

TRABAJO FINAL CARRERA DE POSGRADO
DE ESPECIALIZACION EN CLINICA MEDICA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO



GMD

Facultad Cs. Médicas
Biblioteca



TfEM 2453

**“CARACTERISTICAS CLINICAS E INMUNES DE UNA SERIE DE PACIENTES
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
DE LA CIUDAD DE ROSARIO”**

Autora: *Dianela Carbone.*

Tutor: *Dr. Juan Pablo Ruffino*

Médico. Especialista en Clínica Médica, Especialista en Inmunología y Especialista en Reumatología.

Colaboradores:

- *Prof. Dr. Marcelo Abdala*
- *Dra. María Florencia Martínez*
- *Dra. Mariana Lagrutta*

Estadística:

- *Lic. Silvina Camats*
- *Lic. Jesica Ciminari*

Centro formador: *Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez*

INDICE

Índice	Pág. 2
Abreviaturas	Pág. 3
Introducción	Pág. 4
Objetivos	Pág. 6
Materiales y métodos:	Pág. 7
1. Diseño	
2. Criterios de inclusión y exclusión	
3. Procedimientos	
4. Análisis estadístico	
5. Variables y definiciones importantes	
6. Consideraciones éticas	
Resultados	Pág. 13
Discusión	Pág. 29
Limitaciones	Pág. 36
Conclusiones	Pág. 37
Bibliografía	Pág. 38
Anexos	Pág. 43

ABREVIATURAS

ACL: anticuerpos anticardiolipinas
ACR: American College of Rheumatology
AHA: anemia hemolítica autoinmune
AL: anticoagulante lúpico
ANA: anticuerpos antinucleares
Anti- B2GP1: anticuerpos anti beta 2 glicoproteína 1.
Anti- histonas: anticuerpos anti histonas
Anti- La/SSb: anticuerpos anti La o Síndrome de Sjögren tipo B
Anti- RNP: anticuerpos anti ribonucleoproteína
Anti- Ro/SSa: anticuerpos anti Ro o Síndrome de Sjögren tipo A
Anti- Sm: anticuerpos anti Smith
Anti-ADNn: anticuerpos anti ADN nativo
DBT: diabetes mellitus
ENA: anticuerpos anti- antígenos nucleares extraíbles
ERC: enfermedad renal crónica
EULAR: European League Against Rheumatism
GLADEL: Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus
HC: historia clínica
HTA: hipertensión arterial
ISN/PRS: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
LES: lupus eritematoso sistémico
NL: nefritis lúpica
OMS: Organización Mundial de la Salud
SAF: Síndrome antifosfolípido
SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SNC: sistema nervioso central
SS: síndrome de Sjögren
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
Vn.: valor normal

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica compleja que puede afectar cualquier órgano del cuerpo. A pesar de que algunos aspectos de su fisiopatología siguen siendo desconocidos, se ha descrito la influencia de factores ambientales, genéticos y hormonales. La etnia tiene un papel fundamental; numerosos estudios han demostrado que los pacientes asiáticos, afroamericanos y latinos padecen una enfermedad más agresiva y de peor pronóstico ^{1,2}.

Los pacientes con LES presentan características clínicas muy diferentes entre sí. Los síntomas constitucionales, tales como fatiga, fiebre y pérdida de peso, están presentes en la mayoría de los pacientes en algún momento durante el curso de la enfermedad. El compromiso mucocutáneo y musculoesquelético son los más frecuentes, aunque la enfermedad puede ser multisistémica ³.

Puede presentarse a cualquier edad, desde la niñez a la adultez. La incidencia es mayor en mujeres en edad reproductiva, aunque en varones es más agresivo y de peor pronóstico. En ellos, el compromiso renal, hematológico y de sistema nervioso es más frecuente, en comparación con las mujeres, donde predominan las manifestaciones musculoesqueléticas y mucocutáneas ^{4,5}. La nefritis lúpica (NL) es una de las manifestaciones más graves del LES, con incidencias que varían del 35 al 50% de los pacientes, siendo más frecuente en LES de inicio temprano y dentro de los 5 primeros años de evolución de la enfermedad ⁶.

La incidencia aproximada del LES es de entre 0,3 y 23,7 cada 100.000 habitantes/año. Un estudio realizado por Scolnik y otros halló una incidencia aproximada en Argentina de 8.9 casos cada 100.000 habitantes/año en el caso de mujeres y 2.6 casos cada 100.000 habitantes/año para los hombres. La prevalencia hallada fue de 58,5 casos por 100000 habitantes ⁷.

La producción de anticuerpos antinucleares (ANA) es una característica distintiva de esta enfermedad, encontrándose ANA en títulos de 1/80 o superiores hasta en

el 99% de los pacientes. Otros anticuerpos implicados son los dirigidos contra “antígenos nucleares extraíbles” (ENA), anti ADN nativo (anti ADNn) y anticuerpos antifosfolípidos ⁸.

El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y de laboratorio, con exclusión de otras patologías. En septiembre de 2019 fueron publicados los nuevos Criterios de Clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico EULAR/ACR (Anexo 1), con el propósito de clasificar a los pacientes de forma más precisa que con los criterios previos (SLICC 2012 y ACR 1997), especialmente orientados a su selección para participar de estudios clínicos ⁹.

La morbimortalidad del LES es elevada, tanto por complicaciones propias de la enfermedad, como por interurrencias infecciosas, tratamiento inmunosupresor y eventos cardiovasculares asociados. Los factores de mal pronóstico incluyen al sexo masculino, edad joven de inicio de la enfermedad, hipertensión arterial, compromiso renal, bajo nivel socioeconómico, raza negra, anticuerpos antifosfolípidos ¹⁰.

Los objetivos del tratamiento son asegurar la supervivencia a largo plazo, lograr controlar la actividad de la enfermedad, prevenir el daño a los órganos blanco, minimizar la toxicidad de los medicamentos, mejorar la calidad de vida y educar a los pacientes sobre el manejo de la enfermedad. El tratamiento se individualiza teniendo en cuenta sus manifestaciones clínicas, gravedad y comorbilidades ^{11, 12}.

En la literatura existen escasos reportes que describan las características clínicas de los pacientes con LES en Argentina. Si bien se han realizado grandes estudios en la población latinoamericana, la variabilidad de etnias en nuestro continente puede llevar a resultados dispares entre los diferentes países ^{13, 14, 15, 16}.

Es por este motivo que se decidió realizar este trabajo con el objetivo de conocer mejor los patrones clínicos e inmunológicos de los pacientes con LES, establecer la prevalencia de NL, caracterizar la enfermedad según el sexo y evaluar los motivos de internación en este grupo de pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

- Describir las características clínicas e inmunológicas de los pacientes con LES en seguimiento actual en el Servicio de Reumatología del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe.

Objetivos secundarios:

- Describir la frecuencia de nefritis lúpica en los pacientes con LES que concurren al servicio de Reumatología.
- Describir las comorbilidades y los tratamientos realizados en los pacientes con LES.
- Analizar la diferencia en la presentación clínica del LES según el sexo.
- Describir las causas de internación en esta serie de pacientes.
- Analizar si existe asociación entre la presentación clínica de LES y las características demográficas.

MATERIALES Y METODOS

1. Diseño: Estudio observacional, descriptivo, analítico y retrospectivo, realizado en el Servicio de Reumatología del Hospital Provincial del Centenario, en la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina.
2. Criterios de inclusión: pacientes de 18 años o mayores, con diagnóstico de LES, que acuden a controles en el Servicio de Reumatología del Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, y que hayan realizado al menos dos visitas médicas en el último año previo a la recolección de los datos.

Criterios de exclusión:

- pacientes cuyas historias clínicas (HC) se encontraban incompletas o no disponibles
 - pacientes que no reunían criterios de clasificación de LES
 - pacientes que realizaron controles con otros profesionales o en otras instituciones y aquellos que abandonaron el seguimiento en el Servicio (menos de dos controles en el último año previo a la recolección de datos).
3. Procedimientos: La recolección de datos se realizó desde enero de 2020 a diciembre de 2020 inclusive. Para ello, se recurrió a la base de datos informática del Servicio de Reumatología de dicho hospital, la cual contiene una lista de pacientes con diagnóstico de LES, incluyendo datos filiatorios (nombre, edad, documento nacional de identidad, número de historia clínica). Con estos datos, se recabaron las HC de estos pacientes en la Oficina de Archivos del Hospital Provincial del Centenario y se realizó una revisión de las mismas.
Para poder obtener los datos de forma ordenada se confeccionó una ficha en formato Microsoft Excel, la cual se adjunta (Anexo 3).
Para las manifestaciones clínicas y antecedentes personales, se utilizaron los datos registrados en la HC, según el médico tratante.

4. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas de interés (cálculo de porcentajes y frecuencias absolutas), acompañadas de los gráficos correspondientes para su mejor apreciación (gráficos de barras horizontales, verticales, gráfico de sectores, entre otros).

Análisis inferencial: Las variables cuantitativas se compararán a través de la prueba T de Student o a través de Tests No Paramétricos (prueba U de Mann-Whitney), según la distribución de la variable (distribución normal o anormal respectivamente). Las variables categóricas se compararán a través del Test de Chi Cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando la primera no resulte aplicable. Se consideraron diferencias significativas si la p es menor a 0,05.

Los análisis estadísticos realizados en el presente trabajo de investigación se realizaron con el software de hojas de cálculo de Microsoft Excel y con el programa IBM SPSS versión 28.0.1.1.

5. Variables y definiciones importantes:

- Datos demográficos: sexo, edad, momento del diagnóstico de LES, años de evolución de la enfermedad (desde el diagnóstico hasta el momento de la recolección de datos).

- Manifestaciones clínicas de LES al inicio y durante la evolución de la enfermedad:
 - Compromiso cutáneo mucoso: fotosensibilidad, eritema malar, lupus subagudo, lupus discoide crónico, paniculitis lúpica, vasculitis cutánea, alopecia, úlceras orales/nasales, fenómeno de Raynaud.
 - Fiebre.
 - Compromiso articular: artralgias/artritis, rigidez matinal
 - Compromiso de serosas: derrame pleural/pleuritis, derrame pericárdico/pericarditis.
 - Compromiso de sistema nervioso central y periférico: convulsiones, psicosis, delirium, mono/polineuritis.

- Compromiso hematológico: anemia hemolítica autoinmune (AHA), trombocitopenia, leucopenia.

- Compromiso renal: diagnóstico de NL mediante realización de biopsia renal. Se registró la clase histológica de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la ISN/RPS según consta en registros de HC, y el tiempo transcurrido en años entre el diagnóstico de LES hasta la aparición de NL.
 - Clasificación de la OMS ¹⁷:
 - Clase I: Glomérulo normal o con depósitos por microscopía óptica o inmunofluorescencia
 - Clase II: Glomerulonefritis mesangial pura (mesangiopatía).
 - Clase III: Glomerulonefritis focal y segmentaria (asociada con alteraciones mesangiales leves o moderadas).
 - Clase IV: Glomerulonefritis difusa (proliferación mesangial severa, mesangio-capilar, o endocapilar y/o depósitos subendoteliales extensos)
 - Clase V: Glomerulonefritis membranosa difusa.
 - Clase VI: Glomerulonefritis esclerosante avanzada

 - Clasificación de la ISN/PRS ¹⁸:
 - Clase I: Nefritis mesangial mínima: microscopía de luz normal con depósitos mesangiales en la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica.
 - Clase II: Nefritis mesangial proliferativa: ensanchamiento y/o proliferación mesangial en la microscopía de luz.

- Clase III: Nefritis proliferativa focal (A, A/C, C): proliferación intracapilar en menor del 50% de los glomérulos, con depósitos inmunes subendoteliales.
 - Clase IV: Nefritis proliferativa difusa (A, A/C, C): proliferación intracapilar en 50% o más de los glomérulos, con depósitos inmunes subendoteliales.
 - Clase V: Nefritis membranosa: depósitos inmunes subepiteliales; pueden coexistir las clases II, III o IV.
 - Clase VI: Nefritis esclerosante avanzada: esclerosis global en más del 90% de los glomérulos.
- Laboratorio inmunológico al momento del diagnóstico: ANA, anti-Ro/SSa, anti-La/SSb, anti-RNP, anti-Sm, anti-histonas, anti-ADNn, anticardiolipinas (ACL), anti beta 2 glicoproteína 1 (anti- B2GP1), anticoagulante lúpico (AL), complemento C3 y C4.

Con respecto a los ANA, se consideró como positivo aquellos títulos mayores a 1/80. Los pacientes que al momento del diagnóstico tenían ANA con títulos menores pero que luego en algún momento del transcurso de la enfermedad fueron mayores, se consideraron como negativos, aunque fueron incluidos de acuerdo a los criterios EULAR/ACR 2019.

En cuanto a los anticuerpos antifosfolípidos y el complemento, se tomó como referencia el Laboratorio Central del Hospital Provincial del Centenario, a saber:

- Complemento C3: vn. 103-145
- Complemento C4: vn. 20-50
- Anticuerpos antifosfolípidos: sólo se registró como positivo a aquellos pacientes que tuvieran títulos moderados o altos en al menos dos determinaciones, separados por más de 12 semanas.
 - AL: positivo o negativo.
 - ACL: de tipo IgG o IgM. Valores de referencia: negativo menor a 10UPG/ml, positivo bajo entre 10-40 UPG/ml, positivo

moderado entre 40 y 80 UPG/ml, positivo alto mayor a 80 UPG/ml.

- Anti B2GP1: positivo o negativo.

- *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity* (SLEDAI). Modificación *Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment* (SELENA)^{19, 20}: instrumento de valoración de la actividad del LES que contiene una revisión por sistemas (examen físico, interrogatorio y pruebas de laboratorio) y determina con cierta certeza el grado de actividad o la intensidad del brote de la enfermedad lúpica en un momento dado, que precisa manifestarse al menos 10 días antes de su realización. Se registró el SLEDAI de la última consulta, recabado mediante el registro del médico tratante o calculado en aquellos pacientes en cuales no se contaba con dicho dato. (Anexo 2) Este instrumento se expresa en la presencia o no de *flare*, cuyo significado es exacerbación.
 - Valores de referencia:
 - < 3: sin *flare*.
 - > 3: *flare* moderado. Aparición o empeoramiento de síntomas cutáneo-mucosos, serositis, artritis, fiebre o dosis de prednisona <0,5mg/kg/d o la necesidad de agregar antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o hidroxicloroquina o aumento ≥ 1 en el Physician's global assessment (PGA).
 - > 12: *flare* severo. Aparición o empeoramiento del compromiso de SNC, vasculitis, nefritis, miositis, plaquetas <60000, anemia hemolítica con hemoglobina <7mg/dl, prednisona >0,5mg/kg/d, hospitalización a causa de LES, nuevo tratamiento inmunosupresor o PGA >2,5 (escala 0-3).

- Comorbilidades registradas en HC:
 - Síndrome antifosfolípido (SAF)

- Tabaquismo
 - Enfermedad renal crónica (ERC)
 - Hipertensión arterial (HTA)
 - Hipotiroidismo
 - Diabetes mellitus tipo 2 (DBT)
 - Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
 - Síndrome de Sjögren (SS)
 - Hepatitis autoinmune
 - Enfermedad cardiovascular
 - Otras enfermedades autoinmunes
 - Neoplasias.
-
- Tratamientos realizados desde el momento del diagnóstico hasta la recolección de datos:
 - Hidroxicloroquina
 - Prednisona: se registró si estaba en tratamiento actual y la dosis promedio último año
 - Metotrexato
 - Ciclofosfamida
 - Micofenolato
 - Azatioprina
 - Rituximab
 - Belimumab
-
- Causas de internación posterior al diagnóstico de LES: se registraron aquellos eventos infecciosos, cardiovasculares y complicaciones o *flares* del LES que hayan requerido internación en sala general o unidad de cuidados intensivos.

6. Consideraciones éticas:

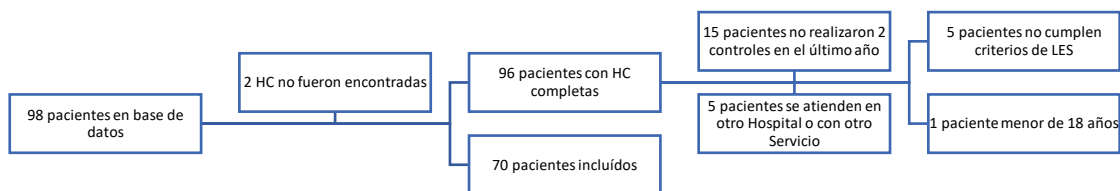
Se solicitó autorización al Jefe de Servicio de Reumatología del Hospital Provincial del Centenario para la utilización de la base de datos.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Provincial del Centenario. (Anexos 4 y 5)

RESULTADOS

De los 98 pacientes incluidos en la base de datos del servicio de Reumatología, se excluyeron 28 pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión establecidos para este trabajo.

Gráfico 1: Pacientes excluidos del trabajo

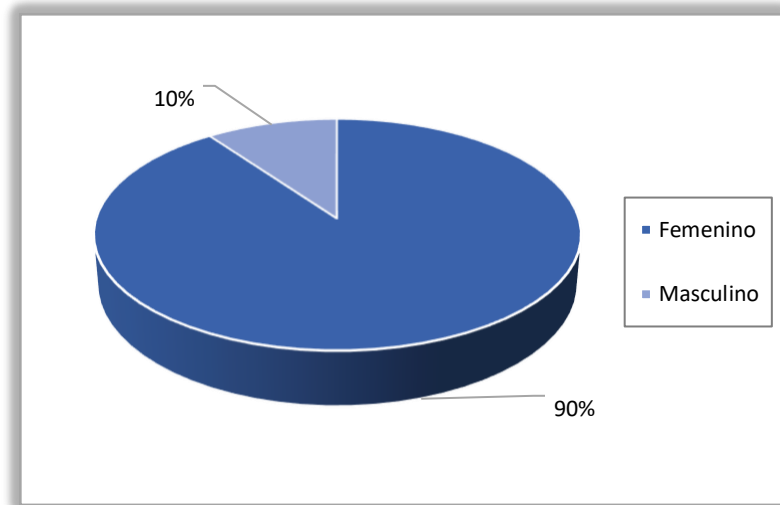


La información final analizada corresponde a 70 pacientes de 18 años o mayores con diagnóstico de LES, que acuden a controles al Servicio de Reumatología del Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, habiendo realizado al menos dos consultas médicas en el último año previo a la recolección de los datos. Dicha recolección se realizó desde enero del 2020 a diciembre del mismo año inclusive.

DATOS DEMOGRÁFICOS

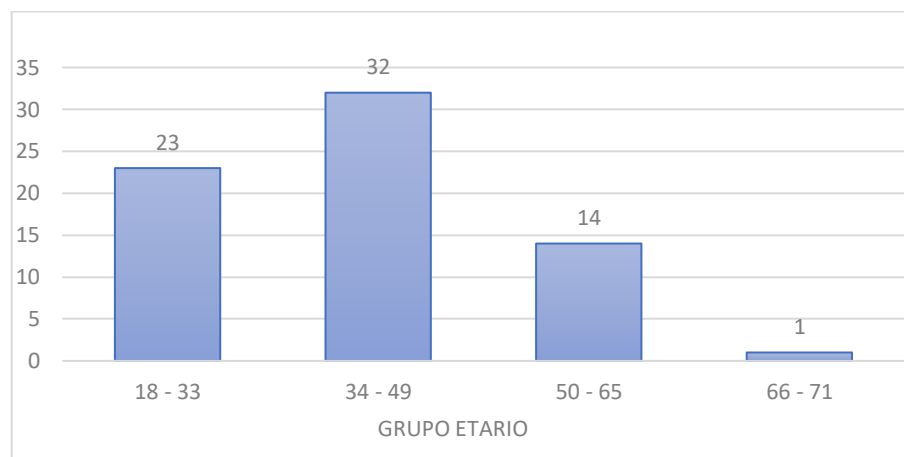
- SEXO: En el Gráfico 2 se puede observar que, de los 70 pacientes estudiados, el 90% eran mujeres y el 10% hombres.

Gráfico 2: Sexo



- EDAD (en años cumplidos): se agrupó a los pacientes en grupos etarios quincenales. Como se observa en el Gráfico 3, casi la mitad de los pacientes (46%) tenían entre 34 y 49 años en el momento del estudio. Es importante destacar que el 79% de los pacientes con LES tenían edades entre 18 y 49 años, solo el 20% entre 50 y 65 años y el 1% entre 66 y 71 años.

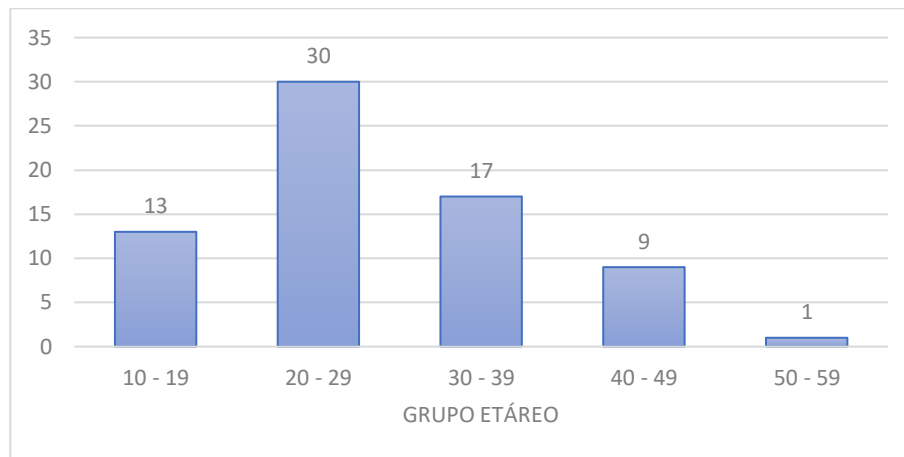
Gráfico 3: Edad de los pacientes con diagnóstico de LES



La edad promedio de los pacientes con diagnóstico de Les fue de $40,4 \pm 11,5$ años. El paciente con menor edad tiene 20 años, mientras que el de mayor edad tiene 68 años.

- EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO LES: en esta variable se registró la edad que tenía el paciente al momento del diagnóstico de LES. El 43% de los pacientes fueron diagnosticados con LES entre los 20 y los 29 años, el 24% fue diagnosticado entre los 30 y los 39 años, el 19% entre los 10 y los 19 años y el 13% entre los 40 y los 49 años. Esto se observa en el Gráfico 4.

Gráfico 4: Edad de los pacientes al momento del diagnóstico de LES

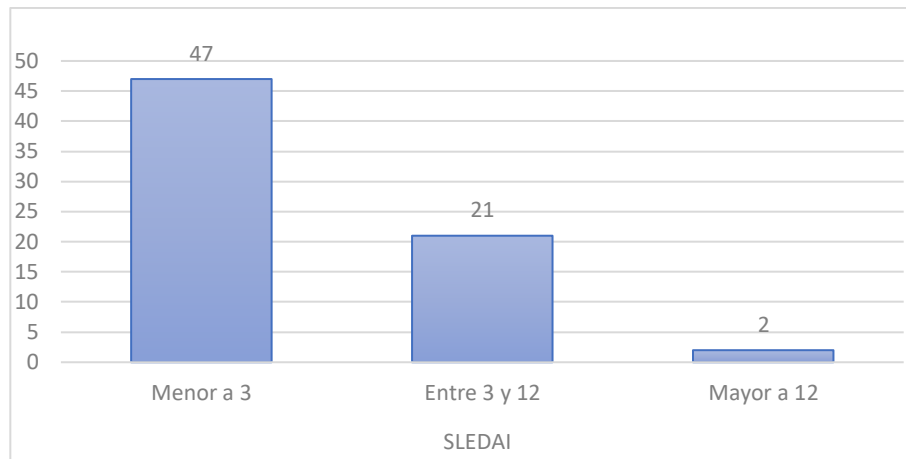


La edad promedio de los pacientes al diagnóstico de la enfermedad fue de $27,86 \pm 9,49$ años, con un rango de variación entre 12 y 53 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LES AL INICIO Y DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

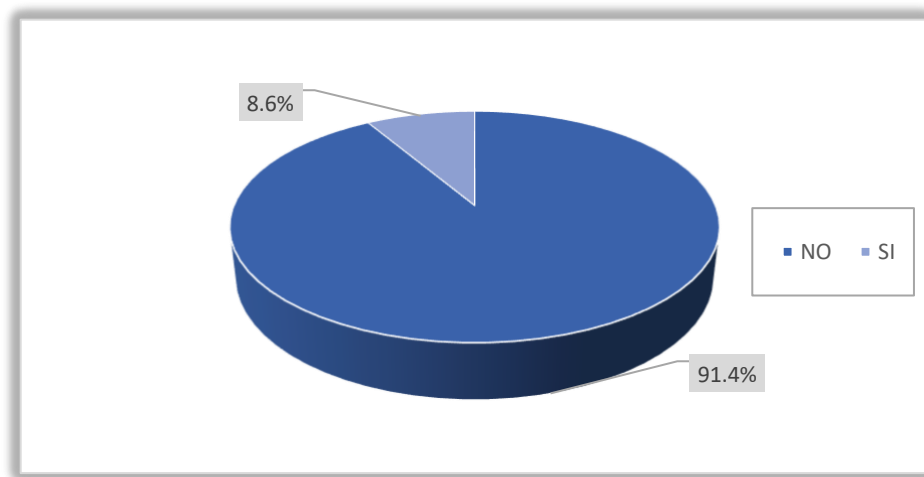
- SLEDAI: Según el Gráfico 5 se puede observar que el 67% de los pacientes en la última consulta médica, presentaron una actividad baja de la enfermedad (SLEDAI<3), el 30% actividad moderada de la enfermedad y solo el 3% restante presentó una actividad severa (SLEDAI > 12).

Gráfico 5: SLEDAI de la última consulta



- FIEBRE: Según el Gráfico 6 se puede observar que sólo el 8,6% de los pacientes presentaron fiebre durante el período de estudio.

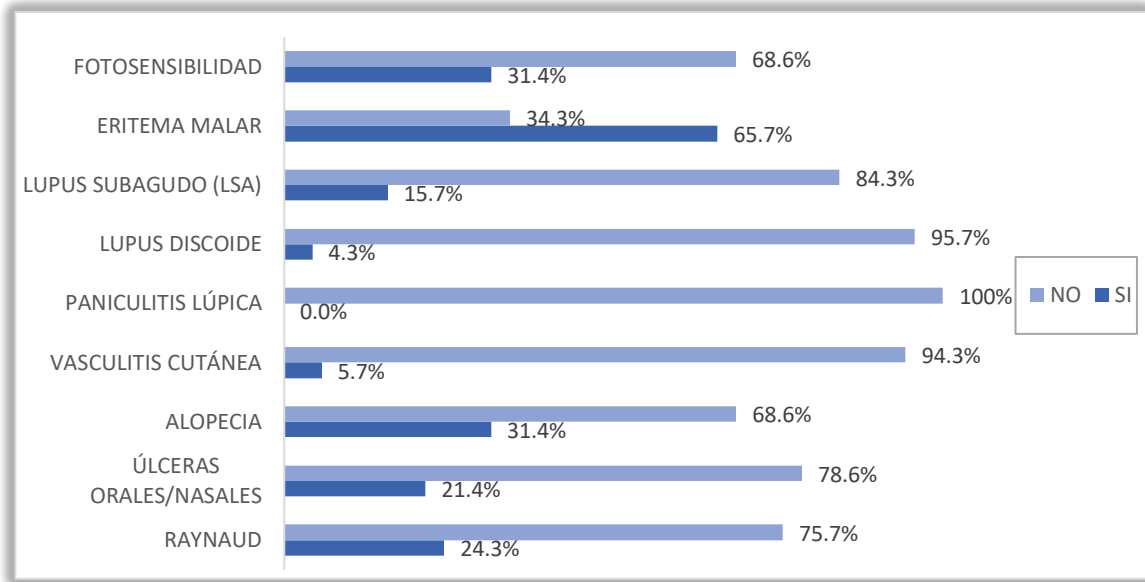
Gráfico 6: Fiebre como manifestación clínica de LES



- MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS: En el Gráfico 7 podemos observar que, de los 70 pacientes estudiados, el 31,4% presentó fotosensibilidad, el 65,7% presentó eritema Malar, el 15,7% presentó lupus cutáneo subagudo, sólo el 4,3% presentó lupus discoide y ninguno manifestó haber padecido de paniculitis lúpica. También se observa que, el 5,7% de los pacientes presentó vasculitis cutánea, el 31,4% presentó alopecia, el 21,4% manifestó tener

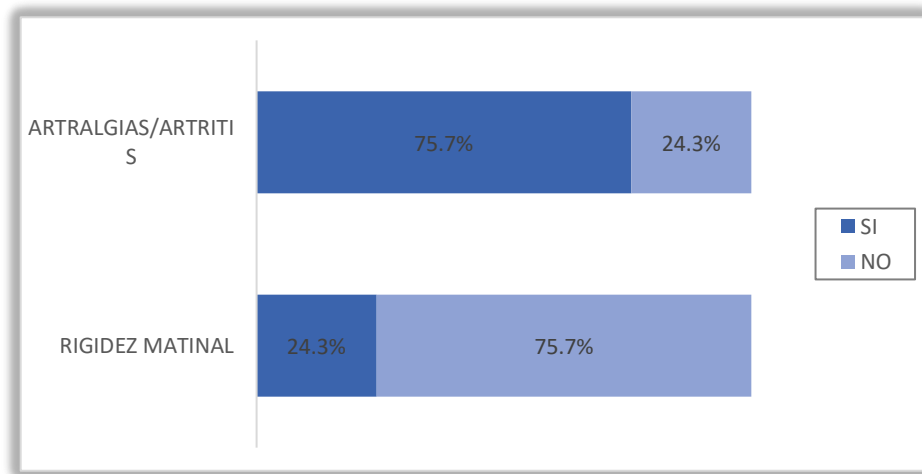
úlceras orales/nasales y el 24,3% de los pacientes presentó fenómeno de Raynaud.

Gráfico 7: Manifestaciones mucocutáneas en pacientes con LES



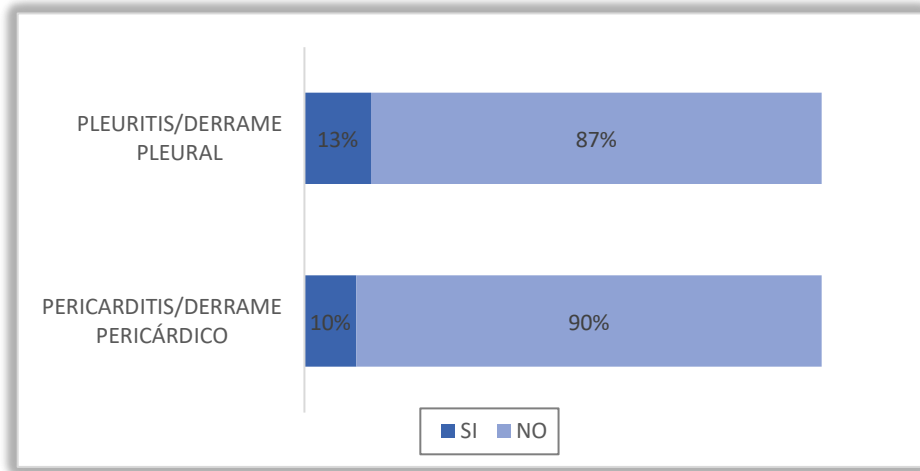
- MANIFESTACIONES ARTICULARES: Según el Gráfico 8 se desprende que el 75,7% de los pacientes manifestó tener Artralgias/Artritis, pero sólo el 24,3% tiene Rigidez Matinal.

Gráfico 8: Manifestaciones articulares en pacientes con LES



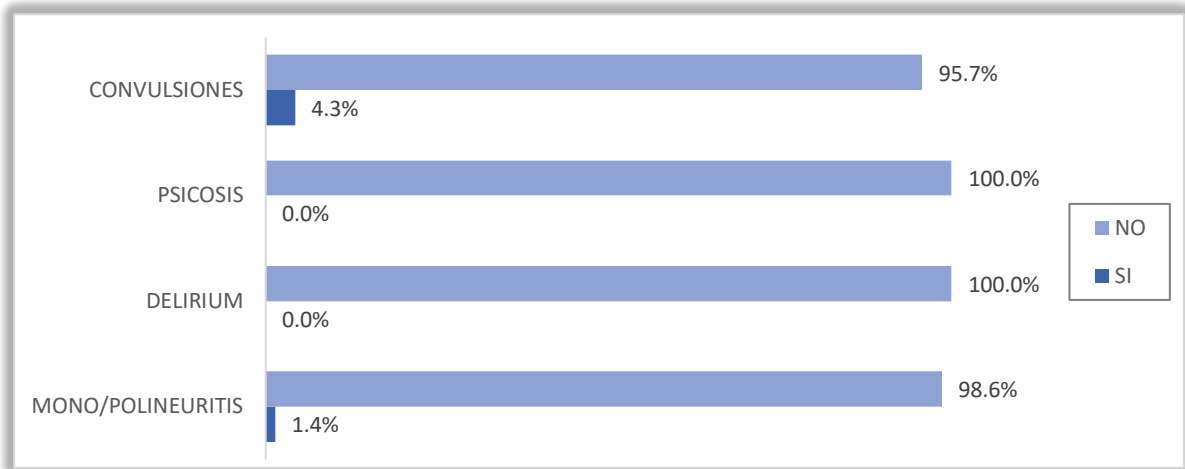
- SEROSITIS: Del Gráfico 9 se desprende que el 13% de los pacientes presentó Pleuritis/Derrame Pleural y el 10% presentó Pericarditis/Derrame Pericárdico.

Gráfico 9: Serositis en pacientes con diagnóstico de LES



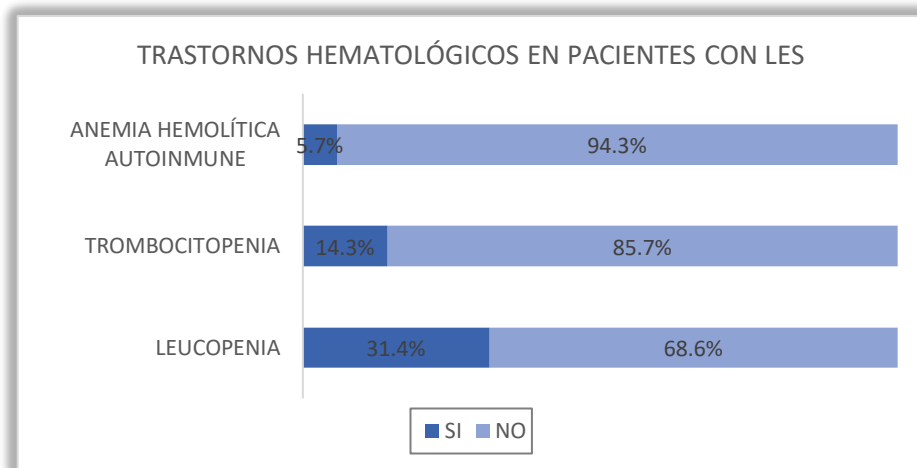
- TRASTORNOS NEUROLÓGICOS: De los 70 pacientes estudiados, el 4,3% presentó Convulsiones y el 1,4% Mono/Polineuritis. Ninguno de los pacientes manifestó Psicosis ni Delirium. Esto se observa en el Gráfico 10.

Gráfico 10: Trastornos neurológicos en pacientes con diagnóstico de LES



- ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS: El 5,7% de los pacientes presentaron AHA, el 14,3% presentó trombocitopenia y el 31,4% de ellos leucopenia. Los resultados se muestran en el Gráfico 11.

Gráfico 11: Alteraciones Hematológicas en pacientes con diagnóstico de LES



- NEFRITIS LÚPICA: En el Gráfico 12 se puede observar que el 50% de los pacientes padecieron NL. Dentro de éstos (35 pacientes), se observa en el Gráfico 13 que casi el 69% pertenece a la Clase IV, el 23% a la Clase V y el 9% restante a la Clase III. En el Gráfico 14, se observa que de los 35 pacientes que padecieron NL, casi

el 66% de los pacientes tardó menos de 1 año hasta presentar esta manifestación.

Gráfico 12: Nefritis Lúpica en pacientes con diagnóstico de LES

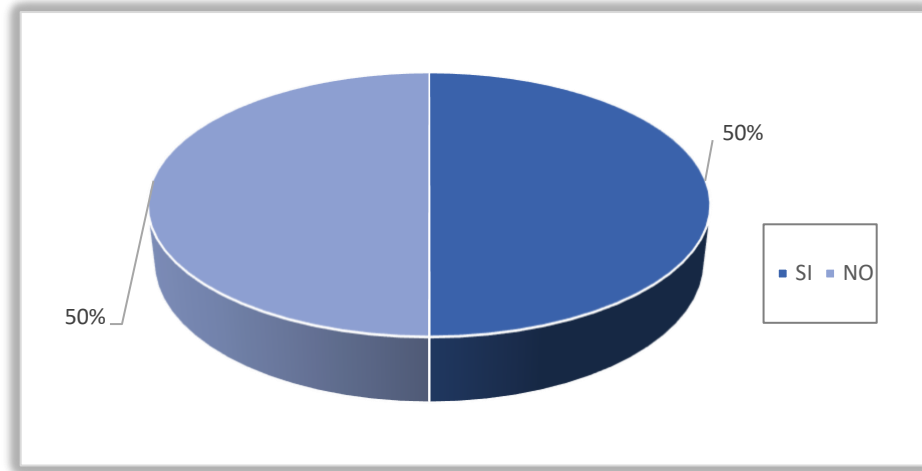


Gráfico 13: Clase de NL que padecen los pacientes con diagnóstico de LES

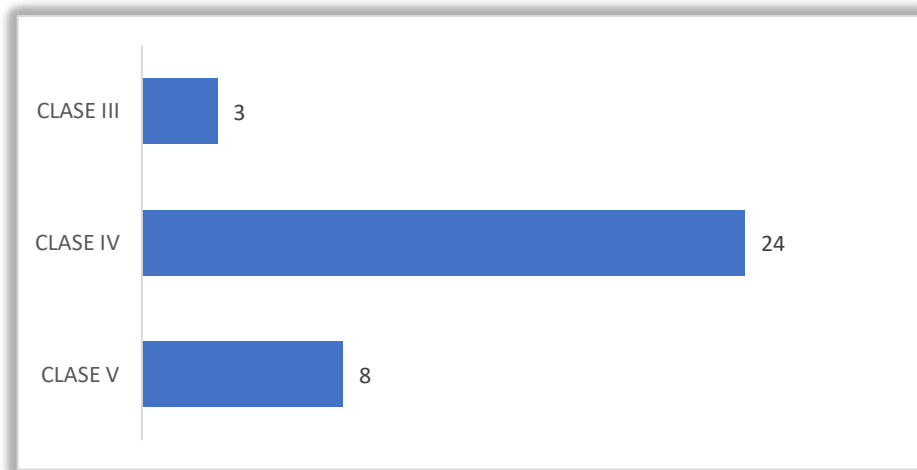
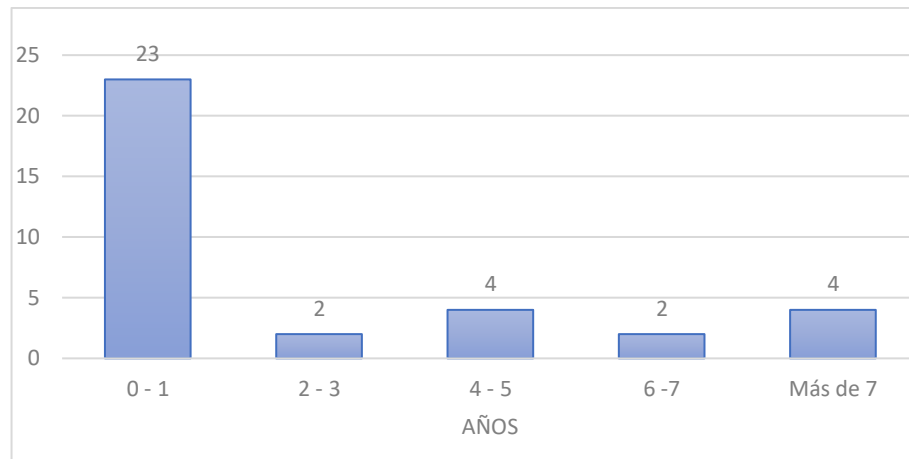


Gráfico 14: Años hasta Nefropatía en pacientes con diagnóstico de LES que padecen de Nefritis Lúpica



- LABORATORIO: Se observa que el 94,3% de los pacientes con LES tuvieron ANA positivo, el 45,7% presentó anti-Ro/SSa, el 11,4% anti-La/SSb, el 28,6% presentó anti-RNP, el 21,4% de los pacientes anti-Sm, sólo el 2,9% en anti-Histonas, el 45,7% en Anti-ADNn. El 8,6% presentó ACL, el 5,7% en Anti-B2GP1 y, por último, el 4,3% AL. Por su clasificación, bajo y normal, se la representaron en forma independiente las variables C3 y C4. En el Gráfico 16 se observa que, en ambas variables, alrededor del 75% de los pacientes tuvieron hipocomplementemia.

Gráfico 15: Resultados positivos en diferentes laboratorios de pacientes con diagnóstico de LES (en porcentaje)

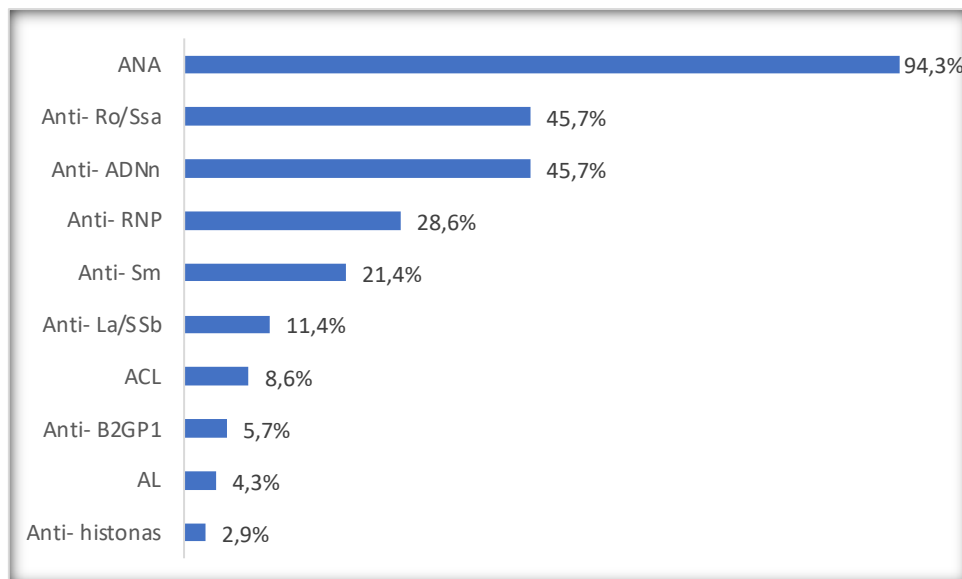
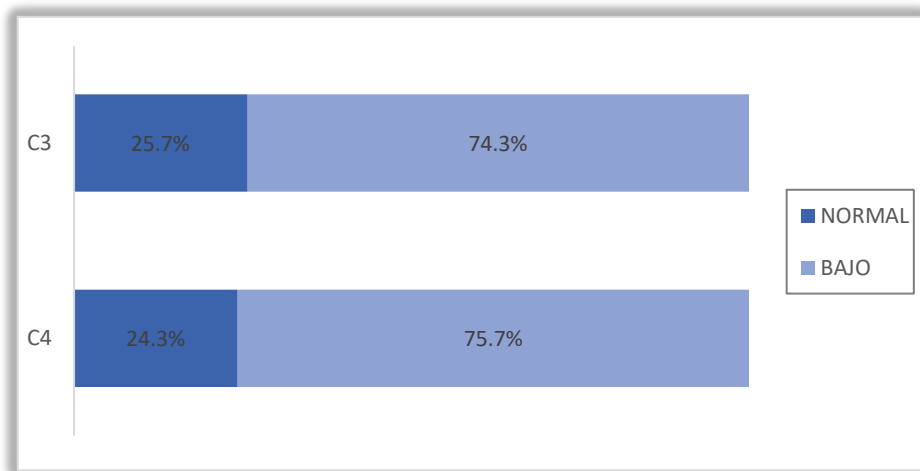
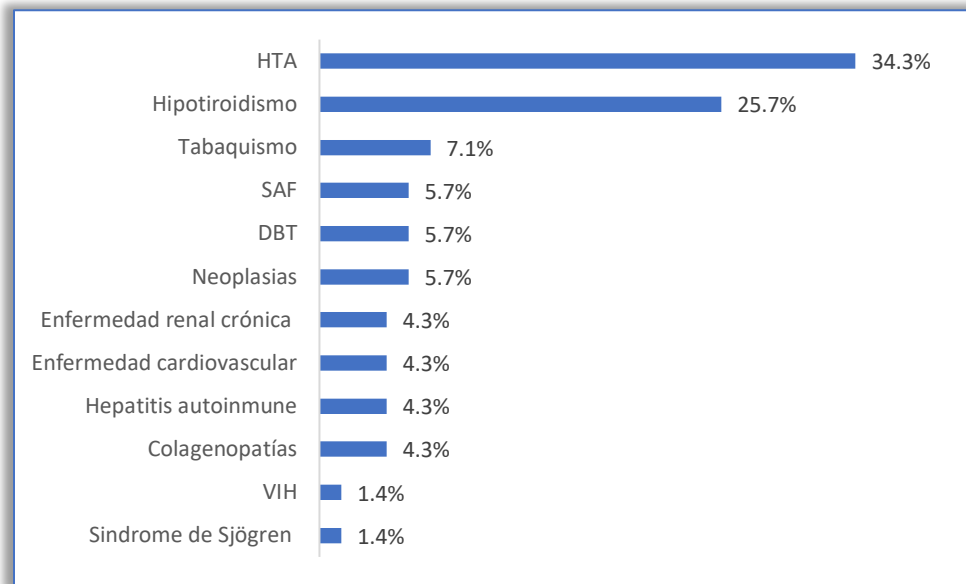


Gráfico 16: Estudio de las variables C3 y C4 en laboratorio de pacientes con diagnóstico de LES



- **COMORBILIDADES:** Se estudió cuáles eran las comorbilidades que tienen los pacientes con diagnóstico de LES. En el Gráfico 17 se observan los porcentajes de pacientes que presentan las comorbilidades estudiadas. El 5,7% presentaba DBT, el 34,3% HTA, el 7,1% de los pacientes fumaba, el 1,4% padecían infección por HIV, el 25,7% presentó hipotiroidismo, el 4,3% presentó ERC, el 4,3% hepatitis autoinmune, el 5,7% presentó alguna neoplasia (1 paciente con cáncer papilar de tiroides, 1 paciente con linfoma no Hodgkin, 1 paciente con síndrome mielodisplásico y 1 paciente con timoma); el 4,3% presentó alguna enfermedad cardiovascular. Por último, el 4,3% presentó alguna otra comorbilidad autoinmune, donde se encontró que 4 pacientes tenían SAF, 2 pacientes presentaron artritis reumatoidea, 1 presentó enfermedad mixta del tejido conectivo, 2 pacientes con síndrome de Sjögren, 2 con esclerosis sistémica y 2 con miastenia gravis.

Gráfico 17: Comorbilidades presentes en pacientes con diagnóstico de LES (en porcentaje)



- **TRATAMIENTOS REALIZADOS:** A los pacientes estudiados se les consultó cuáles tratamientos recibieron a partir del diagnóstico de LES. En el Gráfico 18 se puede observar, en color celeste, los porcentajes de pacientes que recibieron los distintos tratamientos. De los 70 pacientes estudiados, el 100% recibió hidroxiclороquina, el 62,9% recibe prednisona actualmente, el 42,9% se realizó ciclofosfamida, el 15,7% metotrexato, el 11,4% azatioprina, el 2,9% rituximab, el 5,7% belimumab y por último el 28,6% recibió micofenolato. Dentro del 62,9% de los pacientes que reciben prednisona actualmente, se realizó un promedio de dosis en el último año. En el Gráfico 19 se puede observar la dosis promedio de prednisona suministrada en la actualidad. De los 44 pacientes, la mitad (22 pacientes) toma una dosis de 5 mg, 5 pacientes toman una dosis de 2,5 mg, 2 pacientes toman 7,5 mg, 5 pacientes toman 10mg, 1 paciente toma 15 mg, 4 pacientes toman 20 mg y los restantes 5 pacientes toman 40 mg.

Gráfico 18: Tratamientos realizados en pacientes con diagnóstico de LES

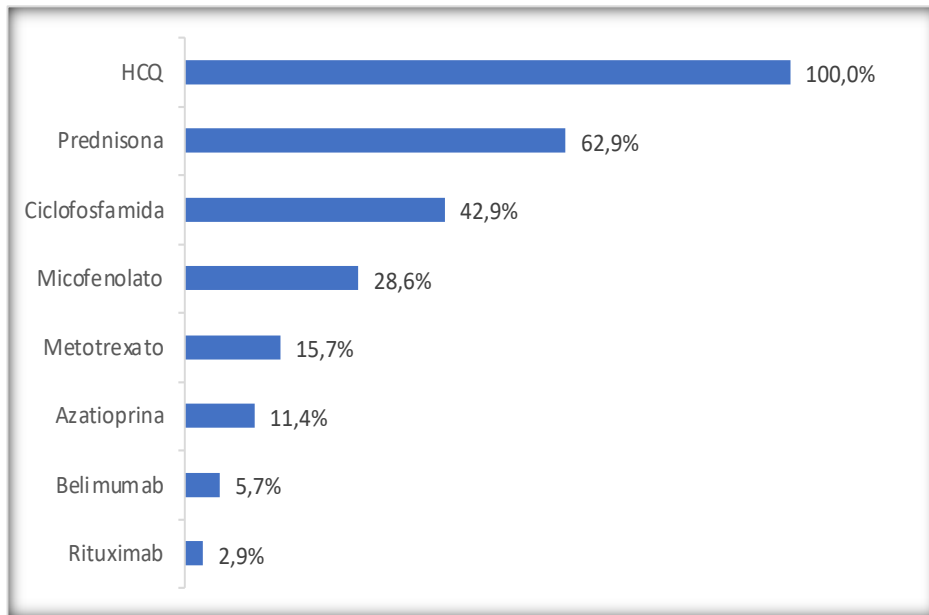
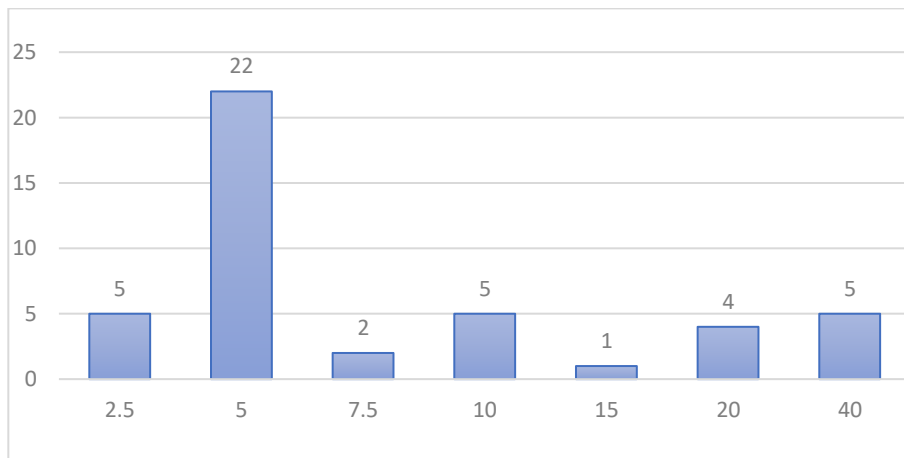


Gráfico 19: Dosis promedio de Prednisona (en mg.) en pacientes con diagnóstico de LES



- **INTERNACIONES:** La última variable estudiada fue si los pacientes con diagnóstico de LES fueron internados y las causas de esas internaciones. En el Gráfico 20, puede observarse que, el 20% de los pacientes estudiados fue internado por alguna intercurencia infecciosa, el 4,3% por eventos cardiovasculares y el 60% de los pacientes fue internado por causas propias de la enfermedad LES.

Gráfico 20: Causas de la/s internación/es en pacientes con diagnóstico de LES

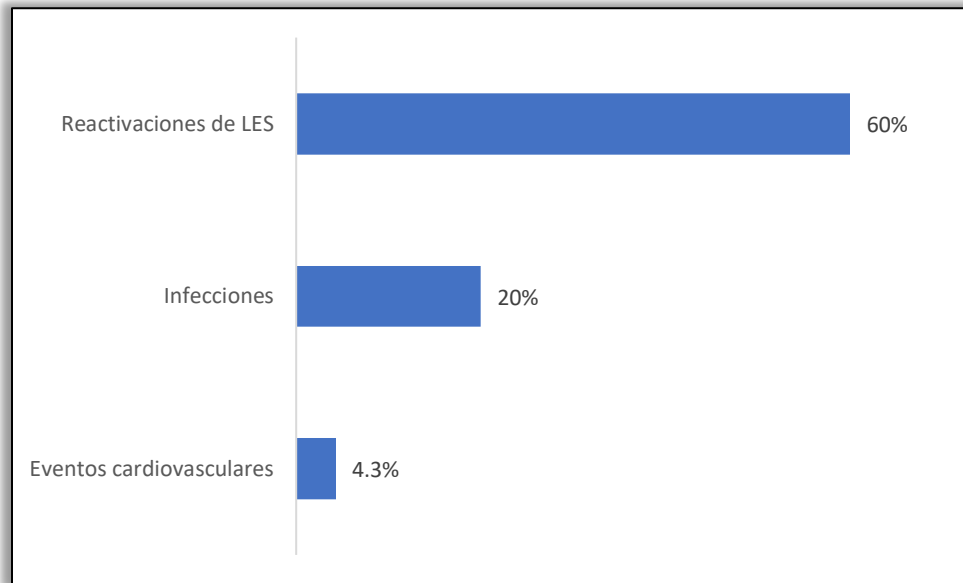


Gráfico 21: Causas infecciosas de internación

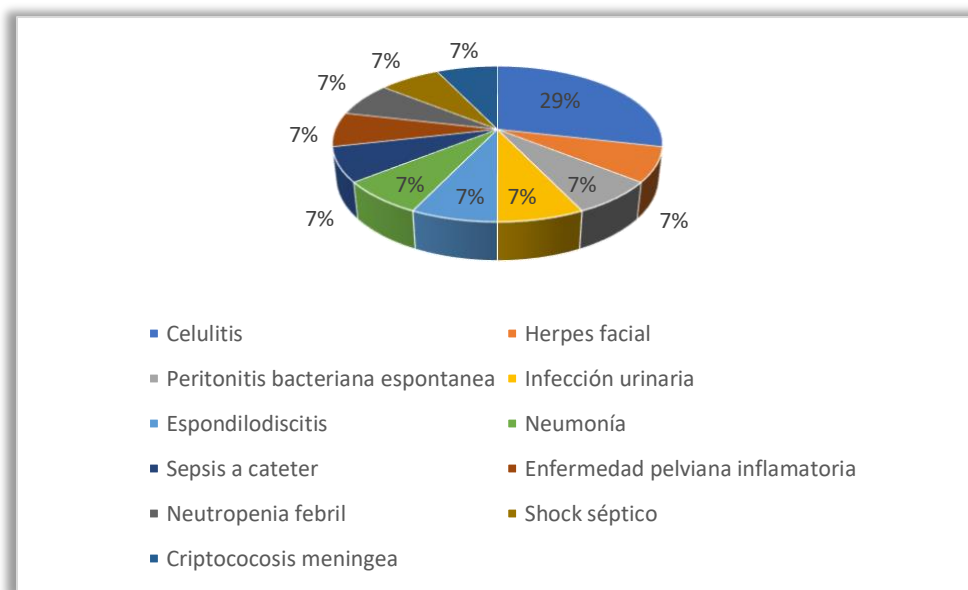
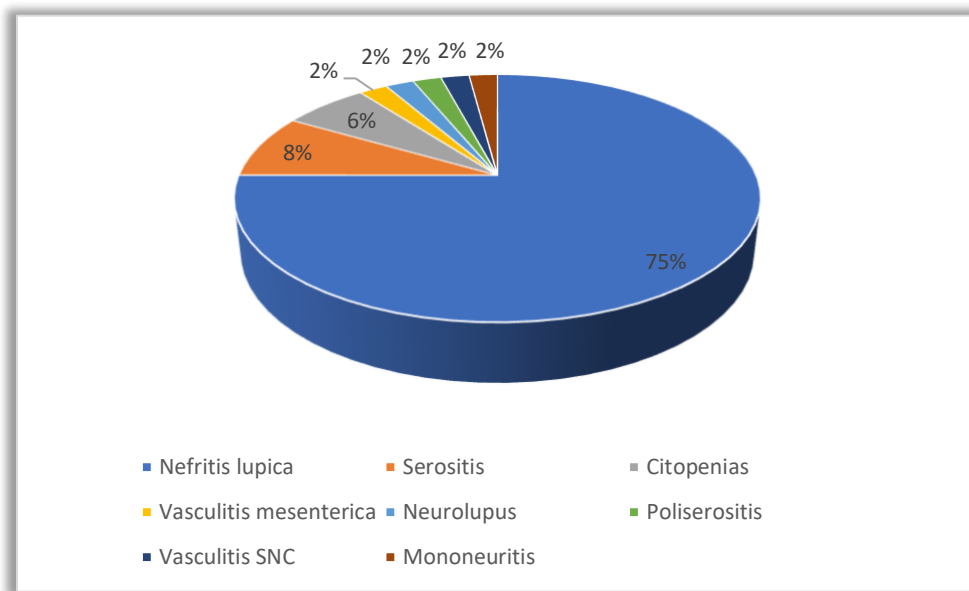


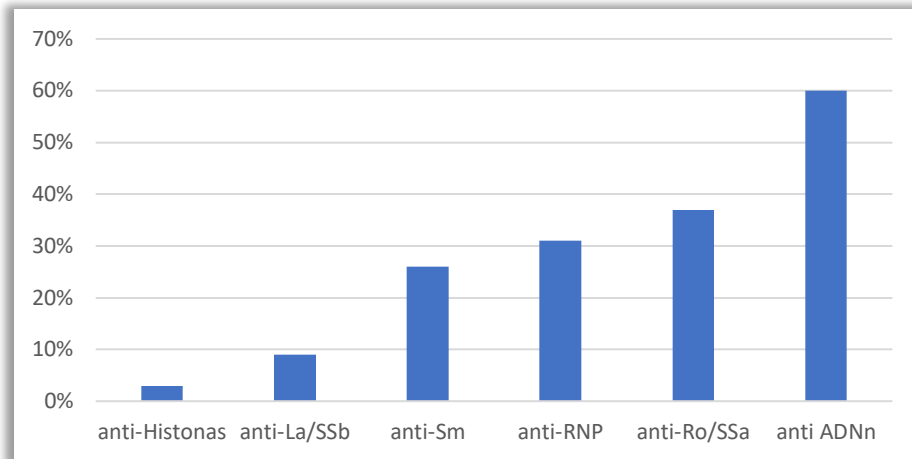
Gráfico 22: Causas de internación secundario a reactivación del LES



▪ ANTICUERPOS EN PACIENTES CON NL

Dado que, en el Gráfico 11 se observó que 35 pacientes, es decir el 50% del grupo en estudio, presentaron NL, y que se dispone de los resultados de los laboratorios de dichos pacientes, se analizó la presencia de anticuerpos en dichos pacientes. En la Tabla 1, se puede observar que de los 35 pacientes que presentaron NL, el 37% presentó anti-Ro/SSa, el 9% anti-La/SSb, el 31% anti-RNP, el 26% anti-Sm, sólo el 3% anti-Histonas y el 60% Anti-ADNn.

Tabla 1: Anticuerpos encontrados en pacientes con diagnóstico de LES que presentan Nefritis Lúpica

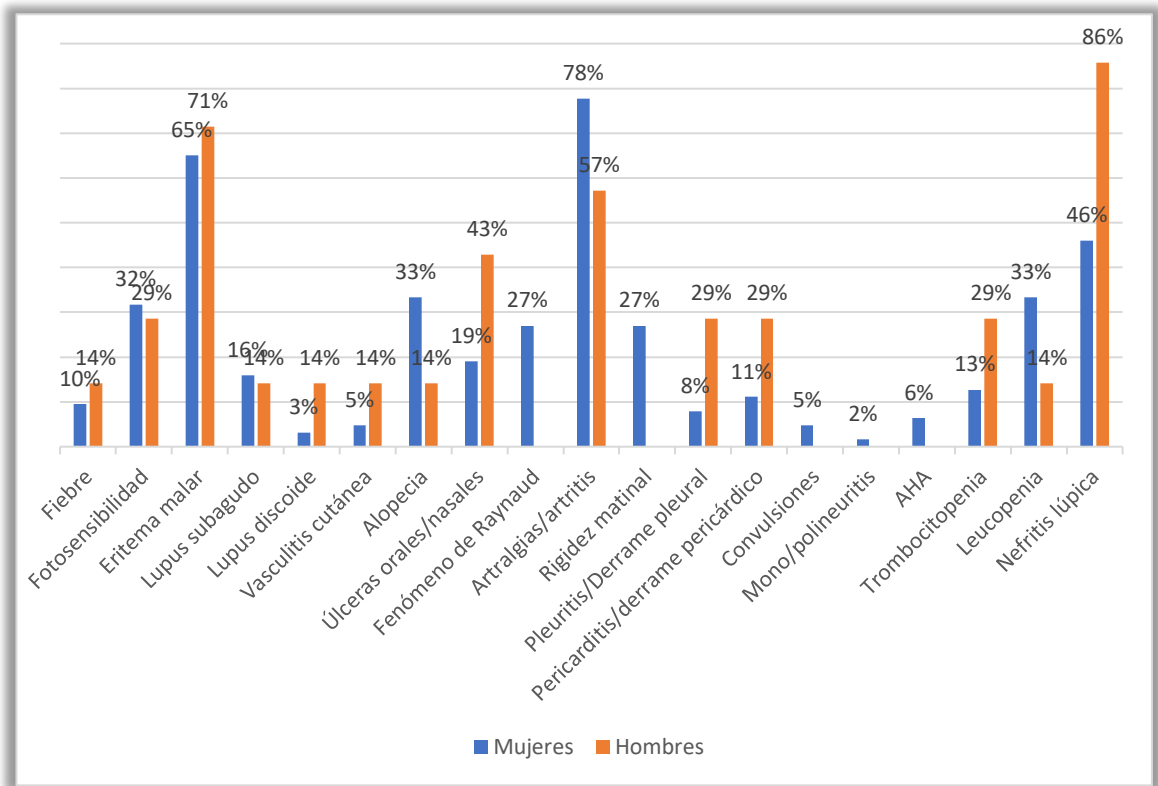


- **PATOLOGÍAS PRESENTES SEGÚN SEXO EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LES**

En el Gráfico 23 se muestran los porcentajes de diferentes patologías presentes en hombres y en mujeres con diagnóstico de LES. Como se puede observar, el porcentaje de NL es 86% para hombres y 46% para mujeres. Con respecto a serositis, 29% de los hombres tuvieron derrame pericárdico/pericarditis y derrame pleural/pleuritis, mientras que los valores para las mujeres fueron 8% y 11%, respectivamente.

Gráfico 23: Patologías presentes según sexo en los pacientes con diagnóstico de LES

CARACTERISTICAS CLINICAS E INMUNES DE UNA SERIE DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE ROSARIO



A continuación, se compararán las manifestaciones clínicas según el sexo.

Para la variable NL, las diferencias encontradas entre la presencia de NL en hombre (86%) versus en mujeres (46%), no alcanzaron significación estadística ($p= 0,106$). Tampoco alcanzaron significancia estadística las diferencias entre la presentación de serositis serositis y compromiso hematológico ($p= 0,302$ y $0,604$, respectivamente).

En el análisis comparativo del perfil de anticuerpos con manifestaciones clínicas de LES, podemos observar que se halló una relación estadísticamente significativa entre la presencia de anti-RNP y fenómeno de Raynaud (59% vs 41% $p= 0,005$) y entre anti-ADN y NL (60% vs. 40% $p= 0,03$).

En cambio para la comparación anti-Ro/SSa y anti-La/SSb con manifestaciones mucocutáneas, no se encontró diferencias significativas ($p= 0,542$).

DISCUSION

El presente estudio muestra la alta prevalencia de LES en mujeres, sobre todo en el grupo etario entre 20 y 30 años. Sólo una paciente fue diagnosticada luego de los 50 años. La edad promedio del diagnóstico fue de 27 años, similar a lo hallado en GLADEL, donde fue de 28 años ¹. Es sabido que uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de LES es el sexo femenino, donde la relación mujer/hombre puede ser de 7:1 a 15:1 ⁸.

Las manifestaciones cutáneas (eritema malar, fotosensibilidad) y las manifestaciones articulares (artralgias/artritis) fueron las presentaciones más frecuentes. En la bibliografía citada, más del 60% de los pacientes presentan esta manifestación al inicio y hasta el 90% de los pacientes lo padecen en algún momento del curso de la enfermedad ^{1, 2, 8}.

Se halló una baja frecuencia de fiebre, serositis y manifestaciones neurológicas. Como es de esperarse, sólo pocos pacientes con lupus cutáneo subagudo y lupus discoide cumplen con criterios de LES, siendo aproximadamente del 2-10% según lo descrito. El fenómeno de Raynaud se presentó en una considerable cantidad de pacientes, no relacionado a otras patologías (superposición con ES o EMTC) en la mayoría de los casos.

Si comparamos los datos hallados con otros autores nacionales, no observamos diferencias en la frecuencia de manifestaciones clínicas, donde el compromiso cutáneo-articular fue la presentación más común ^{13, 14, 15}. Con respecto a la cohorte GLADEL de 1214 pacientes, tampoco hallamos datos dispares en las variables estudiadas ¹.

Las alteraciones de laboratorio, tanto general como específicas (auto-anticuerpos), tienen un papel relevante en el diagnóstico y pronóstico de LES, tanto es así que algunas de ellas forman parte de los criterios clasificatorios de esta enfermedad ⁹. Como podemos observar, más del 30% de los pacientes presentaron leucopenia, la cual además de ser un criterio clasificatorio, es marcador de actividad del LES. En cuanto al laboratorio inmunológico, el 75% presentó hipocomplementemia y el 45%

anti-ADNn positivo, que al igual que la presencia de leucopenia, son indicadores de actividad sistémica.

El 94% presentó ANA positivo, y esto es concordante con casi toda la bibliografía. Esta positividad depende de la técnica y del sustrato mediante el cual se realice; dicho dato no estaba especificado en las HC revisadas, por lo que no ha podido ser recabado.

Los anticuerpos anti-Ro/SSa y anti-RNP fueron los más comúnmente hallados. Estos, según la bibliografía, se encuentran entre el 25-60% y 30% de los pacientes, respectivamente. El anti-Sm, aunque muy específico para LES, es poco sensible. Los anti-Histonas se hallan hasta en el 90% de los pacientes con lupus inducido por drogas, aunque en un porcentaje de hasta el 10% se encuentran en LES, con una asociación controvertida con NL⁸.

Los autoanticuerpos tienen algunas asociaciones definidas con características clínicas de LES; algunos ejemplos son el anti-ADN con manifestaciones renales, anti-Ro y anti-La con síndrome seco, y anti-RNP con fenómeno de Raynaud. Un estudio realizado por Petri y To, separó a los anticuerpos en 5 *clusters* y comparó las manifestaciones clínicas con estos grupos. Se halló una diferencia significativa en la asociación de anticuerpos antifosfolípidos y anti-ADN con manifestaciones trombóticas y menor compromiso renal en el grupo de anti-Sm y anti-RNP²³.

En este trabajo, encontramos relación entre la presencia de anti-RNP con fenómeno de Raynaud, en concordancia con lo reportado por otros autores en la literatura^{24, 46}.

La NL constituye una de las manifestaciones más severas de la enfermedad, siendo la causa más importante de morbimortalidad en estos pacientes⁶. Entre el 30-60% de los pacientes con LES desarrollarán NL, aunque la prevalencia y la incidencia dependen de la población estudiada, con gran influencia de la raza, la edad de presentación y el sexo²⁹.

Casi todos los pacientes que la desarrollan, lo hacen dentro de los 5 años del diagnóstico de LES, teniendo en cuenta que en la mayoría de los casos se trata de

mujeres en edad reproductiva, que pueden verse afectadas por el tratamiento inmunosupresor agresivo que requiere esta forma de presentación ²⁵.

La realización de una biopsia renal es el *gold-standard* para el diagnóstico de NL, además posee un alto valor pronóstico de acuerdo a la clasificación histológica que presente ⁶.

Es notable aclarar que la mitad de los pacientes en este estudio desarrollaron nefritis lúpica, la mayoría de clase histológica IV y el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de LES y NL fue menor a un año o en forma simultánea en dos tercios de los pacientes.

Un estudio realizado en esta ciudad, muestra una prevalencia del 35%, siendo la clase IV la más frecuente (casi el 60%) ²⁶. Otro reporte de la ciudad de Santa Fe encontró que el 60% de los pacientes presentaron nefropatía, donde también la clase histológica IV fue la más comúnmente hallada ¹³. Comparado con la cohorte GLADEL, este valor es diferente, donde la prevalencia de NL fue de 28% ^{27, 28}.

Analizando la presencia de anticuerpos en NL, observamos que el 60% presentó anti-ADNn positivo, con una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de anti-ADN y NL.

Diversos autores han demostrado que la detección de anticuerpos anti-ADN en pacientes con LES se asocia al desarrollo de afectación renal, exacerbaciones de LES más frecuentes y graves y peor pronóstico a largo plazo ^{23, 29, 45}.

Esta cohorte de pacientes está compuesta sólo por 7 varones. Al realizar un análisis de comparación entre las diferentes variables y el sexo, no se halló una diferencia significativa ($p=1,06$), aunque si una tendencia a mayor compromiso renal en los varones con respecto a las mujeres. Este resultado difiere de lo hallado por la cohorte GLADEL, donde las manifestaciones renales, hematológicas y cardiovasculares fueron más frecuentes en los hombres que en las mujeres. Por el contrario, este grupo mostró que el compromiso cutáneo-articular era más frecuente en las mujeres ³⁰.

El tratamiento del LES es complejo y variable, dependiendo de las manifestaciones clínicas y de la gravedad de la presentación del cuadro. Las guías de recomendación de tratamiento se actualizan en forma periódica, con la aparición de nuevos fármacos y dianas terapéuticas. Sin embargo, el pilar siguen siendo los antimaláricos, asociado a corticoides y drogas inmunosupresoras en caso de manifestaciones con riesgo vital.

Según las últimas guías de EULAR, todos los pacientes deberían recibir hidroxicloroquina salvo contraindicación y la dosis de esteroides más baja posible y por el menor tiempo posible. El objetivo es lograr la remisión completa o la más baja actividad posible y la prevención de reactivaciones. Además del tratamiento farmacológico, es imprescindible la educación al paciente, la pesquisa y prevención de comorbilidades, el uso de protección solar, cese del tabaquismo, alimentación saludable y realización de ejercicio físico ¹².

Como se aprecia en este análisis, todos los pacientes de este estudio realizaron tratamiento con hidroxicloroquina, y más de la mitad se encuentra actualmente en tratamiento con glucocorticoides, siendo la dosis de 5mg/día la más utilizada.

Casi la mitad de los pacientes realizó tratamiento con ciclofosfamida y esto puede explicarse por el alto porcentaje de pacientes que presentaron nefritis lúpica, al igual que el micofenolato (28%). En cuanto al tratamiento con drogas biológicas, 4 pacientes realizaron Belimumab y 2 Rituximab.

No se registró en este estudio la realización de otros tratamientos adicionales, como calcio, vitamina D, bifosfonatos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, etc.

Al momento de la recolección de datos, según la última consulta, más de la mitad de los pacientes no presentaban actividad (SLEDAI <3) y 30% *flare* moderado. Teniendo en cuenta esta última guía, deberían optimizarse los tratamientos e intentar disminuir el uso de glucocorticoides, para evitar efectos adversos asociados al uso de éstos y prevenir futuras recaídas.

La comorbilidad más comúnmente hallada, casi en la mitad de los pacientes, fue la HTA. Los pacientes con LES tienen un riesgo cardiovascular aumentado, tanto por

la propia enfermedad, como por el tratamiento, como por las enfermedades asociadas. Además, los pacientes con NL tienen riesgo cardiovascular aun mayor que los pacientes con LES sin NL ^{31, 32}.

Estudios muestran que la prevalencia de HTA es mayor en pacientes con LES que en la población sin LES. Probablemente muchas de las comorbilidades halladas sean un subregistro, ya que no todos los pacientes realizaban controles médicos con otros servicios (Clínica Médica, Cardiología, Endocrinología, etc.), lo que puede explicar el bajo porcentaje de otras manifestaciones.

La segunda comorbilidad más frecuente fue hipotiroidismo. No se pudo obtener en todos los pacientes la presencia de anticuerpos antitiroideos. Diversos estudios muestran una incidencia y prevalencia mayor de alteraciones tiroideas (hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis autoinmune) en los pacientes con LES que en la población general. No se encontró en este trabajo pacientes con hipertiroidismo, aunque los reportes previos muestren una prevalencia similar al hipotiroidismo ^{33, 34}.

Si bien la asociación con otras enfermedades autoinmunes no fue relevante en este estudio, se encontró la asociación con hepatitis autoinmune en 3 pacientes. Este dato es interesante, debido a que esta asociación es infrecuente, existiendo pocos casos reportados por otros autores. Las alteraciones hepáticas en LES se presentan en el 20-60% de los pacientes, ya sea como hipertransaminasemia asintomática, hígado graso no alcohólico, colestasis y en casos muy raros, cirrosis ^{35, 36}.

Pese al alto porcentaje de pacientes que desarrollaron NL, sólo el 4% presentó ERC. Esto quizás también pueda deberse a un subregistro, debido a que no se contaba con datos completos para poder clasificar a los pacientes dentro de este grupo.

La frecuencia de neoplasias fue baja, concordante a otros autores, donde entre 2-3% de los pacientes con LES desarrollan tumores malignos. La relación entre estas patologías es incierta, donde en algunas series se observa un leve aumento del riesgo de linfoma no Hodgkin en los pacientes con LES ³⁷.

Dentro de las causas de morbilidad en los pacientes con LES, las infecciones y la alta actividad de la enfermedad son las principales ^{37, 38, 39}.

Las infecciones son la causa predominante en los jóvenes, siendo las infecciones bacterianas y las fúngicas las más importantes. Los gérmenes más comunes son *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Pseudomonas spp*, *Candida spp*, *Pneumocystis jirovecii* y *Cryptococcus neoformans*, siendo los sitios más afectados el tracto respiratorio inferior, vía urinaria y piel y partes blandas ^{40, 41, 42}.

Entre los factores predictivos de infecciones serias (aquellas que requieren internación, u ocurren durante la estancia hospitalaria o que llevan a la muerte), se encuentran factores demográficos (sexo, edad al diagnóstico, etnia, estado marital, nivel educativo), manifestaciones clínicas, infecciones previas, uso de glucocorticoides, drogas inmunosupresoras y alto SLEDAI. En cuanto a la hidroxiclороquina, se la ha catalogado como una droga “protectora” contra infecciones serias ⁴⁰.

En este estudio, observamos que el 15% de los pacientes requirió ingreso hospitalario por intercorrientes infecciosas, siendo la celulitis la causa más común. Sólo un paciente presentó una infección fúngica invasiva, y se presentaron casos de infecciones asociadas a catéteres en pacientes que requirieron hemodiálisis.

El 60% de los pacientes requirió internación por reactivaciones del LES, donde la NL fue la mayor causa de ingreso hospitalario. Otras causas pero con mucha menor frecuencia fueron las citopenias y la serositis.

Es conocido que la NL es la complicación más común asociada con la mortalidad. Además del potencial desarrollo de ERC, esta presentación conlleva al mayor uso de drogas inmunosupresoras, aumentando el riesgo de intercorrientes cardiovasculares e infecciosas.

Estos datos son similares a los publicados en cuanto a morbilidad. Los eventos cardiovasculares tuvieron un papel insignificante en las causas de internación, diferente a lo publicado en otras series ^{9, 43}.

LIMITACIONES

La principal limitación que encontramos es el diseño del estudio, que al ser de tipo retrospectivo y mediante recolección de datos registrados en HC, se pierde mucha información valiosa sobre los pacientes, porque presenta como sesgo principal lo que registra el observador.

Otra limitación es el número de pacientes incluidos en el estudio, que al ser pequeño, los datos obtenidos del análisis permiten sacar algunas conclusiones pero no extrapolar la totalidad de los datos de la población.

Dado que el estudio fue realizado en un hospital de tercer nivel, de referencia en Nefrología y Reumatología, no se puede generalizar los datos obtenidos a la población de la ciudad de Rosario, pero alienta a realizar nuevos estudios multicéntricos.

Sería interesante realizar un estudio prospectivo incluyendo otras variables, como pueden ser, otras complicaciones asociadas al tratamiento (osteoporosis, DBT, trastornos en la fertilidad, etc), complicaciones obstétricas y perinatales, comparación con variables sociodemográficas (nivel educativo, condiciones de vivienda, acceso a la salud, etc).

CONCLUSIONES

El LES es una enfermedad heterogénea con manifestaciones clínicas y gravedad diversas. En este estudio, encontramos que las manifestaciones cutáneas y articulares fueron las más frecuentes, seguido por la nefritis lúpica, la cual fue la mayor causa de internaciones en los pacientes con LES. En cuanto al laboratorio inmunológico, los ANA, anti-ADN y anti-Ro/SSa fueron los más comúnmente hallados.

No se pudo establecer una diferencia significativa en la presentación clínica entre hombres y mujeres, probablemente a un N bajo, aunque si observamos una tendencia no significativa a mayor compromiso renal en el sexo masculino.

La mitad de los pacientes desarrolló nefritis lúpica; este dato debe ser tenido en cuenta para ayudar a una detección precoz de esta complicación y evitar las complicaciones crónicas secundarias.

Creemos que las comorbilidades cardiovasculares y metabólicas están subestimadas en este grupo, sabiendo que éstas son la mayor causa de morbilidad en pacientes con LES de larga data.

Consideramos que un mejor conocimiento de las manifestaciones clínicas y analíticas de nuestro medio es necesario para mejorar la calidad de atención de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Pons Estel B *et al.* The GLADEL, multinational Latin American prospective inception cohort of 1214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among Hispanics. *Medicine* 2004;83;1-17.
2. Alarcón GS, Friedman AW, Straaton KV, *et al.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. LUPus in MInority populations: NAture vs. Nurture. *Lupus* 1999;8:197–209.
3. Fava A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. *Journal of Autoimmunity*. 2019 January; 96: 1–13.
4. Molina JF *et al.* Systemic Lupus Erythematosus in Males. *Medicine* 1996; 75 (3): 124-130.
5. Santamaría- Alza Y, Navarro Motta JZ, Fajardo-Rivero JE, Figueroa Pineda CL. Systemic lupus Erythematosus, gender differences in Colombian patients. *Clinical Rheumatology* 2018 37(9): 2423- 2428
6. Anders H, Saxena R, Zhao M, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nature Reviews* 2020 6:7
7. Scolnik M, Marin J, Valeiras SM, *et al.* Incidence and prevalence of lupus in Buenos Aires, Argentina: a 11-year health management organisation-based study. *Lupus Science & Medicine*. 2014;1: e000021.
8. Quintana Lopez y *col.* Aplicación clínica de los anticuerpos en lupus eritematoso sistémico. *Revista Colombiana Reumatología*. 2003; 10:32-45
9. Battagliotti C *et al.* (2013) Lupus Eritematoso Sistémico. Aspectos clínicos y terapéuticos. Rosario, Santa Fe, Argentina: GlaxoSmithKline.
10. Aringer M *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71;1400-1412
11. Cervera R *et al.* Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. *Medicine* 2003; 82: 299-308

12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A *et al.* 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(6):736-745.
13. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, *et al.* First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus) –Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR) *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018; 0:1–9.
14. Mussano E, Onetti L, Cadile I, *et al.* Lupus eritematoso sistémico: datos sociodemográficos y su correlación clínico-analítica en un hospital universitario. *Revista Argentina de Reumatología* 2019;30(3): 5-12
15. Schmid MM, Roverano SG, Paira SO. Manifestaciones y evolución clínica de pacientes con LES en un hospital de referencia. *Revista Argentina de Reumatología* 2013;24(1): 28-32
16. Schmid MM, Roverano SG, Paira SO. Comparación de datos demográficos, presentación clínica y desenlace de pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados en un centro público y otro privado de la salud en Santa Fe, Argentina. *Reumatología Clínica*. 2014: 10(5): 294-298
17. Churg, J. and Sobin, L. (1982) Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease. Igaku-Shoin, Tokyo.
18. Weening JJ *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International*. 2004; 65(2): 521-530
19. Petri M, *et al.*; OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*. 2005 15;353(24):2550-8
20. Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus*. 1999;8(8):685-91.
21. Pons- Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology* 2017; 13:8, 799-814
22. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2019; 393: 2344-58

23. Petri M, To CH. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis and Rheumatism* 2005; 52 (12): 4003-4010
24. Heimovsky FE, Simioni JA, Skare TL. Systemic lupus erythematosus and Raynaud's phenomenon. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2015; 90(6): 837-40
25. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA – EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of Rheumatic Diseases* 2020; 79: 713-723
26. Aeschlimann C. Prevalencia de nefropatía lúpica en el Servicio de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes del Hospital Provincial de Rosario. Universidad Nacional de Rosario, Carrera de Postgrado de Especialización en Clínica Médica. Año 2016.
27. Pons-Estel GJ et al. Lupus in Latin- American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus* 2015; 0: 1-10
28. Vinicki JP et al. Lupus nephritis in Latin American patients: 10-year results from a single medical center in Argentina. *Lupus* 2015; 0: 1-6
29. Gonzalez-Crespo et al. Outcome of silent lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 1996. 26:468-476
30. Garcia MA et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005 14: 938
31. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Current Opinion of Rheumatology* 2018: 30:000-000
32. Munguia-Realpozo P et al. Systemic lupus erythematosus and hypertension. *Autoimmunity reviews* 2019; 18(10):102371
33. Wen-Ya L et al. Systemic lupus Erythematosus and thyroid disease: A 10-year study. *Journal of Microbiology, Immunology, Infection* 2015; 48, 676-683

34. Yu-chuan L *et al.* Systemic lupus erythematosus and thyroid disease e Experience in a single medical center in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2019; 52, 480e486
35. Besei C *et al.* Association of autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematoses: A case series and review of the literature *World Journal of Gastroenterology* 2014 September 21; 20(35): 12662-12667
36. González-Regueiro JA *et al.* Hepatic manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2020;0 (0) 1-12
37. Hernández Cruz B *et al.* Differences in clinical manifestations and increased severity of systemic lupus erythematosus between two groups of Hispanics European Caucasians versus Latin American mestizos (data from the RELESSER registry). *Lupus* 2019; 0, 1-10.
38. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Review of Clinical Immunology* 2018; 14:12, 1043-1053
39. Bellomio V *et al.* Systemic lupus erythematosus: mortality and survival in Argentina. A multicenter study. *Lupus* 2000; 9: 377-381
40. Pimentel-Quiroz VR *et al.* Factor predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multinational, Latin American lupus cohort. *Lupus* 2019; 0: 1-10
41. Vinicki JP *et al.* invasive fungal infections in Argentine patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; 22, 892-898
42. Barber MRW, Clarke AE. Systemic lupus erythematosus and risk of infection. *Expert Review of Clinical Immunology* 2020; 16(5):527-538
43. Illescas-Montes R *et al.* infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2019; 158:153-160
44. Ugarte-Gil MF *et al.* Predictors of remission and low disease activity state in systemic lupus erythematosus: data from a multi-ethnic, multinational Latin-American lupus cohort. *The Journal of Rheumatology* 2019; 46 (10):1299-1308

45. Ter Borg EJ *et al.* Measurement of increases in anti-double stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1990, 33 (5) 634-643
46. Hoffman IEA *et al.* Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Annals of Rheumatic Diseases* 2004 63:1155–1158

ANEXO 1

Criterios clasificatorios de LES 2019 EULAR/ACR

Criterio de entrada: ANA en título $\geq 1/80$ en sustrato Hep-2 o un test equivalente. Si este criterio está ausente, no clasifica como LES. Si se encuentra presente, debe sumar criterios adicionales/aditivos.

Criterios aditivos: no sumar criterios si hay una mejor explicación que LES. Con la aparición del criterio al menos una vez es suficiente, no es necesario que ocurran simultáneamente. Dentro de cada dominio, cuenta sólo el de más valor.

Clasifica como LES con un valor de 10 puntos o más si el criterio de entrada está presente

<u>- Dominios Clínicos</u>	Valor
• <u>Constitucional:</u>	
Fiebre	2
• <u>Hematológico:</u>	
Leucopenia	3
Trombocitopenia	4
Anemia hemolítica autoinmune	4
• <u>Neuropsiquiátrico</u>	
Delirium	2
Psicosis	3
Convulsiones	5
• <u>Mucocutáneo:</u>	
Alopecia no cicatrizal	2
Úlceras orales	2
Lupus cutáneo subagudo o lupus discoide	4
Lupus cutáneo agudo	6
• <u>Serosas:</u>	
Derrame pleural o pericárdico	5
Pericarditis aguda	6

- Músculo-esquelético:
Compromiso articular 6
- Renal:
Proteinuria >0,5g/24hs 4
Biopsia renal con NL clase II o V 8
Biopsia renal con NL clase III o IV 10

- Dominios Inmunológicos

- Anticuerpos antifosfolípidos:
Anti-cardiolipinas O 2
Anti- B2GP1 O
Anticoagulante lúpico
- Proteínas del complemento:
C3 O C4 bajos 3
C3 Y C4 bajos 4
- Anticuerpos específicos de LES:
Anti- ADNn O 6
Anti- Smith

ANEXO 2

SLEDAI

PUNT.	MANIFESTACION	DEFINICION
8	Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8	Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8	Síndrome orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8	Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos
8	Alteraciones de pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8	Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8	ACV	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.

4	Vasculitis	Ulceraci n, gangrena, n dulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4	Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevaci n de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4	Artritis	M s de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4	Cilindros urinarios	Cilindros hem ticos o granulosos.
4	Hematuria	>5 hematíes por campo. Excluir litiasis, infecci n u otras causas.
4	Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en m s de 0.5 g/24hs.
4	Piuria	> 5 leucocitos por campo. Excluir infecci n.
2	Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2	Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Difusa o en placas.
2	Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2	Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural
2	Pericarditis	Dolor peric rdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiogr ficos o confirmaci n ecocardiogr fica.
2	Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2	Anti-ADNn	> 25%. T cnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1	Fiebre	> 38°C. Excluir infecci n.
1	Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
1	Leucopenia	< 3.000 c lulas/mm ³ . Excluir f rmacos.

ANEXO 3

Ficha de recolección de datos

“Características clínicas e inmunes de una serie de pacientes con lupus eritematoso sistémico de un hospital de tercer nivel de la ciudad de Rosario”

Nombre y apellido:

HC:

Sexo:

DNI:

Edad:

Edad al dx de LES:

Años de evolución de LES

Fecha última consulta:

SLEDAI última consulta:

Manifestaciones clínicas

Cutáneo mucoso:

Fotosensibilidad

Eritema malar

Lupus cutáneo subagudo

Lupus discoide

Paniculitis lúpica

Vasculitis cutánea

Alopecia

Úlceras orales/nasales

Generales:

Fiebre

Fenómeno de Raynaud

Articular

Artralgias/artritis

Rigidez Matinal

Serosas	Derrame pleural/pleuritis
	Derrame pericárdico
SNC/periférico	Convulsiones
	Psicosis
	Delirium
	Mono/polineuritis
Hematológico	Anemia hemolítica autoinmune
	Trombocitopenia
	Leucopenia
Renal	Nefritis lúpica
	En caso afirmativo: clase: años entre dx de LES y NL:
Laboratorio	ANA
	Anti-Ro/SSa
	Anti-La/SSb
	Anti-RNP
	Anti-Sm
	Anti-Histonas
	Anti-ADNn
	ACL
	Anti-B2GP1
	AL
C3: normal	bajo
C4: normal	bajo

Comorbilidades

SAF	DBT
HTA	TBQ
VIH	Hipotiroidismo
Sindrome de Sjögren	ERC
HAI	
Neoplasias	En caso afirmativo, cuales:
Enf cardiovascular	En caso afirmativo, cuales:
Otras autoinmunes	En caso afirmativo, cuales:

Tratamientos

Hidroxicloroquina
Prednisona
En caso afirmativo, dosis promedio en el último año:
Ciclofosfamida
Metotrexato
Azatioprina
Rituximab
Belimumab
Micofenolato

Infecciones

Cuales?
Requirió internación?

Cardiovasculares

Cuales?
Requirió internación?

Reactivación LES

Cuales?
Requirió internación?

ANEXO 4

Carta de solicitud a Dirección del Hospital Provincial del Centenario

Rosario, 30 de abril de 2020.

**A la Sra. Directora
del Hospital Provincial del Centenario**

Dra. Claudia Perouch

S / D

Tengo el agrado de dirigirme a usted con el objeto de solicitarle tenga a bien considerar, y eventualmente aprobar, el trabajo denominado **“Características clínicas e inmunes de una serie de pacientes con lupus eritematoso sistémico de un hospital de tercer nivel de la ciudad de Rosario”**. Se trata de un estudio observacional y descriptivo, de corte transversal que planeamos realizar en Consultorios Externos del Servicio de Reumatología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario.

En la certeza de que esta solicitud recibirá una adecuada y favorable consideración, hago propicia la oportunidad para saludarle cordialmente.-

Dra. Dianela Carbone
DNI 35258611

