



UNIVERSIDAD NACIONAL

PEDRO RUIZ GALLO



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST GRADO

Frecuencia de lupus eritematoso sistémico en un
hospital de Lambayeque en el periodo Enero 2018 –
Diciembre 2019.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA
INTERNA

Autor:
Jose Gustavo Alvarado Moreno

Asesor de la Especialidad:
Franco León Jiménez

Asesor metodológico:
Julio Enrique Patazca Ulfe

LAMBAYEQUE, JUNIO 2020



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

Frecuencia de lupus eritematoso sistémico en un hospital de Lambayeque
en el periodo Enero 2018 – Diciembre 2019

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA
INTERNA

JOSE GUSTAVO ALVARADO MORENO

AUTOR

Dr. FRANCO LEON JIMENEZ

ASESOR DE LA ESPECIALIDAD

Dr. JULIO ENRIQUE PATAZCA ULFE

ASESOR METODOLÓGICO

DEDICATORIA

A mi esposa e hijos, por ser mi motivación para seguir adelante; y a mis padres, por el apoyo incondicional en los diferentes caminos que decido seguir.

INDICE

Generalidades	5
Resumen	6
Abstract	7
Aspecto investigativo	8
1. Planteamiento del problema	8
1.1. Situación problemática	8
1.2. Formulación del problema	9
1.3. Hipótesis	
1.4. Objetivos	9
1.4.1. Objetivo general	9
1.4.2. Objetivos específicos	9
1.5. Justificación e importancia	9
1.6. Limitaciones y viabilidad	10
2. Marco teórico	
2.1. Antecedentes del estudio	10
2.2. Bases teóricas	12
2.3. Definición de variables	17
2.4. Operacionalización de variables	18
3. Marco metodológico	
3.1. Diseño de investigación, tipo de estudio	18
3.2. Población, muestra, criterios de inclusión y exclusión	18
3.3. Instrumento de recolección de datos: validez	18
3.4. Procedimiento para la recolección de datos	19
3.5. Aspectos éticos del estudio	19
3.6. Análisis estadístico	19
Aspecto administrativo	
1. Cronograma de actividades	19
2. Presupuesto	19
3. Financiamiento	19
Bibliografía	21
Anexos	25

GENERALIDADES

1. TÍTULO:

Frecuencia de lupus eritematoso sistémico en un hospital de Lambayeque en el periodo Enero 2018 – Diciembre 2019.

2. PERSONAL RESPONSABLE

a. Autor

José Gustavo Alvarado Moreno

b. Asesor de la especialidad

Franco León Jiménez

c. Asesor Metodológico

Julio Enrique Patazca Ulfe

3. LÍNEA O PRIORIDAD DE INVESTIGACIÓN:

Reumatología.

4. LUGAR DE EJECUCIÓN (SERVICIO):

Servicio de medicina interna del hospital regional Lambayeque.

5. DURACIÓN ESTIMADA:

2 años.

6. FECHA DE INICIO

Enero de 2018.

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática autoinmune sistémica que afecta a casi todos los órganos del cuerpo humano teniendo manifestaciones variadas, desde síntomas cutáneos locales hasta cuadros de afección sistémica con falla de múltiples órganos. Se ha descrito diversos factores asociados y desencadenantes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Con base en la casuística observada en nuestro servicio de medicina interna, se ha evidenciado que muchas de las manifestaciones presentadas por nuestros pacientes son más agresivas y recurrentes en cierto tipo de pacientes; es por eso que se plantea determinar la frecuencia de pacientes con LES en nuestro servicio, así como evaluar las características sociodemográficas y los factores desencadenantes más comunes en los pacientes del servicio de medicina interna del hospital regional Lambayeque en el periodo Enero 2018 – Diciembre 2019.

Se obtendrá los datos de las historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión desde su ingreso hasta el momento del alta hospitalaria. El análisis estadístico se realizará usando el programa Microsoft Excel 2013.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune rheumatic disease that affects almost all organs of the human body, with various manifestations, from local skin symptoms to systemic disease with multiple organ failure. Various associated factors and triggers of the clinical manifestations of the disease have been described.

Based on the casuistry observed in our internal medicine service, it has been shown that many of the manifestations presented by our patients are more aggressive and recurrent in certain types of patients; That is why it is proposed to determine the frequency of patients with SLE in our service, as well as to evaluate the sociodemographic characteristics and the most common triggers in patients of the internal medicine service of the regional hospital Lambayeque in the period January 2018 - December 2019.

Data will be obtained from the medical records of patients who met the inclusion criteria from their admission to the time of hospital discharge. Statistical analysis will be performed using Microsoft Excel 2013 program.

2. ASPECTO INVESTIGATIVO

2.1. Planteamiento del Problema

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) afecta principalmente a las mujeres, con una relación mujer hombre de 9:1 y que se diagnostica, generalmente, entre los 20 y los 50 años; sin embargo entre el 15 y el 18,5% de los casos se diagnostican antes de los 18 años y entre el 18 y el 24,5% después de los 50 años de edad **1**. En nuestra realidad hospitalaria podemos observar presentaciones inusuales, en grupos etarios diversos, y con cierta predilección en pacientes procedentes de la región sierra del norte de nuestro país. A la fecha, no se dispone de estudios que expliquen esta tendencia y variación de la epidemiología clásica descrita a nivel internacional.

2.1.1. Situación Problemática

Se han identificado múltiples factores predisponentes de LES. La predisposición genética es compleja, dado que puede involucrar más de 100 genes. Los alelos HLA – DR y DQ están asociados no solo con el riesgo de desarrollar LES, sino también con las clases de anticuerpos producidos **2**.

Los factores ambientales tienen un papel no solo en el inicio del LES, también en el desencadenamiento de las exacerbaciones el desencadenante ambiental mejor reconocido es la exposición a la luz UV. La luz UV, tanto la A como la B pueden desencadenar lesiones fotosensibles asociadas a producción de anticuerpos Ro/La **3** y, menos comúnmente, manifestaciones sistémicas. En varios estudios de casos y controles se ha encontrado que el tabaquismo es un factor de riesgo para LES **1, 2**.

La incidencia de LES varía de acuerdo con las características de cada población, y estudios epidemiológicos muestran que existen diferentes esquemas de presentación de LES entre países. Asimismo, se han observado discrepancias entre grupos de población de la misma raza que viven en diferentes partes del mundo, lo que apoya que, además de susceptibilidad genética, los factores geográficos y ambientales están probablemente implicados en el desarrollo de esta enfermedad **4**.

En nuestro medio hospitalario observamos una alta procedencia de pacientes con LES, en sus diferentes manifestaciones, procedentes de la sierra norte del país, predominantemente de zonas como Bagua, Santa Cruz, y Jaén. Actualmente, en nuestro país no se han realizados estudios poblacionales para definir la prevalencia de LES y su frecuencia por departamentos.

Dado que, por nuestro origen étnico, no es lo común estar predispuesto genéticamente a padecer LES, es lógico considerar que los factores ambientales

jueguen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, tomando en cuenta que dicha población está más expuesta a biomasa y radiación ultravioleta, entre otros tóxicos.

2.1.2. Formulación del Problema

¿Cuál es la frecuencia de pacientes con Lupus Eritematoso sistémico en el Hospital Regional Lambayeque en el periodo Enero 2018 – Diciembre 2019 y qué características sociodemográficas presentan?

2.1.3. Hipótesis

H0: no existen factores ambientales asociados al desarrollo de LES en la población atendida en el Hospital Regional Lambayeque.

H1: sí existen factores ambientales asociados al desarrollo de LES en la población atendida en el Hospital Regional Lambayeque.

2.1.4. Objetivo General y Específicos

2.1.4.1. Objetivos generales:

- a. Describir la frecuencia de pacientes con Lupus Eritematoso sistémico en el Hospital Regional Lambayeque en el periodo 2017 – 2020.

2.1.4.2. Objetivos específicos

- a. Describir las características sociodemográficas asociada a la ocurrencia de Lupus Eritematoso Sistémico.
- b. Identificar los factores ambientales asociados a la aparición de Lupus Eritematoso Sistémico.

2.1.5. Justificación e Importancia

La prevalencia de la patología reumatológica en los países desarrollados tiene un perfil reconocido basado en estudios de cohortes amplias **5,6**. El impacto de estas enfermedades en la calidad de vida se traduce en una alta prevalencia de discapacidad asociada y costos económicos. A pesar de ello, en los países en vías de desarrollo las enfermedades reumáticas no son consideradas una prioridad en salud pública. Este panorama se agrava por las dificultades técnicas

y el alto costo de estudios adecuados para determinar el perfil epidemiológico global en estas latitudes.

La mayoría estudios se ha llevado a cabo en Asia y actualmente estos grupos de investigación se encuentran realizando los estadios II y III del modelo COPCORD (Community Oriented Program for Control of Rheumatic Diseases). En nuestro país no se conoce la epidemiología de las enfermedades reumáticas de manera global⁷.

La importancia de este estudio radica en que tenemos, dentro de los escasos estudios realizados en nuestro país, una prevalencia de enfermedades autoinmunes elevada, datos que concuerdan con la casuística de nuestro hospital; sin embargo, la frecuencia de LES es discordante según nuestra estadística, y sobre todo por las zonas de donde proceden dichos casos, por lo cual es trascendente evaluar qué factores son los que más se asocian a su desarrollo y evolución.

2.1.6. Limitaciones y viabilidad

La limitación del presente estudio es que, para evaluar los factores desencadenantes y predisponentes a desarrollar LES, no se está realizando un análisis completo de la situación del paciente, dado que no se realizará estudio genético de antígeno leucocitario humano para demostrar la presencia de genes DR y DQ. Sin embargo, es factible y pertinente su realización dada la poca investigación sobre el tema a nivel nacional, lo cual se refleja en el desconocimiento de nuestra epidemiología en lo referente a enfermedades autoinmunes.

2.2. Marco Teórico

2.2.1. Antecedentes del estudio

El modelo COPCORD (Community Oriented Program for Control of Rheumatic Diseases) ensayado por el APLAR (Asia Pacific League of Associations for Rheumatology) e introducido por la OMS para la tipificación de esta problemática en países subdesarrollados fue diseñado para la prevención y control de las enfermedades reumatológicas e involucra esfuerzos multisectoriales con proyección en la comunidad (rural, urbana o urbano-marginal). El estudio COPCORD en nuestra población muestra una alta prevalencia de enfermedades reumáticas y discapacidad. La osteoartritis es la patología reumática más frecuente. Ser mujer y tener menos años de instrucción, tener una pareja y tener un dolor moderado a intenso se asociaron con presencia de discapacidad ⁷.

Granados Y. et al realizaron una evaluación de prevalencia en un estado de Venezuela, los diagnósticos principales fueron osteoartritis en 15.0% (IC 95% 13.9–16.1%), síndromes de dolor reumático regional en 6.3% (IC 95% 5.5–

7.1%), dolor de espalda en 2.8% (IC 95% 2.3–3.4%), artritis reumatoide en 0.4% (IC 95% 0.2–0.6%), artropatía cristalina en 0.3% (IC 95% 0.1–0.5%), fibromialgia en 0.2% (IC 95% 0.1–0.4%) y lupus eritematoso sistémico en 0.07 % (IC 95% 0.01–0.2%). La prevalencia de los trastornos musculoesqueléticos fue del 22,4%, y la enfermedad más prevalente fue la osteoartritis **8**.

En el estudio Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años, Londoño J. estimó la prevalencia de enfermedades reumáticas en la población colombiana. Obtuvo como resultados que el 64% de encuestados fueron mujeres. El dolor no asociado con trauma fue reportado por el 48% de los participantes. Los sitios más frecuentes fueron rodillas (35%), manos (26%), columna lumbar (20%) y hombros (16%). El malestar musculoesquelético no específico, la osteoartritis, el síndrome de dolor regional apendicular y la lumbalgia no inflamatoria fueron las enfermedades más prevalentes. La artritis reumatoide y la lumbalgia crónica inflamatoria fueron las condiciones inflamatorias más comunes **9**.

Vega – Hinojosa O. buscó estimar la prevalencia de manifestaciones musculoesqueléticas y discapacidad en la población urbana habitante a gran altura de Juliaca, Puno, Perú; utilizando el cuestionario COPCORD y HAQ-DI. Fueron evaluadas 614 (56,1%) mujeres; 44% pertenecieron a la raza quechua y 5,1% a aymara. Las patologías reumáticas más frecuentes fueron AR: 1,27%, gota de 0,64%, OA de manos: 2,83%, OA de rodillas: 1,55%, OA de cadera 0,37%, fibromialgia: 1,09%, reumatismo de partes blandas: 8,86%. Se encontró que ciento setenta y cinco personas con una condición reumática, 10 (5,71%) acudían al servicio de un chamán **10**.

Guevara – Pacheco S. estudió la prevalencia de enfermedades autoinmunes sistémicas en Cuenca, Ecuador. Participaron un total de 4877 sujetos, con una edad promedio de 42.8 años edad; 59.7% eran mujeres; 69,7% vivía en zonas urbanas. El 32.5% reportó dolor musculoesquelético en los últimos 7 días y experimentando más dolor de musculoesquelético en los últimos 7 días. Los menores ingresos, peor cobertura de atención médica y aumento de la actividad física que implicaba tareas repetitivas como levantar peso o cocinar con leña fueron encontrados en la población rural. La prevalencia de dolor musculoesquelético fue alta. La osteoartritis y el dolor lumbar fueron las enfermedades más comunes Se descubrió que la edad, el sexo, la actividad física, las tareas repetitivas, la vida en un área rural y la falta de cobertura de atención médica se asociaban con el dolor 45.7% en algún momento de la vida. La prevalencia de artrosis de rodilla fue del 7,4%, osteoartritis de la mano del 5,3%, dolor lumbar 9.3%, artritis reumatoide 0.8%, fibromialgia 2%, gota 0.4%, y lupus 0.06% **11**.

Quintana R. estudió 1656 individuos. De estos, 1020 (61.5%) eran mujeres, con una edad media de 35 años. Encontró que la prevalencia de las enfermedades reumáticas fue el siguiente: dolor de espalda mecánico (20.1%), síndrome de dolor reumático regional (2.9%), osteoartritis (4.0%) artritis reumatoide (2.4%), espalda inflamatoria dolor (0.2%), esclerosis sistémica (0.1%), síndrome de Sjögren (0.1%), fibromialgia (0.1%), enfermedad mixta del tejido conectivo (0.06%) y lupus eritematoso sistémico (0.06%). La prevalencia de trastornos musculoesqueléticos fue del 53,7% y enfermedades reumáticas 29.6% **12**.

Rodrigues E. estimó la prevalencia de enfermedades reumáticas en Brazil, encontrando que doscientos diecinueve pacientes fueron identificados con enfermedades reumáticas, edad media 37 años, con predominio femenino. De todos los pacientes con enfermedad reumática, la osteoartritis fue observado en 126 (57.5%) pacientes, fibromialgia en 76 (34.7%), artritis reumatoide en 14 (6,4%) y lupus en 3 (1,4%). Las mujeres predominaban en todas las enfermedades, excepto en la OA **13**.

2.2.2. Marco Teórico: bases teóricas

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica, potencialmente mortal. Los pacientes pueden presentar una amplia gama de síntomas, signos y hallazgos de laboratorio y tienen un pronóstico variable que depende de la gravedad de la enfermedad y el tipo de afectación de los órganos. Establecer el diagnóstico de LES puede ser un desafío, y el enfoque para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial de LES debe ser abordado por separado¹⁴.

El nombre de lupus es de origen incierto, proviene del latín Lupus que significa lobo, ya que las lesiones en el rostro de la gente afectada por el Lupus recuerda la cara arañada de un lobo. Fue hasta 1981 que se le dio el nombre de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), que hoy en día, se considera una enfermedad compleja y misteriosa, más que su propio nombre. En los Estados Unidos más de un millón de personas afectadas con Lupus, presentan una gran variedad de síntomas. En más de la mitad de los casos es letal. Estudios realizados en Nueva York, demuestran que el 90% de los pacientes con Lupus son mujeres, en donde las afroamericanas son tres veces más susceptibles a desarrollar la enfermedad que las de raza blanca **15, 16**.

Esta enfermedad fue reconocida por primera vez en la Edad Media por la descripción de sus manifestaciones dermatológicas. El término lupus se atribuye al médico Rogerius (siglo XII), que lo utilizó para describir el eritema malar clásico. El período neoclásico se anunció con el reconocimiento que hizo Móric Kaposi, en 1872, de la manifestación sistémica de la enfermedad y el moderno con el descubrimiento, en 1948, de las células del lupus eritematoso -células LE-

(aunque el uso de estas células como indicadores de diagnóstico se ha abandonado en gran parte) y se caracterizó por los avances en el conocimiento de la fisiología patológica y de las características clínicas y de laboratorio de la enfermedad, así como por los progresos en el tratamiento. La medicación útil para la enfermedad fue descubierta, por primera vez, en 1894, cuando se divulgó que la quinina era una terapia efectiva; cuatro años después el uso de salicilatos, en conjunción con la quinina, demostró ser todavía más beneficioso. Este fue el mejor tratamiento disponible para los pacientes hasta mediados del siglo veinte cuando Philip Showalter Hench descubrió la eficacia de los corticoesteroides **17**.

La prevalencia reportada de lupus eritematoso sistémico (LES) en los Estados Unidos es de 20 a 150 casos por 100,000. En las mujeres, las tasas de prevalencia varían de 164 (blanco) a 406 (afroamericano) por 100,000. Debido a una mejor detección de la enfermedad leve, la incidencia casi triplicado en los últimos 40 años del siglo 20. Las tasas de incidencia estimadas son de 1 a 25 por 100.000 en América del Norte, América del Sur, Europa y Asia.

Distribución geográfica y racial: tanto la geografía como la raza afectan la prevalencia del LES y la frecuencia y gravedad de las manifestaciones clínicas y de laboratorio:

- La enfermedad parece ser más común en las zonas urbanas que en las rurales.
- En los Estados Unidos, la prevalencia del LES es mayor entre los asiáticos, afroamericanos, caribeños africanos e hispanoamericanos en comparación con los caucásicos. En los países europeos, la prevalencia del LES también es mayor entre las personas de ascendencia asiática y africana. En comparación, el LES ocurre con poca frecuencia en África.
- La fotosensibilidad y las lesiones de la piel discoide pueden ser manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con ascendencia del norte de Europa que aquellos con ascendencia del sur de Europa; Sin embargo, el primer grupo tiene menos probabilidades de tener anticardiolipina y anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA).

Sexo: la mayor frecuencia de LES entre las mujeres se ha atribuido en parte a un efecto hormonal de estrógenos. Una serie de observaciones sugieren un efecto de estrógeno, incluida la proporción de LES entre hombres y mujeres en diferentes grupos de edad:

- En los niños, en los que los efectos hormonales sexuales son presumiblemente mínimos, la proporción de mujeres a hombres es de 3: 1.
- En adultos, especialmente en mujeres en edad fértil, la proporción varía de 7: 1 a 15: 1.
- En individuos "mayores", especialmente mujeres posmenopáusicas, la proporción es de aproximadamente 8: 1 **14, 20**.

Los factores relacionados con el cromosoma X también pueden ser importantes para predisponer a las mujeres al LES. Al menos tres variantes de genes

predisponentes se encuentran en los cromosomas X (IRAK1, MECP2, TLR7). También hay evidencia de un efecto de dosis genética, ya que la prevalencia de XXY (síndrome de Klinefelter) aumenta 14 veces en hombres con LES en comparación con la población general de hombres, mientras que XO (síndrome de Turner) está subrepresentado en mujeres con LES.

Otras posibilidades para la predisposición femenina incluyen: inactivación X, impronta, moduladores genéticos de cromosomas X o Y, metilación diferencial de ADN y acetilación de histonas unidas al ADN, influencias intrauterinas, diferencias cronobiológicas, embarazo, microquimerismo después de embarazos y menstruación. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el LES que ocurre en los hombres es clínicamente diferente al de las mujeres, y los hombres tienden a tener peores resultados **20, 21**.

Factores ambientales: el medio ambiente probablemente desempeña un papel en la etiología del LES a través de sus efectos sobre el sistema inmunitario.

- Los virus, por ejemplo, pueden estimular células específicas de antígeno en la red inmune. Además, la tripanosomiasis o las infecciones por micobacterias o virus de Epstein-Barr (VEB) pueden inducir anticuerpos anti-ADN o incluso síntomas similares al lupus, y los brotes de lupus pueden seguir a infecciones bacterianas (tal vez relacionadas con motivos bacterianos de CpG). Los pacientes con LES también tienen títulos más altos de anticuerpos contra el VEB, han aumentado las cargas virales de VEB en circulación y producen anticuerpos contra los retrovirus, incluidas las regiones proteicas homólogas a los antígenos nucleares. De hecho, los estudios en niños con LES sugieren que la infección por EBV puede ser un evento desencadenante que resulta en LES clínico. Los anticuerpos contra estas moléculas de mimetismo molecular y contra los retrovirus endógenos pueden contribuir al desarrollo de la autoinmunidad. El equilibrio de los microbiomas en varios órganos probablemente contribuye a la autoinmunidad.
- La luz ultravioleta (UV) puede estimular a los queratinocitos para que expresen más snRNP en su superficie celular y secretar más IL-1, IL-3, IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y TNF -alfa, estimulando así las células B para que produzcan más anticuerpos. Además de los efectos locales en la piel, la luz UV también puede aumentar el grado de autoinmunidad sistémica al interferir con el procesamiento del antígeno y la activación de los macrófagos. La luz ultravioleta disminuye la metilación del ADN de las células T, lo que puede conducir a la sobreexpresión del antígeno asociado a la función linfocitaria (LFA) -1. Estas células T pueden volverse autorreactivas, lo que resulta en la formación de autoanticuerpos.
- El polvo de sílice, que se encuentra en los polvos de limpieza, tierra, materiales de cerámica, cemento y humo de cigarrillos, puede aumentar el riesgo de desarrollar LES, especialmente en mujeres afroamericanas.

- Las alergias a medicamentos, particularmente a antibióticos, se informan con mayor frecuencia en pacientes con LES recién diagnosticado que los controles sanos.
- Existe una ligera, pero significativamente más alta prevalencia de lupus en perros de compañía de pacientes con LES (tres casos entre 59 perros domésticos de 37 pacientes con LES, versus ninguno entre 187 perros en hogares sin LES). Estas observaciones sugieren un posible factor ambiental común para el lupus sistémico humano y canino.
- No existe una asociación aparente entre el LES y el uso de tintes para el cabello, exposición a solventes ocupacionales, uso de pesticidas o consumo de alcohol **14, 18.**

Edad de inicio: el sesenta y cinco por ciento de los pacientes con LES tienen un inicio de enfermedad entre las edades de 16 y 55 años. De los casos restantes, el 20 por ciento se presenta antes de los 16 años y el 15 por ciento después de los 55 años. Las edades medias en el momento del diagnóstico para las mujeres blancas oscilan entre 37 y 50 años, en los hombres blancos de 50 a 59 años, en las mujeres negras de 15 a 44 y en los hombres negros de 45 a 64 **22.**

La etiología del LES es desconocida; sin embargo, se sabe que existe una producción variable de autoanticuerpos que, unida a factores genéticos y ambientales pueden estar implicados en su patogenia. Es probable que diferentes agentes patogénicos y etiológicos estén implicados, de ahí la heterogeneidad clínica y de laboratorio que presentan los pacientes con LES. Los factores patogénicos más invocados son los autoanticuerpos, las células B y T, los factores genéticos, hormonales y ambientales y la apoptosis. La producción de autoanticuerpos es un rasgo característico de los pacientes con LES. Estos anticuerpos pueden ser una pieza clave en la patogenia, una consecuencia del daño tisular o bien la huella de un agente etiológico desconocido; sin embargo, no todos los anticuerpos son patogénicos, los que tienen capacidad para causar lesión tisular son del tipo IgG y con alta afinidad por el ácido desoxirribonucleico (DNA, por sus siglas en inglés) bicatenario, que es un proceso además dependiente de la interacción entre las células B y las células T colaboradoras CD4+. En los pacientes con LES se ha descrito la presencia de células T específicas para un autoantígeno con capacidad para inducir la producción de autoanticuerpos. Existe una mayor prevalencia de la enfermedad en familiares de pacientes que en la población normal y una mayor incidencia de alelos comunes que en un grupo control. Se ha descrito una asociación de la enfermedad con antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés): HLA-B8, HLADR3 y HLA-DR2. Se ha registrado una baja incidencia de aparición de la enfermedad antes de la menarquia o después de la menopausia, pero se ha observado un aumento de agudizaciones durante el embarazo y el puerperio o asociadas al uso de anticonceptivos orales. En pacientes con LES se ha descrito una forma soluble de la proteína Fas alterada en la que falta el dominio transmembrana. La participación de agentes externos como agentes inductores puede ser importante; juegan un papel fundamental la

luz ultravioleta y el virus, sobre todo los rotavirus, así como el uso de determinados fármacos como la hidralacina, la procainamida, la isoniácida, la metildopa y la clorpromacina, entre otros **23 - 26**.

Los pacientes presentan características clínicas variables que varían desde afectación leve de las articulaciones y la piel hasta afectación renal, hematológica o del sistema nervioso central potencialmente mortal. La heterogeneidad clínica del LES y la falta de características o pruebas patognomónicas plantean un desafío diagnóstico para el clínico. Para complicar las cosas, los pacientes pueden presentar solo unas pocas características clínicas de LES, que pueden parecerse a otras enfermedades autoinmunes, infecciosas o hematológicas.

El diagnóstico de LES generalmente se basa en hallazgos clínicos y de laboratorio después de excluir diagnósticos alternativos. En ausencia de criterios diagnósticos de LES, los clínicos suelen utilizar los criterios de clasificación de LES como guía para ayudar a identificar algunas de las características clínicas más destacadas al realizar el diagnóstico. Los hallazgos serológicos son importantes para sugerir la posibilidad de LES, con algunos anticuerpos (p. Ej., ADN anti-bicatenario [anti-dsDNA] y anti-Smith [anti-Sm]) altamente asociados con esta afección **14**.

Se han desarrollado varios criterios de clasificación para el lupus eritematoso sistémico (LES) como un medio para clasificar a los pacientes para su inclusión en estudios de investigación. Estos criterios pueden ser útiles para los médicos al documentar sistemáticamente las características clave de la enfermedad, pero su sensibilidad y especificidad imperfectas limitan su uso con fines de diagnóstico.

●**Criterios EULAR / ACR 2019: los criterios de clasificación de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) / American College of Rheumatology (ACR)** para el LES se desarrollaron para mejorar la detección del LES de inicio temprano o nuevo, así como para mejorar la sensibilidad y la especificidad en comparación con Criterios anteriores (Ver Anexo 1). La clasificación para LES requiere la presencia de anticuerpos antinucleares positivos (ANA) como criterio de entrada. Los criterios aditivos consisten en siete categorías clínicas (es decir, constitucionales, hematológicas, neuropsiquiátricas, mucocutáneas, serosas, musculoesqueléticas) y tres categorías inmunológicas (es decir, anticuerpos antifosfolípidos, proteínas del complemento, anticuerpos específicos para LES), cada una de las cuales tiene un peso de 2 a 10. Los pacientes se clasifican como que tienen LES con una puntuación de 10 o más puntos. En la cohorte de validación, que incluía pacientes con enfermedad temprana, los criterios EULAR / ACR tenían una sensibilidad del 96.1 por ciento y una especificidad del 93.4 por ciento, en comparación

con la sensibilidad del 96.7 por ciento y la especificidad del 83.7 por ciento de las Clínicas Colaboradoras Sistémicas Lupus International (SLICC) criterios y el 82.8 por ciento de sensibilidad y 93.

●**Criterios SLICC 2012**: en 2012, el SLICC propuso criterios de clasificación que se desarrollaron para abordar las debilidades inherentes a los criterios de clasificación ACR de 1997. Como ejemplo, una de las principales limitaciones de los criterios ACR de 1997 es que los pacientes con nefritis lúpica confirmada por biopsia aún podrían no cumplir con los criterios. Otras preocupaciones con respecto a los criterios de ACR incluyeron la posible duplicación de características cutáneas altamente correlacionadas (como erupción malar y fotosensibilidad), la falta de inclusión de otras manifestaciones cutáneas (como erupción maculopapular o policíclica) y la omisión de muchas manifestaciones neurológicas de LES (como la mielitis). Los criterios ACR tampoco incluyeron información inmunológica relevante, como niveles bajos de suero de componentes del complemento.

La clasificación de tener LES según los criterios SLICC requiere que un paciente satisfaga al menos 4 de 17 criterios, incluido al menos 1 de los 11 criterios clínicos y uno de los seis criterios inmunológicos, o que el paciente tenga una nefritis comprobada por biopsia compatible con LES en presencia de ANA o anticuerpos anti-ADN bicatenario (anti-dsDNA).

Los criterios SLICC fueron validados por análisis de 690 pacientes con LES u otras enfermedades reumáticas. En esta prueba de validación inicial, los criterios revisados de SLICC tuvieron mayor sensibilidad pero menor especificidad que los criterios de clasificación ACR de 1997 (sensibilidad de 97 versus 83 por ciento y especificidad de 84 versus 96 por ciento, respectivamente).

A pesar de la sensibilidad mejorada en comparación con los criterios ACR, los criterios SLICC podrían retrasar el diagnóstico de LES en un número significativo de pacientes, y algunos pacientes podrían no estar clasificados en absoluto. Estas situaciones se demostraron en un estudio en el que los pacientes con LES de dos grandes cohortes se agruparon según si se cumplían los criterios SLICC antes, al mismo tiempo o después de los criterios ACR, y luego se compararon los grupos. Entre los pacientes diagnosticados posteriormente con los criterios SLICC, en la mayoría de los casos, el retraso se debió al hecho de que la combinación de erupción malar y fotosensibilidad caen dentro de la categoría de LES cutáneo agudo y, por lo tanto, solo cuentan como un criterio **27 - 30**.

Los objetivos de la terapia para pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) son garantizar la supervivencia a largo plazo, lograr la actividad de la enfermedad más baja posible, prevenir el daño a los órganos, minimizar la

toxicidad de los medicamentos, mejorar la calidad de vida y educar a los pacientes sobre su papel en el manejo de la enfermedad **14**.

El tratamiento del LES se individualiza según las preferencias del paciente, las manifestaciones clínicas, la actividad y la gravedad de la enfermedad y las comorbilidades. Los pacientes requieren monitoreo a intervalos regulares por parte de un reumatólogo para optimizar las terapias no farmacológicas y farmacológicas, y lograr los objetivos del tratamiento. Los pacientes a menudo tienen participación en el sistema multiorgánico y pueden requerir atención multidisciplinaria **31, 32**.

2.2.3. Definición de Variables

- a) **Sexo:** conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética**33**.
- b) **Edad:** tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales**34**.
- c) **Procedencia:** lugar del que procede alguien, o algo **35**.
- d) **Ocupación:** rol ocupacional social realizado en virtud de un contrato formal o de hecho, individual o colectivo, por el que se recibe una remuneración **36**.
- e) **Forma de presentación:** manera de ser o manifestarse una patología **37**.

2.2.4. Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Indicador	Escala de medición
Sexo	Sexo del paciente	Hombre Mujer	Nominal
Edad	Edad del paciente	Edad en años	Razón
Procedencia	Lugar de procedencia	Distrito según corresponda	Nominal
Ocupación	Actividad a la que se dedica el paciente		Nominal
Exposición ambiental	Exposición del paciente a factores ambientales	Biomasa Radiación UV Tóxicos	Nominal

Forma de presentación	Cuadro lúpico motivo de ingreso		Nominal
-----------------------	---------------------------------	--	---------

2.3. Marco Metodológico

2.3.1. Diseño de Investigación, tipo de estudio.

Estudio descriptivo, transversal.

2.3.2. Población y Muestra, criterios de inclusión y exclusión.

Población: todos los casos de LES en adultos, ingresados en el período Enero 2018 – Diciembre 2019.

Muestra: debido a que se pretende ser la mejor aproximación de la epidemiología de los casos de LES, se incluirá a todos los casos de LES encontrados como población.

Criterios de inclusión: se incluirá en el estudio todos los casos de LES en mayores de 17 años, ingresados por emergencia, hospitalización, o consulta externa del HRL en el periodo establecido.

Criterios de exclusión: se excluirá los casos en los cuales no se cuenta con historia o datos completos, así como los menores de 17 años.

2.3.3. Instrumento de recolección de datos: validez y confiabilidad.

Se recolectará los datos teniendo como fuente las historias clínicas de pacientes con LES, las cuales serán obtenidas del archivo de historias del Hospital regional Lambayeque. No se dispone de un instrumento particular, debido a que solo se realizará recolección de la información.

2.3.4. Procedimientos para la Recolección de Datos

El presente es un estudio descriptivo. Se incluirá todos los casos de pacientes con LES en emergencia, hospitalización, y consulta externa del HRL. Identificado un caso, se procederá a revisar la historia clínica y recolectar lo datos que competen. Para fines del estudio, no se tomará en cuenta el inicio de síntomas del paciente ni el momento del diagnóstico, sino el motivo de ingreso y los factores epidemiológicos asociados.

2.3.5. Aspectos éticos del estudio

En el presente estudio se tomará precaución para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de la información. Debido a que en el estudio se tomará datos de la historia clínica sin realizar ninguna acción sobre el paciente, no se solicitará consentimiento informado; sin embargo, como se realizará tomando datos de pacientes reales, debe ser

primero aprobada por el comité de ética del HRL. Adicionalmente, para garantizar la confidencialidad de los datos, no se utilizará los datos de filiación como nombre, DNI, teléfono, dirección; solamente el sexo, edad, lugar de procedencia, ocupación, y motivo de ingreso. A cada caso se asignará un número en arábigos. Por lo tanto, este estudio cumple con los estándares de ética necesarios para su realización.

2.3.6. Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se ingresarán los datos en Microsoft Excel 2013. Los datos serán ingresados en tablas y divididos en sus respectivas categorías. Los datos categóricos serán presentados en porcentajes, de acuerdo a la variable ingresada; mientras que los numéricos, como media y desviación estándar si tienen distribución normal o como mediada y rango, en caso de no tenerla.

3. ASPECTO ADMINISTRATIVO

3.1. Cronograma de Actividades

	MESES							
	MES 1				MES 2			
	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4
BUSQUEDA INFORMACION								
RECOLECCION DATOS								
TABULACION								
ANALISIS E INTERPRETA								
LABORACION DOCUMENT								
REDACCION Y REVISION								
PRESENTACION								

3.2. Presupuesto

PRESUPUESTO	
HOJAS DE PAPEL	13 SOLES
TONER	50 SOLES
LAPICEROS	5 SOLES
COMPUTADORA	1300 SOLES
IMPRESORA	550 SOLES
VIÁTICOS	200 SOLES
TOTAL	2118 SOLES

3.3. Fuentes de Financiamiento

El presente estudio es financiado por el autor del mismo.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS (estilo Vancouver)

1 Pinto L, Velásquez C, Márquez J. Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍA [Internet]. 2008 [cited 25 January 2020];(15):291 - 298. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcr/v15n4/v15n4a04.pdf>

2 Petri M. Lupus eritematoso sistémico. En: Imboden J, Hellmann, D. Diagnóstico y tratamiento en reumatología. México: Manual Moderno; 2008. p. 173, 174.

3 Vásquez, G. Etiopatogenia del lupus eritematoso sistémico. En: Vélez, H. Reumatología. Colombia: Corporación para investigaciones biológicas; 2012. p. 562.

4 Gaviria-García G, Maidana de Zarza A, ArocaMartínez G. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con nefritis lúpica. Barranquilla, Colombia. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2018; 16(2): 32-37

5 Jacobson L, Lindgrade, Manthroe R. The commonest musculoskeletal pain of over six weeks duration in a twelve month period in a defined Swedish population: prevalence and relationship. Scand J Rheumatol 1989;18:353-60.

6 Badley EM, Rasooly I, Webster GK. Relative importance of musculoskeletal disorders as a cause of chronic health problems, disability and health care utilization: Findings from the 1990 Ontario Health Survey. J Rheumatol 1994;21:505-14

7 Gamboa, R, Medina, M, Acevedo, E, Pastor, C, Cucho, J. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbana-marginal: resultados del primer estudio CoPCord en el Perú. Rev Per Reum. 2009 ; 15 (1) : 41-46.

8 Granados, Y, Cedeño, L, Rosillo, C, Berbin, S, Azocar, M. Prevalencia de trastornos musculoesqueléticos y enfermedades reumáticas en una comunidad urbana en el estado de Monagas, Venezuela: un estudio de COPCORD. Reum Clin. 2015 ; 34 (5) : 871 - 877.

9 Londoño, J, Peláez, I, Cuervo, F, Angarita, I, Giraldo, R. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según la estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en

población colombiana mayor de 18 años. Rev colomb reumatol. 2018 ; 25 (4) : 245 - 256.

10 Vega - hinojosa, O, Cardiel, M, Ochoa - miranda, P, Angarita, I, Giraldo, R. Prevalencia de manifestaciones musculoesqueléticas y discapacidad asociada en una población peruana urbana habitante a gran altura Estudio COPCORD Estadio I. Reumatol Clin. 2018 ; 14 (5) : 278-284.

11 Guevara – Pacheco, S, Feicán – Alvarado, A, Sanín, L, Vintimilla – Ugalde, J, Vintimilla – Moscoso, F, Delgado – Pauta, J, Peláez – Ballestas, I. Prevalencia de trastornos musculoesqueléticos y enfermedades reumáticas en Cuenca, Ecuador: un estudio COPCORD de la OMS-ILAR. Rheumatol Inter. 2016; 36 (9), 1195–1204

12 Quintana, R., Silvestre, AMR, Goñi, M., García, V., Mathern, N., Jorfen, M. Prevalencia de trastornos musculoesqueléticos y enfermedades reumáticas en la población indígena Qom de Rosario, Argentina. Reumatol clín. 2016; 35 (1), 5–14.

13 Rodrigues E, De Barros A, Silva E, Costa I, Pereira L, Ciconelli R, et al. Prevalencia de enfermedades reumáticas en Brasil: un estudio que utiliza el enfoque COPCORD. J Rheum. 2004, 31 (3) 594-597

14 Wallace, D. (2020). Lupus Erythematosus Systemic. UpToDate. [online] Uptodate.com. Available at: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-and-prognosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=lupus%20eritematoso%20sist%C3%A9mico&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 [Accessed 25 Jan. 2020].

15 Marshall Eliot. Lupus: Mysterious disease holds Its secrets tight. Science 2002; 296:689

16 Sánchez, S, Barajas, G, Ramírez, E, Moreno, A, Giraldo, R. Lupus eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específico. Rev Biomed. 2004 ; 15 (3) : 173-180.

17 Historia del Lupus [Internet]. Buenos Aires: Universidad Miamónides; 2016 [citado 25 Ene 2020]. Disponible en: <http://reumatologia.maimonides.edu/historia-del-lupus/>

18 Rus V, Maury EE, Hochberg MC. La epidemiología del lupus eritematoso sistémico. En: Dubois 'Lupus Erythematosus, Wallace DJ, Hahn BH (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002.

19 Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, et al. Comprender la epidemiología y la progresión del lupus eritematoso sistémico. Semin Arthritis Rheum 2010; 39: 257.

20 Goulielmos GN, Zervou MI, Vazgiourakis VM, et al. La genética y la patogénesis molecular del lupus eritematoso sistémico (LES) en poblaciones de diferente ascendencia. *Gene* 2018; 668: 59.

21 Costenbader KH, Gay S, Alarcón-Riquelme ME, et al. Genes, regulación epigenética y factores ambientales: ¿cuál es el más relevante en el desarrollo de enfermedades autoinmunes? *Autoimmun Rev* 2012; 11: 604.

22 Mak A, Tay SH. Environmental factors, toxicants and systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2014 [citado 18 Ago 2016];15(9): 16043-16056. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200809/pdf/ijms-15-16043.pdf>

23 Tetikkurt C, Yuruyen M, Tetikkurt S, Bayar N, Ozdemir I. Propylthiouracil-induced lupus-like or vasculitis syndrome. *Multidisciplinary Respiratory Med* [Internet]. 2012 [citado 22 Ene 2020];7:14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3436642/pdf/2049-6958-7-14.pdf>

24 Siachoque-Montañez H, Ibáñez-Pinilla M, Iglesias-Gamarra A. Defectos en la expresión de cadena zeta (ζ) en un grupo de pacientes con lupus, escleroderma y artritis de inicio tardío, Colombia 2014. *Rev Cienc Salud* [Internet]. 2014 [citado 20 Ene 2020];12(3):303-18. Disponible en: <http://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/viewFile/3305/2554>
18.Singh N,

25 Traisak P, Martin KA, Kaplan MJ, Cohen PL, Denny Singh MF, et al. Genomic alterations in abnormal neutrophils isolated from adult patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2014 [citado 20 Ene 2020];16:R165. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262380/pdf/13075_2014_Article_4352.pdf

26 Bermúdez, M, Barajas, G, Ramírez, E, Moreno, A, Giraldo, R. Lupus eritematoso sistémico. *Acta Med Centro*. 2017; 11 (1): 82-95.

27 Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 Criterios de clasificación de la Liga Europea contra el Reumatismo / Colegio Americano de Reumatología para el lupus eritematoso sistémico. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1151.

28 Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 Liga europea contra el reumatismo / Criterios de clasificación del American College of Rheumatology para el lupus eritematoso sistémico. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1400.

29 Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivación y validación de los criterios de clasificación de las Clínicas Colaboradoras Lupus Sistémicas Internacionales para el lupus eritematoso sistémico. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677.

30 Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G Jr, et al. El American College of Rheumatology y los criterios de clasificación de las Clínicas Colaboradoras Lupus Sistémicas Internacionales para el lupus eritematoso sistémico en dos cohortes multiétnicas: un comentario. *Lupus* 2014; 23: 3.

31 Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al. Guía de la Sociedad Británica de Reumatología para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico en adultos. *Reumatología (Oxford)* 2018; 57: e1.

32 Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, et al. Primeras pautas latinoamericanas de práctica clínica para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico: Grupo Latinoamericano para el Estudio del Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus) - Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR). *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1549.

33 Diccionari de la Llengua Catalana (en catalán). Institut d'Estudis Catalans. Consultado el 18/10/15.

34 Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española. Consultado el 27 de Enero de 2020.

35 WordReference (sitio web). Consultado el 27 de Enero de 2020.

36 Ocupación. Wikipedia (sitio Web). Consultado el 27 de Enero de 2020.

37 Presentación. Wikipedia (sitio Web). Consultado el 27 de Enero de 2020.

5. ANEXOS.

Anexo 1: Criterios 2019 de LES

Entry criterion:

- Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever)

↓

If absent, do not classify as SLE
 If present, apply additive criteria

↓

Additive criteria:

- Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE
- Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient
- SLE classification requires at least one clinical criterion and ≥ 10 points
- Criteria need not occur simultaneously
- Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score*

Clinical domains and criteria	Weight	Immunology domains and criteria	Weight
Constitutional Fever	2	Antiphospholipid antibodies Anti-cardiolipin antibodies OR Anti-beta-2GP1 antibodies OR Lupus anticoagulant	2
Hematologic Leukopenia Thrombocytopenia Autoimmune hemolysis	3 4 4		
Neuropsychiatric Delirium Psychosis Seizure	2	Complement proteins Low C3 OR low C4 Low C3 AND low C4	3 4
	3 5		
Mucocutaneous Nonscarring alopecia Oral ulcers Subacute cutaneous OR discoid lupus Acute cutaneous lupus	2 2 4 6	SLE-specific antibodies Anti-dsDNA antibody [¶] OR Anti-Smith antibody	6
Serosal Pleural or pericardial effusion Acute pericarditis	5 6		
Musculoskeletal Joint involvement	6		
Renal Proteinuria >0.5 g/24 hours Renal biopsy Class II or V lupus nephritis Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	4		
	8		
	10		
Total score:			

↓

Classify as systemic lupus erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled