



**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA**

Prevalencia de las Manifestaciones Clínicas de Lupus Eritematoso Sistémico
desde el 2005 hasta el 2015 en el Hospital José Carrasco Arteaga,
Cuenca, Ecuador.

**Proyecto de investigación previa a la
Obtención del título de Médico**

AUTORES:

María Daniela Jarrín Jara C.I: 0106289143

José Daniel Espinosa Granda C.I: 1104048549

DIRECTOR:

Dr. Sergio Vicente Guevara Pacheco C.I: 0101286441

CUENCA - ECUADOR

2017



RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de las 11 manifestaciones del Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el periodo 2005-2015.

MATERIALES Y MÉTODOS: Es un estudio descriptivo transversal. Se realizó la recolección de datos a partir de historias clínicas de pacientes diagnosticados con LES y hospitalizados en el Hospital José Carrasco Arteaga. La recolección de datos se logró mediante un formulario realizado por los autores usando el programa EpiInfo. El análisis y tabulación de datos se llevó a cabo en el programa estadístico Stata 11, realizando tablas y gráficos de barras.

RESULTADOS: La media de edad de la población fue de 34 años, el 87,27% mujeres y el 65,90% del área urbana. El criterio con mayor prevalencia en ambos sexos fue la presencia de anticuerpos antinucleares, con un porcentaje de 94,09%; y el de menor prevalencia fue el *rash* discoide, con el 1,82%. En mujeres los criterios de mayor y menor prevalencia fueron de la misma forma los anticuerpos antinucleares y el *rash* discoide, con prevalencias del 94,79% y 2,08% respectivamente. En varones el criterio más prevalente fue la presencia de anticuerpos antinucleares, con el 89,79%. No se encontraron *rash* discoide y serositis en este grupo.

CONCLUSIÓN: El lupus es una enfermedad multisistémica que afecta principalmente a mujeres en edad fértil, la manifestación más prevalente son los anticuerpos antinucleares y la menos prevalente el *rash* discoide.

PALABRAS CLAVE: PREVALENCIA, LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, ANTICUERPOS ANTINUCLEARES, ANTI-DNA, NEFRITIS LUPICA.



ABSTRACT

OBJECTIVE: Determine the prevalence of the 11 clinical manifestations of Systemic Lupus Erythematosus at José Carrasco Arteaga Hospital during the period of 2005-2015.

MATERIALS AND METHODS: It's a transversal descriptive study. Data was collected from the clinical charts of patients diagnosed with SLE and hospitalized at José Carrasco Arteaga Hospital. Data recollection was achieved by using a form made by the authors in an application called EpiInfo. A statistics application called Stata 11 was used for data analysis and tabulation, using charts and bar graphs.

RESULTS: The mean age for the studied population was 34 years, of which 87,27% were women and 65,90% came from an urban area. The criteria with the highest prevalence in both sexes was the presence of antinuclear antibodies, with 94,09%; and the criteria with the lowest prevalence was the presence of discoid rash, with 1,82%. In women, the highest and lowest prevalence criteria were also antinuclear antibodies and discoid rash, with a prevalence of 94,79% and 2,08% respectively. In men, the most prevalent criteria was the presence of antinuclear antibodies, with 89,79%. There were no cases of discoid rash or serositis in this group.

CONCLUSION: Systemic Lupus Erythematosus is a mutiorganic disease that affects mainly women of fertile age, the most prevalent manifestation is the presence of antinuclear antibodies and the least prevalent is discoid rash.

KEY WORDS: PREVALENCE, SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, ANTINUCLEAR ANTIBODIES, ANTI-DNA, LUPIC NEPHRITIS.



ÍNDICE

Resumen.....	2
Abstract.....	3
Capítulo I.....	13
1.1 Introducción.....	13
1.2 Planteamiento del problema.....	14
1.3 Justificación.....	15
Capítulo II.....	16
2.1 Fundamento teórico.....	16
2.1.1 Definición.....	16
2.1.2 Fisiopatología.....	17
2.1.3 Etiología.....	18
2.1.4 Epidemiología.....	18
2.1.5 Manifestaciones clínicas.....	19
2.1.6 Criterios de diagnóstico.....	19
Capítulo III.....	23
3.1 Objetivos de la investigación.....	23
3.1.1 Objetivo general.....	23
3.1.2 Objetivos específicos.....	23
Capítulo IV.....	24
4.1 Diseño metodológico.....	24
4.1.1 Tipo de estudio.....	24
4.1.2 Área de estudio.....	24
4.1.3 Universo.....	24
4.1.4 Cálculo de muestra.....	24
4.1.5 Criterios de inclusión.....	24
4.1.6 Operacionalización de variables.....	24
4.1.7 Métodos e instrumentos.....	25
4.1.8 Procedimientos.....	25
4.1.9 Plan de tabulación y análisis.....	25
4.1.10 Aspectos éticos.....	26
Capítulo V.....	27
5.1 Resultados.....	27



5.2 Discusión.....	41
5.3 Conclusiones.....	44
5.4 Recomendaciones.....	45
Capítulo VI.....	46
6.1 Referencias bibliográficas.....	46
Capítulo VII.....	52
ANEXOS.....	52
7.1 Anexos.....	52
7.1.1 Anexo 1: Operacionalización de variables.....	52
7.1.2 Anexo 2: Formulario de recolección de datos.....	54
7.1.3 Anexo 3: Oficio dirigido al Coordinador General de Investigación del Hospital José Carrasco Arteaga.....	55



Cláusula de Licencia y Autorización para Publicación en el Repositorio Institucional

Yo, Maria Daniela Jarrin Jara en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación “Prevalencia de las Manifestaciones Clínicas de Lupus Eritematoso Sistémico desde el 2005 hasta el 2015 en el Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, Ecuador”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, julio 2017

A handwritten signature in blue ink, reading 'Daniela Jarrin Jara', written over a horizontal line.

Maria Daniela Jarrin Jara
C.I: 0106289143



Cláusula de Licencia y Autorización para Publicación en el Repositorio Institucional

Yo, José Daniel Espinosa Granda en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación “Prevalencia de las Manifestaciones Clínicas de Lupus Eritematoso Sistémico desde el 2005 hasta el 2015 en el Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, Ecuador”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, julio 2017

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "J. Daniel Espinosa", written over a horizontal line.

José Daniel Espinosa Granda

C.I: 1104048549



RESPONSABILIDAD

María Daniela Jarrín Jara, autor/a del proyecto de investigación “Prevalencia de las Manifestaciones Clínicas de Lupus Eritematoso Sistémico desde el 2005 hasta el 2015 en el Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, Ecuador”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, julio 2017

A handwritten signature in blue ink, reading 'Daniela Jarrín', written over a horizontal line.

María Daniela Jarrín Jara

C.I: 0106289143



RESPONSABILIDAD

José Daniel Espinosa Granda, autor/a del proyecto de investigación “Prevalencia de las Manifestaciones Clínicas de Lupus Eritematoso Sistémico desde el 2005 hasta el 2015 en el Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, Ecuador”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, julio 2017

José Daniel Espinosa Granda

C.I: 1104048549



DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a todas las personas que contribuyeron con su tiempo, paciencia, con palabras de aliento e incluso con su silencio.



DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo a Dios por su amor incondicional, bendición y fuerza para superar cada uno de los obstáculos y permitirme llegar a este importante momento de mi formación profesional



AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Dios por bendecirnos y darnos sabiduría para hacer posible la conclusión de este trabajo, venciendo los obstáculos y puertas que se nos cerraron durante su desarrollo, siendo un propósito más para avanzar en el camino de nuestra profesión.



CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune en la que múltiples órganos y sistemas sufren daño mediado por autoanticuerpos e inmunocomplejos. Es una enfermedad inflamatoria crónica, que sigue un curso con episodios de remisión y relapso (1). Las mujeres, en especial afrodescendientes y asiáticas, presentan un mayor riesgo que los hombres para desarrollar esta enfermedad (2).

El término “lupus eritematoso” se introdujo aproximadamente en el siglo XIX, cuando se creía que la enfermedad causaba exclusivamente lesiones en la piel. Alrededor de 100 años después, se descubrió que se trataba de una enfermedad sistémica, que compromete varios órganos por igual y que tiene carácter autoinmune (3). Fue entonces, en 1982, cuando el Colegio Americano de Reumatología definió los 11 criterios diagnósticos de la enfermedad, que posteriormente fueron revisados en 1997. Son estos los criterios utilizados en la presente investigación.

El LES sigue siendo un reto para el clínico, ya que presenta múltiples manifestaciones clínicas que suelen ser confundidas con otras enfermedades. Varios mecanismos actúan en la patogenia de esta enfermedad, y llevan a la pérdida de la auto-tolerancia inmunológica y disfunción multiorgánica (1). El manejo de esta condición depende de la severidad de la enfermedad y de los órganos involucrados. Un seguimiento periódico con pruebas de laboratorio es importante para detectar el avance de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento.



1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial, la prevalencia de LES es muy variable. Los mayores índices de prevalencia han sido encontrados en Italia, España, y la población afrodescendiente del Reino Unido. Además, más del 90% de casos son mujeres, frecuentemente en edad fértil. Sin embargo, la falta de datos estadísticos suficientes en América Latina y especialmente el Ecuador hacen necesaria la investigación sobre la enfermedad.

Los criterios diagnósticos a nivel mundial tienen una sensibilidad y especificidad del 96% para el diagnóstico de LES. La presencia de cuatro de los once criterios revisados tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95%, según estudios realizados en América del Norte y Europa (4).

Las manifestaciones clínicas más comunes en el Ecuador según un estudio realizado en Quito entre 1984 y 1993 son la artritis y las alteraciones cutáneas (5). Sin embargo, no existe un estudio sobre la prevalencia de dichos criterios en la ciudad, por lo que se ha considerado de gran importancia determinar el estos criterios a nivel local, para así conocer cuál es el más prevalente en nuestra población.



1.3 JUSTIFICACIÓN

El LES constituye un reto diagnóstico para el clínico, ya que sus signos y síntomas pueden imitar otras patologías, por lo cual lamentablemente no se diagnostica de forma temprana. Al determinar cuáles son los principales criterios diagnósticos en nuestro medio podemos estar más abiertos a la sospecha clínica de los mismos, y así optimizar el diagnóstico del paciente, y por lo tanto evitar complicaciones prevenibles con un diagnóstico y tratamiento oportunos. Estar atentos a síntomas que muchas veces son sutiles también nos puede guiar sobre si debemos consultar con un reumatólogo o no, basándonos en la sospecha clínica y los exámenes complementarios alterados.

Los resultados de esta tesis serán publicados en el repositorio de la Universidad de Cuenca, donde estarán a disponibilidad de todos los interesados.



CAPÍTULO II

2.1 FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1.1 DEFINICIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria sistémica que se caracteriza por una respuesta de autoanticuerpos a antígenos nucleares y citoplasmáticos (1). Los autoanticuerpos forman inmunocomplejos que afectan a varios órganos y tejidos y producen daño multiorgánico. La inflamación desencadenada puede afectar a cualquier órgano en el cuerpo, sin embargo es más común la afección en piel, articulaciones, riñones, pulmones y sistema nervioso (3).

El LES constituye una enfermedad autoinmune prototípica, y su heterogeneidad ha generado la propuesta por parte de varios investigadores de considerarlo como un síndrome más que como una sola enfermedad (4).

Más del 90% de casos ocurren en mujeres, sobre todo en edad reproductiva (6). El riesgo de desarrollar LES en los varones, es similar al de las mujeres prepuberales o postmenopáusicas (7).

A pesar de que no se conoce una causa específica, se han identificado varias alteraciones genéticas e interacciones entre genes y medio ambiente, que podrían explicar la heterogeneidad de la enfermedad. Hasta el 8% de pacientes afectados tiene un familiar en primer grado con LES (8). Además de estos factores genéticos, se han identificado factores epigenéticos, étnicos, hormonales, inmunoreguladores y ambientales que intervienen en la patogenia de la enfermedad.

El pronóstico es diferente para cada paciente, y depende de la severidad del daño en los órganos involucrados en cada caso. La historia natural de la enfermedad varía desde un curso relativamente benigno a un cuadro clínico de progresión rápida y agresiva que puede incluso ser fatal (9).



2.1.2 FISIOPATOLOGÍA

Según un estudio realizado por Arbuckle, et al en el 2003, los autoanticuerpos en el LES pueden estar presentes varios años antes del desarrollo de la enfermedad (10). Un mecanismo propuesto para el desarrollo de los autoanticuerpos es un defecto en la apoptosis que causa aumento de la muerte celular y pérdida de la auto-tolerancia inmunológica (11). Normalmente, las células muertas (ya sea por necrosis o apoptosis) deben ser eliminadas de los tejidos para prevenir daño tisular. Las células apoptóticas son eliminadas rápidamente por macrófagos, polimorfonucleares y células dendríticas inmaduras, así que no se encuentran en los tejidos fácilmente (12). Se ha evidenciado en varios estudios tanto en modelos ratones como en humanos que en los pacientes con LES la eliminación de células apoptóticas de los tejidos se encuentra alterada, y en experimentos in vitro tanto los macrófagos como los polimorfonucleares de pacientes con LES mostraron cambios en su funcionalidad (13, 14). Al permanecer en los tejidos, las células apoptóticas se convierten en células necróticas secundarias. La redistribución de los antígenos celulares en células necróticas y apoptóticas hacia la membrana en forma de nucleosomas lleva a los linfocitos intolerantes a dirigirse contra componentes que normalmente se encuentran en el interior de la célula (15).

Los linfocitos T también juegan un papel importante en la patogenia del LES. Normalmente, la unión del receptor de células T (TCR) con un antígeno desencadena una cascada de componentes que lleva al flujo intracelular de calcio y la activación de factores de transcripción. Esto lleva a la regulación de genes proinflamatorios, incluyendo aquellos que producen IL-2. En los pacientes con lupus, la activación de los TCR es mayor y más rápida, lo que resulta paradójicamente en una menor producción de IL-2, por un mecanismo aún desconocido. Además, también se encuentra disminuida la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8, y al no ser capaces de destruir células infectadas, se hiperactivan los linfocitos B policlonales con la consecuente producción excesiva de anticuerpos (16).



2.1.3 ETIOLOGÍA

Influencia genética: Existen factores genéticos que se relacionan con la predisposición al LES. En algunos casos raros se trata de la alteración de un solo gen, como la delección del gen productor de C1q y C4, pero en la mayoría de casos se trata de alteraciones combinadas de varios genes. La mayoría de polimorfismos relacionados con el LES se encuentran en genes relacionados con la respuesta inmune, y algunos de ellos han sido relacionados con varias enfermedades autoinmunes (STAT4 y PTPN22 con artritis reumatoidea y diabetes) (3).

Influencia ambiental: Se ha relacionado el hábito tabáquico y la exposición excesiva a rayos UV con el desarrollo del LES en pacientes con predisposición. También se ha encontrado relación con la coexistencia de infección por Epstein-Barr con una alta carga viral, debido a una similitud molecular entre el antígeno nuclear EBV1 y el autoantígeno Ro, común en pacientes con LES (3).

Influencia hormonal: No se conoce el mecanismo por el cual las hormonas intervienen en la mayor prevalencia de LES en el sexo femenino. Uno de los genes relacionados con el desarrollo de la enfermedad, el CD40, se encuentra en el cromosoma X. El embarazo agrava el curso clínico del LES, y los niveles de estradiol y progesterona son menores en mujeres con LES que en mujeres sanas (3).

Regulación epigenética: Medicamentos como la hidralazina y la procainamida inhiben la metilación del ADN, y pueden inducir manifestaciones de lupus en personas sanas (3).

2.1.4 EPIDEMIOLOGÍA

En un estudio de cohorte realizado por el Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL) en el que participaron 1480 pacientes, se demostró que el 43,6% eran mestizos, el 40,9% caucásicos y el 11,8% afro-latinoamericanos. Según estos investigadores, la actividad de la enfermedad fue mayor en el grupo afro-latinoamericano y menor en el caucásico. El bajo nivel de educación y de



acceso a cobertura de salud fueron predictores de la severidad de la enfermedad. Se encontró que los pacientes mestizos y afro-latinoamericanos fueron más propensos a desarrollar *rash* discoide, y el 70% de todos los pacientes desarrolló enfermedad renal, que fue el criterio diagnóstico más prevalente. No existen estudios al respecto dentro del Ecuador o en el área local (17).

2.1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación de una triada de fiebre, *rash* y dolor articular debería iniciar la sospecha clínica de LES, sobre todo en mujeres en edad fértil. Sin embargo, los pacientes pueden presentar síntomas constitucionales como fatiga y pérdida de peso; dermatológicos como fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, telangiectasias y urticaria; síntomas de daño renal como edema y hematuria; pulmonares, como enfermedad pulmonar intersticial y derrame pleural; y neuropsiquiátricos. Las manifestaciones gastrointestinales son menos comunes (18, 19).

2.1.6 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Rash Malar: Es la manifestación cutánea más común del LES. Se define como eritema plano o elevado sobre las eminencias malares que respeta los surcos nasolabiales. Se conoce también como “*rash* en alas de mariposa”, ya que cruza sobre el puente nasal. Es de tipo macular con bordes definidos, y no produce prurito. Es común encontrarlo en el LES, sin embargo no es patognomónico ya que puede encontrarse en otras enfermedades, como la dermatomiositis. Puede ser transitorio o tener un curso progresivo, y se presenta en aproximadamente el 46-65% de enfermos de LES (20, 21).

Rash discoide: Se define al *rash* discoide como una lesión con zonas eritematosas elevadas con escamas queratóticas adherentes y con taponamiento folicular. Se ha descrito cicatrización atrófica en las lesiones antiguas (22). Se encuentra este tipo de lesiones en el 2,6% de los pacientes siendo subagudas, mientras que las de tipo crónico se manifiestan hasta en un 19,4%. Es más común en mujeres entre la segunda y cuarta década de la vida y en la raza afro-americana (23).



Fotosensibilidad: Es el rash cutáneo como resultado de una reacción inusual a la luz solar, documentado en la historia clínica u observado por el clínico. El 73% de pacientes presenta fotosensibilidad (24). Puede presentarse de varias formas, y a veces puede ser simplemente la exacerbación del rash malar típico del LES. Ciertos medicamentos como los diuréticos tiazídicos y las tetraciclinas pueden aumentar la sensibilidad de los pacientes a la luz, produciendo quemaduras solares con facilidad. En casos más raros, puede presentarse como fragilidad en la piel con formación de ampollas, sobre todo en pacientes que también tienen porfiria cutánea tarda. Otras formas raras de fotosensibilidad asociadas con el LES son la urticaria por exposición solar y la protoporfiria eritropoyética. Los pacientes fotosensibles deben evitar la exposición al sol y usar bloqueador solar en todo momento (25). Se ha encontrado una relación significativa entre la presencia de anti-Ro y fotosensibilidad en los pacientes con LES (26).

Úlceras orales: Son las úlceras orales o nasofaríngeas, generalmente no dolorosas, observadas por el médico. Se presentan en el 26% de pacientes, y el 89% de lesiones se encuentran en el paladar duro (27). La ulceración oral se correlaciona con una mayor actividad clínica de la enfermedad en general, sin embargo no se acompaña por cambios en títulos de anticuerpos (28). Las lesiones orales no demuestran vasculitis en su histología (29).

Artritis: La presentación clínica de la artritis en el LES es de tipo no erosiva en su mayoría, debe haber daño de 2 o más articulaciones periféricas con inflamación, derrame sinovial y dolor a la palpación (22). También puede manifestarse como una artritis erosiva y muy disfuncional, un disminuido número de pacientes puede presentar artropatía de Jaccoud, y algunos presentan manifestaciones similares a la artritis reumatoidea. La prevalencia es del 90% (30).

Serositis: Se refiere a la pleuritis, que se define como el antecedente de dolor pleural o roce pleural escuchado por un médico con o sin evidencia de derrame pleural; o pericarditis documentada con un ECG o con evidencia de derrame pericárdico. El 44% de serositis en LES corresponden a pleuritis o derrame pleural, y el 26% son pericarditis o derrame pericárdico. El 92% de pacientes



presentan LES activo en otros sistemas. La prevalencia total es del 12% (31). Las secuelas serias de serositis son poco comunes (32).

Daño renal: Es la proteinuria persistente superior a 0,5 g/día o mayor a 3 g si no está cuantificada; o la presencia de cilindros de hematíes o de hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixtos en la orina (22).

En el glomérulo se pueden afectar a las células de distinta forma según sea el grado de actividad, por lo cual la clínica y la histología van a ser variables. En todas las formas histopatológicas de GN lúpica la inmunofluorescencia directa muestra depósitos compuestos por una combinación variable de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), y complemento (C1q, C3, y C4) con un patrón granular (33).

Daño neurológico: Son las convulsiones o psicosis en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de fármacos que las puedan producir. Las manifestaciones pueden variar desde signos sutiles como cefalea y trastornos del ánimo hasta condiciones graves como ECV, mielopatía y estado confusional agudo. La prevalencia es del 30-40%. Cualquier parte del sistema nervioso central o periférico puede alterarse, y el diagnóstico suele ser complicado porque hay manifestaciones de enfermedad local y difusa. Dentro del diagnóstico diferencial entran varias alteraciones metabólicas, infecciones, uremia, hipertensión y medicamentos (34, 35).

Alteración hematológica: Se define como la presentación de anemia hemolítica con reticulocitosis o con leucopenia de menos de 4000/mm³ en 2 o más ocasiones, linfopenia de menos de 1500/mm³ en 2 o más ocasiones, o trombocitopenia de menos de 100000/mm³ no secundaria a fármacos. La alteración hematológica más frecuente es la anemia, presentándose en el 50-80% de los pacientes con enfermedad activa, la leucopenia ocurre entre el 20-60% de los pacientes, puede deberse a neutropenia y/o linfopenia; y la trombocitopenia se presenta en el 8-32% de los pacientes (36).

Alteración inmunológica: Se presentan anti DNA positivos, anti Sm positivos, anticuerpos antifosfolipídicos positivos basados en anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM positivos a títulos medios o altos, o anticoagulante lúpico positivo;



también se establece la serología luética falsamente positiva durante al menos 6 meses (37).

Anticuerpos anti-nucleares: Un título anormal de anticuerpos antinucleares detectados por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier momento del desarrollo de la enfermedad, y en la ausencia de medicamentos asociados con el *lupus-like syndrome*. Los ANAs se encuentran en virtualmente todos los pacientes con LES, con una prevalencia del 98%. Su presencia es un evento central en la enfermedad, y parece estar asociada con factores como la activación de linfocitos B policlonales y la alteración de la regulación inmunológica (38). Sin embargo, estos anticuerpos se encuentran en muchas otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjogren, esclerodermia, polimiositis y dermatomiositis (39).



CAPÍTULO III

3.1 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

3.1.1 OBJETIVO GENERAL

1. Determinar la prevalencia de los 11 criterios diagnósticos de Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el período 2005-2015.

3.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar a la población según la edad, sexo y residencia.
2. Establecer la prevalencia, porcentaje e intervalos de confianza de cada uno de los 11 criterios en nuestro medio.
3. Comparar la prevalencia de manifestaciones clínicas según el sexo.



CAPÍTULO IV

4.1 DISEÑO METODOLÓGICO

4.1.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de tipo descriptivo transversal.

4.1.2 ÁREA DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el Hospital José Carrasco Arteaga del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social ubicado en la ciudad de Cuenca, provincia del Azuay, país Ecuador. Se encuentra en las calles Rayoloma y Popayán.

4.1.3 UNIVERSO

Pacientes hospitalizados en el Hospital José Carrasco Arteaga con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico desde el primero de enero del 2005 hasta el 31 de diciembre del 2015.

4.1.4 CÁLCULO DE MUESTRA

El cálculo de la muestra se realizó mediante StatCalc del programa EpiInfo 7. Se consideró al rash discoide como el criterio con la frecuencia más baja del 5% y los límites de confianza del 3%, por lo que el tamaño mínimo muestral es de 203 casos.

4.1.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Inclusión: Pacientes hospitalizados en el Hospital José Carrasco Arteaga con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico desde el primero de enero del 2005 hasta el 31 de diciembre del 2015.

Exclusión: Historias clínicas incompletas.

4.1.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES (VER ANEXO 1)



4.1.7 MÉTODOS E INSTRUMENTOS

Método: Observación indirecta por revisión de las historias clínicas que tengan código CIE 10 M32.9.

Instrumento: Formulario de recolección de datos electrónico elaborado en el programa Epi Info 7 (Anexo 2).

4.1.8 PROCEDIMIENTOS

Capacitación: Se realizó la capacitación mediante consulta bibliográfica y la asesoría de la Dra. Pierina León, reumatóloga del Hospital José Carrasco Arteaga y ex docente de la universidad.

Supervisión: La presente tesis fue dirigida y asesorada por el Dr. Sergio Guevara, reumatólogo docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

Aprobación: Aprobación del protocolo por la Comisión de Proyectos de Investigación y la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

Autorización: Se envió un oficio dirigido al Coordinador General de Investigación del Hospital José Carrasco Arteaga (Anexo 3).

Revisión de las historias clínicas en el sistema AS400 y registro en el formulario de recolección de datos.

Análisis y tabulación de datos.

Presentación del informe final.

4.1.9 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

Se elaboró una base de datos en EpiInfo 7 con los datos obtenidos mediante el formulario de recolección de datos. Para edad se calculó la media y desviación estándar. Para el análisis y tabulación de datos se utilizó el programa estadístico Stata 11 con el cual se calculó la prevalencia absoluta y relativa de cada criterio diagnóstico y su respectivo intervalo de confianza del 95%.



Para la presentación de los resultados se realizó una tabla con las características socio-demográficas de la población y otra con la prevalencia de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico.

Para las 11 manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico se elaboraron gráficos de barras dobles verticales.

4.1.10 ASPECTOS ÉTICOS

La información obtenida en esta tesis fue manejada con absoluta confidencialidad y las computadoras donde reposaba la información tenían claves de acceso para que solamente las personas a cargo puedan acceder a la información. Los datos se usaron sólo para el presente estudio, además, la verificación de la información se facultará a quien crea conveniente. Ya que en la investigación no se tuvo contacto directo con el paciente sino con su historia clínica, no fue necesario un formulario de consentimiento informado. La Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca aprobó la elaboración de la tesis.

CAPÍTULO V

5.1 RESULTADOS

Se analizaron 220 casos, la media de edad fue 34,46 años y un desvío estándar de 12,82.

Tabla 1. Características socio-demográficas de la población.

Variable	Escala	Prevalencia	Porcentaje	IC 95%
Sexo	Hombre	28	12.72	8.29-17.17
	Mujer	192	87.27	82.83-91.71
Residencia	Urbano	143	65.90	59.54-72.26
	Rural	74	34.10	27.74-40.46

Fuente: Base de datos

Elaborado por: Daniela Jarrín y José Daniel Espinosa

Interpretación: Según el sexo, la prevalencia fue mayor en mujeres, con 192 casos y un 87,27%. Según la residencia, la prevalencia fue mayor en el área urbana, con 143 casos y un 65,90%.



Tabla 2: Prevalencia de los criterios diagnósticos de Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital José Carrasco Arteaga desde enero del 2005 hasta marzo del 2015

Criterio	Prevalencia	Porcentaje	IC 95%
Eritema malar	121	55.00	48.37-61.63
Rash discoide	4	1.82	0.04-3.60
Fotosensibilidad	145	65.91	59.60-72.22
Úlceras orales	44	20.00	14.67-25.33
Artritis	178	80.91	75.67-86.14
Serositis	28	12.73	8.29-17.17
Alteración renal	147	66.82	60.55-73.09
Alteración neurológica	40	18.18	13.05-23.31
Alteración hematológica	136	61.82	55.35-68.29
Alteración inmunológica	184	83.63	78.71-88.56
Anticuerpos antinucleares	207	94.09	90.95-97.23

Fuente: Base de datos

Elaborado por: Daniela Jarrín y José Daniel Espinosa

Interpretación: El criterio con mayor prevalencia fue la presencia de anticuerpos antinucleares, encontrados en 207 casos con un porcentaje de 94,09%. El criterio de menor prevalencia fue el rash discoide, encontrado en 4 casos con un porcentaje de 1,82%.



Tabla 3: Prevalencia de los criterios diagnósticos de Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital José Carrasco Arteaga desde enero del 2005 hasta marzo del 2015. Mujeres.

Criterio	Prevalencia	Porcentaje	IC 95%
Eritema malar	102	53.13	46.00-60.25
Rash discoide	4	2.08	0.04-4.12
Fotosensibilidad	129	67.19	60.49-73.89
Úlceras orales	35	18.23	12.72-23.74
Artritis	152	79.17	73.37-84.96
Serositis	28	14.58	9.55-19.62
Alteración renal	132	68.75	62.13-75.37
Alteración neurológica	32	16.67	11.35-21.99
Alteración hematológica	116	60.42	53.44-67.40
Alteración inmunológica	160	83.33	78.01-88.65
Anticuerpos antinucleares	182	94.79	91.62-97.96

Fuente: Base de datos
 Elaborado por: Daniela Jarrín y José Daniel Espinosa

Interpretación: El criterio con mayor prevalencia fue la presencia de anticuerpos antinucleares, con 182 casos y un porcentaje de 94,79%. El criterio con menor prevalencia fue la presencia de rash discoide, con 4 casos y un porcentaje de 2,08%.

Tabla 4: Sensibilidad de los criterios diagnósticos de Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital José Carrasco Arteaga desde marzo del 2013 hasta marzo del 2015. Hombres

Criterio	Prevalencia	Porcentaje	IC 95%
----------	-------------	------------	--------



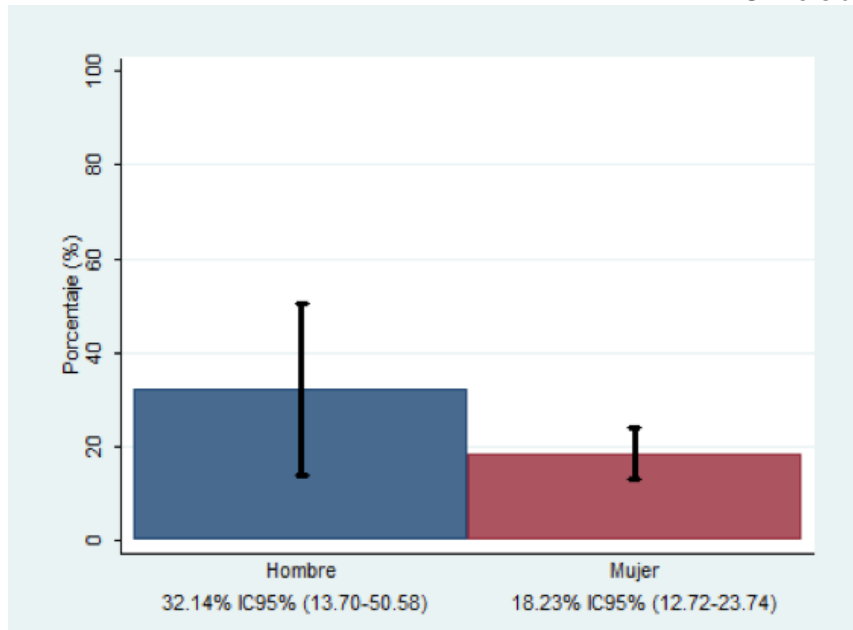
Eritema malar	19	67.86	49.42-86.30
Rash discoide	0	-	-
Fotosensibilidad	16	57.14	37.60-76.68
Úlceras orales	9	32.14	13.70-50.58
Artritis	25	82.69	71.90-100
Serositis	0	-	-
Alteración renal	15	53.57	33.88-73.26
Alteración neurológica	8	28.57	10.73-46.41
Alteración hematológica	20	71.43	53.59-89.27
Alteración inmunológica	24	85.71	71.90-99.53
Anticuerpos antinucleares	26	89.79	77.07-100

Fuente: Base de datos

Elaborado por: Daniela Jarrín y José Daniel Espinosa

Interpretación: El criterio con mayor prevalencia fue la presencia de anticuerpos antinucleares, con 26 casos y un 89,79%. No se encontró serositis o rash discoide.

Gráfico 1. Prevalencia de úlceras orales en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital José Carrasco Arteaga según el sexo durante el periodo 2005-2015.

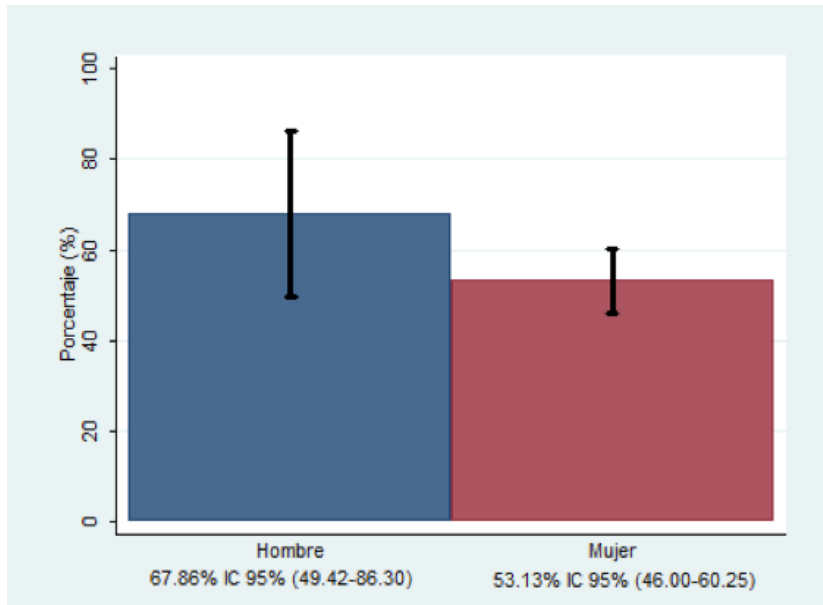


Fuente: Base de datos

Elaborado por: Daniela Jarrín y José Daniel Espinosa

Interpretación: La prevalencia de úlceras orales fue mayor en hombres, con el 32,14%, que en mujeres, con el 18,23%.

Gráfico 2. Prevalencia de eritema malar en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital José Carrasco Arteaga según el sexo durante el periodo 2005-2015.

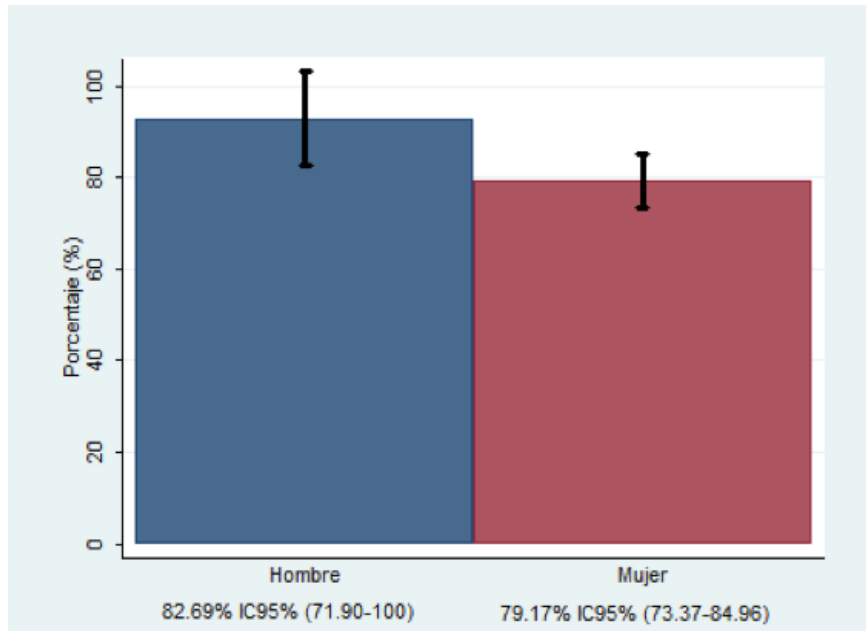


Fuente: Base de datos

Elaborado por: Daniela Jarrín y José Daniel Espinosa

Interpretación: El eritema malar fue mayor en hombres, con una prevalencia del 67,8%, que en mujeres con una prevalencia del 53,13%.

Gráfico 3. Prevalencia de artritis en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital José Carrasco Arteaga según el sexo durante el periodo 2005-2015.

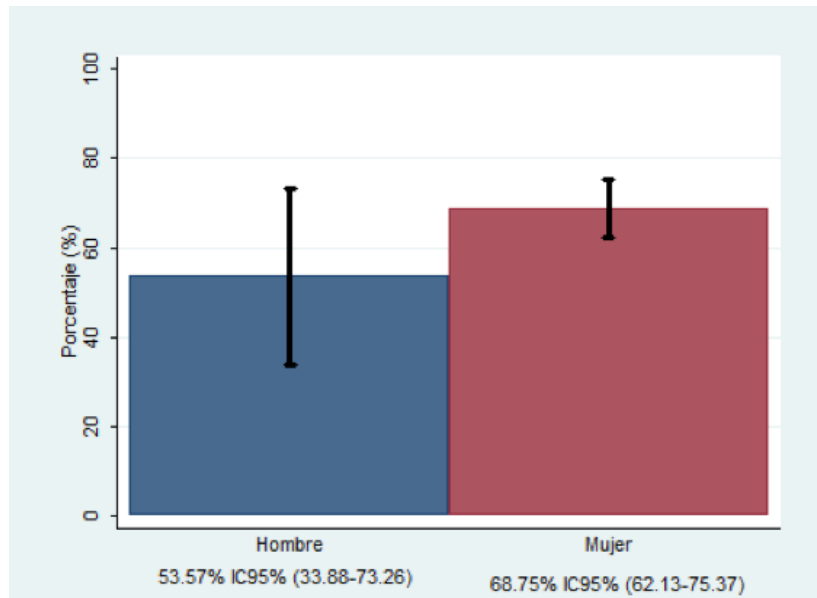


Fuente: Base de datos

Elaborado por: Daniela Jarrín y José Daniel Espinosa

Interpretación: La artritis fue mayor en hombres, con una prevalencia de 82,69%. En mujeres, la prevalencia fue de 79,17%.

Gráfico 4. Prevalencia de alteración renal en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital José Carrasco Arteaga según el sexo durante el periodo 2005-2015.

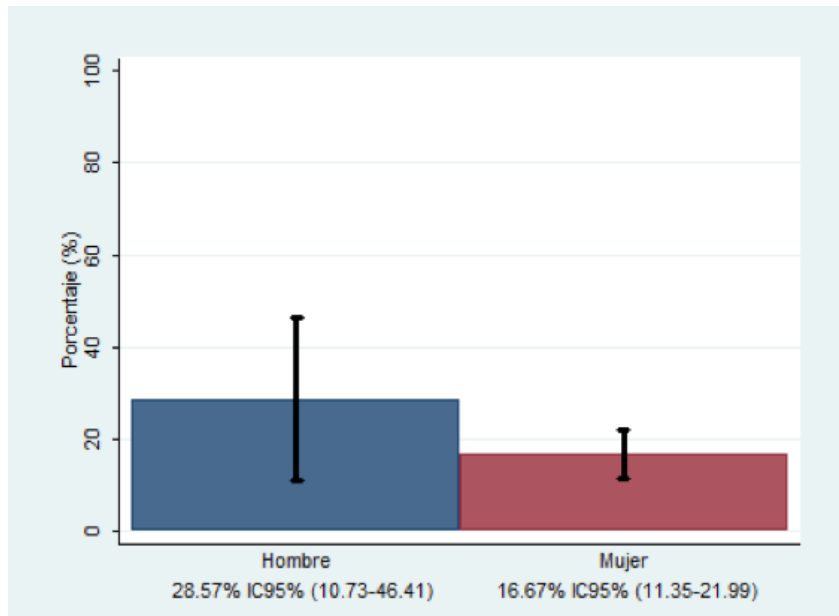


Fuente: Base de datos

Elaborado por: Daniela Jarrín y José Daniel Espinosa

Interpretación: La prevalencia de alteraciones renales fue mayor en mujeres, con el 68,75%, que en hombres con el 53,57%.

Gráfico 5. Prevalencia de alteración neurológica en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital José Carrasco Arteaga según el sexo durante el periodo 2005-2015.

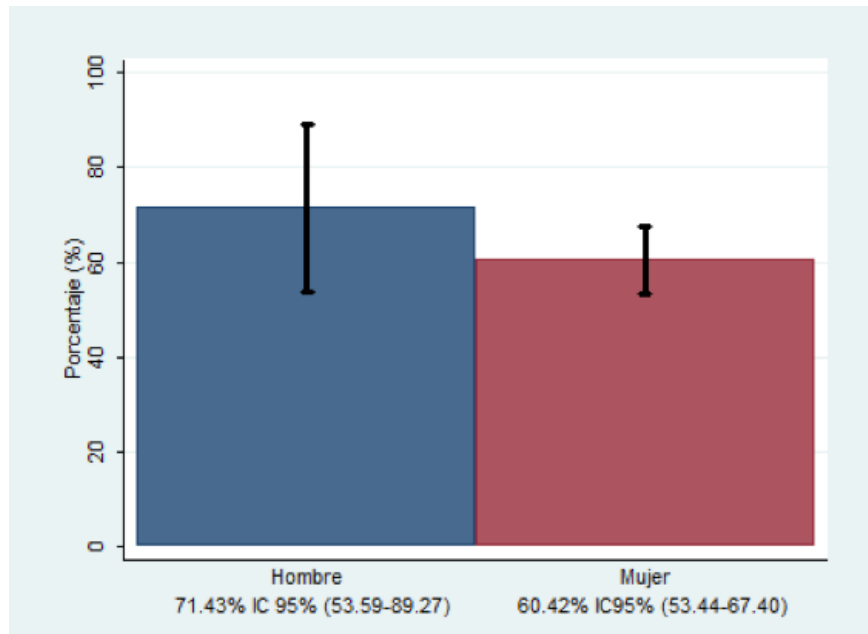


Fuente: Base de datos

Elaborado por: Daniela Jarrín y José Daniel Espinosa

Interpretación: La alteración neurológica fue mayor en hombres que en mujeres, con el 28,57% y 16,67% respectivamente.

Gráfico 6. Prevalencia de alteración hematológica en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital José Carrasco Arteaga según el sexo durante el periodo 2005-2015.

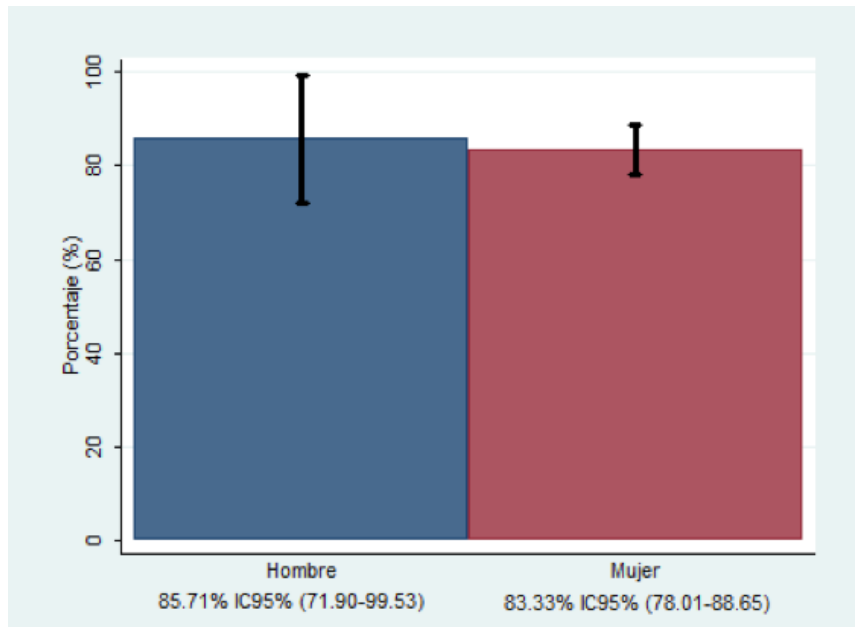


Fuente: Base de datos

Elaborado por: Daniela Jarrín y José Daniel Espinosa

Interpretación: La alteración hematológica fue mayor en hombres, con un 71,43% que en mujeres con un 60,42%.

Gráfico 7. Prevalencia de alteración inmunológica en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital José Carrasco Arteaga según el sexo durante el periodo 2005-2015.

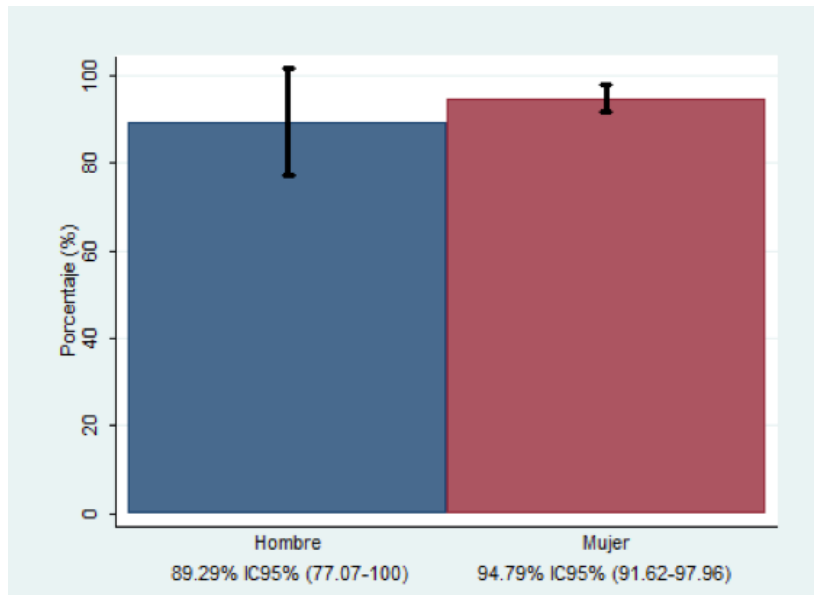


Fuente: Base de datos

Elaborado por: Daniela Jarrín y José Daniel Espinosa

Interpretación: La alteración inmunológica fue mayor en hombres, con un 85,71% que en mujeres, con un 83,33%.

Gráfico 8. Prevalencia de anticuerpos antinucleares en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital José Carrasco Arteaga según el sexo durante el periodo 2005-2015.

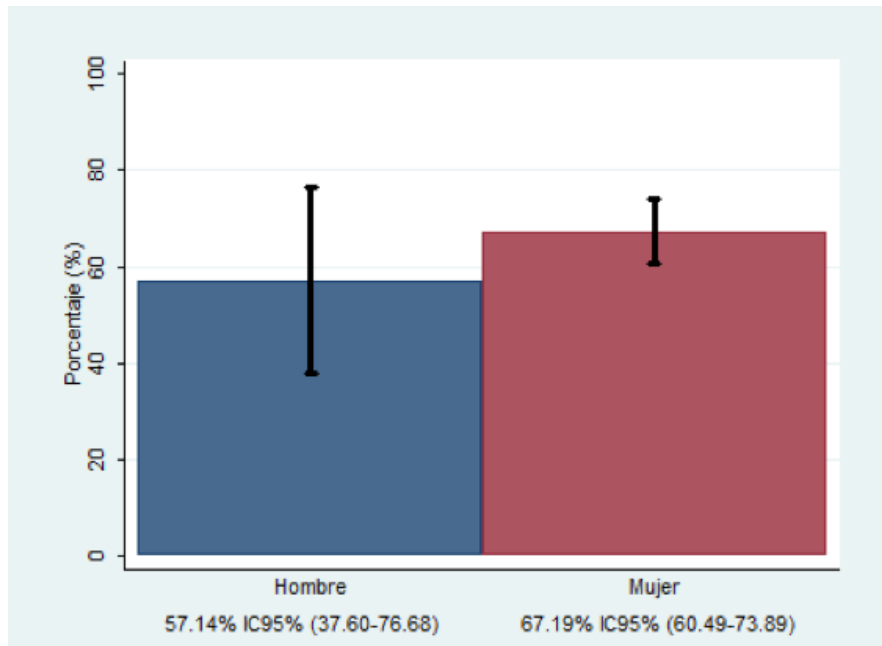


Fuente: Base de datos

Elaborado por: Daniela Jarrín y José Daniel Espinosa

Interpretación: La presencia de anticuerpos antinucleares fue mayor en mujeres, con un 94,79% que en hombres, con un 89,29%.

Gráfico 9. Prevalencia de fotosensibilidad en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital José Carrasco Arteaga según el sexo durante el periodo 2005-2015.

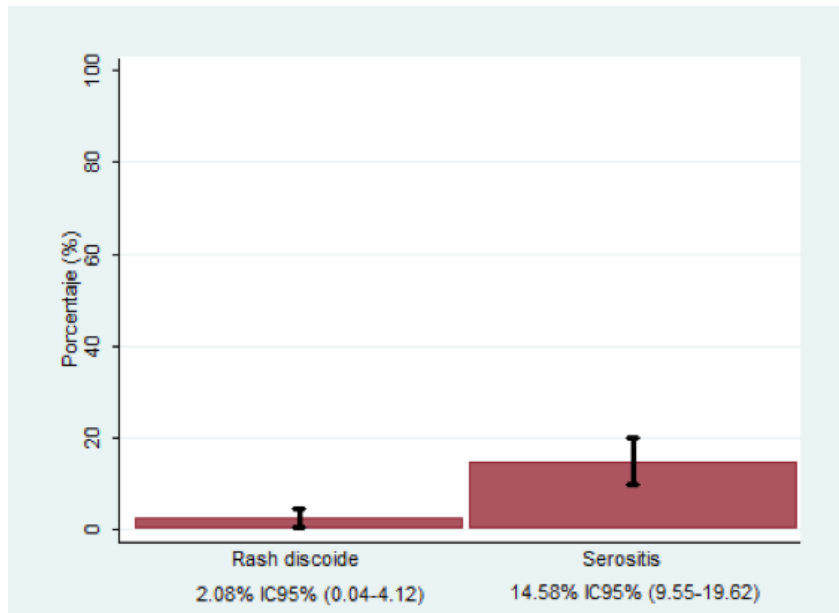


Fuente: Base de datos

Elaborado por: Daniela Jarrín y José Daniel Espinosa

Interpretación: La fotosensibilidad fue mayor en mujeres con un 67,19% que en hombres, con un 57,14%.

Gráfico 10. Prevalencia de serositis y rash discoides en las mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital José Carrasco Arteaga durante el periodo 2005-2015.



Fuente: Base de datos

Elaborado por: Daniela Jarrín y José Daniel Espinosa

Interpretación: La serositis y el rash discoide tuvieron una prevalencia del 14,58% y 2,08% respectivamente en mujeres. No se encontraron casos en varones.



5.2 DISCUSIÓN

El LES en la actualidad es considerado como una enfermedad rara y catastrófica en el Ecuador, sin embargo es de difícil diagnóstico ya que afecta a múltiples órganos y sistemas del organismo, por lo que se utilizan criterios que nos permiten establecer la presencia o ausencia de la enfermedad; razón por la cual nos pareció de suma importancia la determinación de las manifestaciones clínicas más prevalentes.

La prevalencia de las manifestaciones clínicas individuales de LES en este estudio puede ser comparada con otros estudios según sexo y país de origen de la población estudiada.

A nivel mundial, el criterio diagnóstico más prevalente es la presencia de anticuerpos antinucleares con el 98% (38). En el cohorte EuroLupus (Cervera et al) se encontró una prevalencia del ANAs del 96% (40). Estos datos son consistentes con el presente estudio que demostró un 94,09% de ANAs, también el criterio con mayor prevalencia.

Según el estudio GLADEL de Latinoamérica, el 70% de todos los pacientes desarrolló enfermedad renal, que fue el criterio diagnóstico más prevalente (17), a comparación con este estudio en el que la alteración renal representó el 66,82%.

En el presente estudio, el rash malar mostró una prevalencia del 55% comparado con un 46-65% según la prevalencia a nivel mundial (20). En el estudio EuroLupus, el 40% de pacientes presentaron rash malar al inicio de la enfermedad, y el 58% durante el curso del estudio (40). El rash discoide a nivel local mostró una prevalencia de 1,8% comparado con la prevalencia internacional de 2,6% (23). La prevalencia de fotosensibilidad según este estudio es del 65,91%, ligeramente menor a la prevalencia a nivel mundial del 73% (24). Como se puede observar, la prevalencia local de manifestaciones dermatológicas de LES es en menor, posiblemente por la falta de registro de signos dermatológicos en las historias clínicas o la falta de experiencia del personal de salud al momento de reconocer dichas lesiones, ya que a veces son



pasadas por alto o no reconocidas justamente por su condición de enfermedad rara.

El estudio demostró una prevalencia del 20% de úlceras orales, cifra menor al 26% obtenido en estudios a nivel internacional (27). En el estudio EuroLupus, la prevalencia fue del 11% como signo inicial y del 24% durante el estudio (40). Así mismo, la prevalencia de alteraciones neurológicas fue menor, con un 18,18% frente al 30-40% encontrado en estudios internacionales (34). En el estudio de Cervera et al, esta alteración se presentó en el 12% de pacientes como manifestación clínica inicial y en el 27% de pacientes a lo largo del estudio (40).

La artritis tuvo una prevalencia del 80,91% menor a la prevalencia a nivel mundial del 90% y del estudio EuroLupus del 84% (30, 40). Consideramos que esto se debe a que varios casos de manifestaciones articulares de LES pueden ser mal diagnosticadas como casos de artritis reumatoide, sobre todo si el daño articular es el la primera manifestación en aparecer antes de que el paciente muestre otros criterios.

La prevalencia de serositis fue del 12,7%, al ligeramente mayor al 12% a nivel mundial (31). La equidad de estos porcentajes puede deberse a la gravedad de la manifestación clínica, que difícilmente es pasada por alto y nos guía a la sospecha clínica de una enfermedad del colágeno en ausencia de otras patologías.

Las alteraciones hematológicas tuvieron una prevalencia del 61,82% en este estudio, comparable al 50-80% de estudios a nivel mundial (36).

Más del 90% de casos ocurren en mujeres, sobre todo en edad reproductiva (6). El estudio demostró esta estadística a nivel local, con el 87,27% de pacientes de sexo femenino y solo el 12,72% de pacientes varones.

En cuanto a la edad, la media de edad de los pacientes analizados en este estudio fue de 34 años, ligeramente mayor a estadísticas internacionales. Esto se debe posiblemente a la falta de acceso a métodos de diagnóstico de esta enfermedad en años anteriores, y al gran número de pacientes que llegaron al Hospital José Carrasco Arteaga con un diagnóstico de LES ya establecido, sin



embargo las historias clínicas no cuentan con el dato de a qué edad fueron diagnosticados estos pacientes.

Según la residencia, el 65,90% de casos pertenecían al medio urbano y el 34,10% al medio rural. Consideramos que esto se debe al menor acceso a medicina de especialidad en los habitantes de áreas rurales, ya sea por la distancia y el largo tiempo que les toma llegar a centros especializados o la falta de sospecha clínica por parte de la medicina general y rural que pueden no considerar necesario referir a varios pacientes a centros de tercer o cuarto nivel de atención, de ahí la importancia de este estudio.



5.3 CONCLUSIONES

Se determinó la prevalencia de los 11 criterios diagnósticos de Lupus Eritematoso Sistémico en los pacientes del Hospital José Carrasco Arteaga, y se caracterizó a estos según edad, sexo y residencia, además se comparó la prevalencia de cada criterio individual según sexo. La prevalencia fue mayor en el sexo femenino (87,27%), en el área urbana (65,90%) y la media de edad fue de 34 años.

Conocer las manifestaciones clínicas más prevalentes de LES en nuestro medio es de gran importancia ya que no identificarlas lleva a la disminución de la eficiencia del diagnóstico clínico y la no referencia a un especialista, como muestran las bajas prevalencias de criterios diagnósticos en nuestra ciudad en comparación con estudios realizados a nivel mundial. Ya que la enfermedad tiene un carácter progresivo, la falta de diagnóstico y tratamiento temprano lleva a una mayor disminución de la calidad de vida y de las complicaciones de los pacientes, que pueden llegar a ser fatales.



5.4 RECOMENDACIONES

- Nuestra primera recomendación es resaltar la importancia de poner atención a signos sutiles de enfermedades sistémicas por parte de médicos del primer nivel de atención, ya que consideramos de gravedad el bajo registro y examinación de manifestaciones dermatológicas de LES frente al alto porcentaje de complicaciones graves como la serositis y enfermedad renal.
- Recomendamos mejorar el registro de datos clínicos en la historia clínica electrónica del Hospital José Carrasco Arteaga, como la especificación exacta de qué criterios se cumplieron para diagnosticar LES y cuál fue la edad de diagnóstico.



CAPÍTULO VI

6.1 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartels, C. Systemic Lupus Erythematosus. Medscape Reference [en línea]; 2014 [citado 2015 junio 5]. Disponible en:
<http://emedicine.medscape.com/article/332244-overview>
2. Simon H, Zieve D. Systemic Lupus Erythematosus. University of Maryland Medical Center Reference Guide [en línea]; 2013 [citado 2015 junio 5]. Disponible en:
<http://umm.edu/health/medical/reports/articles/systemic-lupus-erythematosus>
3. Tsokos, G. Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med [artículo en línea] 2011 [citado 2015 junio 6]; 365:2110-2121. Disponible en:
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1100359>
4. Bertias G, Cervera R, Boumpas D. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. EULAR Database [en línea]; 2012 [citado 2015 junio 6]. Disponible en:
http://www.eular.org/myUploadData/files/sample%20chapter20_mod%2017.pdf
5. Iglesias A, Iglesias M, Restrepo J. Lupus en Latinoamérica y el Papel de los Latinoamericanos. Rev Col Reum [artículo en línea] 2001 [citado 2015 junio 7]; 8 (4). Disponible en:
<http://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/reumatologia/vol-841/reuma8401junta/>
6. Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G, Magder LS, Petri MA, Pons-Estel BA. The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a commentary. Lupus [artículo en línea] 2014 [citado 2015 junio 7]; 23 (3-9). Disponible en:
<http://lup.sagepub.com/content/23/1/3.full.pdf+html>
7. Dillon S, Aggarwal R, Harding JW, Li LJ, Weissman MH, Li S, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) among men with systemic lupus erythematosus. Acta Paediatrica [artículo en línea] 2011 [citado 2015



- junio 8] 100 (819–823). Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2011.02185.x/abstract;jsessionid=1316E1B250CC93FFD96C7E23AF935C1A.f02t03>
8. Sherif Z. Gender Differences in Systemic Lupus Erythematosus. *Gender Medicine [artículo en línea]* 2004 [citado 2015 junio 8] 1 (1): 12-17.
Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550857904800068>
 9. Nuntana K, Magder L, Petri M. Predictors of Survival in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine [artículo en línea]* 2006 [citado 2015 junio 8] 85 (3): 147-156. Disponible en: <http://journals.lww.com/md-journal/pages/articleviewer.aspx?year=2006&issue=05000&article=00003&type=abstract>
 10. Arbuckle M, McClain M, Rubertone M, Scofield H, Dennis G, James J, et al. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med [artículo en línea]* 2003 [citado 2015 junio 8] 349:1526-1533. Disponible en:
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa021933>
 11. Andrade F, Casciola-Rosen L, Rosen A. Apoptosis in systemic lupus erythematosus. Clinical implications. *Rheum Dis Clin North Am [artículo en línea]* 2000 [citado 2015 junio 8] 26(2):215-27. Disponible en:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?Db=pubmed&Cmd=Retrieve&list_uids=10768210&dopt=abstractplus
 12. Muñoz LE, Gaipl US, Franz S, Sherif A, Voll RE, Kalden JR. SLE - a disease of clearance deficiency? *Rheumatology [artículo en línea]* 2005 [citado 2015 junio 8] 44 (9): 1101-1107. Disponible en:
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/44/9/1101.long>
 13. Licht R, Dieker JW, Jacobs CW, Tax WJ, Berden JH. Decreased phagocytosis of apoptotic cells in diseased SLE mice. *J Autoimmun [artículo en línea]* 2004 [citado 2015 junio 9] 22(2):139-45. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987742?dopt=Abstract>
 14. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived



- macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [artículo en línea] 1998 [citado 2015 junio 9] 41(7):1241-50.
Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9663482?dopt=Abstract>
15. Muñoz LE, Janko C, Grossmayer GE, Frey B, Voll RE, Kern P, et al. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* [artículo en línea] 2009 [citado 2015 junio 9] 60: 1733–1742. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24535/abstract>
16. Lo M, Tsokos G. T Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *The Rheumatologist* [en línea] 2011 [citado 2015 junio 9]. Disponible en:
<http://www.the-rheumatologist.org/article/t-cells-in-systemic-lupus-erythematosus/>
17. Pons-Estel B, Catoggio L, Cardiel M, Soriano E, Gentiletti S, Villa A, et al. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1214 Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Ethnic and Disease Heterogeneity Among “Hispanics”. *GLADEL* [artículo en línea] 2004 [citado 2015 junio 9] 83(1). Disponible en:
[http://www.gladel.org/resources/original/publications/01_GLADEL_Inception_cohort_Medicine_\(2004\).pdf](http://www.gladel.org/resources/original/publications/01_GLADEL_Inception_cohort_Medicine_(2004).pdf)
18. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Computer Analysis of 520 Cases. *JAMA*. [artículo en línea] 1964 [citado 2015 junio 9] 190(2):104-111. Disponible en:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1164903>
19. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA, Conley CL, Schoenrich EH. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* [artículo en línea] 1954 [citado 2015 junio 9] 33(4):291-437. Disponible en:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?Db=pubmed&Cmd=Retrieve&list_uids=13223169&dopt=abstractplus
20. Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Brit J Derm* [artículo en línea] 2008 [citado 2015



- junio 9] 135: 355–362. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2133.1996.d01-1004.x/abstract>
21. Kanekura T, Yoshii N, Terasaki K, Miyoshi H, Kanzaki T. Efficacy of topical tacrolimus for treating the malar rash of systemic lupus erythematosus. *Brit J Derm* [artículo en línea] 2003 [citado 2015 junio 10] 148: 353–356. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2133.2003.05186.x/abstract>
22. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [artículo en línea] 1982 [citado 2015 junio 10] 25:1271-1277. Disponible en:
<http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/9-LES.pdf>
23. Saurit V, Campana R, Ruiz A, Duchase C, Bertoli A, Agüero S, et al. Manifestaciones mucocutáneas en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Medicina* [artículo en línea] 2003 [citado 2015 junio 10] 63(4):283-287. Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802003000400002
24. Wysenbeek AJ, Block DA, Fries JF. Prevalence and expression of photosensitivity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [artículo en línea] 1989 [citado 2015 junio 10] 48:461-463. Disponible en:
<http://ard.bmj.com/content/48/6/461.short>
25. Millard TP, Hawk JLM, McGregor JM. Photosensitivity in lupus. *Lupus* [artículo en línea] 2000 [citado 2015 junio 10] 9(1):3-10. Disponible en:
<http://lup.sagepub.com/content/9/1/3.short>
26. Mond CB, Peterson MGE, Rothfield NF. Correlation of anti-Ro antibody with photosensitivity rash in systemic lupus erythematosus patients. *Arthr & Rheum* [artículo en línea] 1989 [citado 2015 junio 10] 32: 202–204. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anr.1780320213/abstract>



27. Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Brit J Derm* [artículo en línea] 1989 [citado 2015 junio 10] 121: 727–741. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1989.tb08215.x/abstract>
28. Urman JD, Lowenstein MB, Abeles M, Weinstein A. Oral mucosal ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [artículo en línea] 1978 [citado 2015 junio 10] 21(1):58-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/623694>
29. Jorizzo J, Salisbury P, Rogers R, Goldsmith S, Shar G, Callen J. Oral lesions in systemic lupus erythematosus: Do ulcerative lesions represent a necrotizing vasculitis? *Journ Amer Ac Derm* [artículo en línea] 1992 [citado 2015 junio 10] 27(3):389-394. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/019096229270204S>
30. Fernández A, Quintana G, Matteson E, Restrepo J, Rondón F, Sánchez A. Lupus arthropathy: historical evolution from deforming arthritis to rhus. *Clin Rheum* [artículo en línea] 2004 [citado 2015 junio 10] 23(6):523-526. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10067-004-0951-2>
31. Man BL, Mok CC. Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome. *Lupus* [artículo en línea] 2005 [citado 2015 junio 10] 14(10):822-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16302677>
32. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Tozman ES. Chronic Adhesive Lupus Serositis as a Complication of Systemic Lupus Erythematosus: Refractory Chest Pain and Small-Bowel Obstruction. *Arch Intern Med* [artículo en línea] 1984 [citado 2015 junio 10] 144(9):1863-1864. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=604844>
33. Brent L. Lupic Nephritis. *Medscape Reference* [en línea] 2014 [citado 2015 junio 10]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/330369-overview>



34. Joseph FJ, Scolding NJ. Neurolupus. *Pract Neurol* [artículo en línea] 2010 [citado 2015 junio 11] 10(1):4-15. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130291>
35. Appenzeller S, Costallat LL, Cendes F. Neurolupus. *Arch Neurol* [artículo en línea] 2006 [citado 2015 junio 11] 63(3):458-460. Disponible en:
<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=790698>
36. García A, Villegas A, González AF. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *An. Med. Interna* [artículo en línea] 2002 [citado 2015 junio 11] 19(10):53-57. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992002001000011&script=sci_arttext
37. Mosca M, Chimenti D, Pratesi F, Baldini C, Anzilotti C, Bombardieri S. Prevalence and clinico-serological correlations of anti-alpha-enolase, anti-C1q, and anti-dsDNA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Journ Rheum* [artículo en línea] 2000 [citado 2015 junio 11] 33(4):695-697. Disponible en:
<http://www.jrheum.org/content/33/4/695.short>
38. Hardin JA. The lupus autoantigens and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthr & Rheum* [artículo en línea] 1986 [citado 2015 junio 11] 29:457–460. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780290401/abstract>
39. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* [artículo en línea] 2000 [citado 2015 junio 11] 124(1):71-81. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10629135>
40. Cervera, R. Lessons from the “EuroLupus Cohort”. *Ann Med Interne* 153, n° 8, pp. 530-536. Masson, Paris, 2002. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/10880241_Lessons_from_the_Euro-Lupus_Cohort

CAPÍTULO VII

7.1 ANEXOS

7.1.1 ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	CLASE
Edad	Años transcurridos desde el nacimiento.	Fecha de nacimiento	Numérico
Sexo	Característica biológica que diferencia a un individuo entre hombre y mujer.	Fenotipo	Hombre Mujer
Residencia	Localidad donde habita el paciente.	Lugar donde vive	Urbano Rural
Eritema malar	Eritema plano o elevado en eminencias malares.	Historia clínica	Si No
Rash discoide	Placas eritematosas circulares, descamativas e hiperqueratósicas.	Historia clínica	Si No
Fotosensibilidad	La exposición a rayos UV causa rash.	Historia clínica	Si No
Úlceras orales	Incluye úlceras orales y nasofaríngeas observadas por el médico.	Historia clínica	Si No
Artritis	Artritis no erosiva en dos o más articulaciones periféricas, con dolor, edema o derrame.	Historia clínica	Si No
Serositis	Pleuritis o pericarditis documentada por ECG o evidencia de derrame.	Historia clínica	Si No
Alteración renal	Proteinuria >0,5g/d	Historia clínica	Si No
Alteración neurológica	Crisis convulsivas o psicosis sin otra causa probable.	Historia clínica	Si No
Alteración hematológica	Anemia hemolítica o leucopenia (<4000), linfopenia (<1500) o trombocitopenia (<100000) en ausencia de medicamentos causales.	Historia clínica	Si No



Alteración inmunológica	Anti-DNA, anti-Sm y/o anti-fosfolípidicos	Historia clínica	Si No
Anticuerpos antinucleares	Título anormal de ANA en inmunofluorescencia o una prueba equivalente en cualquier momento en ausencia de medicamentos que induzcan ANAs.	Historia clínica	Si No



7.1.2 ANEXO 2: Formulario de recolección de datos

Formulario: <input type="text"/>	Edad: <input type="text"/>	Sexo: <input type="radio"/> Hombre <input type="radio"/> Mujer	Residencia: <input type="radio"/> Urbano <input type="radio"/> Rural
Historia Clínica: <input type="text"/>			
Eritema malar <input type="text"/>	Alteración hematológica <input type="text"/>		
Rash discoide <input type="text"/>	Alteración inmunológica <input type="text"/>		
ANA <input type="text"/>	Alteración neurológica <input type="text"/>		
Serositis <input type="text"/>	Alteración renal <input type="text"/>		
Artritis <input type="text"/>	Fotosensibilidad <input type="text"/>		
Úlceras orales <input type="text"/>			



7.1.3 ANEXO 3: Oficio dirigido al Coordinador General de Investigación del Hospital José Carrasco Arteaga

Cuenca, 29 de junio del 2016

Sr. Dr.

Juan Carlos Ortiz

COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA

Su despacho.

Nosotros, María Daniela Jarrín Jara (0106289143) y José Daniel Espinosa Granda (1104048549), estudiantes del quinto año de la Escuela de Medicina de la Universidad de Cuenca, solicitamos a usted se nos de las facilidades para realizar una revisión estadística con el fin de elaborar nuestra tesis titulada: “PREVALENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DESDE EL 2005 HASTA EL 2015 EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA, CUENCA, ECUADOR”, trabajo que realizaremos en el departamento de estadística.

Esperando su favorable atención nos suscribimos atentamente,

MARÍA DANIELA JARRÍN JARA

JOSÉ DANIEL ESPINOSA GRANDA