

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Determinación de respuesta clínica, en pacientes con solapamiento de artritis reumatoide en portadores de lupus eritematoso generalizado, a terapia con triple fármaco modificador de enfermedad.”

**Tesis para obtener el diploma de la
Especialidad en Medicina Interna**

Presenta:

Hugo Alberto Radillo Alba

Directores:

Dr. Francisco Olán

Dr. Éufrates Hernández Núñez

Villahermosa, Tabasco.

Febrero 2019



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



Of. No. 0217/DACS/JAEP

06 de febrero de 2019

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Hugo Alberto Radillo Alba
Especialidad en Medicina Interna
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dra. Zoila Morales Ramos, Dr. Nicolás Valencia Serrano, Dra. Ángela Ávila Fernández, Dr. Bernardino Ordoñez Rodríguez y la M.GS. Flor del Pilar González Javier, impresión de la tesis titulada: "**Determinación de respuesta clínica en pacientes con solapamiento de artritis reumatoide en portadores de lupus eritematoso generalizado, a terapia con triple fármaco modificador de enfermedad**", para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Medicina Interna, donde fungen como Directores de Tesis el Dr. Éufrates Hernández Núñez y el Dr. Francisco Olán.

Atentamente


Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora



C.c.p.- Dr. Eufrates Hernandez Nuñez.- Director de Tesis
C.c.p.- Dr. Francisco Olan.- Director de Tesis
C.c.p.- Dr. Zoila Morales ramos.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Nicolas Valencia Serrano.- sinodal
C.c.p.- Dr. Angela Avila Fernández.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Bernardino Ordoñez rodriguez.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Flor del Pilar gonzalez Javier.- Sinodal

C.c.p.- Archivo
DC'MCML/MO'MACA/lkrd*



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 08:00 horas del día 05 del mes de febrero de 2019 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Determinación de respuesta clínica en pacientes con solapamiento de artritis reumatoide en portadores de lupus eritematoso generalizado, a terapia con triple fármaco modificador de enfermedad"

Presentada por el alumno (a):

| | | |
|------------------|---------|--------------|
| Radillo | Alba | Hugo Alberto |
| Apellido Paterno | Materno | Nombre (s) |

Con Matricula

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5 | 1 | E | 5 | 6 | 0 | 0 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

Aspirante al Diploma de:

Especialidad en Medicina Interna

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

Dr. Eufrates Hernández Núñez

Dr. Francisco Olán
Directores de Tesis

Dr. Zoila Morales Ramos

Dr. Nicolás Valencia Serrano

Dra. Ángela Avila Fernández

Dr. Bernardino Ordoñez Rodríguez

M.GS. Flor del Pilar González Javier

C.e.p.- Archivo
DC/MCML/MO/MACA/lkrd*



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 05 del mes de Febrero del año 2019, el que suscribe, Hugo Alberto Radillo Alba alumno del programa de la Especialidad en Medicina Interna con número de matrícula 151E6008 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: "Determinación de respuesta clínica, en pacientes con solapamiento de artritis reumatoide en portadores de lupus eritematoso generalizado, a terapia con triple fármaco modificador de la enfermedad", bajo la Dirección de la MG. Elsy del Carmen Quevedo Tejero y la MGS. Flor del Pilar González Javier, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: huge.radillo@hotmail.com, Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Hugo Alberto Radillo Alba

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello

DEDICATORIAS

El trabajo y horas de estudio invertido en la siguiente investigación son dedicados por su servidor a las futuras generaciones de investigadores del área de la salud.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al aleatorio acomodo de átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, azufre y otros, por permitirnos existir y prevalecer como especie.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Índice

| | |
|------------------------------------|----|
| Índice de tablas y figuras..... | 9 |
| Abreviaturas..... | 10 |
| Glosario de términos..... | 12 |
| Resumen..... | 16 |
| Abstract..... | 17 |
| | |
| 1. Introducción..... | 18 |
| 1.1 Marco teórico..... | 18 |
| 2. Planteamiento del problema..... | 25 |
| 3. Hipótesis..... | 25 |
| 4. Justificación..... | 26 |
| 5. Objetivos..... | 26 |
| 6. Materiales y métodos..... | 27 |
| 7. Resultados..... | 31 |
| 8. Discusión..... | 37 |
| 9. Conclusiones..... | 39 |
| 10. Perspectivas..... | 40 |
| 11. Bibliografías consultadas..... | 41 |
| 12. Anexos..... | 47 |

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

- 1.- **Figura 1.** Duración de las fases del estudio.
- 2.- **Figura 2.** Proceso de inclusión y exclusión de pacientes.
- 3.- **Figura 3.** Proporción de pacientes con características clínicas de AR, sin evidencia paraclínica de solapamiento autoinmune y pacientes con rhupus.
- 4.- **Figura 4.** Respuesta de pacientes con rhupus a FARME en 40 meses.
- 5.- **Figura 5.** Seguimiento de actividad lúpica de pacientes con rhupus en 40 meses.
- 6.- **Figura 6.** Modificación de actividades cotidianas en 40 meses de tratamiento con FARME.
 - **Figura 6a.** Hábitos de sueño y limpieza doméstica.
 - **Figura 6b.** Alimentación, indumentaria e interacción con accesos habitacionales.
 - **Figura 6c.** Higiene personal, recreación y desplazamiento.
- 7.- **Figura 7.** Seguimiento de cantidades séricas de Proteína C Reactiva en 40 meses con triple FARME.
- 8.- **Figura 8.** Seguimiento de Velocidad de Sedimentación Globular en 40 meses con triple FARME.
- 9.- **Tabla 1.** Características de las pacientes.
- 10.- **Tabla 2.** Características de las pacientes con Rhupus.

ABREVIATURAS

ACR: American College of Rheumatology; Colegio Americano de Reumatología.

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

aPCC: anti-Péptido Cíclico Citrulinado.

AR: Artritis Reumatoide.

BH: Biometría Hemática.

CD: Cúmulo de Diferenciación.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease -Epidemiology Collaboration; Colaboración Epidemiológica- Enfermedad Renal Crónica.

Cols.: Colaboradores.

DAS28-CRP: Disease Activity Score 28- C Reactive Protein; Puntaje de actividad de enfermedad con conteo de 28 articulaciones y corrección por Proteína C Reactiva.

EGO: Examen General de Orina.

EULAR: European League Against Rheumatism; Liga Europea Contra el Reumatismo.

FARME: Fármaco Modificador de la Enfermedad.

FR: Factor Reumatoide.

IFN: Interferón.

IL: Interleucina.

Jak-STATS: Janus Kinases -Signal Transducer and Activator of Transcription proteins; Kinasas Jano- Señal Transductora y Activadora de proteínas de Transcripción.

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; Enfermedad Renal: Mejorando Desenlaces Globales.

LEG: Lupus Eritematoso Generalizado.

PCR: Proteína C Reactiva.

PFH: Pruebas de Funcionamiento Hepático.

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; Índice de Actividad de Enfermedad para Lupus Eritematoso Sistémico.

SLEDAI 2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; Índice de Actividad de Enfermedad para Lupus Eritematoso Sistémico 2000.

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics; Clínicas Colaboradoras para Lupus Eritematoso Sistémico.

SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology; Clínicas Colaboradoras para Lupus Eritematoso Sistémico/ Colegio Americano de Reumatología.

TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ADN: sigla de *ácido desoxirribonucleico*, proteína compleja que se encuentra en el núcleo de las células y constituye el principal constituyente del material genético de los seres vivos.

Anticuerpos: proteínas producidas por el sistema inmunológico para identificar y neutralizar las sustancias dañinas y extrañas al cuerpo, llamadas antígenos. Los anticuerpos se sintetizan un tipo de leucocito llamado linfocito B.

Antimalárico: medicamentos diseñados para prevenir o curar la malaria.

Articulación: unión de dos huesos.

Artritis: inflamación de las articulaciones.

Artritis erosiva: proceso inflamatorio de las articulaciones caracterizado por destrucción gradual del hueso.

Artritis reumatoide: enfermedad autoinmune caracterizada por dolor, edema y rigidez articular, generada por anticuerpos en contra de la membrana sinovial.

Aterogénesis: propiedad de un compuesto para generar depósitos de grasas en tejidos, generalmente vasos sanguíneos.

Ateroma: colección de compuestos lipídicos depositado en un tejido.

Autoanticuerpo: anticuerpo desarrollado por el sistema inmunitario que actúa directamente en contra de uno o más antígenos del propio individuo.

Autoinmunidad: inmunidad que posee un organismo contra sus propios constituyentes antigénicos.

Citocinas: grupo de proteínas que actúan mediando interacciones entre células linfoides, células inflamatorias y células hematopoyéticas.

Citrulinización: conversión del residuo arginina a citrulina, en determinadas proteínas, vinculado a la aparición de artritis reumatoide.

Complejo mayor de histocompatibilidad: es una familia de genes, cuya función es la codificación de moléculas denominadas antígenos de histocompatibilidad, que participan en la presentación de antígenos a los linfocitos T, permitiendo la activación de procesos de la respuesta inmunitaria.

Cúmulo de diferenciación: moléculas marcadoras en la superficie de linfocitos, que son reconocidas por ciertos anticuerpos, usadas para la identificación del tipo de célula, estadio de diferenciación celular y actividad de la misma.

Disglucemia: alteración en la concentración de glucosa plasmática de un individuo.

Embarazo: proceso fisiológico y tiempo comprendido que va, desde la fecundación del óvulo por el espermatozoide, hasta el momento del parto.

Endotelio: tejido básico formado por una sola capa de células que cubre interiormente las cavidades del corazón; forma los vasos sanguíneos.

Enfermedad: alteración del funcionamiento óptimo de un organismo o de alguna de sus partes debida a una causa interna o externa.

Enfermedad crónico-degenerativa: son aquéllas que van degradando física y/o mentalmente a quienes las padecen, provocan un desequilibrio y afectan a los órganos y tejidos.

Eosinófilo: tipo de leucocito que se encuentra en la sangre, con funciones de defensa en el sistema inmunitario.

Espacio sinovial: espacio en las articulaciones que alberga un líquido viscoso que permite el amortiguamiento del impacto causado por el movimiento.

Estrés oxidativo: insulto sistémico o localizado, generado por la producción de especies reactivas del oxígeno.

Estroma: tejido conjuntivo que constituye la matriz o sustancia fundamental de un órgano y sostiene los elementos celulares que lo conforman.

Factor de necrosis tumoral: proteína elaborada por leucocitos en respuesta a un antígeno ó a una infección.

Factor de riesgo: rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.

Fisiopatogenia: estudio de los mecanismos por los cuales se originan las enfermedades.

Folato: es una componente del grupo de la vitamina B, que se encuentra naturalmente presente en alimentos y se requiere para la formación de ácidos nucleicos.

Glomérulo: componentes vasculares situados en el riñón donde se filtra la sangre y se elabora la orina.

Haplotipo: conjunto de variaciones del ADN, que tienden a ser heredados juntos.

Herencia: proceso por el cual las características de los individuos se transmiten a su descendencia, ya sean características fisiológicas, morfológicas o bioquímicas de los seres vivos.

Inflamación: respuesta del sistema inmunológico a moléculas extrañas, montada por el sistema inmunitario.

Inmunocomplejo: unión compuesta por antígenos y anticuerpos en la respuesta mediada por inmunidad humoral.

Inmunosupresión: atenuación o anulación de la respuesta inmunológica del organismo mediante tratamiento médico o enfermedades.

Interferón: proteínas señalizadoras producidas y secretadas por las leucocitos como respuesta a la presencia de virus, bacterias, parásitos y células tumorales.

Interleucina: sustancias producidas por linfocitos T, con la función de regular la división y diferenciación de otras células del cuerpo.

Kinasa: también llamada "cinasa", es una enzima catalizadora de moléculas con grupos fosfatados.

Leucocito: célula de la sangre de los animales vertebrados que se encarga de defender el organismo de las moléculas extrañas al cuerpo.

Linfocito: tipo de leucocito que normalmente está presente en la sangre y en los tejidos linfáticos; su función es mantener y propiciar mecanismos de defensa inmunitarios.

Lipoproteína: moléculas compuestas por proteínas y lípidos que transportan las grasas por el organismo.

Lupus eritematoso generalizado: enfermedad autoinmunitaria caracterizada por la formación de anticuerpos en contra de los contenidos nucleares de las células propias del cuerpo.

Microbiota: colección de microbios comensales en un organismo.

Nefrotóxico: sustancia con propiedades nocivas para la función de los riñones.

Neutrófilo: tipo de leucocito con granulaciones en su interior, participe de las reacciones inflamatorias del cuerpo humano.

Oxidación: fenómeno químico por el cual se transforma un cuerpo o un compuesto por el que dicho cuerpo o compuesto aumenta la cantidad de oxígeno y disminuya el número de electrones de alguno de sus átomos.

Puérpera: mujer que se encuentra en los primeros 40 días después de haber finalizado una gestación.

Puerperio: periodo equivalente a 40 días, en el que una mujer que finalizó una gestación se adapta a cambios hormonales y anatómicos.

Purina: base nitrogenada necesaria para la formación de material genético.

Quimiotaxis: fenómeno en el cual células de organismos dirigen sus movimientos de acuerdo con la concentración de ciertas sustancias químicas en su medio ambiente.

Remisión: disminución o desaparición de signos y síntomas propios de una enfermedad.

Rhupus: fenómeno de solapamiento clínico, inmunológico y bioquímico que puede ocurrir en pacientes portadores de lupus eritematoso generalizado y artritis reumatoide.

Sistema inmunitario adaptativo: mecanismo de defensa del cuerpo humano como respuesta a la presencia de antígenos. se caracteriza por emplear una memoria inmunológica para montar una respuesta específica a cada insulto.

Sistema inmunitario innato: mecanismo de defensa del cuerpo frente a las agresiones de los patógenos exteriores al organismo, que reacciona de forma inmediata y no específica cualquier que sea la amenaza.

Solapamiento: fenómeno de superposición entre dos entidades.

Spliceosoma: complejo molecular encargado de retirar fragmentos genéticos del RNA mensajero.

RESUMEN

El rhusus, o solapamiento de artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso generalizado (LEG), ha causado polémica en la comunidad médica. Este fenómeno consiste en documentar en un paciente 2 procesos autoinmunes con perfiles clínicos y bioquímicos diferentes. El presente estudio, tiene como objetivo no solo identificar la prevalencia de este fenómeno en una población de pacientes portadores de LEG, sino también proponer al gremio médico una estrategia de tratamiento.

Esta investigación se realizó en 42 meses, en los cuales se identificaron pacientes con LEG que exhibieron evidencia de patrones inmunológicos y clínicos de AR. Así mismo, ya identificados los pacientes con rhusus, se llevó su seguimiento y se documentó la evolución funcional y sintomática recibiendo 3 FARME, utilizando SLEDAI-2K y DAS28-CRP.

Durante los 42 meses, se logró identificar en 221 mujeres portadoras de LEG a 16 pacientes con rhusus. Estas pacientes recibieron hidroxicloroquina, prednisona y metotrexate, lográndose reducir las molestias manifestadas por el 93% de las pacientes en un periodo igual o menor a 1 año, e incluso llevar al 81% de las pacientes a rangos de remisión de las manifestaciones de AR.

Concluimos que es factible identificar por medios convencionales y accesibles un fenómeno inmunológico complejo e infrecuente. En un periodo de 42 meses, se logró identificar una prevalencia de rhusus de 7.2% en pacientes de la consulta externa del hospital regional de alta especialidad "Dr. Gustavo A. Roviroso Pérez". Así mismo, el uso de 3 FARME en pacientes con rhusus, demostró ser una estrategia óptima.

ABSTRACT

Rhupus, or overlap of rheumatoid arthritis (RA) and generalized lupus erythematosus (GLE), has caused controversy in the medical community. This phenomenon consists in documenting in a patient 2 autoimmune processes with different clinical and biochemical profiles. The objective of this study is not only to identify the prevalence of this phenomenon in a population of patients with GLE, but also propose a treatment strategy to the medical community. This research was conducted in 42 months, in which patients with GLE, exhibited evidence of immunological and clinical patterns of RA.

Once, patients with rhupus were identified, their follow-up was carried out and the functional and symptomatic evolution was documented by, using tools such as SLEDAI-2K and DAS28-CRP, while receiving 3 DMARDs. During the 42 months, it was possible to identify 16 patients with rhupus in 221 carriers of GLE. These patients received hydroxychloroquine, prednisone and methotrexate, managing to reduce the discomfort manifested by 93% of patients in a period equal to or less than 1 year, and even achieve in 81% of patients remission ranges of RA manifestations.

We conclude that it is feasible to identify a complex and infrequent immunological phenomenon by conventional and accessible means. In a period of 42 months, it was possible to identify a rhupus prevalence of 7.2% in patients of the outpatient clinic of the high specialty regional hospital "Dr. Gustavo A. Roviroso Pérez". Likewise, the use of 3 DMARDs in patients with rhupus proved to be an optimal strategy.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso generalizado (LEG), es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes y estandarizadas de la producción de anticuerpos con ataque a órganos diana en cada sistema del cuerpo, incluyendo piel, riñones, articulaciones, corazón, pulmones e incluso el sistema nervioso (Quismorio y cols.,2013) . Esta enfermedad está asociada a múltiples síndromes clínicos e inmunológicos. La presentación clínica de las enfermedades reumáticas es múltiple, sin embargo tienden a presentar un comportamiento esperado en la mayoría de los casos como la artropatía simétrica no erosiva y alteraciones cutáneas características de LEG (Sullivan y cols., 2000), siendo el caso contrario en la presentación clínica de la artritis reumatoide (AR). Se han reportado casos, aunque raros, en los que hay solapamiento de enfermedades reumáticas a grado tal de hacerlas indistinguibles una de otra (Hoffman y cols.,2005). El rhuus, o solapamiento de LEG y AR, corresponde a este tipo de entidades en donde el perfil clínico, bioquímico e inmunológico pueden evadir el diagnóstico médico (Amezcu-Gerra y cols., 2009).

Desde su primer descripción en los años 60's, la superposición de AR y LEG se ha considerado un tema polémico y que ha dividido la opinión de clínicos e inmunólogos hasta fechas recientes.

Si bien es cierto que, la evidencia actual sustenta que el curso clínico del LEG puede incluir diversos componentes articulares, la expresión de determinaciones serológicas como el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (aPCC), que empalman el diagnóstico de AR en un contexto de cambios erosivos en articulaciones, no permite pasar por alto el hecho de identificar la coexistencia de ambas enfermedades en un mismo paciente.

MARCO TEÓRICO

Para la comprensión del complejo fenómeno inmunológico que representa el rhuus, o solapamiento de AR y LEG, es necesario entender los conceptos básicos fisiopatogénicos, genéticos e inmunopatológicos de ambas enfermedades.

El LEG, es una enfermedad autoinmune caracterizada por la afección de múltiples órganos y sistemas. Suele manifestarse en mujeres de edad reproductiva y de no tratarse, la enfermedad desencadena complicaciones que no solo disminuyen la calidad de vida, sino que también pueden causar la muerte (Faurchou y cols., 2006).

El desarrollo de la enfermedad depende tanto de factores genéticos, como ambientales (Tsokos y cols.,2000). Hasta la fecha, se consideran prominentes los roles de la mutación en los genes C1Q y C4, los cuales regulan funciones del complemento (Moser y cols.,2009).

Entre los factores ambientales, la infección por el virus de Epstein-Barr, medicamentos como la hidralazina y la exposición a la radiación ultravioleta figuran como los más frecuentes en pacientes con el diagnóstico de LEG. Así mismo, la presentación predominante en mujeres, orienta a pensar que el equilibrio hormonal juega un rol importante en la fisiopatogenia de la enfermedad (Buyona y cols., 2005).

El LEG se ha estudiado de manera global con datos epidemiológicos que se replican en diversos países sin embargo, la edad de presentación, incidencia y riesgo de mortalidad son características heterogéneas y aparentemente dependiente de la transición poblacional (Kumar y cols., 2009).

Entre estas características compartidas a nivel mundial, está la clara preferencia de la enfermedad por mujeres, siendo reportada una relación de 9-15 mujeres enfermas con LEG por cada hombre (Johnson y cols., 1995; Yee y cols., 2015).

Además de esta distinción de género, se ha observado de manera global que la presentación de complicaciones como la nefritis lúpica, es un común denominador. Se ha observado que es más frecuente encontrar esta complicación en grupos étnicos como latinos, asiáticos y negros, pero también en pacientes clasificados en estratos socio-económicos bajos (Flower y cols., 2012; Mok y cols., 2013; Gonzalez y cols., 2014).

La fisiopatología de la enfermedad es sumamente compleja, pues el lupus involucra tanto a la respuesta inmunológica innata como a la adaptativa. Este ataque inmunológico que se monta con citocinas y componentes celulares, tiene como blanco a los componentes nucleares de las células, específicamente a los ácidos nucleares.

La forma en la que en la práctica médica se puede evidenciar de primera mano esta respuesta inmune es por medio de la determinación de auto-anticuerpos como los anticuerpos anti-nucleares (ANA). Estos autoanticuerpos pueden presentarse incluso en pacientes relativamente saludables y sin LEG, por lo que no se consideran útiles para el diagnóstico. Los anticuerpos anti-Smith (anti-Sm), quienes se dirigen contra el spliceosoma y los anticuerpos anti-ADN de doble cadena, se consideran más sensibles y específicos para el diagnóstico de LEG (Arbuckley cols., 2003).

La presencia de anticuerpos dirigidos a unidades o grupos celulares, termina en la destrucción de la célula con la subsecuente falla orgánica específica.

El involucro de estos anticuerpos, se cree están relacionados con una predisposición genética del haplotipo 8.1 de complejo mayor de histocompatibilidad DR2 y DR3. Esta última entidad explica la producción de autoanticuerpos por parte de linfocitos B previa activación por linfocitos T (Graham y cols., 2007).

Pocas enfermedades incluyen tanto la activación del sistema inmunitario adaptativo y el innato.

En el caso del adaptativo, los linfocitos T juegan un rol protagónico, aunque no único. Esto es en parte por que los que cuentan con el cúmulo de diferenciación (CD) tipo 4, logran causar la diferenciación de células B, para continuar con la producción de auto-anticuerpos (Ettinger y cols., 2007). Los linfocitos CD8, cuentan con la particularidad de asociarse a más daño tisular, por lo que su identificación en cantidades aumentadas en la sangre del paciente se asocia a un mal pronóstico (McKinney y cols., 2010).

Existe una variedad de linfocitos ayudadores (helper) capaces de producir la interleucina 17 (IL-17), misma que es capaz de amplificar la respuesta inflamatoria de diferentes subespecies de linfocitos T. Este linfocito T ayudador productor de IL-17 (TH17), ha sido un blanco nuevo de estudio en las últimas décadas no solo en LEG, sino también en otras enfermedades autoinmunes. La disminución de la respuesta de TH17, se ha asociado a limitación de los procesos inflamatorios en LEG (Xing y cols., 2012).

El involucro de la inmunidad innata está dado por la presencia de complejos inmunes que contienen ácidos nucleicos. Esta expresión de inmunidad innata se traduce en una mayor producción de interferón tipo 1 (IFN), que perpetúa el insulto inflamatorio sistémico (Stetson y cols., 2012; Crow, M. K. y cols., 2015).

Los eventos de daño directo a los tejidos mediados por la respuesta autoinmune, son pletóricos. En la mayoría de los escenarios clínicamente observables, pareciera ser que el depósito de complejos inmunes es el común denominador. Por ejemplo, en el caso de la glomerulonefritis asociada a lupus, estos inmunocomplejos se depositan en las membranas basales del glomérulo, atrayendo a células presentadoras de antígeno y macrófagos que tratarán de remover dichos complejos. Para lograrlo, estas células liberarán enzimas y generarán especies reactivas de oxígeno, que finalmente dañarán las estructuras glomerulares y propiciarán más inflamación (Golbus y cols. 1994).

De manera independiente al sistema de IFN, el sistema de las kinasas Jano (JAK-STAT), las interleucinas 2, 6, 12, 21 y 23 provocan mayor agregación de células que promueven la inflamación y permiten que se consume un daño localizado tanto en el estroma de diferentes órganos, como en el endotelio (Kaplan y cols., 2009).

Este último mecanismo de daño explica en gran parte el aumento de riesgo cardiovascular en pacientes con LEG, pues al tratarse de un estado inflamatorio persistente que genera daño endotelial, la disminución de lipoproteínas de alta densidad disminuye. Lo anterior culmina en la formación de placas de ateroma en vasos coronarios y carotídeos (McMahon y cols. 2009). Si a lo anterior agregamos que los tratamientos para LEG basados en glucocorticoides, aumentan el índice aterogénico, se inicia un círculo vicioso en el que la disminución de la clínica inflamatoria, puede ser contraproducente en el ámbito cardiovascular (Batún y cols., 2016; Radillo y cols., 2016).

El empalme clínico con lo fisiopatogénico muestra diversos dominios de afección. El más reportado en literatura global, como manifestación inicial y predominante es el involucro de articulaciones y su componente sinovial (artritis y sinovitis) hasta en un 85% de los casos. El dolor articular producto de las vías inflamatorias ya descritas, se manifiesta de diversas maneras, logrando en algunos casos ser incapacitante, deformante pero sin llevar a causar erosiones en estructuras óseas, a diferencia de la artritis reumatoide (Labowitz y cols., 1971; Martini y cols., 1987).

Así mismo, manifestaciones en mucosas ó cutáneas como el eritema malar, llegan a tener una frecuencia de presentación de hasta 70%. (Deng y cols., 2015).

El involucro del sistema nervioso central, renal, hematológico y gastrointestinal suelen estar presentes hasta en la mitad de los pacientes al momento del diagnóstico y pueden derivar en complicaciones que -de manera colectiva- hacen ominoso el pronóstico del paciente (Taylor y cols., 2011; Yurkovich y cols., 2014).

Debido a la heterogeneidad de la presentación del LEG, no se cuenta hasta la fecha con criterios diagnósticos específicos ni sensibles. El mejor esfuerzo que hoy en día está disponible es una serie de criterios clasificatorios que en conjunto, facilitan el agrupamiento de pacientes con una constelación de signos y síntomas afines (Aggarwal y cols., 2015). Para fines de clasificar a los pacientes como portadores de LEG, se publicaron por parte del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 11 criterios, mismos que en 1997 fueron editados para mejorar la calidad categórica. Finalmente, en 2012 el grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) modificó los criterios editados del ACR considerando hallazgos histopatológicos en la biopsia renal de los pacientes (Tan y cols., 1982; Hochberg y cols., 1997; Petri y cols., 2012).

No solo basta con clasificar a los pacientes con LEG, sino también lograr estatificar el grado de actividad de la enfermedad, para efecto de modificar el tratamiento y correlacionar eventos cotidianos con “gatillos” que desenfrenen un mayor deterioro. Para lograr esto, diversas herramientas se han desarrollado. Ejemplos de estas son el SLICC ARC, SLEDAI y SLEDAI-2K, que mediante la determinación bioquímica de indicadores de inflamación, autoinmunidad y variables clínicas, permiten un seguimiento sistemático y proporcionan elementos pronósticos (Gladman y cols., 2002; Dafna y cols., 2002; Ines y cols., 2015).

Independientemente de los puntajes obtenidos en los instrumentos mencionados, las comorbilidades que se desprenden de un estado sistémico de inflamación, ensombrecen la calidad de vida de los pacientes con LEG. Dejando de lado el aumento del riesgo cardiovascular citado previamente, la disminución del filtrado glomerular secundario a la nefritis lúpica puede hacer que el paciente se comporte como un enfermo renal crónico. Para fines de hacer este

diagnóstico se requiere que por 3 meses o más, se documente un filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m². El filtrado glomerular se calcula mediante la ecuación citada por CKD-EPI (Levey y cols., 2009) (consultar sección de anexos).

Se mantiene la clasificación según las recomendaciones de KDIGO para los pacientes que padecen nefritis lúpica en cualquiera de sus estadios (KDIGO CKD Work Group.,2012).

A pesar de que el tratamiento para LEG es multimodal con el fin de tratar las múltiples manifestaciones clínicas, la piedra angular del tratamiento es la inmunosupresión mediante el uso de antipalúdicos como la hidroxicloroquina y en cierta medida los glucocorticoides. (Pego-Reigosa y cols., 2013; Alarcon y cols., 2007).

La hidroxicloroquina ejerce su efecto sobre el sistema inmunitario mediante un mecanismo aún no esclarecido. Se ha postulado que este antimalárico debilita las reacciones antígeno-anticuerpo mediadas por complemento. Así mismo, se ha vinculado a una disminución en la movilización de neutrófilos y la quimiotaxis de la respuesta eosinofílica. Esta disminución en los eventos autoinmunitarios no solo se ha vinculado a disminución de la respuesta inflamatoria, sino que también se ha logrado documentar la reducción de eventos disglucémicos en pacientes con LEG y un perfil de seguridad relativamente adecuado (Sakonas y cols., 1998;Chen y cols., 2015).

En cuanto a los glucocorticoides, previenen la inflamación mediante la inhibición de síntesis de proteínas necesarias para montar respuestas inmunitarias. Esto desemboca en que fibroblastos y leucocitos polimorfos nucleares como los neutrófilos, disminuyan su migración a los sitios de inflamación. (Tunnicliffe y cols., 2015; Mosca y cols., 2010).

Otras estrategias de inmunosupresión e inmunomodulación se han empleado a lo largo de los años con resultados similares a los obtenidos con los medicamentos previamente mencionados. Sin embargo, el perfil de seguridad y el alto costo de terapias FARME convencionales como azatioprina, metotrexate, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato de mofetilo y FARME biológicos como antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), hace que tanto los médicos como los pacientes prefieran el tratamiento con hidroxicloroquina y glucocorticoide de manera racional (Zeher y cols., 2011; Fischer-Betz y cols., 2012; Chambers y cols., 2009).

En el caso particular del solapamiento de LEG y AR, no se cuenta con un consenso que bajo bases fisiopatogénicas sugiera el uso de una terapia única con FARME o la combinación de los mismos. Considerado el dominio de artritis erosiva que los pacientes con este solapamiento presentan, se ha comenzado a tratar dicha artritis con glucocorticoides y metotrexate, como si se tratase de artritis reumatoide (Schett y cols., 2012; Smolen y cols., 2017).

El metotrexate tiene la facultad de inhibir de manera selectiva la dihidrofolato reductasa, una enzima que al ausentarse del ciclo metabólico de los folatos, disminuye la cantidad de purinas y ácido timidílico. Estos eventos culminan en el entorpecimiento de formación de ácido desoxirribonucleico, su reparación y por ende la replicación celular. Cuando los eventos de inhibición de síntesis de ADN impactan a células como neutrófilos, linfocitos B y linfocitos T, se logra un efecto inmunodepresor que disminuye las molestias ocasionadas por la inflamación articular. (Nell y cols., 2004; Verstappen y cols., 2007).

El solapamiento, hace que un paciente con LEG, manifieste el mismo patrón clínico y hasta cierto punto inmunológico de la AR.

Una de las características fundamentales de la AR que se consideran en el solapamiento, es la presencia de citrulinización de proteínas (Holers y cols., 2013) y la aparición de anticuerpos aPCC (Meng y cols., 2017). Este fenómeno se ha relacionado con el tabaquismo, presencia de microbiota específica y eventos de estrés oxidativo (Makrygiannakis y cols., 2008; Dissick, y cols., 2010).

Así como en LEG, se cuenta con criterios de clasificación y no de diagnóstico para identificar a los pacientes con AR (Aletaha y cols. 2010). Estos criterios pueden estar presentes en su totalidad en los pacientes con LEG y concluir sin lugar a duda con dicho solapamiento. La estratificación de actividad en AR se obtiene de manera similar a la del LEG; por medio de escalas y puntajes. El método más aceptado hasta fecha reciente es la determinación del puntaje de actividad de enfermedad por conteo de 28 articulaciones (DAS28), ajustado a proteína C reactiva (DAS28-CRP). El puntaje permite identificar pacientes en remisión de la enfermedad (≤ 2.6 puntos), actividad baja ($>2.6-3.2$ puntos), actividad moderada ($>3.2-5.1$ puntos) y actividad alta (>5.1 puntos). Se consideran niveles de proteína C reactiva, conteo de articulaciones dolorosas, conteo de articulaciones inflamadas y el grado de incapacidad que el paciente refiere. (Van der Heijde y cols., 1993; Prevoo y cols., 1995).

En 1960 Toone y colaboradores reportan las primeras observaciones de la asociación entre AR y LEG al reportar la presencia de células LE (células de lupus eritematoso por sus siglas en inglés) en tejidos de pacientes con AR (Toone y col., 1960). Es en 1971 cuando recibe el nombre de "rhupeus" a esta asociación (Schur y cols., 1971). Desde entonces se han reportado casos similares, teniendo como referencia los criterios reportados por el Dr. Simon y colaboradores, con una incidencia de la enfermedad reportada de tan solo el 2% (Simon y cols., 2002). La identificación de ambas enfermedades y su solapamiento, en bibliografía europea y asiática, predomina en el género femenino, situación que se replica en análisis mexicanos (Takei y cols., 1997).

La evidencia actual del solapamiento de ambas entidades, causa polémica tanto en el campo del diagnóstico como en el del tratamiento. Se ha considerado que la presentación de rhusus pertenece a una subclasificación de presentaciones articulares del mismo LEG; como la poliartritis intermitente no erosiva y la articulación de Jaccoud; artritis no erosiva con presencia de deformación (Alarcón-Segovia y cols., 1988)

Se puede evidenciar con seguimientos de reportes de casos, que no se establece un patrón claro entre el curso de evolución, comorbilidad asociada o el tiempo de solapamiento presentado por los pacientes (Bazsó y cols., 2011; Unsal y cols., 2007; Fernández y cols., 2006).

Dado a lo dinámico del manejo del LEG, establecer una asociación entre la terapéutica utilizada y el seguimiento de la enfermedad con el tiempo de solapamiento y expresión subsecuente de AR, es una tarea difícil. Consideramos que para fines de encontrar dicha relación, se requieren estudios observacionales en donde se reúnan series o reportes de casos aislados, en donde se analicen en particular los esquemas de tratamiento y el seguimiento de los pacientes lúpicos que expresan con el tiempo, artritis reumatoide. El análisis de la literatura permitió la extrapolación clínica a un contexto estadísticamente identificable.

La presencia de anticuerpos aPPC es una constante que figura de manera importante como complemento para el diagnóstico de rhusus. Desde 2006, se ha expresado la importancia de la determinación de concentraciones de anticuerpos aPCC, apoyando la noción que este solapamiento se debe de abordar de manera independiente y no estudiarse como una presentación más de lupus (Amezcu-Gerra y cols., 2006).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, la difusión de información y divulgación científica ha permitido que la comunidad científica expanda su alcance y logre profundir con evidencia científica de virtualmente cualquier tópico a múltiples generaciones de científicos en todo el globo. Este fenómeno involucra campos de estudio tan *sui generis* como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso generalizado. La cantidad disponible sobre ambas entidades es plétórica y variada y con justa razón; siendo la artritis reumatoide una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes y el lupus la enfermedad autoinmune prototípica. Pese a lo anterior, un fenómeno que hasta la fecha ha sido descrito en pocas ocasiones involucra a ambos padecimientos: el rhusus.

La falta de volumen, en cuanto a trabajos de investigación publicados, que traten al rhusus como una entidad independiente al lupus y a la artritis reumatoide, es mínima. Lo anterior impide que los especialistas que estudian y tratan a tales pacientes, expidan recomendaciones de seguimiento y manejo con niveles de evidencia robusta.

Gran parte de esta falta de investigación en rhusus, es debido a que la comunidad científica no conoce que este fenómeno se puede manifestar. Haciendo alusión a un viejo *adagio* de las ciencias: “los ojos no ven lo que la mente no sabe”.

Con lo anterior, se gesta y perpetúa un círculo vicioso que solo la infusión de investigación sobre el rhusus y la perfusión a las nuevas generaciones de médicos pueden romper

HIPÓTESIS

Hipótesis nula. Es factible identificar en el hospital de alta especialidad “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez” pacientes con rhusus, por medio de determinación serológica de marcadores de inflamación, anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado y estudios radiográficos, haciendo sido previamente diagnosticados con lupus eritematoso generalizado.

Hipótesis primera. La prevalencia de rhusus, en pacientes con lupus eritematoso generalizado atendidos en el hospital de alta especialidad “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez” es mayor al 2%.

Hipótesis segunda. El tratamiento con hidroxicloroquina, metotrexate y prednisona logra impactar de manera positiva la función de pacientes con rhusus.

Hipótesis tercera. El tratamiento con hidroxicloroquina, metotrexate y prednisona logra llevar a remisión por parámetros de DAS28-CRP, a pacientes con rhusus.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que la identificación del solapamiento de AR en pacientes con LEG es un hallazgo relativamente reciente, la estimación de su frecuencia y la descripción del fenómeno no está del todo esclarecida. Así mismo, la respuesta al tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), su impacto en la clase funcional del paciente y riesgo de presentación de complicaciones como la nefritis lúpica no ha sido ampliamente descrita.

En México, se cuenta con reportes en la literatura de casos que describen este solapamiento, indicando la inclinación de la comunidad científica para abonar al entendimiento de este fenómeno. Es pues que, el presente trabajo académico nace del interés de contribuir a la identificación, en el sureste mexicano, de esta entidad patológica.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Documentar la respuesta a la terapia con triple FARME en pacientes con rhusus, diagnosticados en la consulta externa de hospital de alta especialidad "Dr. Gustavo A. Roviroza Pérez.

Objetivo específico 1: determinar la cantidad actual de pacientes con rhusus en el hospital de alta especialidad "Dr. Gustavo A. Roviroza Pérez.

Objetivo específico 2: vigilar la respuesta al tratamiento con triple FARME a lo largo de un periodo superior a 12 meses en los pacientes identificados con rhusus en el hospital de alta especialidad "Dr. Gustavo A. Roviroza Pérez.

Objetivo específico 3: encontrar relación entre la terapia con triple FARME y la modificación de la capacidad funcional de los pacientes identificados con rhusus en el hospital de alta especialidad "Dr. Gustavo A. Roviroza Pérez.

Objetivo específico 4: relacionar la respuesta al tratamiento con triple FARME con los puntajes DAS28-CRP y SLEDAI-2K en los pacientes identificados con rhusus en el hospital de alta especialidad "Dr. Gustavo A. Roviroza Pérez.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio prospectivo, observacional y descriptivo con una duración de 42 meses. A lo largo de este periodo se han categorizado 3 fases: la fase de selección de pacientes, la fase de entrevista, recolección de datos y seguimiento, y la fase de interpretación y análisis (Figura 1).

La selección de los pacientes se realizó por medio revisión de expedientes clínicos, apoyado con el sistema de filtrado de expediente electrónico de nuestra institución. Dicha selección apoyó con un motor de búsqueda, en donde se especificó en los campos de búsqueda las edades de la muestra a estudiar y los diagnósticos: “lupus eritematoso”, “lupus eritematoso generalizado”, “lupus eritematoso sistémico”, “lupus eritematoso con compromiso de órganos y sistemas” y “lupus eritematoso sin compromiso de órganos y sistemas”. La búsqueda comentada permitió identificar a 317 pacientes con las características mencionadas, sin embargo solo 286 se mantenían aún en seguimiento por parte de el departamento de reumatología y medicina interna del hospital de alta especialidad Gustavo A. Rovirosa Pérez.

Así mismo, pacientes diagnosticados por primera vez con LEG en los diversos servicios del hospital, fueron incluidos a lo largo de la fase de selección, aumentando la muestra a 302 pacientes.

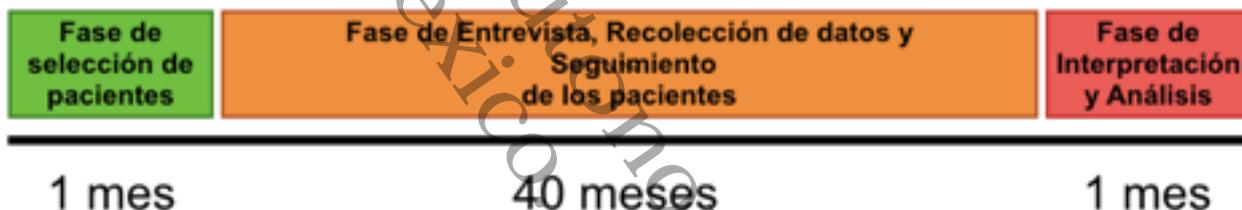


Figura 1. Duración de las fases del estudio

La fase de entrevista y seguimiento constó en identificar en la consulta, a los pacientes previamente seleccionados con diagnóstico de LEG según los criterios de clasificación de Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012

(SLICC 2012) y descartar otros estados patológicos. Se excluyeron del estudio a los pacientes que además de LEG fueran portadores de otras enfermedades crónico-degenerativas, pacientes que consumiera medicamentos nefrotóxicos ajenos al tratamiento de LEG, pacientes con una gestación en curso, pacientes púerperas, pacientes lactando, pacientes que no autorizaran su involucro en el protocolo, pacientes con LEG y nefritis lúpica y pacientes en tratamiento con terapias biológicas, dejando un remanente de 221 pacientes (Figura 2).

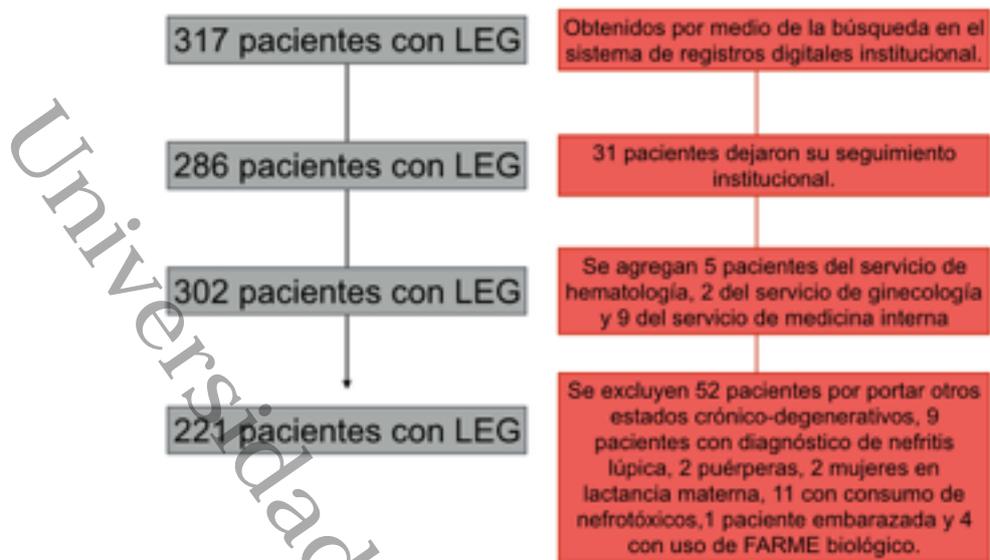


Figura 2. Proceso de inclusión y exclusión de pacientes.
LEG: Lupus Eritematoso Generalizado, FARM: Fármaco Modificador de Enfermedad

Una vez identificados en consulta, se estatificaron según los criterios Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index modificados para población mexicana.

(SLEDAI- 2K) para definir el índice de actividad de la enfermedad en ese momento. Este puntaje se actualizó en las citas de seguimiento subsecuentes. En esta primer consulta, se determinó con técnica manual y con el uso de un esfigmomanómetro de la manufacturadora Welch-Allyn, la tensión arterial y somatometría con uso de báscula y estadímetro de la manufacturadora medMetrics.

Previa firma de consentimiento informado, a los pacientes se les expedieron solicitudes para realizar determinación de:

- 1) Factor reumatoide en sangre (determinación cuantitativa)
- 2) Anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado en sangre (determinación cuantitativa)
- 3) Examen general de orina (EGO)
- 4) Biometría Hemática (BH)
- 5) Depuración de creatinina y albúmina en orina recolectada en 24 horas
- 6) Glucosa sérica (previo ayuno de 8 h horas)
- 7) Urea sérica
- 8) Creatinina sérica
- 9) Pruebas de funcionamiento hepático (PFH)
- 10) Conteo de reticulocitos
- 11) Proteína C reactiva (PCR)
- 12) Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

Así mismo, se solicitaron radiografías en proyección antero-posterior y proyección oblicuas de ambas manos, de ambos pies. Se solicitaron otros estudios complementarios según los requerimientos de cada paciente a lo largo de las consultas de seguimiento.

El consentimiento informado ha sido diseñado y aprobado por el departamento de orientación jurídica de nuestra institución para uso exclusivo del departamento de Medicina Interna y Reumatología del hospital de alta especialidad “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez”.

Las citas de seguimiento se otorgaron cada 3 meses a partir de la primer consulta, salvo que el escenario clínico obligara al médico entrevistador a acortar el intervalo de las citas.

Durante la segunda cita, se recibieron e interpretaron las determinaciones serológicas comentadas anteriormente, al igual que los estudios de imagenología.

Se prestó atención a determinaciones con valores que sobrepasaron el límite superior de los parámetros de referencia del laboratorio en donde se analizó la muestra sanguínea y la muestra de orina. Resultados no concluyentes se corroboraron hasta en dos ocasiones, en citas a consulta posteriores.

Tanto la determinación de anticuerpos aPCC como, la determinación de FR se realizaron por medio de inmunoensayo cuantitativo. Las determinaciones cualitativas no fueron tomadas en cuenta en este estudio por la poca fiabilidad de la prueba.

Las proyecciones radiográficas fueron inspeccionadas por 3 médicos diferentes con el fin de aumentar la sensibilidad del estudio. En dichas radiografías se buscó evidencia de distintos cambios articulares, en particular erosiones de las superficies óseas que se repliquen en más de una proyección y en el mismo sitio anatómico.

Con la información recabada de la primer y segunda entrevista, se abstraen los datos de la población total resumidos en la tabla 1.

Luego de la interpretación de los estudios de laboratorio y gabinete mencionados, se analizó de manera individual cada caso y se consideró superposición de artritis reumatoide cuando el paciente portador de lupus eritematoso generalizado cumpla también los criterios de clasificación del American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) para artritis reumatoide. Así mismo, se identificaron cambios erosivos por al menos 2 de los 3 médicos en cada proyección radiográfica, para sustentar el diagnóstico de artritis erosiva, característica de la AR.

El compromiso de la función renal definido como filtrado glomerular $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, obtenido por medio de la fórmula del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), en ausencia de otra explicación que no sea LEG se estudió como nefritis lúpica. En estos pacientes, fue necesario tomar biopsia renal para confirmar o descartar dicho diagnóstico.

La fase de recolección y análisis de datos se realizó mediante el vaciado de la información obtenida en software de administración de base de datos y hojas de cálculos (Navicat Data Modeler Ess, Microsoft Excel, Numbers iOS,).

Las técnicas de medición estadística incluyeron medidas de tendencia central. Así mismo, determinamos la incidencia de los casos de rhus identificadas en pacientes con LEG a lo largo de 41 meses. Los valores de p se obtuvieron a partir del cálculo de χ^2 (chi cuadrada).

| Característica evaluada | Cantidad de | Porcentaje |
|--|-------------|------------|
| Mujeres mayores de 50 años | 1 | 0.4% |
| Mujeres 40-50 años | 72 | 32.5% |
| Mujeres 30-39 años | 72 | 32.5% |
| Mujeres 20-29 años | 64 | 28.9% |
| Mujeres menores de 20 años | 12 | 5.4% |
| Hombres | 0 | 0% |
| Tiempo de diagnóstico de LEG > 10 años | 24 | 10.8% |
| Tiempo de diagnóstico de LEG 5-9 años | 54 | 24.4% |
| Tiempo de diagnóstico de LEG 1-4 años | 95 | 42.9% |
| Tiempo de diagnóstico de LEG < 1 año | 48 | 21.7% |
| Sin antecedente de tabaquismo | 217 | 98.1% |
| Con antecedente de tabaquismo | 4 | 1.8% |
| Anti-Sm positivos | 159 | 71.9% |
| Anti-Sm negativos | 62 | 28.0% |
| Anti-ADN de doble cadena positivos | 218 | 98.6% |
| Anti-ADN de doble cadena negativos | 3 | 1.3% |
| Factor Reumatoide > 20 UI/mL | 24 | 10.8% |
| Factor Reumatoide < 20 UI/mL | 197 | 89.1% |
| Anticuerpos -aPCC positivos | 16 | 7.2% |
| Anticuerpos -aPCC negativos | 205 | 92.7% |
| Glucosa en ayuno <100 mg/dL | 201 | 90.9% |
| Glucosa en ayuno 100-126 mg/dL | 20 | 9.0% |
| Dolor incapacitante | 18 | 8.1% |
| Ausencia de erosiones en radiografía de manos | 206 | 93.2% |
| Presencia de erosiones en radiografía de manos | 15 | 6.7% |
| Ausencia de erosiones en radiografía de pies | 216 | 97.7% |
| Presencia de erosiones en radiografía de pies | 5 | 2.2% |
| Antecedente familiar de AR | 23 | 10.4% |
| Antecedente familiar de enfermedad autoinmune (no AR) | 9 | 4.0% |
| Tratamiento en los últimos 6 meses con Hidroxicloroquina | 201 | 90.9% |
| Tratamiento en los últimos 6 meses con Prednisona | 152 | 68.7% |
| Tratamiento en los últimos 6 meses con Metotrexato | 6 | 2.7% |
| Tratamiento en los últimos 6 meses con otro FARME | 16 | 7.2% |

Tabla 1. Características de las pacientes.

LEG: Lupus Eritematoso Generalizado; ADN: Ácido Desoxirribonucleico; aPCC: anti-Reperto Cíclico Citrulinado; AR: Artritis Reumatoide; FARME: Fármaco Modificador de Enfermedad

Durante la recolección de los datos se prestó especial atención para definir a aquellos pacientes que contaron con el solapamiento de AR previo diagnóstico de LEG.

Lo anterior se estableció cuando los pacientes estaban ya clasificados previamente por algún especialista según los criterios SLICC 2012 para LEG y tenían niveles de anticuerpos aPCC arriba de los rangos de referencia del laboratorio en donde se realizó el análisis, sin importar los niveles reportados de FR. Además, para considerarse solapamiento los pacientes debían tener evidencia de artritis erosiva documentada por la interpretación de los estudios radiográficos.

Así mismo, durante las citas de seguimiento, se aplicó un cuestionario (incluido en el apartado de anexos) diseñado específicamente para incrementar la sospecha del solapamiento de la AR en pacientes previamente diagnosticados con LEG, con validación en 2018 por parte del Colegio Mexicano de Reumatología.

Se realizaron diversos cuestionamientos clínicos para estatificar el grado de limitación funcional y nivel de actividad tanto de LEG y de AR en caso de

haber solapado. Lo anterior se categorizó según los parámetros del Disease Activity Score 28-PCR (DAS28-CRP), herramienta que emplea la evaluación de 28 articulaciones y la determinación de proteína C reactiva para estatificar el compromiso funcional y grado de inflamación articular de los pacientes.

La determinación de creatinina depurada y proteínas en orina de 24 horas., fue utilizada para identificar a los pacientes, en quienes una vez confirmado el solapamiento de AR en LEG, tuvieran compromiso de la función renal. En estos pacientes se realizaron análisis subsecuentes en suero de creatinina, urea y nitrógeno ureico. Al contar con estas determinaciones se procedió a realizar una biopsia renal solo como parte del protocolo de estudio y para confirmar la presencia de nefritis lúpica por método inmuno-histopatológico.

Al haber sido identificados los pacientes con la superposición de AR en LEG, se les inició tratamiento con 3 FARME: hidroxicloroquina (tabletas de 200 mg., 2 veces por día), metotrexato (tabletas de 2.5 mg., 7-10 tabletas semanales) prednisona (tabletas de 5 mg., 1 vez por día). Los pacientes no fueron enviados a sesiones de rehabilitación física durante el periodo de estudio.

Una vez identificados los casos de rhus por los métodos comentados, se llevó su seguimiento de acuerdo a los requerimientos de cada paciente. En las citas subsecuentes se evaluó la respuesta al tratamiento con base en las herramientas ya comentadas (DAS28-CRP y SLEDAI-2K) así como elementos clínicos del interrogatorio intencionado y la exploración física dirigida. Se decidió evaluar durante el seguimiento la cantidad de hospitalizaciones que los pacientes requirieron a causa de complicaciones derivadas de la actividad lúpica.

Al final de los 40 meses de estudio, se realizó un análisis de la información obtenida entre diferentes especialistas y se logró la validación de la misma por el presidente del Colegio Mexicano de Reumatología, miembros de Sistema Nacional de Investigadores, la jefatura de Epidemiología y Salud Pública del hospital de alta especialidad Dr. Gustavo A. Roviroso y el comité de bioética del mismo hospital.

RESULTADOS

A lo largo del seguimiento de los 221 pacientes, se lograron identificar de manera clínica a 35 pacientes que expresaron dolor articular, limitación significativa para sus actividades y/o cambios articulares radiográficos (14%). Pese a lo anterior, solo 16 pacientes (7%) tuvieron anticuerpos aPCC positivos, cumpliendo el perfil completo de un paciente con rhus (Figura 3).

Los pacientes identificados con rhus tenían un promedio de evolución de LEG de 5.1 años y un tiempo promedio de solapamiento de 17.9 meses. Se interrogó el antecedente de AR en familiares de primer línea y se identificó en el 31.2% de los pacientes con rhus. De igual manera se interrogó el antecedente de tabaquismo, encontrándose solo en el 18.7% de los pacientes que exhibieron solapamiento de AR.

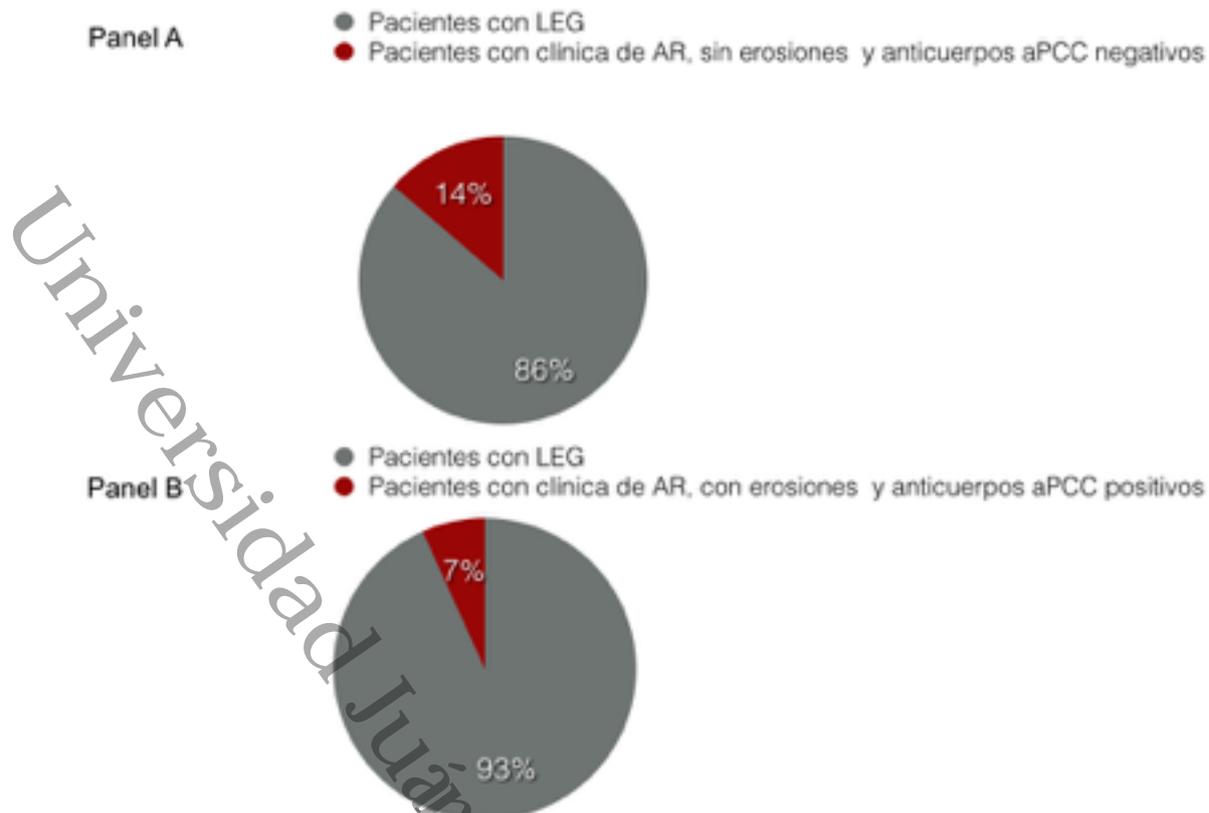


Figura 3. Proporción de pacientes con características clínicas de AR, sin evidencia paraclínica de solapamiento autoinmune (Panel A) y pacientes con rhusus (Panel B).
LEG: Lupus Eritematoso Generalizado; AR: Artritis Reumatoide; aPCC: Anti-Péptido Cíclico Citrilado.

En los pacientes con solapamiento de AR, se identificaron anticuerpos anti-Smith positivos en el 68.7% de los casos, anti-ADN de doble cadena positivos en 87.5%, disminución de los niveles de complemento en 9 pacientes (56.2%). Solo en 8 pacientes (50%) con rhusus se identificó la positividad del FR.

12.5% de los pacientes con rhusus expresaron anemia no hemolítica, con valores de reticulocitos, hemoglobina corpuscular media y volumen corpuscular normales. Se identificó linfocitopenia en 18.7% de los pacientes y trombocitopenia en el 6.25%. Solamente 1 paciente con rhusus demostró en pruebas consecutivas alteración de la función renal, en quien se confirmó nefritis lúpica previa realización de biopsia de la corteza renal.

En la valoración inicial, ningún paciente con rhusus exhibió actividad lúpica moderada o grave (los 16 pacientes obtuvieron <8 puntos en la valoración con SLEDAI-2K).

En contraste, al momento del diagnóstico de rhusus, los 16 pacientes obtuvieron puntajes >4.0 en la valoración con DAS28-CPR, situación que indica actividad moderada de AR. Cabe mencionar que el 43.7% de los 16 pacientes alcanzaron > 5 puntos en dicha escala, demostrando gravedad en el contexto de AR.

La identificación de procesos erosivos en las radiografías de mano se logró en el 93.7% de los pacientes. Solo se demostró el proceso erosivo en las radiografías de pies en el 25% de los pacientes.

En términos de tratamiento 6 meses previo a nuestro estudio, el uso de FARME en los pacientes identificados con solapamiento de AR y LEG fue de la siguiente manera: hidroxicloroquina 93.7%, prednisona 12.5%, azatioprina

| Características | Número de pacientes | Porcentaje | Valor de p |
|---|---------------------|------------|------------|
| Edad > 40 años | 7 | 43.7% | N/A |
| Edad entre 30 y 40 años | 9 | 56.2% | N/A |
| Edad entre 20 y 29 años | 0 | 0% | N/A |
| Edad < 20 años | 0 | 0% | N/A |
| Tiempo con diagnóstico de LEG > 10 años | 1 | 6.25% | N/A |
| Tiempo con diagnóstico de LEG 5-9 años | 7 | 43.7% | N/A |
| Tiempo con diagnóstico de LEG 1-4 años | 8 | 50% | N/A |
| Tiempo con diagnóstico de LEG < 1 año | 0 | 0% | N/A |
| Tiempo con solapamiento de manifestaciones de AR > 2 años | 3 | 18.7% | 0.05 |
| Tiempo con solapamiento de manifestaciones de AR entre 1-2 años | 8 | 50% | 0.05 |
| Tiempo con solapamiento de manifestaciones de AR < 1 año | 5 | 31.2% | 0.05 |
| Antecedentes de tabaquismo | 3 | 18.7% | N/A |
| SLEDAI-2K inicial > 8 puntos | 0 | 0% | 0.13 |
| DAS28-RCP inicial > 5.1 puntos | 6 | 37.5% | 0.05 |
| DAS28-RCP inicial > 3.2-5.1 puntos | 10 | 62.5% | 0.05 |
| DAS28-RCP inicial > 2.6-3.2 puntos | 0 | 0% | 0.05 |
| DAS28-RCP inicial < 2.6 puntos | 0 | 0% | 0.05 |
| Deformidad en manos o pies | 7 | 43.7% | 0.11 |
| Dolor incapacitante | 16 | 100% | 0.05 |
| Tratamiento en los últimos 6 meses con hidroxicloroquina | 15 | 93.7% | N/A |
| Tratamiento en los últimos 6 meses con Prednisona | 2 | 12.5% | N/A |
| Tratamiento en los últimos 6 meses con Metotrexate | 0 | 0% | N/A |
| Tratamiento en los últimos 6 meses con triple FARME | 3 | 18.7% | N/A |

Tabla 2. Características de las pacientes con Rhusus

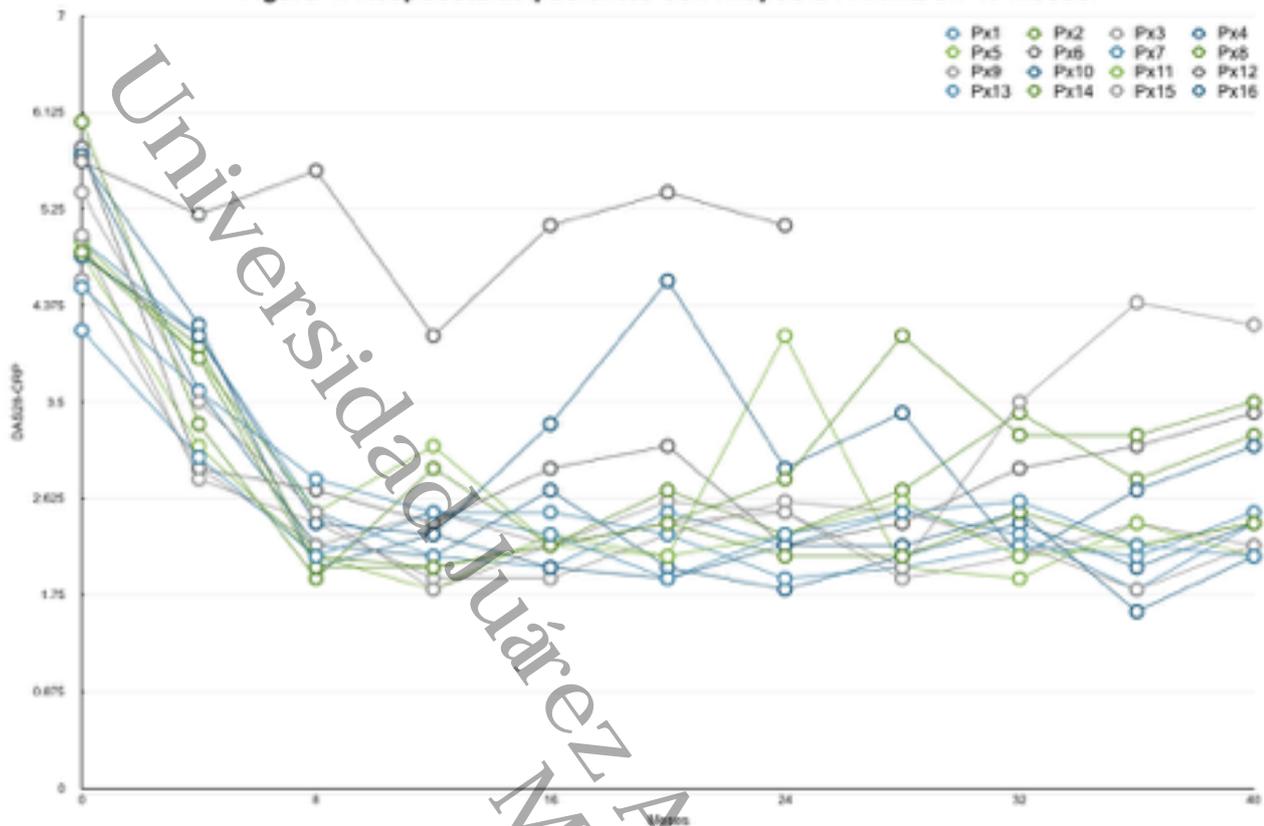
LEG: Lupus Eritematoso Generalizado; AR: Artritis Reumatoide; SLEDAI-2K: índice de actividad de Lupus Eritematoso Sistémico; DAS28-CRP: Actividad de Enfermedad por conteo de 28 articulaciones corregido por Proteína C Reactiva; FARME: Fármaco Modificador de Enfermedad; N/A: no aplicable

12.5% y micofenolato de mofetilo 6.25%. Ningún paciente confirmó el consumo de metotrexate 6 meses previos a nuestro estudio. Las características de las pacientes identificadas con rhusus, se resumen en la tabla 2.

A lo largo de los 40 meses, los pacientes identificados con rhusus fueron evaluados cada 4 meses en función de su respuesta a terapia con triple FARME, en donde encontramos en los primeros meses de tratamiento en el 31.2%, una respuesta favorable a expensas de un DAS28-CRP < 3.2 y en 8 meses rangos de remisión (<2.6) en 81.2% de los pacientes. En los meses restantes del seguimiento, se mantuvieron los rangos de remisión en el 62.5% (Figura 4).

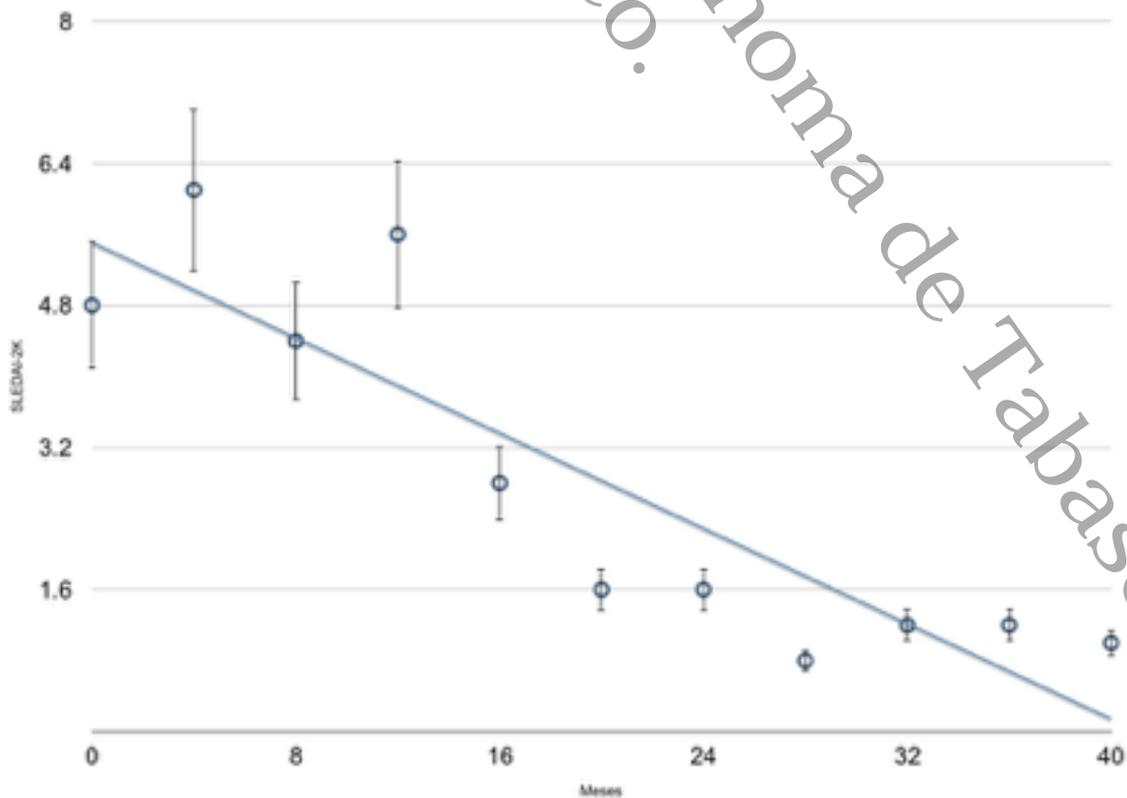
El puntaje por SLEDAI-2K permaneció menor a 8 puntos a lo largo de los 40 meses, logrando puntajes de 3 o menos en el 93.7% de los pacientes luego de 12 meses de manejo (Figura 5).

Figura 4. Respuesta de pacientes con rhusus a FARME en 40 meses.



DAS28-CRP: Actividad de Enfermedad por cortejo de 28 articulaciones por cortejo por Proteína C Reactiva; FARME: Fármaco Modificador de Enfermedad; Px: Paciente

Figura 5. Seguimiento de actividad lúpica de pacientes con rhusus en 40 meses



SLEDAI-2K: Índice de actividad de Lupus Eritematoso Sistémico

En cuanto a las hospitalizaciones derivadas de la actividad lúpica, solo 1 paciente requirió internamiento por complicaciones derivadas de nefritis lúpica, culminando en su fallecimiento secundario a edema agudo pulmonar. La incapacidad para realizar actividades cotidianas presentó una disminución de su frecuencia en el 93.7% de los pacientes con rhusus a lo largo de los primeros 12 meses y se mantuvo así en el resto del seguimiento (Figuras 6a, 6b y 6c).

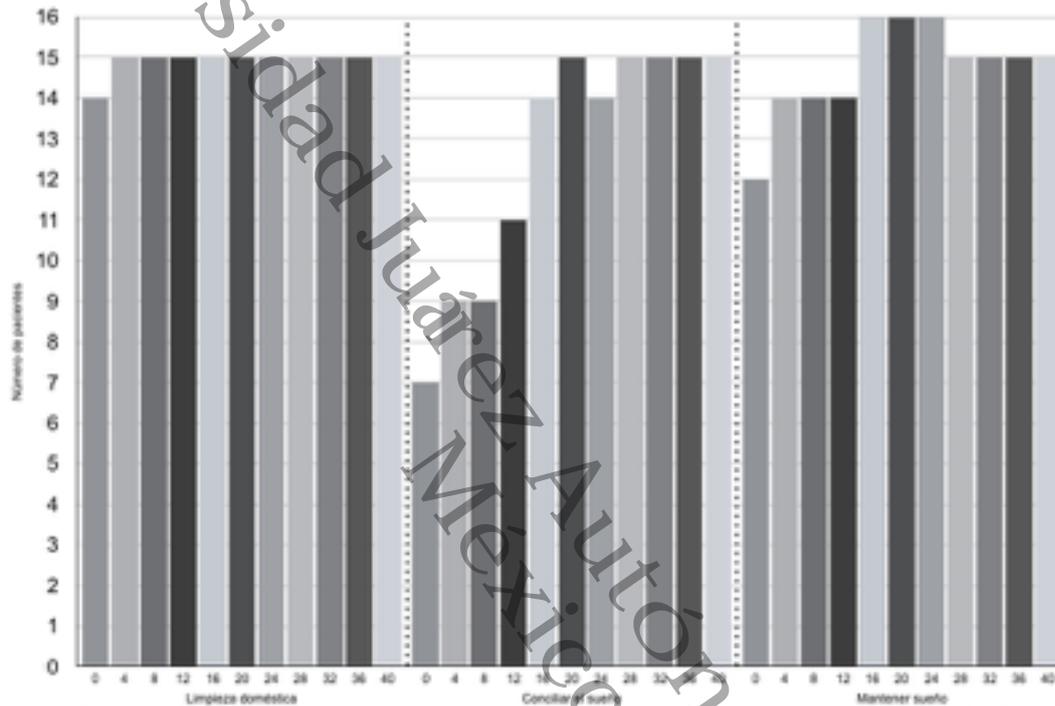


Figura 6a. Modificación de actividades cotidianas en 40 meses de tratamiento con FARME
FARME: Fármaco Modificador de Enfermedad

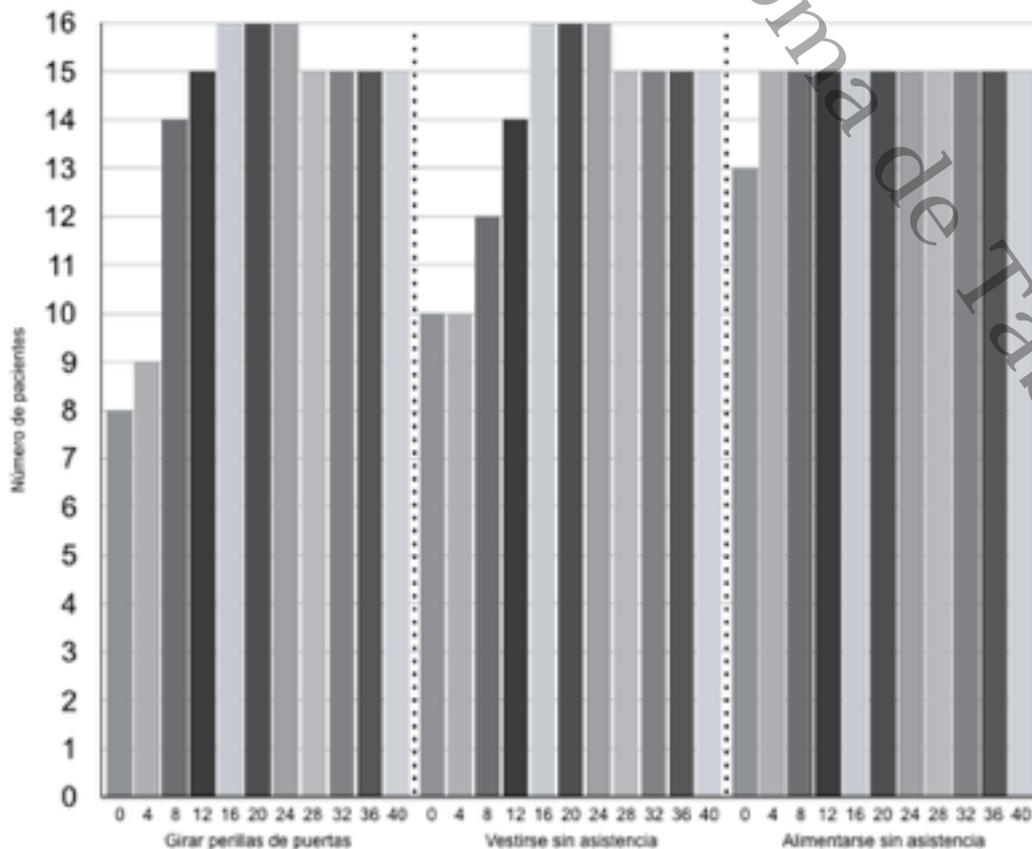


Figura 6b. Modificación de actividades cotidianas en 40 meses de tratamiento con FARME
FARME: Fármaco Modificador de Enfermedad

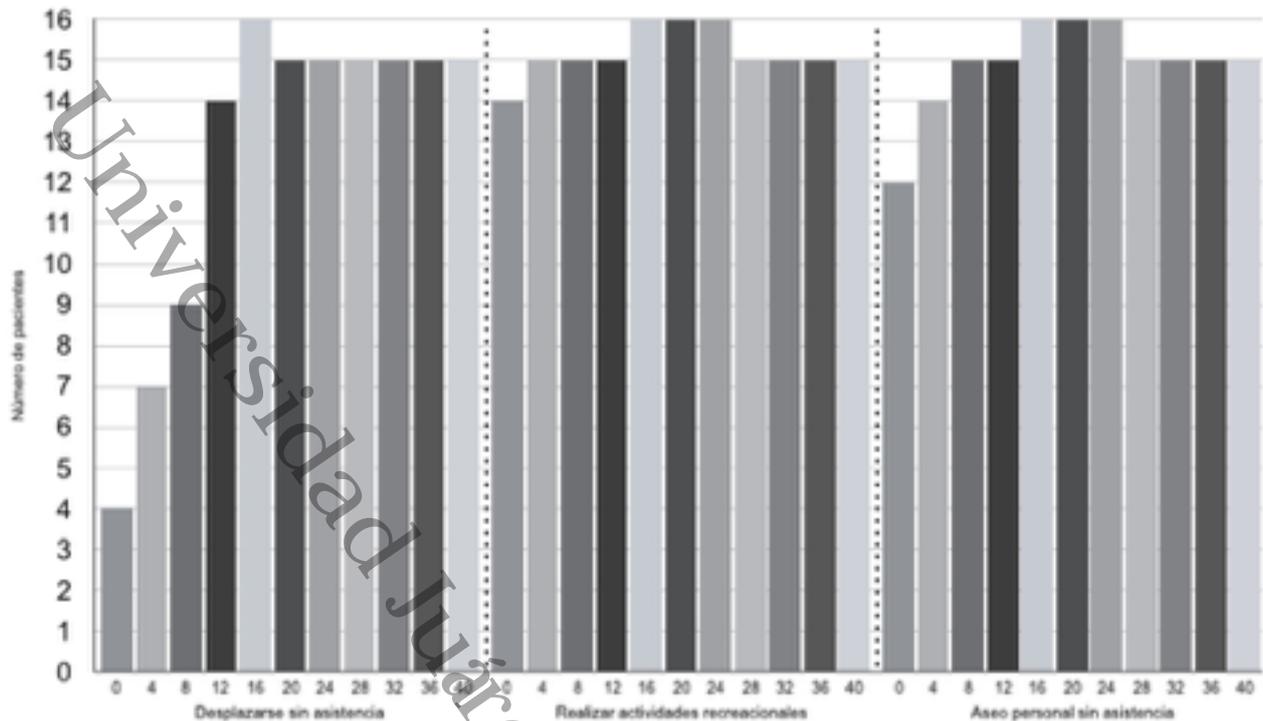


Figura 6c. Modificación de actividades cotidianas en 40 meses de tratamiento con FARME
 FARME: Fármaco Modificador de Enfermedad

Las determinaciones serológicas de marcadores inflamatorios mostraron cambios significativos comparados con sus homólogos basales, logrando reducción de la PCR a menos de 5 mg/dL (Figura 7) y VSG menor a 40 mm/h (Figura 8), en todos los pacientes en el primer año de manejo con triple FARME. Ocurrieron fluctuaciones a lo largo del seguimiento tanto en las cifras de PCR como en las de VSG que no tradujeron limitación funcional en los pacientes.

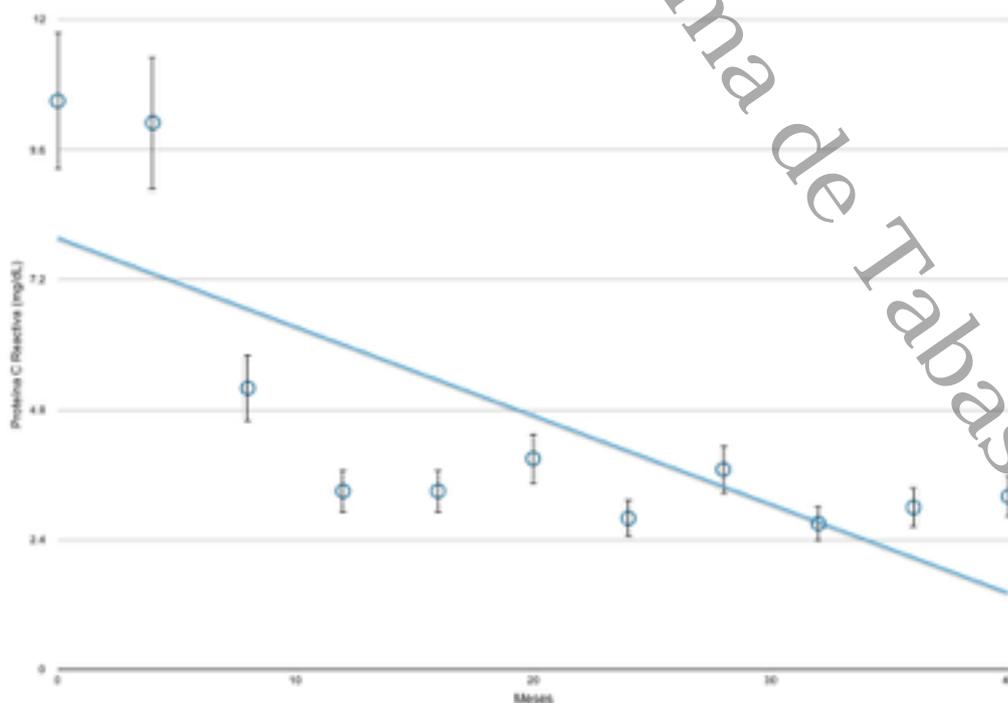


Figura 7. Seguimiento de cantidades séricas de Proteína C Reactiva en 40 meses con triple FARME
 FARME: Fármacos Modificadores de Enfermedad

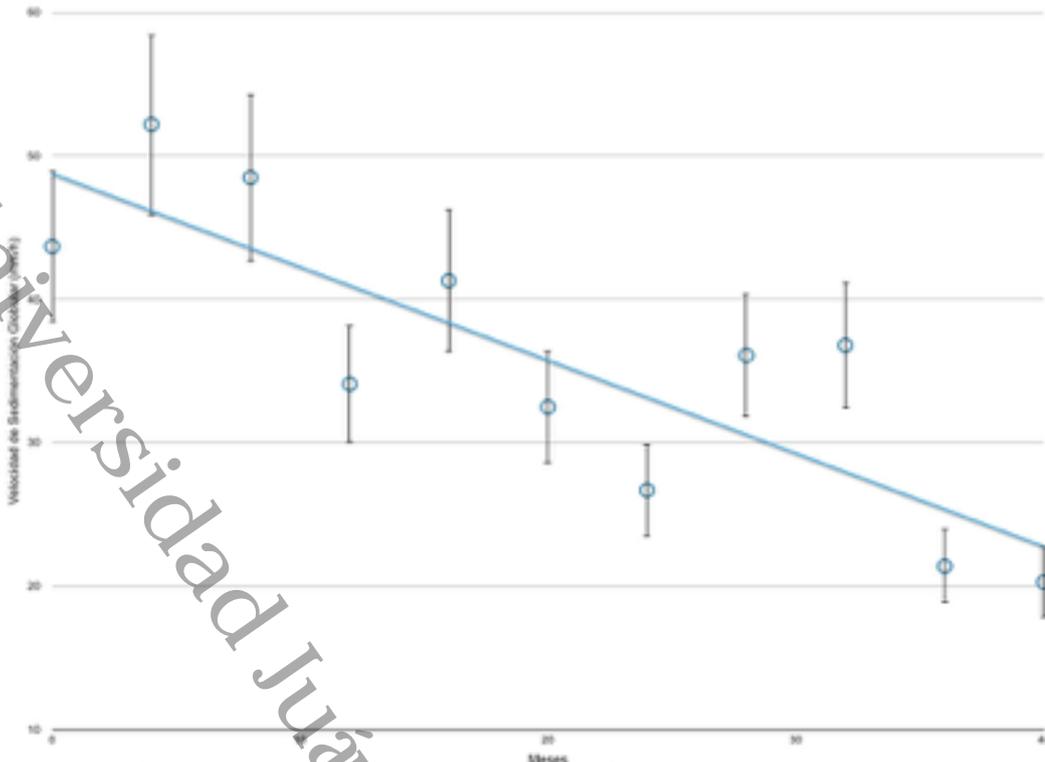


Figura 8. Seguimiento de Velocidad de Sedimentación Globular en 40 meses con triple FARM
 FARM: Fármacos Modificadores de Enfermedad

DISCUSIÓN

Desde la concepción teórica de este estudio, elementos interesantes sobre el solapamiento de la AR en pacientes con diagnóstico previo de LEG se manifiestan de forma expedita en los resultados: es posible en nuestra población, pese a las limitaciones económicas de este estudio, identificar fenómenos inmunológicos completos, como el rhusus con protocolos basados en clínica y la determinación de parámetros bioquímicos relativamente accesibles en el medio contemporáneo.

La estructura y descripción del presente trabajo, contrasta con aquellas de las publicaciones realizadas por Amezcua-Guerra y colaboradores en 2009, pues pese a que son descritas las características bioquímicas de los pacientes involucrados, no se especifica el proceso de escrutinio y clasificación con base en evidencia clínica y radiográfica.

Encontramos que en un total de 221 pacientes que fueron incluidos a nuestro estudio, al menos 35 de ellos (poco más del 15%), han padecido un fenómeno clínicamente robusto en el dominio del dolor articular. Pese a esto, es bien sabido que el LEG *per sé* es capaz de tener un involucro inflamatorio del espacio sinovial, rasgo que generalmente se asocia al curso patogénico de la AR. Considerado lo anterior, no es suficiente para poder clasificar a los 35 pacientes mencionados como portadores de rhusus. Lo anterior es posible compararlo con el fenómeno observado y descrito por Simón, Granados y sus colaboradores en 2002, en donde no todos los pacientes caracterizados con lupus obtuvieron patrones inmunológicos compatibles con aquel del rhusus.

A falta de criterios de clasificación - formales- de rhusus, en la actualidad se sustenta el diagnóstico cuando el perfil clínico de los pacientes con LEG, se conjuga con evidencia serológica de AR; presentando títulos positivos de anticuerpos aPCC y evidencia de artritis erosiva. Este último signo, se considera angular en la AR e improbable de presentarse en pacientes con LEG sin tener el mencionado solapamiento, tal y como se describe en el trabajo angular de Takei en 1997 y hace eco más de 20 años después en este trabajo de investigación.

Considerado lo anterior, la metodología de el presente estudio permitió segregar aquellos pacientes con lupus, que cumplían con las manifestaciones clínicas de una artritis erosiva asociada a la presencia de anticuerpos aPCC.

En las 16 mujeres identificadas con rhusus, permanece como común denominador la cronicidad de la enfermedad de base y la eventual manifestación de los componentes (clínicos y bioquímicos) de la AR. Con lo anterior es poco factible establecer que, el solapamiento es una forma frecuente de presentación en los pacientes con LEG, situación que debe desacreditar el tratar a los pacientes con rhusus como una "presentación erosiva" del lupus, dado que se afirma la presencia de anticuerpos relativamente específicos para AR; es decir, los anticuerpos aPCC, que en 2010 Aletaha y colaboradores refrendan su utilidad en los criterios de clasificación de la enfermedad

En nuestras pacientes con rhusus, la media de edad de presentación del compromiso articular fue de 17.9 meses, hallazgo que de no haberse tratado de una muestra pequeña, pudiera ser una recomendación de cribado anual en futuros protocolos de seguimiento en pacientes con LEG, como se esboza desde 1987 por el grupo italiano de Martini y Ravelli.

No encontramos una relación con suficiente peso estadístico, para asociar la edad de las pacientes con el momento de presentación del solapamiento, como se procura establecer en la estadística descrita por Alarcón-Segovia en 1998. De la misma manera, no fue factible encontrar una relación del solapamiento y el antecedente de tabaquismo, AR en familiares previos u otras enfermedades autoinmunitarias, como se sugiere por Graham y colaboradores en 2007.

En cuanto al perfil inmunológico de nuestras 16 pacientes con rhusus, no consideramos sensibles o específicos los títulos de FR, pues es ampliamente sabido que la presencia de virtualmente cualquier proceso autoinmunitario, puede expresarlos. No se encontraron asociaciones con otros eventos clínicos o terapéuticos con respecto a las pacientes con títulos elevados de FR, evento paralelo a las observaciones del ya citado Abraham Simón.

Con respecto a las escalas empleadas para valorar a los pacientes a lo largo del seguimiento, se tiene que hacer mención que el SLEDAI-2K adolece de validez suficiente para categorizar a pacientes con rhusus. Lo anterior por el hecho de que el dolor articular de manera aislada, que bien puede generar el componente de AR y de LEG, aumenta la puntuación y puede traducirse en algunos pacientes en actividad moderada o grave falsamente detectada por la escala propuesta por Gladman, a inicios del milenio. Posibles acotaciones a

este puntaje pueden ser la consideración de estudios radiográficos que descarten procesos erosivos articulares y/o la presencia de anticuerpos aPCC.

Pese a que casi la mitad de las pacientes con rhusus exhibían deformidad evidente de sus manos, fue la presencia de procesos erosivos en estudios radiográficos lo que se consideró como un hallazgo categórico para concluir con el diagnóstico de rhusus. Este fenómeno se aisló en la totalidad de las pacientes con anticuerpos aPCC positivos. Hasta donde refieren los grupos mexicanos de Alarcón-Segovia, Simón y Amezcua-Guerra, no queda del todo claro si comulgan en que la presencia de erosiones en el contexto de rhusus sea, o no, un dato imprescindible para el diagnóstico.

En cuanto a la intervención realizada, podemos encontrar de manera irrefutable que el tratamiento con tres FARME no biológicos (hidroxicloroquina, metotrexato y prednisona), repercutió de manera positiva en las 16 mujeres con diagnóstico de rhusus. La hipótesis de esta respuesta favorable se derivó de las observaciones de Bombardier y colaboradores en 1992, las cuales sirvieron de pilares para la formación de los estándares de tratamiento actual en lupus. Las dosis empleadas de los tres medicamentos fueron dosis de mantenimiento ajustadas a las necesidades de cada paciente, de modo tal que la reducción de la sintomatología y el aumento de la funcionalidad de las pacientes se logró desde los primeros 4 meses de tratamiento.

Realizar comparaciones con grupo placebo, como inicialmente se contempló, no fue permitido por el comité de bioética del hospital en donde tomó efecto el estudio.

De manera desafortunada, el seguimiento de 40 meses permitió identificar un fenómeno obscuramente común en nuestro medio: el mal apego al tratamiento médico.

La falta de empoderamiento del paciente y su enfermedad, el alto costo de los medicamentos empleados, el desabasto de medicamentos en las farmacias pertenecientes a programas de seguridad social y la falta de cultura de salud en las pacientes, provocó transgresiones al tratamiento, que culminaron en el deterioro de la respuesta favorable documentada en los primeros meses del estudio en 10 de las 16 pacientes.

Este fenómeno, incluso provocó de manera directa el fallecimiento de la única paciente en la que se diagnosticó nefritis lúpica.

En cuanto a las limitantes de este estudio, se debe reconocer la ausencia de seguimiento radiográfico en las pacientes luego del inicio del tratamiento. Si bien se ha publicado la inconsistencia de la regresión de las lesiones erosivas en pacientes con AR, como en la corte del 2007 estudiada por Verstappen y colaboradores, se desconoce si este fenómeno se replica en pacientes con rhusus.

En ausencia de un subsidio o fondo económico otorgado para la presente investigación, se decidió dirigir la capacidad adquisitiva de las pacientes con rhusus a la compra de los medicamentos. Lo anterior, incapacitó la posibilidad de hacer determinaciones seriadas de niveles de complemento C3, C4 y CH50 con el fin de incrementar la capacidad del SLEDAI-2K de detectar actividad lúpica en los pacientes involucrados.

La cantidad de pacientes identificados con rhusus en el presente estudio y la asociación a la adecuada respuesta al tratamiento con triple FARME, no se debe de identificar como una debilidad ni limitante, pues en términos generales, el solapamiento de AR y LEG es una entidad muy infrecuente, de la cual no se han reportado más de 1000 casos desde que el concepto de rhusus existe y en la actualidad. De la misma manera y en vista de que no existen guías de tratamiento para rhusus o consensos formales, la terapéutica empleada (con su correspondiente efectividad y eficacia) otorga al gremio médico una opción adecuada de tratamiento.

CONCLUSIONES

A manera de conclusión, podemos abstraer de este trabajo de investigación, que la identificación de un fenómeno complejo de superposición de 2 enfermedades autoinmunes es factible con métodos convencionales y altamente disponibles en nuestro medio. Para lo anterior, se requiere de un alto índice de sospecha por parte del facultativo.

Se logró identificar una ocurrencia (O) de 16 mujeres con características clínicas, radiológicas y serológicas de rhusus en una población (P) de 221 individuos con LEG, resultando una prevalencia en 40 meses de 7.23%.

Si bien no se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre factores de riesgo aislados para presentar AR y la presentación del solapamiento con LEG, concluimos satisfactoriamente que el tratamiento mediante el uso de tres FARME, logra una mejoría significativa en la limitación de la función de las pacientes así como rangos de remisión estatificados por DAS28-CRP, desde los primeros meses de manejo.

Es importante remarcar que la limitada cantidad de publicaciones hasta la fecha, no son suficientes para proporcionar evidencia robusta de un tratamiento específico en rhusus.

Con los hallazgos expuestos, se considera necesaria la difusión de el presente solapamiento autoinmune entre médicos, para que con la sospecha clínica y el protocolo de estudio adecuado, se puedan obtener más y mejores estudios publicados para el entendimiento del rhusus.

PERSPECTIVAS:

Mediante la aplicación de nuestro instrumento validado por el Colegio Mexicanos de Reumatología, proponemos su aplicación para el cribado rutinario en pacientes con LEG de más de 1 año de diagnóstico, con el fin de incrementar la sospecha de el solapamiento con AR. De igual manera, recomendamos ampliamente considerar de manera inicial el manejo con tres FARME con la finalidad de reducir la carga inflamatoria de los pacientes con rhusus y otorgarles una mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍAS CONSULTADAS

Aggarwal, R. et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 67, 891–897 (2015).

Alarcón-Segovia D, Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, Iglesias A, et al. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15:65-69.

Alarcon, G. S. et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann. Rheum. Dis.* 66, 1168–1172 (2007).

Aletaha et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-1588.

Amezcu-Gerra LM. Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: is it real or just an illusion? *J Rheumatol* 2009;36:4-6.

Andrew S Levey, Lesley A Stevens, Christopher H Schmid, Yaping Lucy Zhang, Alejandro F Castro, Harold I Feldman, John W Kusek, Paul Eggers, Frederick Van Lente, Tom Greene, Josef Coresh. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine* 2009 May 5, 150 (9): 604-12

Arbuckle, M. R. et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 349, 1526–1533 (2003).

Batún Garrido J. , Radillo Alba H., Hernández Núñez E. Riesgo cardiovascular en lupus eritematoso sistémico. 2016;23(4):242–249

Batún Garrido JA de J, Radillo Alba HA, Hernández Núñez E., Olán F. Dyslipidaemia and atherogenic risk in patients with systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)* 2016;147:63–6.

Bazsó A, Sevcic K, Orbán I, Poór G, Balogh Z, Kiss E. Overlapping juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus: a case report. *Rheumatology International.* 2011;31(5):695–698.

Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, and the Committee on Prognosis Studies in SLE. The development and validation of the SLE Disease Activity Index (SLEDAI). *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.

Chambers, S. et al. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)* 48, 673–675 (2009).

Chen, Y.-M. et al. Hydroxychloroquine reduces risk of incident diabetes mellitus in lupus patients in a dose- dependent manner: a population based cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 54, 1244–1249 (2015).

Crow, M. K., Olfertiev, M. & Kirou, K. A. Targeting of type I interferon in systemic autoimmune diseases. *Transl Res.* 165, 296–305 (2015).

Dafna D Gladman, Dominique Ibañez, Murray B Urowitz. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *Journal of Rheumatology* 2002, 29 (2): 288-91

Deng, G. M. & Tsokos, G. C. Pathogenesis and targeted treatment of skin injury in SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.* 11, 663–669 (2015).

Dissick, A. et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J. Periodontol.* 81, 223–230 (2010).

Ettinger, R. et al. IL-21 and BAFF/BlyS synergize in stimulating plasma cell differentiation from a unique population of human splenic memory B cells. *J. Immunol.* 178, 2872–2882 (2007).

Faurschou, M., Starklint, H., Halberg, P. & Jacobsen, S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J. Rheumatol.* 33, 1563–1569 (2006).

Fischer-Betz, R. et al. Renal outcome in patients with lupus nephritis using a steroid-free regimen of monthly intravenous cyclophosphamide: a prospective observational study. *J. Rheumatol.* 39, 2211–2217 (2012).

Flower, C., Hennis, A. J., Hambleton, I. R., Nicholson, G. D. & Liang, M. H. Systemic lupus erythematosus in an African Caribbean population: incidence, clinical manifestations, and survival in the Barbados National Lupus Registry. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 64, 1151–1158 (2012).

Gladman, D. D., Ibanez, D. & Urowitz, M. B. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J. Rheumatol.* 29, 288–291 (2002).

Golbus, J. & McCune, W. J. Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 20, 213–242 (1994).

Gonzalez, L. A., Toloza, S. M. & Alarcon, G. S. Impact of race and ethnicity in the course and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 40, 2433–2438 (2014).

Graham, R. R. et al. Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. *Eur. J. Hum. Genet.* 15, 823–830 (2007).

Hochberg, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 40, 1725 (1997).

Hoffman IE, et al. Presence of rheumatoid factor and antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:330-332.

Holers, V. M. Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Immunol.* 25, 728–735 (2013).

Ines, L. et al. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 67, 1180–1185 (2015).

Johnson, A. E., Gordon, C., Palmer, R. G. & Bacon, P. A. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum.* 38, 551–558 (1995).

Kaplan, M. J. Premature vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 42, 580–586 (2009).

KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150.

Kumar, K., Chambers, S. & Gordon, C. Challenges of ethnicity in SLE. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 23, 549–561 (2009).

Labowitz R, Schumacher HR. Articular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Annals of Internal Medicine*. 1971;74(6):911–921

Makrygiannakis, D. et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann. Rheum. Dis.* 67, 1488–1492 (2008).

Martini A, Ravelli A, Viola S, Burgio RG. Systemic lupus erythematosus with Jaccoud's arthropathy mimicking juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1987;30(9):1062–1064.

McKinney, E. F. et al. A CD8+ T cell transcription signature predicts prognosis in autoimmune disease. *Nat. Med.* 16, 586–591 (2010).

McMahon, M. et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 60, 2428–2437 (2009).

Meng, W. et al. DNA methylation mediates genotype and smoking interaction in the development of anti-citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 19, 71 (2017).

Mok, C. C., Kwok, R. C. & Yip, P. S. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 65, 2154–2160 (2013).

Mosca, M. et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 1269–1274 (2010).

Moser, K. L., Kelly, J. A., Lessard, C. J. & Harley, J. B. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* 10, 373–379 (2009).

Nell, V. et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 43, 906–914 (2004).

Pego-Reigosa, J. M. et al. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 65, 1775–1785 (2013).

Petri, M. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 64, 2677–2686 (2012).

Prevoo, M. L. L., van't Hof, M. A., Kuper, H. H., van de Putte, L. B. A. & van Riel, P. L.C. M. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation

in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 38, 44–48 (1995).

Quismorio, F. P. & Torralba, T. P. in *Dubois Lupus Erythematosus and Related Syndromes* (eds Wallace, D. J. & Hahn, B. H.) 526–540 (2013)

Radillo H, Batún J, Hernández E AB0455 Dyslipidemia and Atherogenic Risk in Patients with Systemic Lupus Erythematosus *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:1062.

Richard S. Panush, MD; N. Lawrence Edwards, MD; Selden Longley, MD; et al Ella Webster, MD. *Arch Intern Med.* 1988;148(7):1633-1636

Sakonas, E. et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 7, 1180–1185 (1998).

Schett, G. & Gravallese, E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Rheumatol.* 8, 656–664 (2012).

Schur PH. Systemic lupus erythematosus. In: Beeson PB, McDermott W, editors. *Cecil-Loeb Textbook of Medicine*. Philadelphia, Pa, USA: Sanders; 1971. p.p. 821.

Simon JA, Granados J, Cabiedes J, Ruiz Morales J, Alcocer- Varela J. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'Rhupus'. *Lupus* 2002;11:287-292.

Smolen, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 960–977 (2017).

Stetson, D. B. Endogenous retroelements and autoimmune disease. *Curr. Opin. Immunol.* 24, 692–697 (2012).

Stoll T, Seifert B and Isenberg DA. SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *British J of Rheum.* 1996;35:248-254.

Sullivan, K. E. Genetics of systemic lupus erythematosus: clinical implications. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 26, 1229–1256 (2000).

Takei S, Maeno N, Shigemori M, et al. Two cases with SLE and MCTD developed after a long period of chronic arthritis that was initially diagnosed as JRA. *Ryumachi.* 1997;37(5):702–708.

Tan, E. M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 25, 1271–1277 (1982)

Taylor, K. E. et al. Risk alleles for systemic lupus erythematosus in a large case–control collection and associations with clinical subphenotypes. *PLoS Genet.* 7, e1001311 (2011).

Toone EC, Irby R, Pierce EL. The L.E. cell in rheumatoid arthritis. *The American Journal of the Medical Sciences.* 1960;240:599–608.

Tsokos, G. C. & Kammer, G. M. Molecular aberrations in human systemic lupus erythematosus. *Mol. Med. Today* 6, 418–424 (2000).

Tunnicliffe, D. J. et al. Diagnosis, monitoring and treatment of systemic lupus erythematosus: a systematic review of clinical practice guidelines. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 67, 1440–1453 (2015).

Unsal E, Arli AO, Akman H. Rhupus arthropathy as the presenting manifestation in Juvenile SLE: a case report. *Pediatric Rheumatology.* 2007;5:p. 7.

Van der Heijde, D. M.F. M., van't Hof, M., van Riel, P. L. & van de Putte, L. B. A. Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists. *J. Rheumatol* 20, 579–581 (1993).

Verstappen, S. M. M. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial).* *Ann. Rheum. Dis.* 66, 1443–1449 (2007).

Xing, Q. et al. Elevated Th17 cells are accompanied by FoxP3+ Treg cells decrease in patients with lupus nephritis. *Rheumatol. Int.* 32, 949–958 (2012).

Yee, C. S. et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology (Oxford)* 54, 836–843 (2015).

Yurkovich, M., Vostretsova, K., Chen, W. & Avina-Zubieta, J. A. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 66, 608–616 (2014).

Zacarias J, Quiroz C, Scolnik M, Scaglioni, V, Bravo, M, Navarta O D, Bedran Z, Marin, J, Acosta Felquer M, Lancioni E, Catoggio LJ, Soriano ER. Validación de los criterios de clasificación SLICC para LES en una cohorte Argentina. 2014.

Zeher, M. et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus* 20, 1484–1493 (2011).

ANEXOS

A.1 Criterios de AR de 1997 modificados por SLICC en 2012. Tomado de Zacariaz y cols. 2014.

| Criterios ACR revisados en 1997 | | Criterios SLICC |
|--|--|--|
| LES > = 4 criterios (seriada o simultánea) | | LES > = 4 criterios (1 clínico y 1 inmunológico), o biopsia de NF lúpica con FAN y/o anti DNA |
| 1. RASH MALAR | <ul style="list-style-type: none"> . Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, que no compromete los surcos naso genianos . <i>Lupus bulloso</i> . <i>Variante necrolisis epidérmica tóxica</i> . <i>Rash maculo-papular</i> . <i>Lupus fotosensible</i> . <i>Lupus cutáneo Subagudo</i> | 1.LUPUS CUTANEO AGUDO |
| 2. LUPUS DISCOIDE | <ul style="list-style-type: none"> . Placas eritematosas, elevadas con escamas adherentes y taponamiento folicular, atrofia cicatrizal en lesiones antiguas . <i>Lupus hipertrófico</i> . <i>Paniculitis lúpica</i> . <i>Lupus de mucosas</i> . <i>Lupus eritematoso tímido</i> . <i>Sabañones lúpicos</i> . <i>Superposición discoideo/liquen plano</i> | 2.LUPUS CUTANEO CRONICO |
| 3. FOTOSENSIBILIDAD | . Eritema en piel como resultado de reacción inusual a la luz por historia del paciente u observación del médico. | 3.ALOPECIA NO CICATRIZAL |
| 4.ULCERAS ORALES | <i>Ulceración oral o nasofaríngea, indolora.</i> | 4.ULCERAS ORALES |
| 5. ARTRITIS | Artritis no erosiva que compromete 2 o más articulaciones periféricas caracterizada por edema, tensión o derrame. | 5.ARTRITIS |
| | . <i>Artralgia de 2 o mas articulaciones con RM > 30'</i> | |
| 6. SEROSITIS | <ul style="list-style-type: none"> . Pleuritis-historia de dolor pleurítico o frote o evidencia de derrame. . Pericarditis-documentada por ECG, frote o evidencia de derrame pericárdico. | 6. SEROSITIS |
| 7. ALTERACIÓN RENAL | <ul style="list-style-type: none"> . Proteinuria persistente mayor de 0,5 gr/24 h o mayor de 3. . Cilindros celulares de glóbulos rojos, hemoglobina, de tipo granular, tubular, o mixtos | 7. ALTERACIÓN RENAL |
| 8. ALTERACIÓN NEUROLÓGICA | <ul style="list-style-type: none"> . Pérdida conocimiento, en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas: uremia, cetoacidosis, o desbalance electrolítico. . Psicosis, en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas: uremia, cetoacidosis, o desbalance electrolítico. . <i>Convulsiones</i> . <i>Mononeuritis múltiple</i> . <i>Neuropatía periférica o de pares craneales</i> . <i>Estado confusional Agudo</i> | 8. ALTERACIÓN NEUROLÓGICA |
| 9. ALTERACIÓN HEMATOLÓGICA | <ul style="list-style-type: none"> . Anemia hemolítica, con reticulocitosis. . Leucopenia, menor de 4.000/mm³ total en dos o más ocasiones. <i>Al menos 1 vez</i> . Linfopenia, menor de 1.500/mm³ en dos o más ocasiones. <i>Menor a 1.000/mm³ al menos 1 vez</i> . Trombocitopenia, menor de 100.000/mm³ en ausencia de medicamentos | ALTERACIÓN HEMATOLÓGICA: 9. Anemia Hemolítica 10.LEUCOPENIA |
| 10. ALTERACIONES IMMUNOLÓGICAS | <ul style="list-style-type: none"> . Presencia de Anti-DNA nativo. . Presencia de Anti-Sm. . Hallazgo positivo de anticuerpos anti fosfolípidos basados en: <ul style="list-style-type: none"> 1. <i>Niveles elevados en suero de anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM.</i> 2. <i>Test positivo para anticoagulante lúpico.</i> 3. <i>Test en suero para sífilis falso positivo por 6 meses y confirmado por pruebas de inmovilización del treponema o absorción de anticuerpos fluorescentes.</i> | 11. TROMBOCITOPENIA ALTERACIONES IMMUNOLÓGICAS: 12. FAN 13. anti DNA 14. anti Sm 15. anti Fosfolípidos 16. Hipo complementemia (c3, c4, CH50) 17. Coombs directa positiva (no cuenta en presencia de Anemia Hemolítica) |
| 11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES | Título anormal por inmunofluorescencia o equivalente, en ausencia de drogas asociadas a lupus inducido por drogas. | |

A.2 Puntaje SLEDAI. Tomado de Bombardier y cols. 1992.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX SELENA MODIFICATION

Physicians Global Assessment _____
 0 1 2 3
 None Mild Med Severe

SLEDAI SCORE

Check box: If descriptor is present at the time of visit or in the proceeding 10 days

| Wt | Present | Descriptor | Definition |
|----|--------------------------|------------------------|--|
| 8 | <input type="checkbox"/> | Seizure | Recent onset. Exclude metabolic, infectious or drug cause |
| 8 | <input type="checkbox"/> | Psychosis | Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Excluded uremia and drug causes. |
| 8 | <input type="checkbox"/> | Organic Brain Syndrome | Altered mental function with impaired orientation, memory or other intelligent function, with rapid onset fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus, and inability to sustain attention to environment, plus at least two of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious or drug causes. |
| 8 | <input type="checkbox"/> | Visual Disturbance | Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serious exudate or hemorrhages in the choroids, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes. |
| 8 | <input type="checkbox"/> | Cranial Nerve Disorder | New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves. |
| 8 | <input type="checkbox"/> | Lupus Headache | Severe persistent headache: may be migrainous, but must be non-responsive to narcotic analgesia. |
| 8 | <input type="checkbox"/> | CVA | New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis |
| 8 | <input type="checkbox"/> | Vasculitis | Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual, infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis |
| 4 | <input type="checkbox"/> | Arthritis | More than 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling, or effusion). |
| 4 | <input type="checkbox"/> | Myositis | Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/adolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis. |
| 4 | <input type="checkbox"/> | Urinary Casts | Heme-granular or red blood cell casts |
| 4 | <input type="checkbox"/> | Hematuria | >5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause. |
| 4 | <input type="checkbox"/> | Proteinuria | >0.5 gm/24 hours. New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 hours. |
| 4 | <input type="checkbox"/> | Pyuria | >5 white blood cells/high power field. Exclude infection. |
| 2 | <input type="checkbox"/> | Neuritis | New onset of pain and/or numbness of peripheral nerves, or pleural thickening. |
| 2 | <input type="checkbox"/> | Pericarditis | New onset of pericarditis with abnormal pathologic findings, or electrocardiogram confirmation. |
| 2 | <input type="checkbox"/> | Low Complement | New onset of decrease of C3 or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory. |
| 2 | <input type="checkbox"/> | Increased DNA binding | >25% binding by Farr assay or above normal range for testing laboratory. |
| 1 | <input type="checkbox"/> | Fever | >38°C. Exclude infectious cause |
| 1 | <input type="checkbox"/> | Thrombocytopenia | <100,000 platelets/mm ³ |
| 1 | <input type="checkbox"/> | Leukopenia | <3,000 White blood cell/mm ³ . Exclude drug causes. |

_____ TOTAL SCORE (Sum of weights next to descriptors marked present)

A.3 Ecuación CKD-EPI para cálculo de filtrado glomerular. Tomado de Levey y cols.,2009.

A.4 Criterios de clasificación de AR ACR/EULAR 2010. Tomado de Aletaha y cols. 2010.

The CKD-EPI equation, expressed as a single equation, is $GFR = 141 \times \min(Scr/k, 1)^{\alpha} \times \max(Scr/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018$ [if female] $- 1.159$ [if black], where Scr is serum creatinine, k is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/ k or 1, and max indicates the maximum of Scr/ k or 1. In this table, the multiplication factors for race and sex are incorporated into the intercept, which results in different intercepts for age and sex combinations.

JOINT DISTRIBUTION (0-5)

A.5 Instrumento para interrogar solapamiento de AR en pacientes con LEG

| | |
|---|----------|
| 1 large joint | 0 |
| 2-10 large joints | 1 |
| 1-3 small joints (large joints not counted) | 2 |
| 4-10 small joints (large joints not counted) | 3 |
| >10 joints (at least one small joint) | 5 |

Instrumento para sospecha de Superposición de Artritis Reumatoide (AR) en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG)

Radillo Alba H., Hernández Núñez E., Olán F.

1. Edad
2. Tiempo desde el diagnóstico de LEG
3. Especificar tratamiento actual para LEG en caso de recibirlo
4. Se ha discontinuado el tratamiento mencionado (**Si/ No/ especificar tiempo de transgresión al tratamiento y el/los motivos**)
5. El (La) paciente es diabético (a) (**Si/ No/ especificar tiempo de evolución y tratamiento actual**)
6. El (La) paciente es hipertenso (a) (**Si/ No/ especificar tiempo de evolución y tratamiento actual**)
7. El (La) paciente es nefropata (a) (**Si/ No/ especificar tiempo de evolución y tratamiento actual**)
8. El (La) paciente es obeso (a) (**Si/ No/ especificar tiempo de evolución y tratamiento actual**)
9. El (La) paciente ha cursado con presentación de sinovitis clínica (**Si/No**)
10. El conteo de articulaciones inflamadas es mayor a 10 (**Si/No**)
11. Se ha documentado en exámenes complementarios la presencia de Factor Reumatoide > 20UI (**Si/No**)
12. Se ha documentado en exámenes complementarios la presencia de anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (**Si/No**)
13. Se ha documentado en exámenes complementarios la presencia de elevación de proteína C reactiva (**Si/No**)
14. Se ha documentado en exámenes complementarios la presencia de aumento de la velocidad de sedimentación globular (**Si/No**)
15. Se ha documentado en estudios de imagenología la presencia de cambios erosivos articulares (**Si/No**)
16. Se ha documentado en la exploración física la presencia de deformidad de las manos o de los pies (**Si/No**)
17. Se ha referido por el (la) paciente incapacidad para realizar actividades cotidianas a causa de sintomatología articular (**Si/No**)

* Del punto 9 en adelante, si la respuesta es “Si”, se deberá especificar el tiempo de evolución a partir del periodo en donde se presentó la condición.

A.6 Puntaje SLICC/ACR para daño orgánico en LEG. Tomado de Stoll y cols. 1996.

Table 1. Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus*

| Item | Score |
|--|-------|
| Ocular (either eye, by clinical assessment) | |
| Any cataract ever | 1 |
| Retinal change <i>or</i> optic atrophy | 1 |
| Neuropsychiatric | |
| Cognitive impairment (e.g., memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance level) <i>or</i> major psychosis | 1 |
| Seizures requiring therapy for 6 months | 1 |
| Cerebrovascular accident ever (score 2 if >1) | 1 (2) |
| Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic) | 1 |
| Transverse myelitis | 1 |
| Renal | |
| Estimated or measured glomerular filtration rate <50% | 1 |
| Proteinuria ≥ 3.5 gm/24 hours | 1 |
| <i>or</i> | |
| End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation) | 3 |
| Pulmonary | |
| Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2) | 1 |
| Pulmonary fibrosis (physical and radiograph) | 1 |
| Shrinking lung (radiograph) | 1 |
| Pleural fibrosis (radiograph) | 1 |
| Pulmonary infarction (radiograph) | 1 |
| Cardiovascular | |
| Angina <i>or</i> coronary artery bypass | 1 |
| Myocardial infarction ever (score 2 if >1) | 1 (2) |
| Cardiomyopathy (ventricular dysfunction) | 1 |
| Valvular disease (diastolic, murmur, or systolic murmur >3/6) | 1 |
| Pericarditis for 6 months, <i>or</i> pericardiectomy | 1 |
| Peripheral vascular | |
| Claudication for 6 months | 1 |
| Minor tissue loss (pulp space) | 1 |
| Significant tissue loss ever (e.g., loss of digit or limb) (score 2 if >1 site) | 1 (2) |
| Venous thrombosis with swelling, ulceration, <i>or</i> venous stasis | 1 |
| Gastrointestinal | |
| Infarction or resection of bowel below duodenum, spleen, liver, or gall bladder ever, for cause any (score 2 if >1 site) | 1 (2) |
| Mesenteric insufficiency | 1 |
| Chronic peritonitis | 1 |
| Stricture <i>or</i> upper gastrointestinal tract surgery ever | 1 |
| Musculoskeletal | |
| Muscle atrophy or weakness | 1 |
| Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis) | 1 |
| Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis) | 1 |
| Avascular necrosis (score 2 if >1) | 1 (2) |
| Osteomyelitis | 1 |
| Skin | |
| Scarring chronic alopecia | 1 |
| Extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space | 1 |
| Skin ulceration (excluding thrombosis) for >6 months | 1 |
| Premature gonadal failure | 1 |
| Diabetes (regardless of treatment) | 1 |
| Malignancy (exclude dysplasia) (score 2 if >1 site) | 1 (2) |

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.