%), la tensional (11%) y la forma mixta (5%), asociándose de forma significativa e independiente al fenómeno de Raynaud y a los anticuerpos beta 2GP-I.

Las manifestaciones renales están entre las formas de expresión más frecuentes en el LES. Constituye una de las causa de actividad y daño en estos pacientes.

Realizamos, recientemente, una revisión acerca de los mecanismos patogénicos, actividad y daño en la enfermedad renal por LES, fue publicado en la *Revista Cubana de Reumatología* en el 2006 (110). Esta publicación propició poner al día información actualizada en este campo. Se describió el comportamiento clínico de esta aspecto, lo cual, a la postre, se reflejó en algunos enfermos de la cohorte.

2.1- DISEÑO METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

El presente trabajo contempla un estudio de cohorte con el seguimiento prospectivo de 102 pacientes con diagnóstico de LES, entre los años 1997 al 2007.

Los enfermos, procedentes de todo el país, fueron captados en el Servicio Nacional de Reumatología y en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgico de Cuba (CIMEQ), tanto en la consulta externa como en el servicio de hospitalización. El cierre de la cohorte tuvo lugar el 3 de Septiembre del 2007.

El diagnóstico de LES se estableció de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1982 (Anexo 6).

Los pacientes fueron evaluados de forma periódica cada 3 meses y cuando surgía alguna expresión clínica nueva. Se tomó en consideración el pesquiasaje de las manifestaciones clínicas por órganos y sistemas, el examen físico, los estudios complementarios, incluidos los inmunológicos, así como la terapéutica de los pacientes.

Se utilizó la base de datos ARTHROS 6.1 diseñada para la mejor entrada, almacenamiento y procesamiento de las variables a emplear. Esta consta de más 300 variables, entre órganos y sistemas, con sus respectivos sub-acápites e incluye todo lo concerniente al laboratorio clínico e inmunológico, anatomía patológica, criterios diagnósticos, de actividad y de daño acumulado. Esta base de datos fue creada por expertos argentinos en el campo de la reumatología, epidemiología y la estadística, y su contenido responde a la problemática de estudio de esta tesis.

En el desarrollo metodológico de este trabajo, los posibles factores de riesgo o variables independientes evaluados en relación con la actividad de la enfermedad fueron: edad, sexo, grupo étnico, hábito de fumar y fotosensibilidad. Este último, como principal elemento

medioambiental a considerar.

Para la evaluación del daño acumulado tuvimos en consideración los posibles factores de riesgo siguientes: edad, sexo, grupo étnico, hábito de fumar, tiempo de evolución de la enfermedad, y la presencia de exacerbaciones.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes cuyo diagnóstico de lupus se basó en la presencia de 4 ó más criterios de clasificación del LES (Anexo 6), o que teniendo menos de 4 criterios fuera diagnosticado como LES a juicio del especialista.
- Diagnóstico de LES llevado a cabo exclusivamente por un especialista en Reumatología.
- Aceptar participar en el presente proyecto.

Criterios de exclusión:

No poseer las condiciones indispensables para el seguimiento de la enfermedad a lo largo de su evolución, tales como: a) la imposibilidad de asistir a las consultas de control y seguimiento, y b) no contar con comunicación telefónica.

2.1.1- Definición de variables.

- Edad: entre 16 a 20 años, entre 20 a 40 años y más de 40 años. El grupo de riesgo para actividad y daño acumulado fue el de 20 a 40 años.
- Sexo: femenino y masculino.
- Hábito de fumar. fumador y no fumador.
- Fotosensibilidad: presente y no presente.
- Grupos étnicos: blancos y no blancos. Esta clasificación se llevó a cabo atendiendo

a la experiencia de otras cohortes de estudio de LES. Interrogamos a cada uno de los pacientes acerca de sus ancestros, entiéndase; padres y abuelos tanto maternos como paternos, de manera que lo consideramos de la siguiente forma:

- blancos: los enfermos de piel blanca que tenían todos los ancestros blancos,
- no blancos: los enfermos de piel no blanca que tenían al menos un ancestro mestizo, mulato o negro y los blancos con al menos un ancestro mestizo, mulato o negro.

▪ La incidencia de las exacerbaciones del lupus se realizó de acuerdo a la escala visual análoga según el médico. Es una escala de cero a tres milímetros, donde cero es remisión completa y hasta tres implica brote de la enfermedad. Mide la frecuencia con que se activan los pacientes con LES.

- Factores de riesgo para daño acumulado:
 - Cinco ó más años de evolución de la enfermedad.
 - Tres o más exacerbaciones en un año.

2.1.2- Criterios operacionales.

▶ La fecha de comienzo de los síntomas: se refiere a la fecha en que surge la primera manifestación relacionada con la enfermedad.

▶ La fecha del diagnóstico de la enfermedad: se refiere al momento en que el enfermo cumple 4 ó más de los 11 criterios de clasificación para el LES, o que presente elementos clínicos y de laboratorio, que a juicio del especialista en reumatología, se considere presente la enfermedad.

▶ Duración de la enfermedad: es el intervalo entre el comienzo de los síntomas y el

momento actual o fecha de muerte.

- ▶ Tiempo de seguimiento; es el intervalo entre la fecha del diagnóstico y la última consulta.
- ▶ Manifestaciones clínicas acumuladas: Se refiere a todas aquellas que fueron observadas desde la fecha de comienzo de síntomas hasta la última consulta o fecha de muerte.
- ▶ Índice SLEDAI (Anexo 8): instrumento validado por expertos del Colegio Americano de Reumatología, para medir la actividad del LES.
- ▶ Índice MEX-SLEDAI (Anexo 9): instrumento validado por científicos mexicanos para medir la actividad de LES en países no desarrollados.
- ▶ Índice SLICC/ACR: Instrumento validado para la medición del daño acumulado en pacientes con LES. Único en su tipo.
- ▶ Daño acumulado: presencia de manifestaciones clínicas irreversibles, ya sea por la propia enfermedad, por la terapéutica inmunosupresora o por comorbilidad, observado durante el tiempo de evolución de la cohorte.

2.1.3- Análisis estadístico.

El análisis de los resultados se efectuó con la utilización del paquete estadístico: SPSS versión 13.0 para Window.

Se expusieron las características generales de la cohorte utilizando promedios, medianas, porcentajes, desviación estándar.

Se realizó el cálculo de frecuencias absolutas y relativas para evaluar los siguientes aspectos: criterios de clasificación del LES, manifestaciones clínicas acumuladas, manifestaciones que con más frecuencia se activaron al diagnóstico así como, número de

pacientes con LES que presentaron algún tipo de daño según índice SLICC/ACR. Estos resultados se expresaron en forma de porcentos.

Se realizó la distribución del número de pacientes activos según los índices SLEDAI y MEX-SLEDAI.

Se ejecutó el análisis de las medias y medianas de los puntajes obtenidos a través de los instrumentos SLEDAI y MEX-SLEDAI. Esto se efectuó en varios momentos de la evolución de la cohorte, a saber:

- basal (al diagnóstico), a los 3, a los 6 y a los 9 años. Los periodos seleccionados constituyen fechas equidistantes entre la fecha de diagnóstico del LES. La fecha de cierre del estudio (septiembre del 2007).

Se llevó a cabo el análisis univariado para investigar si existía asociación entre la actividad de la enfermedad y los posibles factores de riesgo siguientes: edad, sexo, grupo étnico, hábito de fumar y fotosensibilidad. Para ello se determinó un punto de corte de SLEDAI: igual o mayor a 12.

El daño acumulado de los enfermos con lupus se efectuó a través del análisis univariado y de regresión logística multivariado, atendiendo a los posibles factores de riesgo siguientes: edad, sexo, grupos étnicos, hábito de fumar, tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de exacerbaciones. Para ello se determinó un punto de corte para SLICC/ACR igual o mayor a uno.

La medida de asociación utilizada fue razón de odds (odds ratio, OR), con un intervalo de confianza del 95%.

Los brotes o exacerbaciones, fueron evaluados a partir de la escala visual análoga de 0 a 3 puntos donde, cero es remisión completa y 3 implica el máximo nivel de brote de la

enfermedad.

La incidencia de exacerbaciones se calculó dividiendo el número total o sumatoria de las exacerbaciones de la cohorte/ pacientes años observados.

2.1.4 - Aspectos éticos

La presente investigación fue realizada a tenor con los criterios emanados de convenciones internacionales como la de Helsinki. A todos los pacientes que ingresaron en esta cohorte, se les explicó las características de esta investigación. Los enfermos conocieron los objetivos de este estudio, utilización científica a acometer a partir de la información obtenida, la que, además, no sería divulgada para otros fines, y se les informó de la no presencia de riesgos, al no realizarse ningún ensayo clínico. Contamos con el consentimiento de cada uno de los pacientes incorporados a esta cohorte.

2.1.5 - Características sociodemográficas de la cohorte.

El presente estudio incluye a 102 pacientes, predominando el sexo femenino con un total de 95 mujeres (93.1%) y 7 hombres (6.9 %) (Gráfico 1).

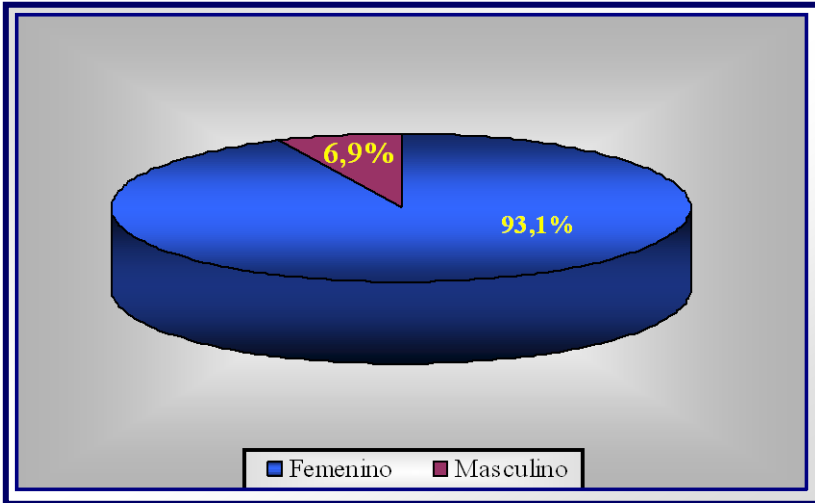


Gráfico 1. Distribución de los pacientes de la cohorte de LES según sexo.

En la tabla 1 se muestran las características generales de la cohorte en relación con la edad. El promedio de edad al comienzo de los síntomas fue de 28 ± 10 años, mínimo 16 años, máximo 57 años.

Al realizarse el diagnóstico de LES, los pacientes tenían como promedio 32 ± 10 años, con un mínimo de 16 y máximo de 59 años.

Tiempo de evolución de 9 ± 6 años con un rango de 1 a 28 años.

Tabla 1. Características generales de la cohorte en relación con la edad.

Parámetros	Promedio	D.E.	Mín.	Máy.
Edad al comienzo de los síntomas	28	10	12	57
Edad al diagnóstico de la enfermedad	32	10	16	59
Tiempo de evolución de la enfermedad.	9	6	1	28

D.E. desviación estándar Mín. mínimo Máx. máximo

En relación con los grupos étnicos, hubo 58 pacientes blancos (56.9 %) y 44 no blancos (43.1%) (Gráfico 2).

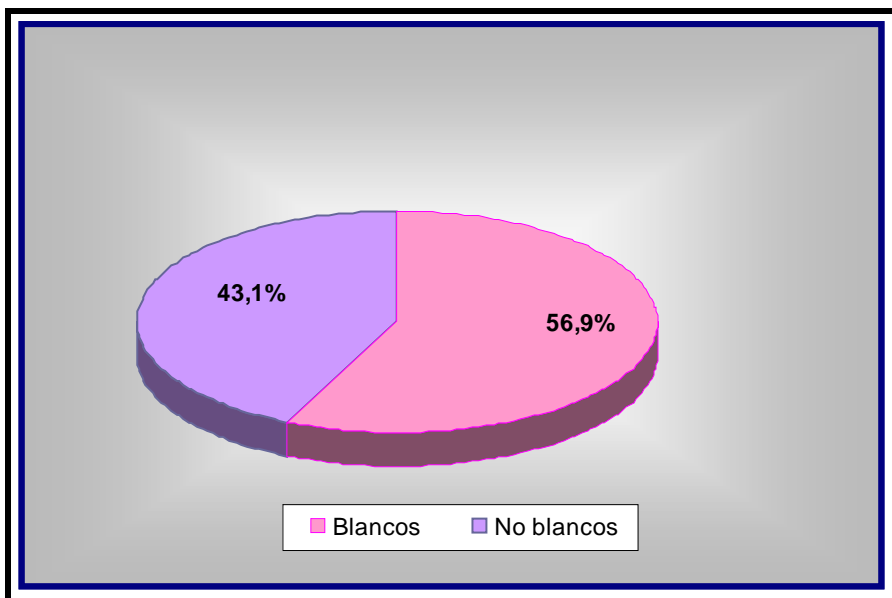


Gráfico 2. Distribución de los 102 pacientes de la cohorte de LES según grupos étnicos.

RESULTADOS

La inclusión de los pacientes con LES en la presente cohorte, se realizó atendiendo a los criterios de clasificación de 1982 del Colegio Americano de Reumatología (ACR). De manera que hubo 88 enfermos (86.3%) que contaban con cuatro o más de ellos en el momento del diagnóstico del LES, cifra esta que aumentó a 96 casos (94.1%) en el transcurso del tiempo.

- Criterios de clasificación más frecuentes al diagnóstico del LES.

En el presente estudio, los criterios de clasificación que con más frecuencia se observaron fueron: artritis (73,5%), fotosensibilidad (64,7), presencia de anticuerpos antinucleares (64,7%), eritema malar (49%), presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (38,2%), úlceras mucosas (27,4%). El resto de los criterios mostraron una menor frecuencia de presentación (Gráfico 3).

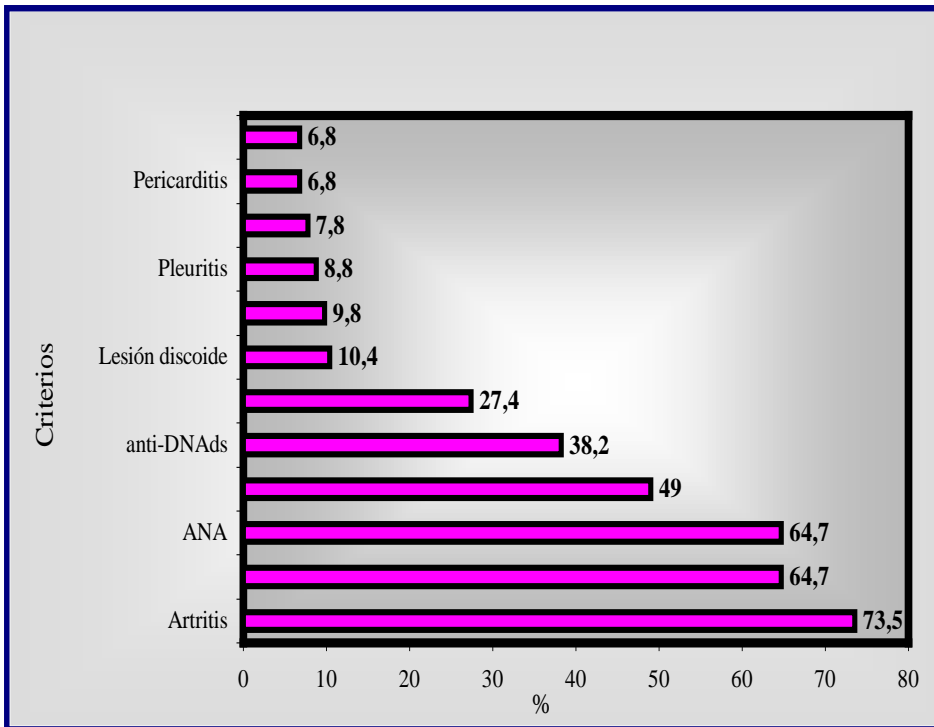


Gráfico 3. Frecuencia de presentación de los criterios de clasificación al diagnóstico del LES.

- Manifestaciones clínicas acumuladas.

En la tabla 2, aparecen las manifestaciones clínicas más frecuentes que ocurrieron desde la fecha de comienzo de síntomas, hasta la última consulta o fecha de muerte. Entre ellas se destacan: la artritis padecida por 86,2% de los pacientes, fotosensibilidad (67,6%), eritema malar (58,8%), fiebre (53,9%), fatiga (35,2%), úlceras mucosas (33,3%), compromiso renal (24,5%), entre otras.

Tabla 2. Frecuencia de las manifestaciones clínicas acumuladas.

Manifestaciones	No de casos	%
Artritis	88	86,2
Fotosensibilidad	69	67,6
Eritema malar	60	58,8
Fiebre	55	53,9
Fatiga	36	35,2
Úlceras mucosas	34	33,3
Compromiso renal	25	24,5
Cefalea	22	21,5
Hipertensión arterial	20	19,6
Lesión discoide	19	18,6
Pleuritis	16	15,6
Pericarditis	13	12,7
Psicosis	13	12,7
Convulsiones	7	6,8

- Comportamiento global de la actividad del LES en la evolución de la cohorte: al momento del diagnóstico, a los 3, 6 y 9 años de evolución.

El gráfico 4 muestra el comportamiento global de la actividad de la enfermedad en varios periodos evolutivos del LES (diagnóstico, a los 3, 6 y 9 años de evolución).

Se observa que al diagnóstico, todos los pacientes estaban activos (100%).

A los 3 años; 60,7% y 59,8 % de los enfermos presentaban actividad de la enfermedad con la utilización de los índices SLEDAI y MEX-SLEDAI, respectivamente.

A los 6 años hubo 35,3% (SLEDAI) y 37,2% (MEX-SLEDAI) de pacientes activos. Al cierre del estudio, 9 años, sólo se encontraban activos 19,6% enfermos (SLEDAI) y 16,7%

pacientes, con la aplicación del MEX-SLEDAI.

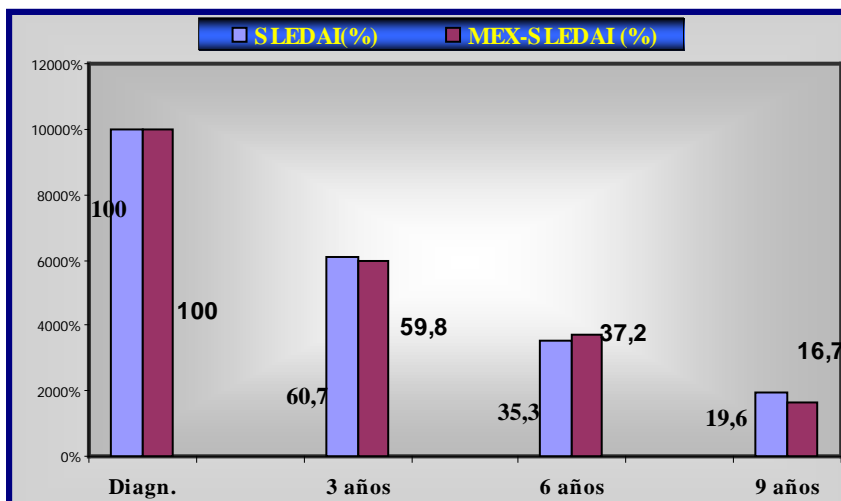


Gráfico 4. Comportamiento global de la actividad del LES en la evolución de la cohorte: al momento del diagnóstico, a los 3, 6 y 9 años de evolución.

- Representación de la mediana de los puntajes obtenidos por SLEDAI y MEX-SLEDAI al diagnóstico, a los 3, 6 y 9 años de evolución.

El gráfico 5, representa la mediana de los puntajes obtenidos en cada índice de medición de la actividad del lupus (SLEDAI y MEX-SLEDAI) al diagnóstico, a los 3, 6 y 9 años de evolución de la enfermedad.

Al diagnóstico del LES, la mediana de los puntajes obtenidos por SLEDAI fue 10 y por MEX-SLEDAI 5, a los 3 años la mediana de las puntuaciones por SLEDAI fue 4 y por MEX-SLEDAI 2. A los 6 y 9 años de evolución de la enfermedad, las medianas correspondientes a los puntajes de ambos instrumentos fue cero.

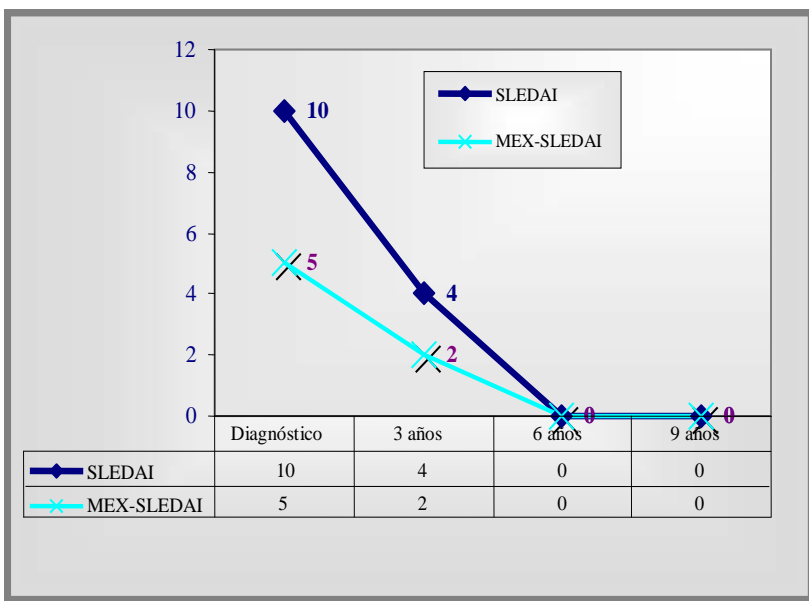


Gráfico 5. Representación del nivel de actividad del LES según la mediana de los puntajes por ambos índices (SLEDAI y MEX-SLEDAI). Cohorte 1997-2007.

En la tabla 3 se presentan las medias, desviaciones estándar y medianas de los puntajes obtenidos por los métodos SLEDAI Y MEX-SLEDAI.

Tabla 3. Representación de las medias y medianas de los puntajes obtenidos a través de los instrumentos SLEDAI y MEX-SLEDAI.

		X	D.S.	Mediana
SLEDAI	Diagnóstico	12,1	6,9	10
	3 años	5,4	6,9	4
	6 años	3,1	5,4	0,0
	9 años	1,1	2,6	0,0
MEX -SLEDAI	Diagnóstico	7,5	4,8	5,0
	3 años	3,1	4,2	2,0
	6 años	1,1	2,6	0,0
	9 años	0,7	2,0	0,0

- Formas clínicas de actividad más frecuentes detectadas al diagnóstico del LES, según índices SLEDAI y MEX-SLEDAI.

De modo general, las manifestaciones clínicas más destacadas que aparecieron como expresión de exacerbación del LES al emplearse los índices SLEDAI y MEX-SLEDAI, fueron las siguientes:

En el caso del SLEDAI se observó: la artritis (76,4%), complemento bajo (67,2%), anti DNAds (63,3%), lesiones dermatológicas; como el eritema nuevo y la alopecia (56,8%) y (35,2%) respectivamente, fiebre (33,3%), úlceras mucosas (26,4%), cefalea (11,7%), pleuritis (9,8%), proteinuria (7,8%) y pericarditis (6,8%) fundamentalmente (Gráfico 6).

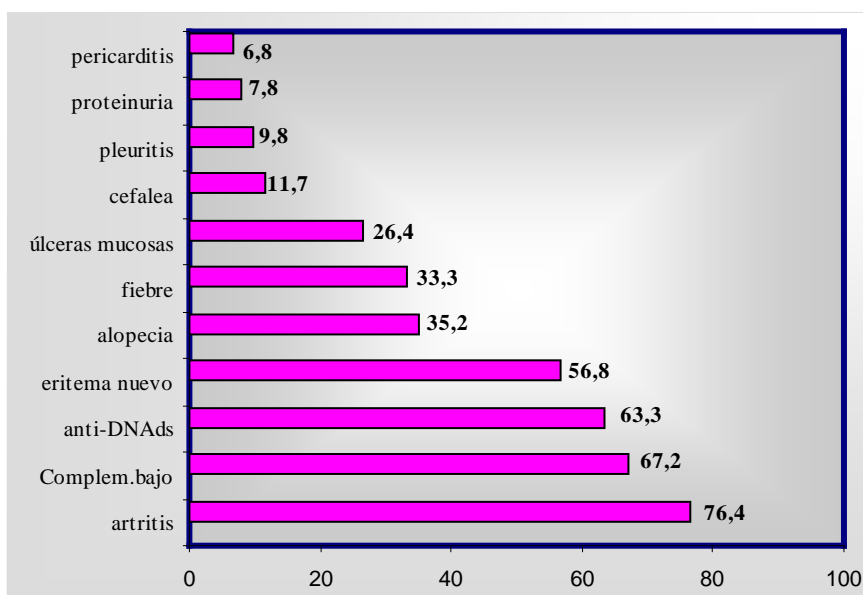


Gráfico 6. Manifestaciones clínicas de actividad más frecuente según SLEDAI al diagnóstico de la enfermedad.

Con la aplicación del MEX-SLEDAI se destacaron: las lesiones mucocutáneas (80,3%), artritis (75,4%), fiebre/fatiga (53,9%), enfermedad neurológica (16,6%), serositis (11,7%), compromiso renal (11%) y vasculitis (9,8%), principalmente (Gráfico 7).

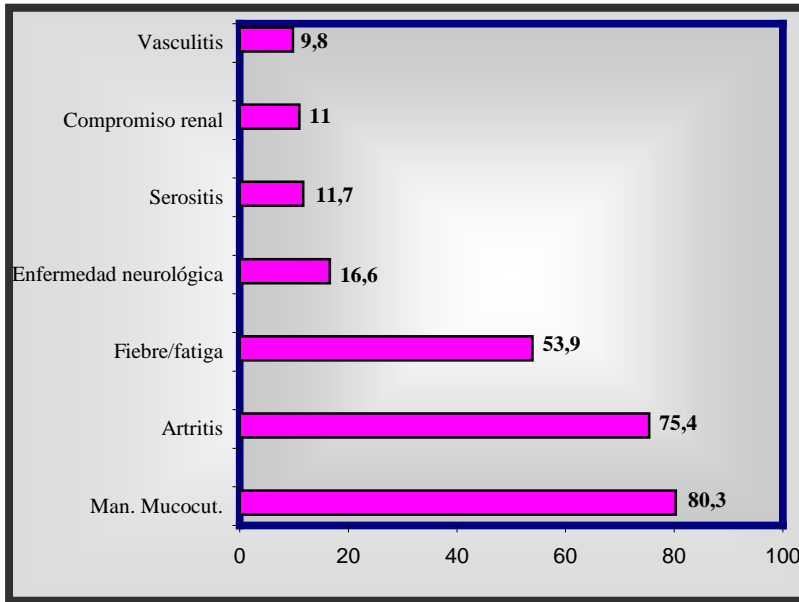


Gráfico 7. Manifestaciones clínicas de actividad más frecuente según MEX-SLEDAI al diagnóstico de la enfermedad.

- Posibles factores de riesgo asociados a un puntaje de actividad igual o mayor a 12 de acuerdo al índice SLEDAI al diagnóstico del LES. Análisis univariado.

En la tabla 4 se muestra el análisis univariado para la determinación de posibles factores de riesgo asociados a un puntaje de actividad mayor o igual a 12.

En la presenta cohorte 46,3% de los pacientes del sexo femenino presentó actividad de la enfermedad (O.R.=1,47, IC 0,20 – 8,30), de igual modo, hubo 40 enfermos entre 20 y 40 años, de los cuales 52,5% mostró activación del LES (O.R.=1,53, IC 0,64 – 3,68).

El porcentaje de pacientes activos en el grupo étnico no blanco fue 59,1% (O.R.= 2,54, IC 1,06 – 6,18). Por su parte el hábito de fumar fue constatado en 50,0% de pacientes activos (O.R.= 1,19, IC 0,23 – 6,09).

La fotosensibilidad constituyó un elemento de actividad en 34 enfermos, lo que representó

48,6% (O.R.=1,38, IC 0,55 – 3,51).

Hubo asociación significativa entre el grupo étnico no blanco y la activación de la enfermedad (p=0,021), por lo que no fue necesario llevar a cabo el análisis de regresión logística multivariado.

Tabla 4. Factores de riesgo asociados a un puntaje de actividad igual o mayor a 12 medida por SLEDAI al diagnóstico del LES. Análisis univariado.

Factores de riesgo	No.	Activos	%	OR	IC 95%	p
Sexo						
<i>Femenino</i>	95	44	46,3	1,47	0,20 – 8,30	0,612
Masculino	7	3	42,8			
Edad						
<i>20 – 40</i>	40	21	52,5	1,53	0,64 – 3,68	0,295
Otras	62	26	41,9			
Grupo étnico						
<i>No blancos</i>	44	26	59,1	2,54	1,06 – 6,18	0,021
Blancos	58	21	36,2			
Hábito de fumar						
<i>Sí</i>	8	4	50,0	1,19	0,23 – 6,09	0,816
No	94	43	45,7			
Fotosensibilidad						
<i>Sí</i>	70	34	48,6	1,38	0,55 – 3,51	0,455
No	32	13	40,6			
O.R.: odds ratio	I.C.: Intervalo de confianza				p < 0,05	

- Brotes o exacerbaciones de la cohorte de LES.

En esta investigación se originaron 506 exacerbaciones en 732 años como sumatoria.

La incidencia de exacerbaciones hallada en nuestro estudio fue de 0.69 brotes/ paciente años observado.

- Daño acumulado en los pacientes con LES. Índice SLICC/ACR.

La tabla 5 refleja las manifestaciones clínicas contempladas en el índice de daño acumulado SLICC/ACR, así como el número de pacientes por cada uno de los aspectos

presentados. De manera que de los 102 enfermos de la cohorte, 32 (31,3%) tuvieron puntajes para algún o algunos de los aspectos de daño en lupus. Hubo enfermos con más de una manifestación.

Tabla 5. Número de pacientes de la cohorte de LES que presentaron algún tipo de daño acumulado en la evolución de la enfermedad según índice SLICC/ACR.

ASPECTO SLICC/ACR	N	%
1. Cataratas (1)	1	0.98
2. Cambio Retiniano o Atrofia óptica (1)	1	0.98
3. Alteración cognoscitiva o Psicosis mayor (1)	2	1.96
4. Convulsiones con terapia por 6 meses (1)	1	0.98
5. Accidente cerebrovascular (1)	2	1.96
6. Accidente cerebrovascular > 1 (2)	1	0.98
7. Neuropatía craneal/periférica(óptica excluida) (1)	7	6.86
8. Proteinuria = > 3,5 gr/24h	7	6.86
9. Hipertensión pulmonar (1)	1	0.98
10. Angina o puente arteria coronaria (1)	1	0.98
11. Enfermedad valvular (1)	3	2.94
12. Pericarditis mayor de 6 meses o pericardiotomía (1)	1	0.98
13. Pérdida tejido menor(pulpejos) (1)	3	2.94
14. Pérdida tejido significativa >1 (dedo/miembro) (2)	1	0.98
15. Trombosis venosa(inflam/ulcerc/estasis) (1)	5	4.90
16. Atrofia muscular o debilidad (1)	2	1.96
17. Atrofia deformante o erosiva (1)	2	1.96
18. Necrosis Avascular (1)	1	0.98
19. Osteomielitis (1)	1	0.98
20. Alopecia crónica cicatrizal (1)	3	2.94
21. Ulceración piel > 6 meses	4	3.92
22. Diabetes (1)	2	1.96
23. Malignidad (excluir displasia) (1)	1	0.98
24. Malignidad (excluir displasia) >1 (2)	1	0.98

En la tabla 6 se muestra el análisis univariado de la asociación entre los factores de riesgo y daño acumulado, según un índice SLICC/ACR con puntaje igual o mayor a uno.

Se observa que 57,1% de los enfermos del sexo masculino presentó daño (O.R=2,36, IC

0,45 – 12,31). Igualmente se constató que 27,5% de los pacientes incluidos en el grupo de edades entre 20 a 40 años tuvo afectación orgánica irreversible (OR= 0,74, IC 0,28 – 1,92). El daño estuvo presente en 45,4% de los enfermos del grupo étnico no blanco, con un (O.R=3,19, IC 1,23 – 8,38). En los pacientes fumadores, el porcentaje de casos con daño fue 50,0 (OR 2,36, IC 0,45 – 12,31). Un tiempo de evolución de 5 ó más años estuvo vinculado a daño orgánico en 39,4% (OR= 3,25, IC 1,09 – 10,12). La presencia de 3 o más exacerbaciones en un año se asoció a daño en 52,1% de los pacientes (O.R=3, 70, IC 1,26 – 10,96).

Resultaron factores de riesgo significativos, el grupo étnico no blanco ($p = 0,007$); el tiempo de evolución de cinco o más años ($p = 0,018$) y tres o más exacerbaciones en un año ($p = 0,006$).

Tabla 6. Análisis univariado de factores de riesgo asociados a daño acumulado en la cohorte de LES según índice SLICC/ACR igual o mayor a uno. 1997-2007.

Factores de riesgo	No.	Con daño	%	OR	IC 95%	p
Sexo						
<i>Masculino</i>	7	4	57,1	2,36	0,45 -12,31	0,237
Femenino	95	28	29,4			
Edad						
<i>20 – 40</i>	40	11	27,5	0,74	0,28 – 1,92	0,498
Otras	62	21	33,9			
Grupo étnico						
<i>No blancos</i>	44	20	45,4	3,19	1,23 – 8,38	0,007
Blancos	58	12	20,7			
Hábito de fumar						
<i>Sí</i>	8	4	50,0	2,36	0,45 – 12,31	0,236
No	94	28	29,8			
Tiempo de evolución						
<i>5 ó más años</i>	66	26	39,4	3,25	1,09 – 10,12	0,018
< de 5 años	36	6	16,7			
Exacerbaciones						
<i>3 ó más</i>	23	12	52,1	3,70	1,26 – 10,96	0,006
< de 3	79	18	22,8			

O.R: odd ratio I.C.: Intervalo de confianza $p < 0,05$

Según se muestra en la tabla 7, en el análisis de regresión logística multivariado, los factores de riesgo: grupo étnico no blanco, el tiempo de evolución de 5 ó más años y la presencia de tres o más exacerbaciones en un año, continuaron vinculados al daño orgánico.

Tabla 7. Factores de riesgo asociados a daño acumulado en la cohorte de LES según índice SLICC/ACR igual o mayor a uno. Análisis de regresión logística multivariado, 1997-2007.

Factores de riesgo	No.	Con daño	%	OR	IC 95%	p
Grupo étnico						
<i>No blancos</i>	44	20	45,4	3,13	1,25 – 7,84	0,015
Blancos	58	12	20,7			
Tiempo de evolución						
<i>5 ó más años</i>	66	26	39,4	2,94	1,02 – 8,50	0,046
< de 5 años	36	6	16,7			
Exacerbaciones						
<i>3 ó más</i>	23	12	52,1	3,11	1,12 – 8,67	0,030
< de 3	79	18	22,8			
O.R: odds ratio I.C.: Intervalo de confianza p < 0,05						

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El predominio del LES en el sexo femenino en relación al masculino constituye un resultado semejante a lo mostrado por otros estudios clásicos y actuales (121, 122, 123, 124). Una vieja observación propiciada por los diferentes reportes publicados, es que el LES es más frecuente en el sexo femenino en un 78-96 %, principalmente en la tercera y cuarta décadas. De cada 10 a 12 casos de lupus, 9 son mujeres, para declinar en frecuencia hacia los extremos de la vida (2, 121, 122, 125, 126,127). En otras palabras, la proporción mujer/hombre es mucho menor en la etapa pre-puberal y después de la menopausia (2,3).

Evidencias concretas muestran el papel desempeñado por las hormonas sexuales femeninas en estos pacientes, de forma tal, que esta diferencia pudiera explicarse por el relativo efecto inmuoestimulador de los estrógenos y la acción inmunosupresora de los andrógenos (128).

Las mujeres, durante los años reproductivos, son diez veces más susceptibles a desarrollar lupus que los hombres, no obstante, esta tendencia tiende a cambiar al evaluarse la prevalencia elevada de la enfermedad en un medio predisponente. Un ejemplo demostrativo de ello es la prevalencia hallada de 93 por 100,000 habitantes para varones con LES entre los mineros de uranio de Alemania, cifra superior a la reportada entre las mujeres. Esto pudiera estar determinado por la alta exposición a la sílice, lo que representa un alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad. No hubo diferencias relevantes en cuanto a formas clínicas o inmunológicas del LES entre la población expuesta o no expuesta (28).

Se ha hecho referencia a que el LES puede aparecer en todas las edades, pero en la mayoría de los pacientes suele iniciarse entre los 15 y los 40 años (30), con un pico de presentación

entre 29 a 32.

En algunos estudios clásicos, la edad media de aparición de los síntomas del Lupus está incrementada, alcanzado un rango entre 41 a 47 años (129, 130,131).

En este trabajo, el 16,6% de los casos tuvo el comienzo de la enfermedad entre 16 y 19 años de edad, el 63,7% entre los 20 a 40 años de edad, y el 20,5% después de los 40.

En la cohorte de John Hopkins (2), 60% de los pacientes inició los síntomas entre los 20 a 40 años, y 14% después de los 40 años.

En la presente investigación hubo predominio de la enfermedad en etapas medias de la vida, entre 20 a 40 años, grupo de edad alrededor del cual se centran la mayor parte de los estudios por haberse reconocido, desde hace muchos años atrás, que el LES es una enfermedad que se inicia con mayor frecuencia en esta etapa de la vida.

Al analizar las características generales de la enfermedad en relación con la edad (Tabla 1), vemos que en el periodo de comienzo de los síntomas y signos del LES, la edad media de los pacientes insertados en este estudio fue de 28 ± 10 años, dato semejante a lo reportado por otros autores como los de la cohorte GLADEL, en la que los pacientes tenían entre 21 a 30 años a expensa del sexo femenino (122). Otros, han reportado cifras muy similares a las ya mencionadas (1,2, 3).

Podemos señalar, a modo de comentario, que los enfermos, cuyos síntomas se iniciaron después de los 40 años, presentaron principalmente manifestaciones musculoesqueléticas y dermatológicas, muy similar a lo que ocurrió en el estudio de cohorte EuroLupus, en el que 9% de los pacientes desarrollaron la enfermedad después de los 50 años de edad, predominando manifestaciones clínicas diferentes a las encontradas en otras edades (132).

Entre los pacientes de la cohorte de John Hopkins, 14% iniciaron los síntomas del lupus

después de los 40 años con características similares (2).

En esta investigación, el 17,6% de los pacientes tenían más de 50 años de edad al comienzo de los síntomas, cifra esta muy cercana a lo reportado en la literatura mundial.

En el momento de realizarse el diagnóstico de LES, el promedio de edad de los pacientes incorporados a esta investigación estuvo alrededor de los 32 ± 10 años, cifra cercana a la observada en el proyecto latinoamericano que mostró una media de 30 años al diagnóstico de la enfermedad (133, 134).

Fue determinante la información obtenida de las primeras publicaciones de la cohorte de John Hopkins. Era preciso conocer si la edad al inicio de los síntomas afectaba, no sólo a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, sino también el curso de la misma. A partir de este y otros trabajos, se pudo constatar que el comportamiento clínico y humoral del LES en los 3 grupos de edades antes referidos, solía variar entre ellos, comportándose además, como factores de riesgo, sobretodo en las etapas medias de la vida. Luego, estas investigaciones aportaron conclusiones beneficiosas que fueron la base para estudios futuros de otras series y cohortes de pacientes con lupus.

Por otro lado no debemos olvidar que existen estudios que demuestran que la incidencia del LES está vinculada, no sólo a determinados grupos de edades, sino también a algunos grupos étnicos.

Como lo indican las cifras, en la presente cohorte hubo un predominio de pacientes con lupus del grupo étnico blanco en comparación con los no blancos. Estos porcentos varían entre las poblaciones estudiadas en dependencia de la composición étnica predominante en las diferentes regiones. De manera que la evaluación de este aspecto en el LES se ha realizado atendiendo a las clasificaciones propuestas por los distintos investigadores sobre

la base de las características antropomórficas de la región en cuestión (134). La epidemiología del lupus, y dentro de ello, la raza, ha sido valorada principalmente en Norteamérica (135, 136, 137,138) y en algunos países europeos (139,140), pero existe muy poca información en Latinoamérica. (134, 141, 142, 143).

La mayor parte de los estudios realizados cuyo diseño resulta similar al nuestro, utilizan una forma de clasificación en cuanto a las características étnicas de la población, que resulta un tanto diferente a la que se aplica según censo poblacional en Cuba, y por consiguiente se hace complejo tratar de establecer análisis comparativo. Esta dificultad aumenta si se trata de Latinoamérica, debido a que la mayoría de los estudios incluyendo los de cohorte, clasifican a los grupos étnicos en hispánicos, grupo muy heterogéneo en la actualidad y que incluye, entre otros, a los latinoamericanos. Por otro lado están los afroamericanos y los caucásicos (2, 134,135), clasificación esta que no se corresponde exactamente con nuestra realidad.

Desde hace años se sabe que la prevalencia del LES es superior en determinados grupos étnicos, como mostraron las primeras investigaciones realizadas por Fessel y colaboradores en Nueva York y San Francisco, Estados Unidos (11), que reflejaron mayor prevalencia en mujeres norteamericanas de raza negra en una proporción aproximada de 3:1 respecto a los blancos (11,12). A partir de este estudio central, se reconoció que en Norteamérica, el LES es más frecuente en Afroamericanos (124,144). Este incremento de la enfermedad se pudo confirmar también en la población afrocaribeña de Inglaterra.

La cohorte LUMINA, por sus siglas en inglés (Lupus in *Minorities: Nature vs. Nurture*), asumió como sus principales objetivos, dilucidar si las diferencias observadas tanto en la expresión de la enfermedad como en su curso y desenlace final, son debidas

fundamentalmente, a factores genéticos o socioeconómicos. Este estudio longitudinal incluye a pacientes hispánicos de Texas y Puerto Rico, afroamericanos y caucásicos.

En el 2006, se publican datos muy interesantes donde se confirma todo lo anterior, es decir, en 2366 visitas realizadas, el mayor número de casos afectados por la enfermedad correspondió a los afro- americanos (145), los que además, suelen presentar más actividad en su evolución.

Tal y como habíamos observado en estudios anteriores realizados en nuestro país, existe un predominio del grupo étnico blanco (112, 113, 146). Fue muy importante intentar hallar lo más significativo de lo publicado en el campo de las investigaciones genéticas realizadas que pudieran ilustrar el conocimiento en esta área.

Hace más de 20 años el Dr. Sergio Arce había llevado a cabo un estudio acerca de HLA y raza en Cuba, donde reflejó que la mezcla racial existente en nuestro país tiende a disminuir las diferencias genéticas de las raíces étnicas de la población cubana.

En los grupos clasificados como blancos y no blancos, se incluyen seguramente individuos fenotípicamente clasificados como tales, pero que poseen antecesores de razas diferentes (147). En los países europeos y en Estados Unidos de Norteamérica, por la relativa homogeneidad étnica de su población, el mestizaje no constituye una tendencia tan importante. Los países con estas características de heterogeneidad racial y mestiza, se encuentran prácticamente sin excepción en la clasificación de países pobres, subdesarrollados del tercer mundo o del sur.

Una de las publicaciones desarrolladas por investigadores del Instituto de Hematología e Inmunología (148) mostró, que la distribución de los antígenos del sistema HLA entre la población europeoide y la negroide-australoides, tanto en sus sitios geográficos de origen

como en los Estados Unidos de Norteamérica, no pueden extrapolarse mecánicamente a nuestra población en particular, ni a la latinoamericana en general. En Europa y África, por causas geográficas naturales, y en Estados Unidos, por causas sociales, existen límites más nítidos entre los grupos raciales de blancos y negros (147).

El diagnóstico de LES de los pacientes incluidos en este estudio se realizó de acuerdo a los criterios de clasificación de 1982 del ACR. De manera que hubo 88 casos (86,2%) que contaban con cuatro o más de estos, desde la fecha de comienzo de los síntomas, hasta el diagnóstico de la enfermedad, cifra esta que aumentó a 96 casos (94,1%) en el transcurso del tiempo.

Los criterios de clasificación son acumulativos, o sea, algunos pacientes los acumulan evolutivamente para el diagnóstico del LES, y se espera que los mismos ayuden a identificar un mayor número de casos en pacientes seguidos por un periodo de tiempo más prolongado, y una menor cantidad de pacientes con enfermedad temprana o evolucionada por corto tiempo (149). En este sentido, Cohen y Canoso reportaron que 67% de sus pacientes con LES cumplieron los criterios de la enfermedad en la primera evaluación, 79% lo cumplieron a los seis meses y 89% a los 2 años (150).

La heterogeneidad clínica y serológica del lupus, junto a la ausencia de cuadros patognomónicos o de pruebas de laboratorio específicas, incentivó desde hace varios años el interés por la elaboración de unos criterios útiles para el diagnóstico de la mayor parte de los pacientes o, al menos, para su clasificación del modo más uniforme posible.

Los criterios de clasificación de esta enfermedad propician que la definición del LES sea lo más operativa posible, que sirva como instrumento para la educación y guía en la práctica clínica y, además, permite que los datos provenientes de varias fuentes o estudios sean

comparables (151).

Para la clasificación de un paciente con LES, se requiere la presencia, simultánea o progresiva, de cuatro o más de los once criterios. No obstante, conocemos que existe un grupo de enfermos con este diagnóstico que presentan menos de cuatro, pero tienen elementos clínicos que indican la presencia de la enfermedad. De lo anterior se deriva la importancia de insistir en que se trata básicamente de criterios útiles para la clasificación de los casos con la finalidad de incluirlos en un registro o estudio científico. Estos no deben reemplazar el proceso diagnóstico, la enseñanza y evidencia que aporta el método clínico ante la sospecha de LES, y mucho menos, el inicio del tratamiento adecuado aún cuando no se cumplan los cuatro criterios (152,153).

La mayor parte de los estudios referentes a pacientes con LES utilizan los criterios de clasificación, no obstante, se conoce que existen algunos inconvenientes para su utilización en la práctica clínica, como sucede con la presencia de formas mono y paucisintomáticas de inicio de la enfermedad, en ocasiones graves. Un ejemplo de ello es la afectación neurológica, lo cual impide clasificar, de forma definitiva, a estos pacientes como afectados de LES al no reunir los cuatro criterios mínimos exigidos. Por otro lado, algunos casos presentan cuadros cutáneos-articulares ligeros que permanecen enmascarados durante años. Otra limitación de los criterios de clasificación es la existencia de diferentes formas de presentación o subgrupos clínicos específicos, como ocurre con el lupus del varón y de la mujer post-menopáusica, donde las manifestaciones del LES suelen ser menos floridas. Por último, están los casos con diagnósticos aislados determinados como sucede con el Lupus Cutáneo Sub-agudo, a partir del cual, cerca del 50% de los pacientes suelen evolucionar a la forma sistémica de la enfermedad.

En la práctica clínica se ha constatado que los enfermos que no llegan a cumplir los 4 criterios para esta enfermedad cursan con manifestaciones que hacen pensar fuertemente en un LES. En este sentido se han observado casos, que en los inicios de los síntomas presentaron pericarditis y pleuritis, lo cual constituye un solo criterio, más la presencia de artritis y ANA positivo, haciendo un total de tres solamente. Otro ejemplo es el caso de una de las pacientes de la cohorte motivo de este estudio, la que presentó manifestaciones neurológicas periféricas (polineuritis), artritis y fatiga. Al cabo de cuatro años, desarrolla nefritis lúpica corroborada por biopsia renal, y aún así, no llegó a cumplir los 4 criterios en el momento del diagnóstico, por solo citar algunos ejemplos.

Al cierre de la cohorte hubo 6 pacientes que cumplían tres criterios para el diagnóstico de la enfermedad, esto correspondió al 5,8 %. En este sentido, otras series y cohortes del mundo, han publicado esta misma situación incluso con un mayor número de casos (152, 154).

En nuestro trabajo, los criterios de clasificación observados con más frecuencia al diagnóstico, fueron los siguientes: artritis, fotosensibilidad, presencia de anticuerpos Antinucleares, eritema malar, presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena, y úlceras orales (Gráfico 3). Se presentaron otros criterios en una frecuencia inferior.

En un estudio publicado en Julio del 2007, Enhilen y colaboradores hallaron que la artritis fue el criterio más comúnmente observado antes de haberse realizado el diagnóstico de LES (155), coincidiendo esto con los resultados observados en esta investigación.

A continuación se realizarán algunos comentarios relacionados con el comportamiento de las manifestaciones clínicas acumuladas en el proceso evolutivo de la enfermedad. Dentro de las mismas predominó la artritis padecida por 86,2% de los pacientes, la

fotosensibilidad (73,5%), eritema malar (58.8%), la fiebre (53.9%) y la fatiga en 36 enfermos (35,2%), entre otras.

El compromiso articular es muy frecuente; más del 90% de los pacientes lo padecen, bien como manifestación inicial, o acompañando al resto del cuadro clínico. Puede expresarse en forma de poliartritis, con grados variable de tumefacción y con un progreso infrecuente a la erosión y deformidad articular (156). Existen otros patrones de presentación como el oligoarticular y el monoarticular. En este estudio predominó el patrón poliarticular en el 70,5% de los casos. Esto nos alerta de que ante la existencia del compromiso inflamatorio de más de tres articulaciones, como forma de comienzo de la enfermedad, debemos plantear en el diferencial al Lupus como posible diagnóstico.

A lo largo de todos estos años he observado que muchos pacientes debutan con cuadro de dolor e inflamación articular intenso que llega a provocar limitación de sus actividades de la vida diaria, y que un grupo de ellos suelen tener buena respuesta ante el tratamiento con analgésicos simples o con anti-inflamatorios no esteroideos a dosis bajas, pero por otro lado, existe un número de casos que necesitan ser tratados con pequeñas dosis de esteroides o con la utilización de los antimaláricos. Las altas dosis de esteroides; prednisona entre 40 a 60 miligramos, se reservan para la toma poliarticular inflamatoria severa refractaria a todo lo anterior. De manera que un mismo signo clínico suele comportarse de forma diferente entre los enfermos.

Las manifestaciones dermatológicas han sido reportadas en el 71 al 85% de los casos y clasifican como uno de los aspectos más frecuentes del LES. En la práctica clínica diaria, suelen presentarse con bastante frecuencia y con un rango de gravedad variable, haciendo difícil la toma de decisiones terapéuticas en ocasiones.

La fotosensibilidad es reconocida cuando aparecen nuevas lesiones cutáneas, cuando ocurre exacerbación de antiguas lesiones, o por la extensión de lesiones desde zonas expuestas hacia regiones cubiertas, o por la aparición o agudización de lesiones sistémicas, todo esto posterior a la exposición a los rayos solares o ultravioleta. Como consecuencia de lo anterior, dicha exposición predispone, no sólo a la aparición de lesiones cutáneas propias del LES en determinados pacientes, sino también, a la exacerbación de cualquier manifestación de la enfermedad, incluyendo fatiga y decaimiento marcado.

Igualmente, entre las manifestaciones dermatológicas acumuladas estuvo la lesión discoide, la que de modo general suele ocurrir entre 10-20 % de los pacientes con LES. En nuestra experiencia, suele aparecer tempranamente, es decir, en los dos primeros años de la enfermedad, dejando además, consecuencias deletéreas para la mayoría de los pacientes, como las cicatrices o huellas (anexos 12, 13). En la cara, los sitios de preferencia son: mejillas, nariz y pabellones auriculares.

Se puede decir que este tipo lesión constituye una de las formas de expresión dermatológicas crónicas del LES cuyo pronóstico se ve amenazado en ocasiones por realidades que ocurren en la práctica clínica como la demora del paciente en acudir a la consulta especializada, como se ha reportado en algunos estudios (157).

La fiebre constituyó la manifestación general más frecuentemente observada.

Dado que el LES es una enfermedad autoinmune, las manifestaciones generales corresponden al estereotipado conjunto de procesos de adaptación desarrollado por el sistema inmune ante la agresión de los agentes infecciosos, que se presentan, también, en situaciones de inflamación no infecciosa o actividad.

Estos síntomas suelen ser la presentación inicial, y habitualmente, se trata de mujeres

jóvenes con síntomas generales, tales como; fiebre, decaimiento o astenia, anorexia.

En este estudio, la fiebre estuvo presente en todos los enfermos masculinos de la cohorte, similar a lo reportado por GLADEL (134). Se trata entonces de un dato clínico interesante. Se ha reportado que esta manifestación suele estar entre el 80 al 97% de los pacientes con lupus en algún momento de su evolución, obedeciendo a sepsis, actividad del lupus o ambas (24, 121, 122).

En el decursar de estos 22 años como especialista y en particular, en el trabajo con los pacientes con lupus, la interpretación y el manejo de la fiebre en cada caso ha sido difícil, porque no siempre resulta evidente que la presencia de la misma se deba a sepsis o actividad de la enfermedad, principalmente si tenemos en cuenta que en muchas de las ocasiones no disponemos de estudios inmunológicos específicos para establecer la diferenciación ni para corroborar la posible exacerbación de la enfermedad. En otras ocasiones, las manifestaciones clínicas y de laboratorio pueden comportarse de forma similar en estas dos condiciones, tal y como suele suceder con los niveles elevados de los reactantes de fase aguda, o con determinados anticuerpos, por citar un ejemplo.

En el lupus grave, la toma de decisiones se torna aún más difícil, la fiebre se vuelve un reto para nosotros, entre otras cosas, debido a que el tratamiento de la posible exacerbación y el de las infecciones intercurrentes, suele ser totalmente diferente.

Otra de las manifestaciones acumuladas interesantes y frecuentes en este trabajo fue la fatiga, que suele ser el síntoma más debilitante de esta enfermedad. Hasta la fecha, se desconocen los fenómenos fisiopatológicos y la influencia de los procesos biológicos a través de los cuales esta se produce (158). Se ha reportado en el 80-100% de los enfermos, y los estudios han revelado su asociación con los trastornos del sueño, depresión y

reducción en la calidad de vida. Todo esto ha sido demostrado con el uso de instrumentos de medición destinados a su evaluación (159,160). Está igualmente reportado la posibilidad de que, ante la presencia de las manifestaciones clínicas citadas, el diagnóstico diferencial que no debe faltar es el de Fibromialgia asociada al LES, lo que suele ocurrir en cerca del 47% de los casos (161).

En relación a la hipertensión arterial, las diferentes investigaciones han demostrado que entre las condiciones comórbidas más frecuentemente asociadas a mortalidad en pacientes con LES se encuentra la enfermedad cardiovascular (162, 163), y en general, esta afectación suele observarse en 6-10 % de los casos vinculados a aterosclerosis subclínica (164, 165).

Los pacientes con LES están en riesgo incrementado de padecer de eventos cardiovasculares, y ciertos estudios han sugerido la posible existencia de algún mecanismo asociado al lupus, pero independiente de los factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular (166).

Un grupo de reumatólogos e investigadores mexicanos publicaron que entre los pacientes que acudieron a la consulta externa entre el 2004 al 2006, 15 % tuvo, de forma general, manifestaciones cardiopulmonares (167).

En nuestra experiencia, el control de la tensión arterial es imprescindible para el pronóstico de los pacientes con lupus, y esto hay que lograrlo en el contexto de la terapéutica esteroidea presente en la mayoría de los enfermos con este diagnóstico. Luego, su pesquisaje en la consulta diaria, es de obligatorio cumplimiento.

Otro aspecto clínico observado en la evolución de esta cohorte y digno de ser reflejado está relacionado con el compromiso renal, por ser una de las principales causas de morbilidad y

mortalidad en los pacientes con LES.

Si bien el uso de la inmunosupresión agresiva ha mejorado la supervivencia renal y la del paciente durante las últimas décadas, el tratamiento óptimo de la misma continúa siendo un desafío. Estas terapias, además de ser eficaces, suponen efectos adversos como es el riesgo de cáncer, aterosclerosis, infertilidad y enfermedad ósea (168).

De acuerdo a la literatura revisada y nuestra experiencia, nos atrevemos a señalar, que el uso de las drogas inhibidoras de la enzima convertidora de la angiotensina, ha mejorado el pronóstico de los pacientes afectados por la aparición de proteinuria. Existen publicaciones que avalan este hecho (169).

Se ha planteado que más del 50% de los pacientes con LES, suelen presentar algún tipo de enfermedad del pulmón, a lo largo de la evolución de la enfermedad (4). Dicha afectación clínica constituyó una de las manifestaciones acumuladas reportada en este estudio. Suele observarse con relativa frecuencia en la práctica clínica en pacientes con LES.

La inflamación pleural constituye una expresión clínica de relativa frecuencia en esta enfermedad. Este hecho ha sido reportado por varios autores (3, 122, 170,171). Es rara como forma de presentación del lupus. Se ha reportado su poca frecuencia en gerontes, no obstante y como dato curioso, recientemente se publicó la presencia de inflamación pleural en una pacientes de 93 años de edad con diagnóstico de LES (171). En nuestra práctica clínica, nunca hemos observado este tipo de manifestación tan tardíamente y mucho menos como forma de presentación del lupus, pero sí hemos constatado que en la mayoría de los pacientes, la respuesta a la terapéutica esteroidea suele ser muy buena, y que pocos casos tienden a recidivar.

La pericarditis ha sido reportada en 26% de pacientes con LES en estudios descriptivos (172). De acuerdo a lo observado y la experiencia acumulada, consideramos que los pacientes con esta manifestación clínica, suelen responder muy bien a la terapéutica esteroidea, y que muy pocas veces existen recidivas a expensas de este signo clínico, no obstante, es indudable que en ocasiones puede resultar una grave complicación, con la existencia de grandes derrames pericárdicos que pueden precisar de intervención invasiva para su evacuación. Esto sucedió en dos pacientes de esta cohorte.

Las manifestaciones neurológicas que ocurrieron con mayor frecuencia en la evolución de estos casos fueron: cefalea (21,5%) y convulsiones (6,8%) (Tabla 2).

La prevalencia de la cefalea en la población general es alta, de manera que más del 40% de los individuos experimentan severo dolor de cabeza al menos una vez al año (173). Una investigación en los Estados Unidos reveló, que aproximadamente 18% de las mujeres y 6% de los hombres tenían al menos un ataque de migraña al año (174), y estos datos de población general, entre otros, son referencia obligada como punto de partida para el desarrollo de los protocolos de investigación que abordan este tema. Este síntoma constituye la manifestación neurológica más frecuentes del LES, y su prevalencia oscila entre el 10 al 70 %. Puede ser la presentación inicial de la enfermedad.

Durante un entrenamiento en inmunoreumatología en Ciudad México tuvimos la experiencia de participar en un proyecto acerca de la prevalencia de cefalea en pacientes mexicanos con lupus, y se observó que este síntoma es más frecuente en el LES cuando es comparado con pacientes aquejados por otras patologías como la artritis reumatoide (175), luego, su evaluación en esta enfermedad no debe ser subestimado.

A partir de toda la información anteriormente brindada concluimos, que tanto los estudios

controlados como los de cohorte arrojan resultados diferentes, puesto que no todos relacionan este síntoma con actividad de la enfermedad, ni todos coinciden en que suele ser más frecuente en el LES en relación a los controles sanos.

En cuanto a las convulsiones, además de considerarse una emergencia en nuestra especialidad, el diagnóstico diferencial de las mismas constituye un reto. Ante su presentación en pacientes lúpicos, hasta que no se demuestre lo contrario, debe ser interpretada como consecuencia de esta enfermedad, y su estudio posterior no debe faltar. Existe la percepción de que se ha ganado en experiencia clínica y terapéutica en este terreno a pesar de los diversos factores que pueden provocarlas.

En otro orden de cosas, nos gustaría realizar algún comentario en relación al aspecto psicológico de los pacientes con LES. Es interesante por cuanto conocemos de antemano que en la evolución de estos enfermos, suelen ocurrir manifestaciones de depresión y ansiedad, cuyo sustrato etiopatogénico va más allá de los aspectos puramente psicológicos. Por lo tanto, los enfermos necesitan atención multidisciplinaria, donde no debe faltar el apoyo del psicólogo y muchas veces del psiquiatra. En ocasiones son necesarias algunas medidas de intervención para la atención integral de estos enfermos. En este sentido, nuestro servicio tiene una experiencia de muchos años, con buenos resultados.

La reumatología, es una de las especialidades que cuenta con un mayor número de índices o instrumentos para la medición de una gran diversidad de aspectos que afectan al paciente reumático.

En la presente investigación, la actividad del LES fue evaluada aplicando algunos de los índices de medición diseñados sólo para esta enfermedad: the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), uno de los instrumentos validados y más

utilizados en los diferentes estudios publicados, y el MEX-SLEDAI; derivación validada por reumatólogos mexicanos. Entre las características más importantes de ambos, consta la sensibilidad para predecir brotes de actividad (176,177).

Hay que recordar que la diferencia esencial entre ambos índices de actividad consiste en que el SLEDAI tiene entre sus parámetros aspectos inmunológicos que no contempla el MEX-SLEDAI. En otras palabras, la versión mexicana del SLEDAI tiene como finalidad fundamental su aplicación en países pobres, con limitaciones para contar con estudios inmunológicos específicos. Curiosamente, los resultados publicados han revelado que no existen diferencias significativas entre los mismos. Son varios los estudios que han utilizados ambos instrumentos para medir el nivel de actividad en los pacientes con LES (29, 122,178).

No es objetivo de esta tesis comparar ambos métodos. La decisión de utilizar también el MEX-SLEDAI en este trabajo, tiene como objetivo el poder recomendar su uso cuando no exista disponibilidad de reactivos para la realización de exámenes de inmunología. Valga aclarar que esta decisión se basa igualmente, en los resultados y experiencia de otros investigadores que previamente compararon y validaron internacionalmente ambos instrumentos (122, 134, 178).

La evaluación de la activación del lupus ha sido difícil, la misma abarca la actividad global del LES referente a un proceso inflamatorio subyacente en el transcurso evolutivo de la misma.

Como explicamos anteriormente, en ambos índices, cada variable tiene una puntuación asignada.

En la práctica, es infrecuente que un paciente alcance la totalidad de los puntos

contemplados en los instrumentos mencionados, y en este sentido, las observaciones comunmente reportadas mencionan un puntaje SLEDAI que oscila entre 10 a 12 puntos y un puntaje MEX-SLEDAI entre 5 a 6 puntos.

De cualquier modo, en ambos casos, lo ideal sería que el paciente tuviera cero como puntaje total, y como respuesta a la terapéutica.

En la evaluación global de la actividad de la enfermedad, todos los pacientes se encontraban activos al diagnóstico.

En la evolución del LES se observó que a los 3 años, 60,7% y 59,8 % de los enfermos presentaban actividad de la enfermedad, con la aplicación del SLEDAI y MEX-SLEDAI, respectivamente. A los 6 años, hubo 35,3% (SLEDAI) y 37,2% (MEX-SLEDAI) de pacientes activos.

Al cierre del estudio, 9 años, sólo se encontraban activos 19,6% de enfermos (SLEDAI) y 16,7% pacientes (MEX-SLEDAI). Es decir, el número de pacientes activos fue descendiendo en el tiempo, probablemente, como respuesta a la atención, control, seguimiento y terapéutica empleada.

El nivel de actividad se establece a través del comportamiento de los puntajes, en este caso, mediante la mediana de ambos índices.

Al diagnóstico del LES, la mediana de los puntajes obtenidos por SLEDAI fue 10 y por MEX-SLEDAI 5. Estos resultados nos brindan la idea de que el nivel de actividad medido por MEX-SLEDAI da cifras menores en relación al SLEDAI, ya que el primero concentra más los parámetros a evaluar, y no incluye los elementos inmunológicos, no obstante, ambos instrumentos reflejan la activación de la enfermedad en los casos que no han recibido tratamiento específico para el LES.

A los 3 años la mediana de las puntuaciones por SLEDAI fue 4 y por MEX-SLEDAI 2. A los 6 y 9 años de evolución de la enfermedad, las medianas correspondientes a los puntajes de ambos instrumentos fue cero (Gráfico 5). Estos resultados, igualmente, pudieran estar en correspondencia con una buena atención y respuesta a la terapéutica impuesta.

Si analizamos la actividad al diagnóstico, pero a partir del promedio de los puntajes por ambos índices, (SLEDAI 12,1, D.S.6, 9) y (MEX-SLEDAI 7,5, D.S. 4,8) (tabla 3), entonces podemos apreciar que el nivel de actividad en ambos oscila en un rango similar al reportado por otras investigaciones (122,134). Se ha publicado series de pacientes con un comportamiento del promedio SLEDAI más bajo, entiéndase, 4 puntos (179), pero ello no suele ser lo habitual.

En el análisis de regresión univariado de los posibles factores de riesgo asociados a la actividad de la enfermedad, fueron incluidos: el sexo femenino (O.R. 1,47), el grupo de edad entre 20 a 40 años (O.R 1,53), el hábito de fumar (O.R. 1,19), la fotosensibilidad (O.R.1, 38) y el hecho de pertenecer al grupo étnico no blanco. Este último tuvo asociación con la activación de la enfermedad (O.R 2,54, I. C. 1,06-6,18) y p 0,021, mostrándose como el único elemento de riesgo capaz de desencadenar la activación del lupus en estos pacientes (Tabla 4), por lo que no fue necesario llevar a cabo el análisis de regresión logística multivariado.

El sexo femenino no tuvo asociación con la activación del LES en el presente trabajo. En el estudio latinoamericano, tampoco se encontró asociación entre el nivel de actividad por SLEDAI y el sexo femenino (122).

La asociación del grupo étnico no blanco a la actividad del LES ha sido reportada en diferentes estudios (2, 4, 134, 135). Se desconocen las razones exactas que propician este

hecho.

Investigadores en Estados Unidos han señalado que los niveles de actividad resultan superiores en afroamericanos, lo cual ha sido atribuido, más que al factor racial propiamente dicho; a los factores socioeconómicos (2,145). De manera que las condiciones socioeconómicas y los factores genéticos de por sí, no dan respuesta a esta realidad. Es probable que determinadas condiciones biológicas en estos enfermos, aún por precisar, constituyan la piedra angular que explique este fenómeno.

El hábito de fumar, como factor de riesgo para el lupus, es un tema aún controversial.

Los estudios previos tienen el inconveniente de poseer disímiles diseños para este análisis.

Costenbader y colaboradores hallaron una pequeña asociación del LES con el cigarro pero no fue concluyente (180). Otras investigaciones han encontrado una fuerte asociación del cigarro con el síndrome metabólico en el curso del LES (181).

No obstante a lo anterior, hoy sabemos que este hábito tóxico ha sido vinculado al desarrollo de enfermedades reumáticas, principalmente LES y artritis reumatoide. Se ha demostrado que el cigarro interactúa con los factores genéticos, creando así una combinación de riesgo para presentar enfermedad autoinmune, y que afecta no sólo el curso sino también el desenlace final de la enfermedad, además de todos los mecanismos de autoinmuidad que es capaz de modificar (182). Por si fuera poco, existen algunas publicaciones acerca del papel que suele jugar como factor de riesgo adicional para eventos trombóticos en pacientes con LES (183) y son estas las razones por las que consideramos importante incluirlo, para su análisis, como posible factor de riesgo para desencadenar y activar el LES.

La fotosensibilidad estuvo presente en 67,6% de los pacientes. En el análisis de la misma

como posible factor de riesgo, vimos que no mostró fuerza de asociación con la actividad de la enfermedad, es decir, junto al resto de las variables independientes, la fotosensibilidad no constituyó un factor de fuerza para activar la enfermedad, a pesar de ser una de las manifestaciones más frecuentemente observada en nuestros casos.

En el contexto de los mecanismos fisiopatológicos del lupus, uno de los factores etiopatogénicos propuestos son precisamente los ambientales y, dentro de ellos, los rayos o luz ultravioleta; UV, (3, 4, 184) los que han sido aceptados por la mayoría de los autores en los pacientes con lupus. Experimentalmente, existen evidencias de que en modelos animales, dicha exposición predispone a un defecto en el aclareamiento de células apoptóticas con la aparición del LES (185). Se ha planteado que el espectro de los rayos UV de tipo B parece ser más importante que el del A en cuanto a activación del lupus en humanos, y los experimentos han sugerido algunos mecanismos a través de los cuales la exposición a los rayos UV desencadenan o aceleran la enfermedad. La incidencia de estos a nivel del DNA incrementan los dímeros de timina y, en estas condiciones, el DNA se torna más inmunogénico. Igualmente, la exposición de la piel a la luz UV resulta en la activación de los antígenos Ro, La y U1RNP a nivel de los Keratinocitos y, en estas condiciones, se unen a células T sensibilizadas, resultando en la aparición de brotes de la enfermedad (3,4).

De acuerdo a los estudios de la cohorte LUMINA, entre otros, los hispánicos de Puerto Rico tenían mayor tendencia a presentar fotosensibilidad que los hispánicos de Texas (186,187). Esto nos hace recordar una comunicación personal efectuado por la Doctora Graciela Alarcón, fundadora de la cohorte LUMINA (Alabama, Birmingham, E.U., evento GLADEL, Panamá, 2007), al estimularnos a cometer este tipo de investigación, entre otras

cosas, debido a que tanto Puerto Rico como Cuba son países caribeños en esencia, con condiciones climáticas muy similares, por lo que los resultados de factores como la influencia de los rayos solares en pacientes genéticamente predispuestos a desarrollar lupus, podría constituir un dato muy interesante, como punto de partida para la realización de estudios comparativos futuros.

Hemos aprendido que la incorporación de los índices de actividad en la práctica clínica diaria, constituiría una herramienta y complemento eficaz a la hora de aplicar el método clínico. Existen ocasiones en las que asistimos a un paciente en consulta aparentemente compensado, y en poco tiempo, a veces menos de un mes, acude de nuevo a nosotros por exacerbación de los síntomas que venían presentando, o por la incorporación de otro elemento clínico descompensado.

Considero que en nuestro país, los reumatólogos, en su mayoría, no hemos logrado incluir este tipo de evaluación en la práctica diaria y familiarizarnos con el uso y manejo sistemático de estos instrumentos, lo cual constituye un reto para nosotros lograrlo, sobretodo si tomamos en consideración que no siempre contamos con la disponibilidad de marcadores biológicos que apoyen la posible existencia de actividad del LES.

Como ya apuntamos, en el año 2001, concluimos un estudio retrospectivo de seguimiento de la actividad y daño acumulado en 70 pacientes con el diagnóstico de Lupus, en el que el SLEDAI final (puntaje total: 11 (D.S. 9,3-5) fue inferior al inicial en la mayoría de los casos (puntaje total: 18,5) y pudimos constatar que la actividad inicial fue a expensas de la piel, síntomas generales como fiebre y osteomioarticular (117).

En resumen, las manifestaciones clínicas de actividad más frecuentes detectadas al diagnóstico del LES, con la aplicación de ambos índices se comportaron de la siguiente

forma: en el caso del SLEDAI, se encontró el predominio de: la artritis, complemento bajo, anti- DNA de doble cadena, lesiones dermatológicas; como el eritema nuevo y la alopecia, fiebre, úlceras mucosas, cefalea, pleuritis, proteinuria y pericarditis fundamentalmente (Gráfico 6). Con la aplicación del MEX-SLEDAI, se destacaron: las lesiones mucocutáneas, artritis, fiebre/fatiga, enfermedad neurológica, serositis, compromiso renal y vasculitis, principalmente (Gráfico 7).

De acuerdo a lo reflejado anteriormente, en el orden clínico y con el empleo de ambos índices, se destacan la inflamación articular, el compromiso mucocutáneo y la fiebre principalmente.

En las últimas décadas, la supervivencia de los pacientes con lupus a corto y mediano plazo ha mejorado considerablemente, no así a largo plazo. Para lograr esto último, deben adoptarse estrategias dirigidas a controlar la actividad del LES con la detección y prevención de manifestaciones severas aún en los pacientes que tuvieron formas ligeras de presentación de la enfermedad (188).

El LES es una enfermedad crónica, de curso ondulante, y caracterizada por exacerbaciones y remisiones. Su complejidad implica que la activación de la misma se exprese en forma de tres patrones clínicos, como son: la presencia de brotes o exacerbaciones, la actividad crónica mantenida y pacientes que entran en periodo de remisión.

Es muy importante reflejar aquí que existen varias formas para definir el término brote o exacerbación.

Una de estas formas se refiere a la evaluación clínica del paciente realizada por el médico utilizando como regla de oro la escala visual análoga de 0 a 3 puntos donde, cero es remisión completa y 3 implica el máximo nivel de brote de la enfermedad (189, 190, 191).

Otro modo de definir una exacerbación, estuvo vinculado a la necesidad de comenzar a incrementar la dosis de esteroides y/o adición de inmunosupresores para yugular la alteración constatada. Finalmente, otros investigadores, como es el caso de Esdaile y colaboradores (192), lo aplicaron hace ya varios años, partiendo de los cambios que se producían en el índice de actividad para el LES, es decir, cuando existía un puntaje SLEDAI general de 6 ó más puntos, estaban en presencia de un brote.

En esta investigación se utilizó la evaluación clínica del paciente realizada por el médico, utilizando como regla de oro la escala visual análoga de 0 a 3 puntos contemplada en la base de datos empleada en el estudio.

En el presente estudio se originaron 506 exacerbaciones en 732 años como sumatoria.

La incidencia de exacerbaciones hallada en esta investigación fue de 0.69 brotes/ paciente años observados, lo que significa que de forma general y hasta el cierre del estudio, hubo una frecuencia inferior a un brote por año. La cohorte de John Hopkins, reportó una incidencia de 0.65 exacerbaciones/ paciente años observados, lo cual fue publicado en 1991 (2) y que no se aleja de lo constatado en nuestro estudio.

Una de las primeras cohortes en utilizar dicha forma de medición para las exacerbaciones fue la de John Hopkins (2), y al aplicarla en sus pacientes con LES observaron la presencia de estas en más del 50% de los lupus, incluso en pacientes con enfermedad ya establecida.

Es interesante el hecho de que, en pacientes adultos, la cifra de brotes / pacientes años observados varía poco entre las diferentes investigaciones, no obstante, esta proporción suele oscilar entre 0,4 a 1. Debe tenerse en consideración, que una incidencia de brotes igual o por encima de uno, son consideradas como muy elevadas (2).

En estudios clásicos como el de Ehrenstein y colaboradores (193), el 69% de sus pacientes

presentaron más de una exacerbación, y el 54% en más de un órgano. Hemos percibido que los porcentajes pueden variar entre las diferentes investigaciones pero finalmente, los datos indican que nuestros casos tienen tendencia a presentar brotes durante la evolución de la enfermedad.

De manera particular, autores como Tomioka y colaboradores, hallaron cifras muy bajas de exacerbaciones entre sus casos, reportando un 26,3%, predominando en los más jóvenes (194).

Las formas clínicas de expresión del Lupus Juvenil, entre 5-20 años de edad, suelen tener características propias y diferentes a las observadas en pacientes adultos con esta enfermedad, sin embargo, son pocos los estudios que exploran el tema de las exacerbaciones del lupus en esta etapa de la vida, es por ello que nos llamó la atención lo publicado recientemente por Weiss y colaboradores acerca del comportamiento de este aspecto en pacientes con LES pediátrico a partir del primer estudio grande y retrospectivo realizado, en el que encontraron que la proporción de exacerbaciones fue de 0.46 brotes-año de seguimiento a los 14 meses de haberse realizado el diagnóstico de la enfermedad (195). De ahí se deriva que el nivel de activación pediátrico fue significativamente menor que lo que suele ocurrir en adultos.

Para terminar este objetivo referente a actividad y exacerbaciones del Lupus y a modo de información, quisiéramos reflejar que recientemente expertos de la Liga Europea contra el reumatismo; EULAR, publicaron las recomendaciones para el manejo terapéutico del LES (196). Una de ellas expresa que, entre los parámetros que son útiles para monitorear actividad y exacerbaciones en pacientes con lupus, se encuentran las manifestaciones clínicas de nueva aparición, determinadas pruebas de laboratorio y los índices de actividad

global ya validados y empleados en el presente proyecto.

En el transcurso de las últimas décadas, ha existido una importante reducción de la mortalidad en pacientes con LES, no obstante, en los casos que viven por más de diez años, es improbable que la muerte se deba solamente a actividad. De manera que el manejo de los pacientes con lupus está dirigido, no sólo a prevenir la muerte, sino también a reducir morbilidad resultante de la enfermedad en sí o de los efectos deletéreos que produce su tratamiento.

El curso variable del LES, basado en exacerbaciones y remisiones, conlleva evolutivamente, a daño orgánico, como consecuencia de afectación tisular por actividad y toxicidad terapéutica, entre otras causas (194).

El índice de medición en LES; SLICC/ACR, es el único instrumento validado capaz de medir daño irreversible debido al LES, independientemente que su causa sea por la propia enfermedad, por drogas o co-morbilidad (197, 198), con una permanencia no menor a 6 ó más meses. Existen varios estudios que han detectado una fuerte relación entre actividad de la enfermedad, exacerbaciones severas y daño temprano (199, 200, 201). En la presente cohorte 32 (31,3%) pacientes de los 102 evaluados, presentaron un puntaje para determinar la presencia de algunos de los aspectos relacionados con de daño en lupus (Tabla 5).

La cohorte de Birmingham reportó que el 40% de los pacientes tuvo, al menos, un aspecto de daño acumulado.

Recientemente, como parte del Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus, publicamos una trabajo comparativo entre el lupus en niños versus adultos con LES a partir de los resultados observados en la cohorte GLADEL (202), demostrándose que los adultos tienden a presentar más daño que los niños y adolescentes.

La acumulación temprana de daño se ha relacionado con un peor pronóstico e incrementada mortalidad, razón por la cual, un grupo de autores han examinado el desarrollo de ello en pacientes seguidos por varios años. Un ejemplo de esto son las observaciones de Stoll y colaboradores, quienes reportaron daño acumulado en el 30% de sus pacientes y en los primeros 5 años de evolución de la enfermedad (203).

La cohorte Nórdica: Tromsø Lupus Cohort (200), reportó daño creciente en el 54% de los pacientes, en 11.9 años de seguimiento, periodo más largo de observación que el nuestro. Este mismo estudio reportó que 46% de su cohorte estaba libre de daño.

Si tenemos en cuenta que el tiempo promedio de evolución de los pacientes en nuestro estudio es de 9 ± 6 años, probablemente la presencia de daño en 31,3% de los casos constituya una cifra importante, aunque por debajo de otros estudios (200, 204).

En el análisis univariado (tabla 6) y en el de regresión logística multivariado (tabla 7) para posibles factores de riesgo y un daño acumulado con puntaje igual o mayor a uno, se observó, que este último estuvo asociado al grupo étnico no blanco, al tiempo de evolución de 5 ó más años y a la presencia de 3 ó más exacerbaciones en un año.

Quisiera insistir en lo difícil que resulta establecer la comparación entre pacientes con LES de algunos países latinoamericanos y los pacientes lúpicos cubanos en el aspecto étnico. La aparente homogeneidad de los latinoamericanos suele ser un mito, y dentro de nuestro continente existe una gran diversidad. Varios estudios realizados por investigadores de Estados Unidos han incluido a los pacientes latinoamericanos refiriéndose a estos como "hispanicos", un término que se ha derivado, principalmente, de su propio lenguaje más que de sus antecedentes étnicos y que suele variar entre y dentro de los países latinoamericanos. Se ha probado que los llamados "hispanicos" suelen tener una expresión

más severa de la enfermedad y peor pronóstico que los blancos, muy similar a lo que suele ocurrir con los afroamericanos cuyo lupus tiende a tener un peor pronóstico. Para el estudio GLADEL, este constituyó un tema extremadamente complejo, fue necesario desarrollar una definición operacional con la realización de un consenso que incluyó a expertos en inmunogenética, estableciéndose las definiciones de acuerdo a los padres y abuelos maternos y paternos del paciente (134).

Ha sido aceptado universalmente que, en las poblaciones no blancas, el LES es 2 a 4 veces más severo (205).

Los resultados de asociación obtenidos en el presente estudio mostraron similitudes con los reportados en grupos no blancos de otras áreas de Latinoamérica (134).

Estudios de cohorte de otros continentes como Europa, no suelen hallar diferencias en la presencia de daño acumulado entre los diferentes grupos étnicos estudiados (206).

De acuerdo con nuestras observaciones y los resultados obtenidos, podemos asumir que los pacientes de este estudio, con 5 ó más años de evolución del LES, tienen la posibilidad de tener afectación permanente de algún órgano o sistema, lo que resulta un dato extremadamente importante a tener presente en el diagnóstico temprano, seguimiento y tratamiento oportuno de nuestros casos.

Andrade y colaboradores hallaron que en su estudio de cohorte el daño acumulado era mayor en hombres caucásicos, con un periodo de evolución de la enfermedad inferior a 5 años (207) lo cual no suele ser una observación frecuentemente reportada.

Quisiera referirme a la relación, ya reportada internacionalmente, entre el número de exacerbaciones y presencia de daño. En este sentido nuestra investigación no fue la excepción. Se encontró que la existencia de más de tres exacerbaciones en un año propicia

la presencia de daño. Este resultado no constituyó una sorpresa, incluso aún tratándose de una cohorte relativamente joven en comparación con las existentes en el mundo. Dicho de otro modo, se trata de una observación realizada por varios estudios previos (208, 209, 210, 211, 212).

El hábito de fumar no tuvo fuerza de asociación para daño (O.R. 2,36) no obstante vale la pena insistir en que tenemos que interiorizar de que se trata un hábito incorrecto y peligroso que se intensifica a medida que transcurren los años, sobretodo si coincide en enfermos de lupus pertenecientes al grupo étnico mestizos o negros. Esta es una observación muy interesante a explorar en evaluaciones futuras de la evolución de esta cohorte. Está bien delimitado el papel deletéreo que ha tenido el cigarro en pacientes con afectaciones irreversibles por LES (122).

Algunos autores han hallado, que la actividad total mostrada en el periodo evolutivo de los pacientes con lupus, está fuertemente asociada a daño de acuerdo al índice SLICC/ACR y con el tiempo, la actividad del lupus es sustituida por daño acumulado como principal contribución al desenlace no satisfactorio (203, 208, 211). Luego, es imprescindible dirigir la educación del paciente hacia la disciplina en su pesquisaje frecuente, y en el caso de los reumatólogos, las decisiones terapéuticas deben ser inmediatas, en el mismo instante en el que se detecta algún indicio de brote.

Para finalizar quisiera acotar un importante aspecto relacionado con la mortalidad observada en esta cohorte.

Hubo cuatro fallecidas, todas mujeres, y las causas de muerte fueron: 2 pacientes por pancreatitis, 1 caso por fibrosis pulmonar avanzada y un caso por insuficiencia renal, o sea se trata del 3.92% en relación del total de enfermos. El pequeño número de casos fallecidos

nos impide realizar un análisis profundo del tema que incluya la curva de supervivencia, pero al menos podemos exponer que estos fallecimientos se debieron a activación severa del LES con infección asociada en uno de ellos.

En resumen, los resultados mostrados reflejan que en los pacientes de esta investigación la actividad del LES predomina a nivel musculoesquelético, dermatológico, general, representado primordialmente por la fiebre, además de la existencia de las alteraciones inmunológicas. Al cierre de la cohorte el daño acumulado ocurrió en 31,3% de los pacientes, cifra considerable y con implicación de la mayoría de los aspectos clínicos contemplados en el índice SLICC/ACR.

Este estudio representa mucho de muchas cosas: años de dedicación y estudio, esfuerzo, conciencia en la fidelidad de todos los datos, persistencia a pesar de los obstáculos, el trabajo y apoyo de un grupo de profesionales y sobretodo, la esperanza de que los resultados presentados en esta sirvan, en primer lugar, a los reumatólogos en la práctica diaria, y en segundo lugar a los enfermos como objeto principal, para optimizar la expectativa de sus vidas, y mejorar aún más la supervivencia de todos los que padecen esta enfermedad.

CONCLUSIONES

1. Los índices SLEDAI y MEX-SLEDAI evidenciaron actividad de la enfermedad en la totalidad de los paciente al diagnóstico del LES. Al cierre de la cohorte, menos del 20% se mantenían activos.
2. Se demostró daño acumulado a órganos y sistema en el 31,3% de los pacientes con lupus, resultado similar a lo reportado por otras cohortes internacionales.
3. Las manifestaciones clínicas musculoesqueléticas y dermatológicas unidas a las alteraciones inmunológicas, constituyen los criterios más frecuentemente constatados para el diagnóstico y clasificación del LES.
4. Las manifestaciones clínicas acumuladas de mayor frecuencia de presentación fueron: artritis, fotosensibilidad, eritema malar y fiebre.
5. Se demostró que el grupo étnico no blanco constituyó el único factor de riesgo asociado a la actividad de la enfermedad.
6. La frecuencia de brotes del LES fue de 0.69 brotes/ pacientes años observados, lo que representa menos de una exacerbación de la enfermedad por año. Esto resulta similar a lo reportado por otras investigaciones.
7. Se demostró que los factores de riesgo asociados al desarrollo de daño acumulado en el LES fueron: grupo étnico no blanco, cinco o más años de evolución de la enfermedad y haber presentado tres o más exacerbaciones en un año.

RECOMENDACIONES

Recomendamos que los médicos responsabilizados con la atención del paciente con LES, apliquen en las consultas, sistemáticamente, los índices de actividad de la enfermedad, particularmente el MEX-SLEDAI cuando no cuente con disponibilidad de estudios inmunológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Battagliotti CA, Kilstein J, Gentiletti AA, Pons Estel B. Lupus Eritematoso Sistémico. Aspectos clínicos y terapéuticos, Editorial Carlos Battagliotti, 2da Edic. 1998, p. 187 – 94.
- 2- Petri M. La cohorte de Lupus de Hopkins. Puesta al día. *Clínica Rheumatic Disease of North America* (Edición Española). 2000; (2): 203-17.
- 3- Font J, Khamashta M, Vilardell M. Lupus Eritematoso Sistémico. Segunda parte, Capítulo VI. Editorial MRA, S.L. B-25499, Barcelona, 1996; p. 73-239.
- 4- Edworthy S. Clinical manifestation of Systemic lupus Erythematosus, In Kelley's *Textbook of Rheumatology*; Editorial Saunders Company, Sixth Edition, 2001; Vol. 2, chapter 74, p. 1105-06.
- 5- Schmidt KN, Ouyang W. Targeting interferón- α : A promising approach for systemic lupus erythematosus therapy. *Paper. Lupus*. 2004; 13: 348-52.
- 6- Santos María José, Pereira da Silva. Lupus Eritematoso Sistémico; Epidemiología, Etiopatogenia e Clínica. En *Clínica E Terapêutica Das Doenças Reumáticas*. Edit. LIDEL-Edicoes técnicas. 2002; 2: 655-88.
- 7- Jiménez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. The epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003; 25 (1):3-12.
- 8- Ramos Niembro F. *Enfermedades reumáticas. Criterios y Diagnóstico*, Edit. McGraw-Hill Interamericana, México, 1999; p. 80-128.
- 9- Brunner C, Davis JS. Immune mechanisms in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis*. 1975; 26: 854-861.
- 10- Wallace D.J. Dubois E.L.: Definition, classification and epidemiology of systemic lupus erythematosus. In Wallace, K.J. and Dubois, E.L. (Ed): *Lupus Erythematosus*. 3rd.

Ed. Lea and Febiger, Philadelphia. 1987.

11- Fessel W.J. Systemic Lupus Erythematosus in the community: Incidence, Prevalence, Outcome and first symptoms; the high prevalence in Black Women. Arch. Int. Med. 1974; 134:1027.

12- Siegel M, Holley H.L, Lee S. L.: Epidemiologic Studies on Systemic Lupus Erythematosus: Comparative data from New York City and Jefferson County, Alabama, 1956-1966. Arthritis Rheum. 1970; 13:802.

13- Intramural Research Program, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health. J Women Health (Larchmt). 2004; 13 (6): 713-8.

14- Lim SS, Drenkard C. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: capturing the butterfly, Curr Rheumatol Rep. 2008; 10 (4):265-72.

15- Hochberg M. Prevalence of Systemic lupus erythematosus in England and Wales, 1981-2. Ann Rheum Dis. 1987; 46: 664-66.

16- Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME. Etiopathogenesis of Systemic lupus erythematosus: itineraries of three troikas. In: Lahita RG, editor. Systemic lupus erythematosus. 4th ed. San Diego: Elsevier. 2004: 93-107.

17- Fessel W.J. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. Rheum Dis Clin. N. Amer.1988;14:15.

18- Miljkovic-Gacic I, Ferrell RE, Patrick AL, Kammerer CM, Bunker CH. Estimates of African, European and Native American ancestry in Afro-Caribbean men on the island of Tobago. Hum Hered. 2005; 60 (3):129-33.

19- Taylor H.G. Systemic Lupus Erythematosus in Zimbabwe. Ann Rheum Dis.1986; 45:

645 - 46.

20- Reyes Llerena Gil A. Prevalencia comunitaria de las enfermedades reumáticas y discapacidad asociada. Trabajo de Tesis en opción al Grado Científico de Dr. en Ciencias Médicas. Estudio COPCORD, MINSAP, 2004.

21- Reyes Llerena G. A., Guibert Toledano Z.M., Hernández Martínez A, González Otero Z.A., Alcocer Varela J., Cardeila M.H., Community Oriented Programme for the Control of Rheumatic Diseases. Clin Exp Rheumatol. 2000; 18 (6):739-42.

22- Danchenko, N, Satia, JA, Anthony, MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus 2006; 15:308.

23- Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J y col. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus 1950-1992. Arthritis Rheum. 1999; 42:4-50.

24- Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología. Editorial Médica Panamericana, 3ra edición; 2001; 286 – 300.

25- Kauffman LD, Gómez- Reino JJ, Heinicke MH, Gorevic PD. Male lupus: retrospective analysis of the clinical features of 52 patients, with review of the literatura. Semin Arthritis Rheum 1989; 189-97.

26- Ahmed A, Talal N. Importance of Sex Hormones in Systemic lupus Erythematosus; Wallace D J: Hanh B.H: Dubois lupus erythematosus; USA; Lea (&) Febiger 1993: 148-156.

27- Lee SS, Li CS, Li P.CPK.: Clinical profile of Chinese patients with Systemic lupus erythematosus, Lupus. 1993; (2):105-9.

28- Conrad K, Mehlhorn J., Lüthke K. et al. Systemic Lupus Erythematosus after heavy exposure to quartz dust in uranium mines: Clinical and serological characteristics. Lupus.

1996; 5: 62-69.

29- Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England: relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 551-58.

30- J. F. Simard, K. H. Costenvader. What can epidemiology tell us about systemic lupus erythematosus? Review article, *International Journal of Clinical Practice.* 2007; 61(7): 1170- 80.

31-Lehman P, HÖlzle F, Kmel P, et al.Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:181-7.

32- Wysenbeek A.J, Block D.A, Fries J.F. Prevalence and expression of photosensitivity in SLE. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48: 461.

33- Mc Grath H. Jr. Ultraviolet-A1 irradiation decreases clinical disease activity and autoantibodies in patients with SLE. *Clin Exp Rheumatol.* 1994; 12:129.

34- Norris DA. Pathomecanisms of photosensitive lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 1993;100:58s-68s.

35- Golan TD, Elkon KB, Gharavi AE, Krueger JG. Enhanced membrane binding of autoantibodies to culture keratinocytes of systemic lupus erythematosus patients after ultraviolet B/ ultraviolet irradiation, *J Clin Invest.*1992; 90: 1067-76.

36- Mansilla-Tinoco R, Harland SJ, Ryan PJ., et al. Hydralazine antinuclear antibodies and the lupus syndrome. *Br. Med. J.* 1982; 284-936.

37- Litivin A, Adams LE, Zimmer H, et al. Prospective study of immunologic effects of hydralazine in hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 29- 447.

38- Woosley RL, Drayer DE, Reidenberg MM. et al. Effect of acetylator phenotype on the

rate at which procainamide induces antinuclear antibodies and the lupus syndrome. *N Engl J Med.* 1978, 298:1157.

39- Reidenberg MM, Durant PJ, Harris RA, et al. Lupus Erythematosus- like disease due to hydrazine. *Am J Med.* 1983; 75:365.

40-Alcocer Varela J, Iglesias A, Llorente L, Alarcón Segovia D. Effects of L- canavanine on T cells may explain the induction of Systemic Lupus Erythematosus by alfalfa. *Arthritis Rheum.* 1985; 28:52-7.

41- Pincus T. Studies regarding a possible function for viruses in the pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:847.

42- Christian CL: Role of viruses in etiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Kidney Dis.* 1982; 2:114.

43- Krieg AM, Steinberg AD. Retroviruses and autoimmunity, *J. Autoimmunity.* 1990; 3: 137-8.

44- Philips PE. The role of viruses in Systemic Lupus Erythematosus, *Clin Rheum Dis.* 1975; 1:505.

45- Harley JB, Harley IT, Guthridge JM, James JA. The curiously suspicious: a role for Epstein-Barr virus in lupus. *Lupus.* 2006; 15(11):768-77.

46- Ramos-Casals M. Viruses and lupus: the viral hypothesis, *Lupus.* 2008; 17 (3):163-5.

47- Mund A, Simson J., Rothfield NF. Effect of pregnancy on course of systemic lupus erythematosus. *JAMA.* 1963; 183-917.

48- Rose E, Pillsbury DM. Lupus Erythematosus (erythematoïdes) and ovarian function: observation of possible relationship with report of 6 cases. *Ann Intern Med.* 1944; 21:1022.

49- Arnett FC Jr. The genetic basis of systemic lupus erythematosus. In Wallace DJ, Hahn

- BH (eds): Dubois` Lupus Erythematosus, 5th ed. Baltimore, Williams Wilkins. 1997; p 77.
- 50- Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M. et al. Klinefelter's syndrome (XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (8):2511-7.
- 51- Lahita RG, Bucal R, Bradlow HL, et al. Determination of 16 alfa-Hidroxiestrone by radioimmunoassay in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1985; 28:1122-27.
- 52- Szyper-Kravitz M, Zandman-Goddard G, Lahita RG, Shoenfeld Y. The neuroendocrine-immune interactions in systemic lupus erythematosus: a basis for understanding disease pathogenesis and complexity, *Rheum Dis Clin North Am.* 2005; 31(1):161-75.
- 53- Inman RD, Jovanovic L, Markenson JA, et al. Systemic Lupus Erythematosus in men: Genetic and endocrine factors. *Arch Intern Med.* 1982; 142:1813-15.
- 54- Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus, *Lupus.* 2008; 17(5):412-5.
- 55- Sequeira JF, Keser G, Greenstein B, et al. Systemic Lupus Erythematosus: sex hormones in male patients. *Lupus.* 1993; 2:315-17.
- 56- Jara L, Lavalle C, Fraga A, et al. Prolactin, immunoregulation and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 1991; 20: 273-84.
- 57- Yu L. Prolactin stimulates transcription of growth-related genes in Nb2 lymphoma cells. *Mol Cell Endocrinol.* 1990; 68: 21-8.
- 58- Bernton EW, Meltzer MS, Hoaday JW. Suppression of macrophage activation and T-lymphocyte function in hypoprolactinemia. *Science.* 1988; 293: 401- 4.
- 59- Alcocer Varela J, Alarcón Segovia D. Decreased production and response to

interleukin 2 by culture lymphocytes from patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Invest.* 1982; 69:1388-92.

60-Harley IB, Moser KL, Gafiney PM, et al. The genetics of human systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol.* 1998; 10:690.

61-Kelly W N, Harris e d, Ruddy S, Sledge C B. Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Textbook of Rheumatology*, Editorial W.B.Saunders, Seventh Edition, 2005; vol.2, chapter 73, p. 1089-1103.

62- Sullivan KE. Genética del Lupus Eritematoso Sistémico. Implicaciones. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, Edic. Española; 2000, 2: 233- 61.

63- Morel L, Wakeland EK. Susceptibility to lupus nephritis in the NZB/W model system. *Curr Opin Immunol.* 1998; 10:718.

64- Sobel FA, Mohan C, Morel L, et al. Genetic dissection of SLE patogénesis: Adoptive transfer of SLE mediates the loss of tolerante by bone marrow derived B cells. *J Immunol.* 1999; 162-2415.

65- Block SR, Winfield JB, Lockshin MD: Studies of twin with systemic lupus Erythematosus. A review of literature and presentation oh twelve additional sets. *Am J Med.* 1987; 59:533.

66- Deapen D, Escalante A, Weinrib L, et al: A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992; 35:311.

67- Grennan DM, Parfitt A, Manolios N, et al: Family and twin studies in systemic lupus erythematosus. *Dis Markers.* 1997; 13:93 – 5.

68- Sullivan KE. Genetics of systemic lupus erythematosus: clinical implications. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000; 26:229-56.

- 69- Manderson AP, Botto M, Walport MJ. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22:431–56.
- 70- Hochberg MC. The application of genetic epidemiology to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1987; 14:867-71.
- 71- Molokhia M, Hoggart C, Patrick AL, Shriver M, Parra E, Ye J, Silman AJ, McKeigue PM. Relation of risk of systemic lupus erythematosus to west African admixture in a Caribbean population. *Hum Genet.* 2003; 112 (3):310-8.
- 72- Solheim BG, Larsen RA, Family studies in systemic lupus erythematosus. IV. Presence of antinuclear factors (ANFs) in the total population of relatives and spouses, and the correlation to rheumatic disease. *Acta Med Scand Suppl.* 1972; 543:43.
- 73- Lehman T, Hanson V, Zvaifler N, et al: Antibodies to nonhistone nuclear antigens and antilymphocyte antibodies among children and adults with systemic lupus erythematosus and their relatives. *J Rheumatol.* 1984; 11: 644.
- 74- Winchester RJ, Núñez-Roldan A,: Some genetic aspects of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 833.
- 75- Wong M, Tsao BP. Current topics in human SLE genetics. *Springer Semin Immunopathol.* 2006; 28(2):97-107.
- 76- Harley JB, Moser KL, Gaffney PM., et al. The genetics of human systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol.*1998; 10:690.
- 77- Gaffney PM, Kearns GM, Shark KB, et al. A genome-wide search for susceptibility genes in human systemic lupus erythematosus sib-pair families, *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95:148 - 175.
- 78- Tsao BP, Cantor RM, Grossman JN, et al: PARP alleles within the linked

chromosomal region are associated with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1999;103:1135-36.

79- Shai R, Quismorio FP Jr, Li L, et al. Genome-wide screen for systemic lupus erythematosus susceptibility genes in multiplex families, *Human Mol Gen.* 1999; 8:639.

80- Rahman a. Isenberg D.A. Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine.* 2008; 358; 929-39.

81- Seldin MF, Qi L, Scherbarth HR, Tian C, Ransom M, Silva G, et al. Amerindian ancestry in Argentina is associated with increased risk for systemic lupus erythematosus, *Genes Immun.* 2008; 9(4):389-93.

82- Truedsson L, Bengtsson AA, Sturfelt G. Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2007; 40(8):560-6.

83- G. Jonsson, A. G. Sjöholm, L. Truedsson, A. A. Bengtsson, J. H. Braconier¹ and G. Sturfelt. Rheumatological manifestations, organ damage and autoimmunity in hereditary C2 deficiency. *Rheumatology.* 2007; 46: 1133– 39.

84- Gröndal G, Kristjansdottir H, Gunnlaugsdottir B, Arnason A, Lundberg I, Klareskog L, Steinsson K. Increased number of interleukin-10-producing cells in systemic lupus erythematosus patients and their first-degree relatives and spouses in Icelandic multicase families. *Arthritis Rheum.* 1999; 42 (8):1649-54.

85- Edmund L. Dubois, MD; Denny L. Tuffanelli. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA.* 1964; 190(2):104-11.

86- Medical Research Council. Treatment of systemic lupus erythematosus with steroids. Report by the Collagen Diseases and Hypersensitivity Panel. *Br Med J.* 1961; 915-20.

87- Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al. Preliminary Criteria for the classification

- of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis.* 1971; (21): 643-48.
- 88- Tan EM, Cohen AS, Fries J, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:1271-77.
- 89- Hochberg MC. Updating the American Collage of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1725.
- 90- Cush JJ, Goldings EA. Southwestern internal medicine conference: Drug induced lupus: clinical spectrum and pathogenesis. *Am. J. Med Sci.* 1985; 290:36-45.
- 91- Beutner EH, Blaszczyk M, Jablonska S, et al. Studies of the European Academy of Dermatology and Venerology for the classification of cutaneous lupus erythematosus. Selection of clinical groups and study factors. *Int J Dermatol.* 1991, 30:411-17.
- 92- Richter-Cohen M, Steiner G, Smolen JS, Isenber DA. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: analysis of a distinct clinical and serological subset. *Br J Rheumatol.* 1998; 37: 421- 4.
- 93- Fauci A. S, Langford C.A. *Reumatología*, En Harrison, Editorial Mc Graw-Hill-Interamericana. 2007, España.
- 94- Liang MH, Socher SA, Roberts WN, et al. Measurements of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 817-25.
- 95- Bombardier C. Gladman D. Murray B, et al. Derivation of SLEDAI, a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 630- 40.
- 96- Dominique Ibañez, Dafna Gladman, And Murray Urowitz. Summarizing Disease Features Over Time: II. Variability Measures of SLEDAI-2K, *The Journal and Clinical Rheumatology.* 2007; 34:336-40.
- 97- Ibañez D, Urowitz MB, Gladman DD. Summarizing disease features over time: I.

Adjusted mean SLEDAI derivation and application to an index of disease activity in lupus.

J Rheumatol. 2003; 30: 1977-82.

98- Guzmán J., Cardiel MH., Arce –Salinas A, et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. J Rheumatol. 1992; 19:1551-58.

99- Churg J, Bernstein J, Glassock RJ, Lupus nephritis. En: Churg J, Bernstein J, Glassock RJ (eds). Renal Diseases Classification and Atlas of Glomerular Diseases, New York Igaku – Shoin, 1995; 151. Citado en: Berden JHM. Lupus Nephritis. Kidney Internat.1997; 52:538-58.

100- Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Am J Med. 1983; 75:382-91.

101- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial Validation of the Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996; 39:363-69.

102- Carmona Ortells L. Estudios de cohortes. ¿Qué ocurre en qué momento? Manual de Epidemiología para reumatólogos. Metodología de la Investigación en Reumatología Clínica. Soc Española de Reumatología. 2000; 131- 42.

103- Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, et al. Lessons from the "Euro-Lupus Cohort Ann Med Interne (Paris). 2002;153 (8):530-6.

104- Machado Puerto I, Treto Rosal JA, González Cortiñas M, Fauris Vergara L. Apoptosis y enfermedades reumatológicas; Revista DOLOR. Investigación, Clínica &

Terapéutica. 1997; 12(5): 15 (abstract).

105-Sosa Almeida M, Martínez Larrarte JP, Martínez Otaño T, Padrón Martínez R. Modalidades clínicas del lupus eritematoso sistémico. Revista DOLOR. Investigación, Clínica & Terapéutica. 1997; 12(5):22 (abstract).

106- Estrada Vidal J, Zayas Margenat H, Juan R. Tratamiento de la nefritis lúpica grave con bolos de ciclofosfamida. Revista DOLOR: Investigación, Clínica & Terapéutica. 1997; 12 (5): 37.

107- Estevez Del Toro M, Chico Capote A, Casas Figueredo N, Castell Pérez C. Pulsos de ciclofosfamida en el tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa. Revista DOLOR: Investigación, Clínica & Terapéutica. 1997; 12(5): 39.

108- Estevez Del Toro M, Chico Capote A, Castell Pérez C, Casas Figueredo N, Rojas I. Nefritis lúpica proliferativa. Pulsos de metilprednisolona vs.bolos de ciclofosfamida: resultados al concluir un año de tratamiento. Revista DOLOR: Investigación, Clínica & Terapéutica. 1997; 2 (5): 39.

109- Rodríguez Acosta R, Finales Martínez E, Báez Medina R., Rivero Fernández T, Estrada Vidal J. Caracterización de la Nefropatía lúpica. Revista Cubana de Reumatología. 2001; 3(2): 87.

110- Guibert Toledano Z M, Reyes Llerena GA, López Aguilera IR, López Mantecón AM, García Stivens A, Izquierdo González M, Junco VL. Mecanismos patogénicos, Actividad y Daño en la enfermedad renal por Lupus Eritematoso Sistémico. Revista Cubana de Reumatología. 2006; 3(9): 52-64.

111- Davidson A, Aranow C. Pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus nephritis. Curr Opin Rheumatol. 2006; 18 (5):4675.

- 112- Guibert Toledano Z. M., Reyes Llerena Gil A., López Cabreja G. González Otero Z A., Lic. Betancourt Herrera L. Índice de daño en el Lupus E. Sistémico (SLICC/ACR). Su análisis en pacientes cubanos; 1997- 998. Rev. Cubana de Reumatología. 2000; 2 (1):45-48.
- 113- Camargo a, Zonana-Nacach A., Reyes Llerena G., Guibert Toledano Z.M., Gómez L., Yañez P., Campaña A., Rodríguez Guzmán L., Fraga A. Daño en Lupus Eritematoso Sistémico (LES): Comparación entre pacientes mexicanos y cubanos. Revista Mexicana de Reumatología, 1998; 13(1): 53.
- 114- Guibert Toledano Z. M., Reyes Llerena Gil A., Hernández Martínez A, López Cabreja G M, Torres Moya RV. Lupus Neuropsiquiátrico. Resultados y experiencias de diez años de trabajo en el Servicio Nacional de Reumatología. Rev. Cubana de Reumatología. 1999; 1(1): 10- 14.
- 115-González Sirut J, Moulton Alvarez J A, Rivero Montenegro M, Tamayo Mercedes E. Polineuropatía periférica. Un síntoma de mal pronóstico en el Lupus E. Sistémico. Rev. Cubana de Reumatología. 2003; 5(3)4: 54.
- 116- Martínez Delgado JF, Martínez Fraga A, González Machado P, Lupus E. Sistémico y valvulopatía. Revista Cubana de Reumatología. 2001; 3 (2): 69-70.
- 117- Guibert Toledano Z.M., Reyes Llerena GA., Hernández Martínez A. Seguimiento de la actividad y daño acumulado en Lupus Eritematoso Sistémico. Revista Mexicana de Reumatología. 2001:15 (1):55.
- 118- Montero E, Lage A. Paradigma cognitivo en Inmunología. Revista Cubana de Reumatología. 2002; 4 (1): 27-36.
- 119- Kokuina e. Patogenia del Lupus E. Sistémico. Revista Cubana de Reumatología.

2001; 3 (1):58-64.

120- Lupus E. Sistémico y embarazo. Planteamiento bioético. Revista Cubana de Reumatología. 2004; 6(5, 6): 25.

121- Wang LC, Yang YH, Lu MY, Chiang BL. Retrospective analysis of mortality and morbidity of pediatric systemic lupus erythematosus in the past two decades. J Microbiol Immunol Infect. 2003; 36: 203- 8.

122- MA Garcia, JC Marcos, AI Marcos, BA Pons-Estel, D Wojdyla, A Arturi, JC Babini. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. Lupus. 2005 14: 938– 46.

123- C, Battezzati PM, Zuin M, Lucchi S, Marasini B, Zeni S, Watnik M, Tabano S, Maitz S, Pasini S, Gershwin ME, Podda M. X monosomy in female systemic lupus erythematosus. Ann N Y Acad Sci. 2007; 11(10):84-91.

124- Mc Carty D. J, Manzi S, Medsger T. A, Ramsey-Goldman Rosalind, Ronald E. Laporte, Kwoh C. Kent. Incidence of systemic lupus erythematosus race and gender differences. Arthritis & Rheumatism. 1995; 38 (9):1260-70.

125- Alarcón Segovia D, Alarcón - Riquelme M, Cardiel M, Caeiro F, Massardo L, Villa A, Pons-Estel B. Familial Aggregation of Sytemic Lupus, Erythematosus, Rheumatoid Arthrtis, and other Autoimmune Diseases in 1177 Lupus patients from the GLADEL Cohort. Arthritis and Rheumatism. 2005; 52 (4):1138- 47.

126- Campos LM, Kiss MH, D`Amico EA, Silva CA. Antiphospholipid antibodies and Antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. Lupus 2003; 12:820-26.

127- Lázaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical course

and treatment. *Drugs Aging*. 2007; 24(9):701-15.

128- Grimaldi CM. Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 ; 18(5):456-61.

129- Gudmundsson S, Steison K. Systemic lupus erythematosus in Iceland 1975 through 1984. A nationwide epidemiological study in an unselected population. *J Rheumatol*. 1990; 17: 1162- 67.

130- Hochberg MC, Perlmuter SL, Medsger TA, et al. Prevalence of self-reported physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the USA. *Lupus* 1995; 4: 454-56.

131- Johnson H, Nived O. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval. *Br. J Rheumatol*. 1990; 29: 185-88.

132- Cervera R., Espinosa G. Lupus around the world. Editorial, *Acta Rheum Port*. 2007:32-9.

133- Jonson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. *Arthritis Rheum*. 1995; 38:551-58.

134- Bernardo A. Pons-Estel, Luis J. Catoggio, Mario H. Cardiel, Enrique R. Soriano, Silvana Gentiletti, Antonio R. Villa, on behalf of the Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL). The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1214 patients with Systemic Lupus Erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among Hispanics. *Medicine*. 2004; 83 (1):1-17.

135- Alarcón GS, Friedman AW, Straaton KV, Moulds JM, Lisse J, Bastian HM, McGwin G Jr, Bartolucci AA, Roseman JM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. III. A comparison of characteristics early in the natural history of the

- LUMINA cohort. *Lupus*. 1999; 8(3):197-209.
- 136-Alarcón GS, Mc Gwin G Jr, Bartolucci AA, Roseman JM, Lisse J, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (12): 2797-2806.
- 137-Alarcón GS, Mc Gwin G Jr, Brooks K, Roseman JM, Fessler BJ, Sánchez ML, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups.XI. Sources of discrepancy in perception of disease activity: a comparison of physician and patient visual analog scale scores. *Arthritis Rheum*. 2002; 47: 408-13.
- 138- Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65 (11):1500-5.
- 139- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78:167 - 75.
- 140- Kiss E, Regeczy N, Szegedi G. Systemic Lupus Erythematosus survival in Hungary. Results from a single center. *Clin Exp. Rheumatol*. 1999;17:171- 77.
- 141-Drenkard C, Alarcón -Segovia D. The new prognosis of Systemic Lupus Erythematosus: treatment-free remission and decrease mortality and morbidity. *Isr Med Assoc J*. 2000; 2:382- 87.
- 142- Hernández -Cruz B, Tapia N, Villa-Romero AR, Reyes E, Cardiel MH. Risk factors associated with mortality in systemic lupus erythematosus. A case-control study in a tertiary care center in Mexico City. *Clin Exp. Rheumatol*. 2001; 19:395 - 401.
- 143- Rojas-Serrano J, Cardiel MH. Lupus patients in an emergency unit. Causes of consultation, hospitalization and outcome. A cohort study. *Lupus*. 2000; 9: 601- 6.

- 144- Petri M. The effect of race on incidence and clinical course in systemic lupus erythematosus: The Hopkins Lupus Cohort. *J Am Med Womens Assoc.* 1998; 53(1):9-12.
- 145- Alarcon GS, Calvo-Alen J, McGwin G, Uribe AG, Toloza SM, Roseman J, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65 (9):1168-74.
- 146- Guibert Toledano ZM. Estudio de los criterios preliminares para la Clasificación del Lupus E. Sistémico en pacientes cubanos. Tesis de Terminación de Residencia, Servicio Nacional de Reumatología. 1988. MINSAP; Hospital Clínico Quirúrgico "Diez de Octubre.
- 147- Arce Bustabad S. Compatibilidad HLA y raza. Su influencia en la evolución clínica del trasplante renal de cadáver en Cuba. Premio Anual del Ministerio de Salud Pública al mejor trabajo científico de 1978. Octubre, 1979.
- 148- Lic. Luz Mireya Morera Barrios, Dr. Catalino Ustáriz García, Dra. María de los Ángeles García García, Lic. Ana Hernández Hernández, Dra. Rosa María Lam Díaz, Lic. Ana María Guerreiro Hernández, Dr. Porfirio Hernández Ramírez, Dr. José Manuel Ballester Santovenia y Téc. Mayra Agüero Martínez. Frecuencia de antígenos HLA en la población cubana, según características étnicas, *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2005; 21 (2):5-8.
- 149- Fries JF, Siegel RC, Testing the Preliminary Criteria for the classification of SLE". *An Rheum Dis.* 1973; 32: 171-77.
- 150- Cohen AS, Canoso JJ. Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus – Status 1972. *Arthritis Rheum.* 1972; 15: 540-43.
- 151- El Smith, RH Shmerling. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: Strengths, weaknesses, and opportunities

for improvement. *Lupus*; 1999; 8: 586-95.

152- Font J, Cervera R. ¿Tiene este paciente un lupus eritematoso sistémico? *Med Clin (Barc)*. 1991; 97:137-38.

153- Clough JD, Ebrazak M, Calabrese LH, Valenzuela R, Braun WB, Williams GW. Weighted criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1984; 144: 281-85.

154- Michet CR Jr, Mc Kenna CH, Elveback LR, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950-1979. *Clin Proc*. 1985; 60:105-13.

155- Enhilen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB, James JA. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (7): 2344-51.

156- Richter Cohen M, Steiner G, Smolen JS, Isenberg DA: Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: Analysis of a distinct clinical and serological subset. *Br. J Rheumatol*. 1998; 37:421.

157- Khelifa E, Benmously R, Fenniche S, Marrak H, Zghal M, Mokhtar I. Adult discoid lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9(1): 101.

158- Harboe E, Greve O, Beyer M, Gøransson L, Tjensvoll A, Maroni S, Omdal R. Fatigue is associated with cerebral white matter hyperintensities in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008; 79 (2):199-201.

159- Hui-Chuan, Huang Chung-Tei, ChouKuan -Chia Li, Yann-Fen C. Chao. The

relationship between disability level, health-promoting lifestyle, and quality of life in outpatients with systemic lupus erythematosus. *J Nurs Res.* 2007; 15(1):21-32.

160- Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39 (11):1249-54.

161- Staud R. Are patients with systemic lupus erythematosus at increased risk for fibromyalgia? *Curr Rheumatol Rep.* 2006; 8 (6):430-5.

162- Asanuma Y., Oeser A., Shintani AK, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2407-15.

163- Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in woman with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 338-46.

164- Bruce IN. Atherogenesis and autoimmune disease: the modelo of lupus. *Lupus* 2005; 14:687-90.

165- Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Engl J Med.* 2006; 355 (16):1746.

166-Maksimowics-McKinnon K., Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006; 33(12):2458-63.

167- Zonana-Nacach A. Yañez P., Jiménez-Balderas FJ., Camargo-Coronel A. Disease activity, damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007; 6(12):997-1000.

168- Waldman M, Appel GB. Actualización sobre el tratamiento de la nefritis lúpica. *Kidney Internacional,* 2007; 2: 119-128.

169- Durán-Barragán S, McGwin G Jr, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated

with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus—results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort *Rheumatology* (Oxford). 2008; 47 (7):1093-6.

170- Wan KS. Pleuritis and pleural effusion as the initial presentation of systemic lupus erythematosus in a 23-year-old woman. *Rheumatol Int*. 2008; 28 (12):1257-60.

171-Yamaji K, Yasuda M, Yang KS, Kanai Y, Yamaji C, Kawanishi T, et al. A case of very-late-onset systemic lupus erythematosus, *Mod Rheumatol*. 2007; 17 (5):441-4.

172- Man BL, Mok CC. Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome. *Lupus*. 2005; 14(10):822-6.

173- Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *J Am Med Assoc* 1992; 267:64–9.

174- Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance, *J Rheumatol*. 2004; 31(11):2156-62.

175- Weder-Cisneros ND, Téllez-Zenteno JF, Cardiel MH, Guibert-Toledano M, Cabiedes J, Velásquez-Paz AL, et al. Prevalence and factors associated with headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Cephalalgia*. 2004; 24 (12):1013-5.

176- Robak E, Kwiecień A, Sysa-Jedrzejowska A. Diagnostic problems and evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Przegl Lek*. 2005; 62(5):299-305.

177- Chang E, Abrahamowicz M, Ferland D, Fortin PR. Comparison of the responsiveness of lupus disease activity measures to changes in systemic lupus erythematosus activity relevant to patients and physicians. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55:488-97.

178- AG Vilá LM, McGwin G Jr, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcón GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2004; 31(10):1934-40.

179- FitzGerald JD, Grossman JM Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus.* 1999;8(8):638-9.

180- Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Nigh, D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:849.

181- Zonana-Nacach A, Santana-Sahagún E, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2008; 14(2):74-7.

182- Harel-Meir M, Sherer y Shoenfeld y Tobacco smoking and autoimmune rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007; 3(12):707-15.

183- Calvo-Alén J, Toloza SM, Fernández M, Bastian HM, Fessler BJ, et al; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(7):2060-8.

184- Melanie K Kuechle, Keith B Elkon. Shining Light on Lupus and UV Arthritis Res Ther. 2007; 9 (1):101.

185- Battagliotti CA, Pons Estel B., Berbotto GA., Kilstein J G Libro: Vasculitis

Sistémicas. Toma de Decsiones, Ed. UNR, 2da edición, Mayo, 2001; 199-206.

186- Toloza SM, Roseman JM, Alarcón GS, McGwin G Jr, Uribe AG, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXII. Predictors of time to the occurrence of initial damage. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (10):3177-86.

187- Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G Jr, Friedman AW, Baethge BA, Bastian HM, et al; LUMINA Study Group. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43 (3):358-63.

188- Doria A, Briani C. Lupus: improving long-term prognosis, *Lupus.* 2008; 17 (3):166-70.

189- Michelle Petri. Disease activity assessment in SLE: do we have the right instruments? *Annals of Rheumatic Diseases.* 2007; 3 (suplem.): 66.

190- Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accuracy describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2000; 27: 377 - 9.

191- Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus diseases activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005; 19:685-708.

192- Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L et al. Laboratory tests as predictors of diseases exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:370-78.

193- Ehrenstein MR, Conroy SE, Heath J, Latchman DS, Isenberg DA. The occurrence, nature and distribution of flares in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus: a rheumatological view. *Br. J. Rheumatol.* 1995; 34 (3):257-60.

- 194- Tomioka R, Tani K, Sato K, Suzuka C, Toyoda Y, Kishi J, Sone S. Observations on the occurrence of exacerbations in clinical course of systemic lupus erythematosus. *J Med Invest.* 2008; 55(1-2):112-9.
- 195- Weiss JE, Sison CP, Ilwite NT, Gottlieb BS, Eberhard BA. Flares in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2007; 34 (6):1341-4.
- 196- Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, et al. Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (2):195-205.
- 197- Lam GKV, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23 (Suppl. 39): S120-32.
- 198- Wollaston SJ, Farewell VT, Isenberg DA, Gordon C, Merrill JT, Petri MA, Kalunian KC; Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Defining response in systemic lupus erythematosus: a study by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics group. *J Rheumatol.* 2004; 31 (12):2390-4.
- 199- Petri M. Monitoring systemic lupus erythematosus in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21 (4):687-97.
- 200-Becker-Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol.* 2006; 33(8):1570-7.
- 201- G. S. Alarcón J. M. Roseman, G. McGwin Jr, A. Uribe, H. M. Bastian, B. J. Fessler, B. A. Baethge, A. W. Friedman and J. D. Reveille for the LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XX. Damage as a predictor of further damage. *Rheumatology.* 2004; 43: 202–5.

- 202- Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel MH, Wojdyla D, Pons-Estel BA; Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM, Manni JA, Grimaudo S, Sarano J, Guibert-Toledano M, Reyes Llerena GA. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*. 2008; 17 (6):596-604.
- 203- Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, Klaghofer R, Isenberg DA. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus-a 5 yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43(8):1039-44.
- 204- Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(6):673-5.
- 205- Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2009.
- 206- Santos MJ, Capela S, Figueira R, Nero P, Matos AA, Silva C, Miranda L, Barcelos A, Marques A, Teixeira A, Branco J, da Silva JC, de Queiroz MV. Characterization of a Portuguese population with systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port*. 2007; 32:99-101.
- 207- Andrade RM, Alarcón GS, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD; LUMINA study. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (2):622-30.
- 208- Bandeira M, Buratti S, Bartoli M, Gasparini C, Breda L, Pistorio A, Grassi S, Alpigliani MG, Barbano G, Janz-Junior LL, Martini A, Ravelli A. Relationship between

damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006; 15 (8):515-20.

209- Marx C, Mörgeli HP, Büchi S, Stoll T. Are there associations of health status, disease activity and damage in SLE patients? Results of a study of a cohort of a Swiss specialized outpatient clinic. *Praxis*. 2007; 30 (22):895-9.

210- Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nasonova V, Mosca M, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*. 2007; 16(5):309-17.

211- Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, Fessler BJ, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008; 17 (4):314-22.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- 1- Amoura Z, Koutouzov S, Piette JC. The role of nucleosomes in lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2000; 12 (5):369-73.
- 2- Amoura Z, Piette JC. Role of the nucleosome in the physiopathology of systemic lupus erythematosus, *Ann Med Interne (Paris)*. 2003; 154 (1):25-32.
- 3- Avcin T, Benseler SM, Tyrrell PN, Cucnik S, Silverman ED A followup study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008; 15; 59 (2):206-13.
- 4- Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2007; 15; 57(8):1348-57.
- 5- Anderson E, Nietert PJ, Kamen DL, Gilkeson GS. Ethnic disparities among patients with systemic lupus erythematosus in South Carolina. *J Rheumatol*. 2008; 35 (5):819-25.
- 6- Arce Bustabad S. *Inmunología clínica y estrés. En busca de la conexión perdida entre el alma y el cuerpo*. Editorial Ciencia médicas: 2007.
- 7- Barber CE, Geldenhuys L, Hanly JG. Sustained remission of lupus nephritis. *Lupus* 2006; 15 (2):94-101.
- 8- Dadlani C, Pulitzer M, Prystowsky SD. Systemic lupus erythematosus with generalized chronic cutaneous (discoid) lupus erythematosus. *Dermatol Online J*. 2008, 15; 14(5):5.
- 9- D A Whitelaw, F Hugo, J J Spangenberg, R Rickman. Headaches in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Comparative Study. *Lupus* 2004; 13 (7); 501-5.
- 10- Diamant JC. The revised Declaration of Helsinki-is justice served? *Int J Clin*

Pharmacol Ther. 2002; 40(2):76-83.

11- Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Piccoli A, Todesco S. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006; 119 (8):700-6.

12- Düzgün N, Sahin M, Genç Y, Tutkak H. Antinucleosome antibodies and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1109: 421-8.

13- D-M Chang, C-C Chang, S-Y Kuo, S-J Chu, M-L Chang. The clinical features and prognosis of male lupus in Taiwan. *Lupus* 1998; 7: 462–68.

14- Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol.* 2006; 33(8):1563-9.

15- Frostegård J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Lupus* 2008; 17 (5):364-7.

16- Ghaussy NO, Sibbitt W Jr, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30:1215-21.

17- González-Duarte A, Cantú-Brito CG, Ruano-Calderón L, García-Ramos G. Clinical description of seizures in patients with systemic lupus erythematosus, *Eur Neurol.* 2008; 59 (6):320-3.

18- Greco CM, Rudy TE, Manzi S. Effects of disease activity, pain, and distress on activity limitations in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2004; 31 (2):260-7.

19- Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;

32 (8):1459-6.

20- Hochberg MC: The history of lupus erythematosus. *Med J.* 1991, 40:871. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(2):162-8.

21- Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, Farewell V, Gordon C, Bae SC, Isenberg D, Dooley MA, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (3):843-53.

22- Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol.* 2004; 31(11):2156-62.

23- Iaboni A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB, Moldofsky H. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disordered sleep, sleepiness, and depression. *J Rheumatol.* 2006; 33 (12):2453-7.

24- Iglesias Gamarra A. Libro: Historia de lupus, Panamericana Formas e Impresos; primera edición, 2003.

25- Jiménez Paneque R. Metodología de la Investigación, elementos básicos para la investigación clínica, Editorial Ciencias Médicas, 1998, Cuba.

26- Jonsson G, Truedsson L, Sturfelt G, Oxelius VA, Braconier JH, Sjöholm AG. Hereditary C2 deficiency in Sweden: frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis, and rheumatic disease. *Medicine* 2005; 84:23–34.

27- Mallavarapu RK, Grimsley EW. The history of lupus erythematosus. *South Med J.* 2007; 100 (9):896-8.

28- Markowitz GS, D'Agati VD, The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An

assessment at 3 years. *Kidney Int.* 2007; 71(6):491-5.

29- Mattsson M, Möller B, Lundberg Ie, Gard G, Boström C Reliability and validity of the Fatigue Severity Scale in Swedish for patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37(4):269-77.

30- Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, Vallone C, Boscutti G, Mioni R, Risaliti A, Baccarani U, Adani GL, Sainz M, Bresadola F, Mioni G. Renoprotective effect of early inhibition of the renin-angiotensin system in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005; 37 (2):991-3.

31- Nived O, Jönsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002; 29(7):1398.

32- Nightingale AL, Farmer RD, de Vries CS. Incidence of clinically diagnosed systemic lupus erythematosus 1992-1998 using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15 (9):656-61.

33- Panse I, Cordoliani F, Rybojad M, Rivet J, Lebbé C, Morel P. Discoid lupus erythematosus involving the eyelids: 4 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2004; 131:58-60.

34- Patel M., Clarke AM., Bruce IN., Symmons DP. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (9): 2963-9.

35- Raskin N. Headache. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al., eds. *Harrison's Principles of internal medicine*, edn. 14. New York: McGraw Hill. 1998:68-72.

36- Selander B, Ma^ortensson U, Weintraub A et al. Mannan-binding lectin activates C3 and the alternative complement pathway without involvement of C2. *J Clin Invest.* 2006;

116:1425–34.

37- Stahl Hallengren C, Nived O, Sturfelt G. Outcome of incomplete systemic lupus erythematosus after 10 years. *Lupus* 2004; 13:85–8.

38- Silva C, Canhão H, Barcelos A, Miranda L, Pinto P, Santos MJ. Protocol for evaluation and monitoring of Systemic Lupus Erythematosus (PAMLES). *Acta Reumatol Port*, 2008 33 (2):210-8.

39- Sanna G, Bertolaccini ML, Khamashta MA. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: current therapeutic approach. *Curr Pharm Des*. 2008; 14(13):1261-9.

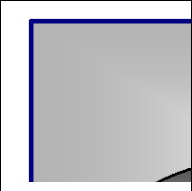
40- Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992; 19:47–52.

41- Soto ME, Vallejo M, Guillén F, Simón JA, Arena E, Reyes PA. Gender impact in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22(6):713-21.

42- Sule S, Petri M. Socioeconomic status in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006; 15: 720-3.

43- Tao JL, Li H, Tang Y, Wen YB, Li XW. Lupus nephritis complicated with malignant hypertension: from renal vascular pathology to clinical relevance. *Chin Med Sci J*. 2008; 23(2):81-7.

44- Tseng CE, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, Mackay M, Diamond B, Marder G, Rosenthal P, Haines K, Ilie V, Abramson SB. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(6):2098-9.

- 
- 45- Urowitz MB, Gladman DD. The SLICC inception cohort for atherosclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2008; 10 (4):281-5.
- 46- Vadacca M, Buzzulini F, Rigon A, Coppolino G, Palma Modoni A, Massa R, Afeltra A. Neuropsychiatric lupus erythematosus. *Reumatismo.* 2006; 58 (3):177-86.
- 47- Ward MM. Avoidable hospitalizations in patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol.* 2006; 33(8):1578-85.
- 48- Ward MM, Odutola JJ. Inter-hospital transfers of patients with systemic lupus erythematosus: characteristics, predictors, and outcomes. *Arthritis Rheum.* 2008; 59 (2):206-13.
- 49-Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. *Bulletin of the World Organization.* 2008; 86: 650-51.
- 50- Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Rahman A, Teh LS, Griffiths B, Bruce IN, Ahmad Y, Prabu A, Akil M, McHugh N, D'Cruz D, Khamashta MA, Maddison P, Gordon C. British Isles Lupus Assessment Group 2004 index is valid for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (12):4113-9.
- 51- Yee CS, Hussein H, Skan J, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. Association of damage with autoantibody profile, age, race, sex and disease duration in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42 (2):276-9.
- 52- Zhou HQ, Zhang FC, Tian XP, Leng XM, Lu JJ, Zhao Y, Tang FL, Zhang X, Zeng XF, Zhang ZL, Zhang W, Dong Y. Clinical features and outcome of neuropsychiatric lupus in Chinese: analysis of 240 hospitalized patients. *Lupus* 2008; 17 (2):93-9.

ANEXO 1

NIVEL DE PRESENTACIÓN Y DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados reflejados en esta investigación han sido presentados en los siguientes eventos nacionales e internacionales:

- 1) Neurolupus: Su estudio por EEG cuántico digital: I Congreso Cubano de Reumatología / IV Encuentro Cuba-México (Conferencia), Noviembre/1996.
- 2) Evaluación de actividad y Daño en Lupus E. Sistémico. I Congreso Dominicano de Reumatología, Santo Domingo, agosto/1997: profesora y Conferencista
- 3) Medición de Actividad lúpica en una muestra poblacional cubana de pacientes portadores de Lupus E. Sistémico. Segundo Congreso Cubano de Reumatología / V Encuentro Cuba – México y II Jornada Hispano – Cubana de Reumatología, CIMEQ, Diciembre/1997, Diciembre / 1997: Conferencista.
- 4) Taller Nacional de Lupus E. Sistémico. Hosp.. Hermanos Amejeiras: 11/Dic./1998. Conferencista.
- 5) Medición de Daño acumulado en una muestra poblacional cubana según el índice SLICC/ACR. IV Congreso Cubano de Reumatología, 1999: Conferencista y presentación de póster.
- 6) Lupus E. Sistémico. Mesa redonda: Primera Jornada Luso-Cubana de Reumatología, Septiembre / 1999: Conferencista.
- 7) VII Congreso Panameño de Reumatología y III Congreso ACCA, Ciudad de Panamá, 2001: Conferencista.
- 8) Morbimortalidad en Lupus E. Sistémico. III Jornada Iberoamericana de Reumatología, del 13 al 16 /Junio del 2006: Conferencista.

- 9) IX Congreso Nacional de Medicina Interna. MEDINTERN 2006. Lupus E. Sistémico:
Generalidades y estudio de cohorte del 23 al 27 de octubre del 2006: Conferencista.

ANEXO 2

ARTÍCULOS PUBLICADOS CUYOS RESULTADOS FORMAN PARTE DE LA TESIS

1. Daño en Lupus Eritematoso Sistémico (LES): Comparación entre pacientes mexicanos y cubanos. *Revista Mexicana de Reumatología*. 1998; 13, (1):53.
2. Lupus Neuropsiquiátrico: Resultados y experiencias de 10 años de trabajo en el Servicio Nacional de Reumatología (SNR). *Rev. Cubana de Reumatología*. 1999; 1 (1):10-14.
3. Medición de actividad lúpica en pacientes portadores de Lupus E. Sistémico. *Rev. Cubana de Reumatología*. 2000; 2 (1): 4.
4. Índice de Daño en el Lupus E. Sistémico (SLICC/ACR). Su análisis en pacientes cubanos: 1997-1998; *Rev. Cubana de Reumatología*. 2000; 2 (1): 45.
5. Libro: Tratado de Gerontología y Geriátrica Clínica; Sistema osteomioarticular, capítulo 7, p: 341-156, 1999.
6. Delays in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001; 10.
7. SLE in the elderly. A distinct subgroup? *Lupus*. 2001; 10.
8. Familial autoimmunity in SLE. *Lupus*. 2001; 10.
9. Clinical characteristics of neuropsychiatric involvement an inception cohort of 1214 Latin-American patients with SLE. *Lupus*. 2001; 10.
10. Systemic Lupus Erythematosus in Males. Clinical characterization. *Lupus*. 2001; 10.
11. Seguimiento de la actividad y daño acumulado en Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Mexicana de Reumatología*. 2001; 15(1): 55.

12. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Rev. Medicine (Baltimore)*. 2004; 83 (1):1-17.
13. Prevalence and factors associated with headache in patients with systemic lupus erythematosus, *Cephalalgia*. 2004; 24 (12):1013-5.
14. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis and Other Autoimmune Diseases in 1177 Lupus Patients from the GLADEL Cohort. *Arthritis and Rheum*. 2005; 52 (4): 1138- 47.
15. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* .2005; 14.
16. Mecanismos Patogénicos, Actividad y Daño en la enfermedad renal por Lupus E. Sistémico. *Rev. Cubana de Reumatología*. 2006; 8 (9) (10).
17. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. Experience in 230 children. *Lupus*. 2008; 17(6):596-604.

ANEXO 3

TRABAJOS DE TERMINACIÓN DE RESIDENCIA Y CURSOS

Los trabajos de Terminación de residencia tutorados y asesorados fueron los siguientes:

- 1) Morbimortalidad de las afecciones reumáticas en el Servicio Nacional de Reumatología: Asesora, 1993. Residente: Dr. José A. Moulton.
- 2) Estudio electroencefalográfico cuántico-digital en pacientes con Lupus E. Sistémico: Asesora, 1993. Residente: Dra. Daysi García Agustín.
- 3) Lupus y Embarazo. Trabajo de Terminación de Residencia, 2007-2008. Residente: Iván Delgado Ferreiro
- 4) Actividad y Daño en pacientes cubanos portadores de Lupus E. Sistémico, 2007-2008. Residente: Dayamí Hernández Trujillo.

TESIS DE MAESTRIA:

1. Características generales de la sepsis en el Lupus E. Sistémico: Tutora, 2007.
Dra. Evelia Molinet Fuertes.
2. Lupus y Embarazo: Un reto para el personal de enfermería: Tutora, 2007.
Licenciada: Mayra Bernal Sánchez.

ANEXO 4

CURSOS POSTGRADO VINCULADOS CON LA TESIS

- 1- Entrenamiento en Inmunoreumatología, D.F., México, 1994.
- 2- Curso: Clinimetría para reumatólogos. Oaxaca, México. XXIV Congreso Mexicano de Reumatología, 18/Feb./1996: participante.
- 2-Curso Postgrado: Inmunología de las enfermedades reumáticas, Hosp.Clínico Quirúrgico: Diez de Octubre. , 80 horas, 4-15/Marzo/1996: participante.
- 3-Curso-Taller Internacional "Inmunotec'96", Hosp. CIMEQ, 3-7/Jun./1996: participante.
- 4- Curso Transcongreso de Inmunología en las enfermedades reumáticas, Participante y Profesora, 9 / DIC. / 1997.
- 5- Inmunología de las enfermedades reumáticas, 80 horas, 18-30/ enero/1999: participante.
- 6 -Entrenamiento en Inmunoreumatología y Lupus Eritematoso Sistémico D.F., México, 1994: participante.
- 7-Entrenamiento en Inmunoreumatología y Lupus neuropsiquiátrico, D.F., México, 2002: participante.

ANEXO 5

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL LUPUS INDUCIDO POR FÁRMACOS

1. Ausencia de antecedentes que sugieran Lupus Eritematoso Generalizado idiopático antes de la ingestión del medicamento.
2. Desarrollo de anticuerpos antinucleares y al menos una manifestación clínica de lupus durante la administración sostenida del medicamento.
3. Mejoría rápida de las manifestaciones clínicas y desaparición gradual de los anti-anticuerpos al suspender el medicamento.

Cush JJ, Goldings EA. Southwestern internal medicine conference: Drug induced lupus: clinical spectrum and pathogenesis. Am. J. Med Sci. 1985; 290:36-45 (90).

ANEXO 6

CRITERIOS REVISADOS DE 1982 PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Criterios

1. Eritema malar
2. Lupus Discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras orales
5. Artritis
6. Serositis
 - a) Pleuritis
 - b) Pericarditis
7. Afección renal
 - a) Proteinuria persistente mayor de 0.5g/día o mayor de 3 cruces si no se logró cuantificar
 - b) Cilindros celulares que pueden ser de eritrocitos,, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Alteración neurológica
 - a) Convulsiones o
 - b) Psicosis
9. Trastorno hematológico:
 - a) Anemia hemolítica con reticulocitosis o
 - b) Leucopenia: menos de 4000 leucocitos/mm³ en dos o más ocasiones
 - c) Linfopenia: menos de 1500 linfocitos/mm³ en dos o más ocasiones

d) Menos de 100 000 /mm³ en ausencia de medicamentos lesivos

10. Alteración inmunológica

a) Células LE positivas; o

b) Anti-DNA: anticuerpos anti-DNA nativo a título anormal o

c) Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm; o

d) Pruebas serológicas para la sífilis falsas positivas que hayan sido positivas por lo menos durante 6 meses y confirmadas por medio de la prueba de inmovilización de Treponema o por la prueba de fluorescencia de absorción de anticuerpos de treponema.

11. Anticuerpos antinucleares

Tan EM, Cohen AS, Fries J. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982; 25:1271-1277 (88).

Interpretación: Para fines de clasificación de pacientes en estudios clínicos, se mencionará que una persona tiene LES si reúne cuatro o más de los 11 criterios, en forma seriada o simultánea, durante cualquier intervalo de observación. La serie de criterios tiene 96% de sensibilidad y 96% de especificidad para LES.

ANEXO 7

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE 1997

1. Eritema malar
2. Lupus Discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras Orales
5. Artritis
6. Serositis
 - a. Pleuritis
 - b. Pericarditis
7. Afección renal
 - a. Proteinuria persistente mayor de 0.5g/día o mayor de 3 cruces si no se logró cuantificar
 - b) Cilindros celulares que pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Alteración neurológica
 - a) Convulsiones o
 - b) Psicosis
9. Trastorno hematológico
 - a. Anemia hemolítica con reticulocitosis o
 - b. Leucopenia: menos de 4000 leucocitos/mm³ en dos o más ocasiones
 - c. Linfopenia: menos de 1500 linfocitos/mm³ en dos o más ocasiones

d. Menos de 100 000 /mm³ en ausencia de medicamentos lesivos

10. Alteración inmunológica

- a) Anti-DNA: anticuerpos anti-DNA nativo a título anormal o
- b) Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm; o
- c) Hallazgo e anticuerpos antifosfolípidos basado en:
 - 1- Niveles séricos elevados de anticuerpos anticardiolipinas anti-IgG o IgM
 - 2- Resultados positivos en el Test de anticoagulante lúpico usando métodos estándar
 - 3- Test falso-positivo para la sífilis al menos por seis meses y confirmado por la inmovilización del *Treponema pallidum* o Test de absorción fluorescente de anticuerpo anti-treponema

11. Anticuerpos antinucleares: Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o una prueba equivalente en algún momento en el tiempo y ausencia de drogas conocidas asociadas al LES inducido

Hochberg MC. Updating the American Collage of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997; 40: 1725 (89).

ANEXO 8

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LES (SLEDAI).

PUNTUACIÓN	DESCRIPCIÓN
8	Convulsiones
8	Psicosis
8	Síndrome Orgánico Cerebral
8	Alteraciones visuales
8	Alteraciones de pares craneales
8	Cefalea lúpica
8	Accidente Vascular Cerebral
8	Vasculitis
4	Artritis
4	Miositis
4	Cilindros urinarios
4	Hematuria
4	Proteinuria
4	Piuria
2	Exantema
2	Alopecia
2	Úlceras mucosas
2	Pleuritis
2	Pericarditis
2	Complemento bajo
2	Aumento de DNA
1	Fiebre
1	Trombocitopenia
1	Leucopenia

PUNTUACIÓN TOTAL SLEDAI _____

Bombardier C. Gladman D. Murray B., et al. Derivation of SLEDAI, a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 35: 630-640,1992 (95).

INTERPRETACIÓN: A mayor cantidad de puntos sumados de cada criterio, mayor actividad del LES.

ANEXO 9

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LES (MEX-SLEDAI)

PUNTUACIÓN	DESCRIPCIÓN
8	Trastorno neurológico
6	Trastorno renal
4	Vasculitis
3	Hemólisis
3	Miositis
2	Artritis
2	Trastornos mucocutáneos
2	Serositis
1	Fiebre
1	Fatiga
1	Leucopenia
1	Linfopenia

PUNTUACIÓN TOTAL MEX-SLEDAI _____

Guzmán J., Cardiel MH, Arce-Salinas A., et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. J Rheumatol. 1992; 19:1551-1558 (98).

INTERPRETACIÓN: A mayor cantidad de puntos sumados de cada criterio, mayor actividad del LES.

ANEXO 10. Índice de Daño Para el LES del Grupo Systemic Lupus Internacional Collaborating Clinics y del American Collage of Rheumatology (SLICC/ACR).

Criterio	Puntuación
1. Cataratas	1
2. Cambio Retiniano o Atrofia óptica	1
3. Alteración cognoscitiva o Psicosis mayor	1
4. Convulsiones con terapia por 6 meses	1
5. Accidente cerebrovascular (puntuación 2 si es > a 1)	1 (2)
6. Neuropatía craneal/periférica (óptica excluida)	1
7. Mielitis traansversa	1
8. Filtración glomerular estimada < 50%	1
9. Proteinuria = > 3,5 gr/24h	1
10. insuficiencia renal terminal	3
11. Hipertensión pulmonar	1
12. Fibrosis pulmonar	1
13. Reducción pulmonar	1
14. Infarto pulmonar	1
15. Angina o puente arteria coronaria	1
16. Infarto miocárdico	1 (2)
17. Cardiomiopatía	1
18. Enfermedad valvular	1
19. Pericarditis mayor de 6 meses o pericardiotomia	1
20. Claudicación durante seis meses	1
21. Pérdida tejido menor(pulpejos)	1
22. Pérdida tejido significativa >1 (dedo/miembro)	1 (2)
23. Trombosis venosa(inflam/ulcerc/estasis)	1
24. Infarto o resección intestinal	1 (2)
25. Insuficiencia mesentérica	1
26. Peritonitis crónica	1
27. Estenosis o cirugía gastrointestinal	1
28. Atrofia muscular o debilidad	1
29. Atrofia deformante o erosiva	1
30. Osteoporosis	1
31. Necrosis Avascular	1 (2)
32. Osteomielitis	1
33. Alopecia cicatrizal crónica	1
34. Cicatrización extensa o del panículo adiposo	1
35. Ulceración piel > 6 meses	1
36. Insuficiencia gonadal prematura	1
37. Diabetes	1
38. Malignidad (excluir displasia)	1
39. Malignidad (excluir displasia) (puntuación de dos si es más de un sitio).	1 (2)

Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial Validation of the systemic lupus erythematosus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996; 39:363-369 (101).



Anexo 12. Lesión discoide en antebrazos



Anexo 13. Lesión discoide en región anterior el tórax.



Anexo 14. Rash malar o en mariposa por fotosensibilidad.



Anexo 15. Eritema malar en el LES.



Anexo 16. Alopecia areata en paciente con LES.