

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA**

**MEDICINA Y CIRUGÍA**

*TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO  
DE LICENCIATURA EN LA CARRERA DE MEDICINA Y  
CIRUGÍA*

**MORTALIDAD Y MORBILIDAD DE LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO EN COSTA  
RICA, EN EL PERIODO 2000 – 2014**

Sustentante:

Andrea Quirós Jiménez

Tutor:

Dr. Erick Molina Guevara

Febrero, 2018

# TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS .....	vii
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	viii
DEDICATORIA.....	x
AGRADECIMIENTOS .....	xi
RESUMEN .....	xii
SUMMARY .....	xiv
CAPÍTULO I .....	16
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	16
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	17
1.1.1 Antecedentes del problema .....	17
1.1.2 Delimitación del problema.....	19
1.1.3 Justificación .....	19
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN.....	20
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	21
1.3.1. Objetivo general.....	21
1.3.2. Objetivos específicos .....	21
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES .....	22
1.4.1. Alcances de la investigación .....	22

1.4.2. Limitaciones de la investigación .....	23
CAPÍTULO II .....	24
MARCO TEÓRICO.....	24
2.1 CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL .....	25
2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	25
2.3 ETIOLOGÍA.....	26
2.3.1 Sistema inmune .....	26
2.3.2 Bases genéticas.....	29
2.3.3 Factores hormonales .....	30
2.3.4 Factores exógenos: .....	30
2.3.4.1 Radiación ultravioleta.....	30
2.3.4.2 Virales.....	32
2.3.4.3 Lupus Eritematoso Sistémico inducido por drogas (LESID). .....	32
2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	35
2.4.1 Manifestaciones cutáneas .....	35
2.4.2 Fenómeno de Raynaud .....	37
2.4.3 Manifestaciones articulares .....	37
2.4.4 Manifestaciones hematológicas.....	37
2.4.5 Manifestaciones neuropsiquiátricas.....	39
2.4.6 Manifestaciones gastrointestinales .....	41

2.4.7 Manifestaciones cardiacas.....	43
2.4.8 Manifestaciones pulmonares .....	44
2.4.9 Manifestaciones renales .....	45
2.4.9.1 Clasificación de la nefritis lúpica .....	47
2.4.9.2 Abordaje y tratamiento de la nefritis lúpica .....	49
2.4.9.3 Tratamiento con esteroides .....	50
2.4.10 Manifestaciones oculares .....	50
2.5 DIAGNÓSTICO .....	51
2.6 PREDICTORES DE MORTALIDAD.....	56
2.6.1 Índice de Actividad Lúpica (SLEDAI) .....	56
2.7 TRATAMIENTO .....	58
2.7.1 Glucocorticoides .....	58
2.7.2 Antipalúdicos .....	59
2.7.3 Inmunosupresores .....	60
2.7.4 Terapia biológica.....	61
2.7.5 Psicosis esteroidea .....	62
CAPÍTULO III. ....	63
MARCO METODOLÓGICO .....	63
3.1 ENFOQUE DEL ESTUDIO .....	64
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	64

3.3 UNIDAD DE ANÁLISIS .....	64
3.3.1 Área de estudio.....	64
3.3.2 Fuente de información .....	65
3.3.3 Población .....	65
3.3.4 Muestra.....	65
3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión.....	65
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN .....	66
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	66
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	67
CAPÍTULO IV:.....	69
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	69
4.1 MORTALIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN COSTA RICA ..	70
4.2 Morbilidad de Lupus Eritematoso Sistémico según egresos hospitalarios en Costa Rica .....	79
CAPÍTULO V:.....	90
DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS .....	90
5.1 MORTALIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN COSTA RICA ..	91
5.2 MORBILIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN COSTA RICA. ..	98
CAPÍTULO VI:.....	107
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	107

6.1 CONCLUSIONES .....	108
6.2 RECOMENDACIONES .....	110
BIBLIOGRAFÍA .....	111
GLOSARIO Y ABREVIATURAS.....	121
ANEXOS .....	122

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla Número 1. Fármacos relacionados con la aparición de LESID. ....	33
Tabla Número 2. Clasificación de Lupus Eritematoso Cutáneo .....	36
Tabla N.º 3. Síndromes Neuropsiquiátricos definidos por el Colegio Americano de Reumatología .....	41
Tabla N.º 4. Manifestaciones gastrointestinales del LES. ....	42
Tabla N.º 5. Clasificación de la Nefritis Lúpica según la OMS modificada por el Internacional Study of kidney Diseases in Children (1982) Weening JJ y cols. ....	47
Tabla N.º 6. Tratamiento según clasificación de Nefritis Lúpica .....	50
Tabla N.º 7. Criterios de Clasificación de Lupus Eritematoso sistémico, según SLICC 2012 .....	52
Tabla N.º 8. Índice de Actividad Lúpica (SLEDAI) .....	57
Tabla N.º 9. Cantones con mayor mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica, para el periodo 2000-2014. ....	77
Tabla N.º 10. Cantones con menor mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica, para el periodo 2000-2014. ....	78

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N.º 1. Tasa de mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica, periodo 2000-2014. ....	70
Gráfico N.º 2. Mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico, según sexo, en Costa Rica, periodo 2000-2014. ....	71
Gráfico N.º 3. Mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico, según edad, en Costa Rica, periodo 2000-2014. ....	73
Gráfico N.º 4. Mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico, según provincia, en Costa Rica, periodo 2000-2014. ....	74
Gráfico N.º 5. Mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico, según cantón, en Costa Rica, periodo 2000-2014. ....	76
Gráfico N.º 6. Tasa de Prevalencia de Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica, periodo 2000-2014, según egresos hospitalarios. ....	79
Gráfico N.º 7. Morbilidad de Lupus Eritematoso Sistémico, según sexo, en Costa Rica, periodo 2000-2014. ....	80
Gráfico N.º 8. Morbilidad de Lupus Eritematoso Sistémico, según edad de 1 a 19 años, en Costa Rica, periodo 2000-2014. ....	82
Gráfico N.º 9. Morbilidad de Lupus Eritematoso Sistémico, según edad, de 20 a mayores de 65 años, en Costa Rica, periodo 2000-2014. ....	84

Gráfico N.º 10 Morbilidad de Lupus Eritematoso en el Hospital Calderón Guardia para periodo 2000-2014. ....	86
Gráfico N.º 11. Morbilidad de Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital San Juan de Dios para periodo 2000-2014. ....	87
Gráfico N.º 12 Morbilidad de Lupus Eritematoso en el Hospital México para el periodo 2000-2014. ....	88

## DEDICATORIA

Mauricio, mi motivación, todo este trabajo es tuyo, por todas las veces que te dormiste mientras yo digitaba, por ser mi mayor felicidad. Lo mejor de mí.

A mi mamá, por ser mi compañera en esta locura de estudiar Medicina, por todas las lloradas, todas las alegrías. Por ser mi apoyo y mi mejor amiga. No soy ni la mitad de persona ni profesional de lo que eres y cada vez me pones el techo más alto. Cuando crezca quiero ser como vos. A mi hermano, quien siempre que pudo estuvo para mí durante la carrera. A mi Nana, mi cómplice desde niña.

A Alejandro, mi compañero de aventuras durante toda la carrera, por darme lo mejor del mundo, Mau.

Al Dr. Erick Molina, por preguntarme qué iba a hacer de tesis y sembrar la necesidad de hacerla, por el apoyo durante el internado, por creer en mí y en mis ideas durante este proceso, por la clase de Lupus “for dummies”, por ser un gran maestro, por haber invertido tiempo y dedicación en esta investigación.

A mis chicas Falom y Lyn, quienes me acompañaron en mis momentos más difíciles: sobrevivimos a Mordor y su apoyo con la tesis fue increíble, ustedes me motivaron un montón, por regañarme cuando tocaba y por aconsejarme.

## **AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría agradecer a todas aquellas personas que hicieron posible este trabajo y fueron parte esencial de él.

Al Servicio de Reumatología del Hospital México, por su paciencia y dedicación, por enseñarme, por darme la confianza de manejar el servicio, cuando no tenía un residente. Por todas las sesiones donde sacaron el tiempo para explicarme cada caso y cada decisión. Por todas las pacientes lúpicas de las que aprendí e hicieron que me enamorara de Lupus.

A Rocío, quien me ayudó con todo, cuando sin tener residente logramos sacar el servicio.

Al Dr. Daniel Pérez, por toda la paciencia y ayuda para que lograra sacar la tarea durante el internado. Por sentarse conmigo y explicarme cómo se hace una tesis.

A Rogelio el estadista, quien me ayudó un montón, enseñó y aconsejó durante todo el proceso de recolección de datos.

## RESUMEN

### MORTALIDAD Y MORBILIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN COSTA RICA, EN EL PERIODO 2000 – 2014

**Introducción:** el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, sistémica, crónica, que su mortalidad se encuentra relacionada con manifestaciones renales (Nefritis Lúpica), cardiovasculares, neuropsiquiátricas e infecciosas. En Costa Rica no existe ningún reporte epidemiológico de la patología. La literatura internacional habla de que la prevalencia es de 52 casos por cada 100.000 habitantes. No se cuenta con una base de datos para mortalidad a nivel mundial de lupus; en la mayoría de los casos se realizan aproximados. **Objetivo:** Determinar la morbilidad y la mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica en el periodo 2000-2014.

**Resultados:** durante el periodo estudiado de 15 años, se determinó una mortalidad de 0.95 muertes por cada 100.000 habitantes y la morbilidad se realiza una aproximación por medio de tasas de prevalencia para 7,75 casos para cada 100.000 habitantes. Se identifica el sexo femenino como aquel con más alta mortalidad y pacientes mayores de 75 años como aquellos que más fallecen por LES. La provincia de Guanacaste fue aquella que presentó más casos de muerte, específicamente en el cantón de Tilarán, seguida de la provincia de Puntarenas y Corredores es el cantón con más muertes por LES. Se realiza un análisis de la morbilidad de Lupus según los egresos hospitalarios, donde se pudo comprobar que existe una correlación entre el número de pacientes diagnosticados de LES y/o

egresados de hospitales por esta patología y cantidad de reumatólogos en los diferentes centros hospitalarios.

**Conclusiones:** se determina la mortalidad de LES, que es baja, no llega a alcanzar el 1%, sin embargo, la prevalencia se ve elevada en comparación con parámetros internacionales, tomando en cuenta que los datos de la investigación muestran un sesgo de pacientes que no fueron hospitalizados durante el periodo, por lo cual se asume un número mayor de pacientes portadores de LES. El sexo femenino es aquel que tiende a padecer en mayor número de casos Lupus Eritematoso Sistémico, por lo tanto, su mortalidad también se encuentra elevada, la edad de diagnóstico oscila entre los 30-44 años y la mortalidad afecta a los mayores de 75 años. Las zonas del país que más pacientes fallecen por la patología son Guanacaste y Puntarenas.

## SUMMARY

### MORTALITY AND MORBIDITY OF LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO IN COSTA RICA, IN THE PERIOD 2000 - 2014

**Introduction:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a systemic, autoimmune, chronic disease, whose mortality is related to renal manifestations (Lupus Nephritis), cardiovascular, neuropsychiatric, and infectious. In Costa Rica there is no epidemiological report of the pathology. The international literature says that the prevalence is 52 cases per 100 000 inhabitants. There is no database for worldwide lupus mortality; In most cases approximations are made. **Objective:** To determine the morbidity and mortality of Systemic Lupus Erythematosus in Costa Rica in the period 2000-2014.

**Results:** During the study period of 15 years, a mortality of 0.95 deaths per 100,000 inhabitants was determined, and morbidity is approximated by prevalence rates for 7.75 cases for every 100,000 inhabitants. The female sex is identified as the one with the highest mortality and patients older than 75 years who die the most from SLE. The province of Guanacaste was the one that presented more cases of death, specifically in the canton of Tilarán, followed by the province of Puntarenas, Corridors being the canton with the most deaths by LES. An analysis was made of the morbidity of Lupus according to the hospital discharges, where it was possible to verify that there is a correlation between the number of patients diagnosed with SLE

and / or hospital graduates due to this pathology and the number of rheumatologists in the different hospital centers.

**Conclusions:** The mortality of SLE is determined, being this low, it does not reach 1%, however, the prevalence is high compared to international parameters, taking into account that the research data show a bias of patients they were not hospitalized during the period, for which a greater number of patients with SLE are assumed. The female sex is the one that tends to suffer in a greater number of cases SLE, therefore, its mortality is also high, the age of diagnosis ranges between 30-44 years and mortality affects those over 75 years. The areas of the country that die the most due to the pathology are Guanacaste and Puntarenas.

## **CAPÍTULO I**

### **PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

## 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1.1 Antecedentes del problema

La descripción del Lupus data desde 600 años antes de Cristo y deriva del latín “*lobo*”. El origen del nombre y su relación con la enfermedad es desconocido; sin embargo, en el año 916, Heberno de Torres empleó por primera vez el término para referirse a las lesiones dérmicas, que simulaban las mordeduras de un lobo.

En 1800, formas de tuberculosis cutánea fueron identificadas como Lupus, actualmente son conocidas como *Lupus Vulgaris*.<sup>1</sup> Entre 1849-1919, Sir William Osler describe las características sistémicas de la enfermedad, al relacionar las lesiones cutáneas características con las lesiones orgánicas del Lupus. En 1872, Kaposi subdivide el Lupus en discoide y sistémico e incluye el concepto de enfermedad sistémica con alto potencial de mortalidad<sup>2</sup>.

En 1957, George Friou identificó los anticuerpos antinucleares y Deicher, Colman y Kunkel describieron los anticuerpos anti- DNA, que, en 1963, serían correlacionados con presencia de nefritis lúpica activa y que en la actualidad son parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad.

En los años 60s, se relaciona el rol de las proteínas del complemento, en la actividad de la enfermedad y se da la identificación de anticuerpos como anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro y anti -La, como parte del diagnóstico de la patología. En 1971 se publicaron los primeros criterios de Lupus Eritematoso Sistémico y, en 1982, se establecieron 11 criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología, de los cuales los pacientes tenían que cumplir con 4 de éstos, para clasificar como un paciente con

Lupus Eritematoso Sistémico. A estos, siguió una revisión, en 1997, cuando se incluyen los anticuerpos anti fosfolípidos, que se describen por primera vez en los años 80s.

En el 2002 se desarrollaron los criterios Ponderados de Boston, basados en la clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1982, con revisiones tales como la definición de la artritis como sinovitis objetiva; en esta clasificación cada criterio cuenta con un valor, de manera que la sumatoria final determinaba la presencia de la enfermedad. No se comprobó su validez diagnóstica, por lo que fue escasamente utilizada.<sup>3</sup>

En el 2012, Criterios Clínicos Internacionales de Clasificación para el Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC), propuso una nueva revisión de éstos, en la que pasan de ser 11 a 17 (incluyendo características inmunológicas) y el paciente tiene que cumplir al menos 4 de los 17, incluyendo 1 de las características clínicas, 1 de las inmunológicas y/o tener nefritis lúpica comprobada por biopsia con Anticuerpos anti núcleo o Anti- DNA positivos.<sup>4</sup>

### **1.1.2 Delimitación del problema**

Pacientes que padecen y fallecieron en Costa Rica con Lupus Eritematoso Sistémico, del 2000 al 2014, por provincia, cantón, por sexo y edad.

### **1.1.3 Justificación**

La falta de información y la poca atención que se le da a una enfermedad como el lupus, así como que en el gremio médico existe la idea de que las enfermedades reumatológicas no tienen una mortalidad de relevancia, son parte del por qué se debe realizar esta investigación.

Hay que tomar en cuenta que el Lupus no solo afecta a nivel sistémico, lo social, económico y psicológico son parte del problema. La maternidad y la calidad de vida, van de la mano con el tratamiento y, al mismo tiempo, afecta directamente el pronóstico de la enfermedad. Un diagnóstico temprano y un abordaje interdisciplinario mejorarán de manera importante el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con lupus.

En nuestro país, no existe una base de datos que demuestre realmente la prevalencia e incidencia de la enfermedad y la mortalidad es tomada de actas de defunción, las cuales tienen la variable de quién determina la causa de muerte. Determinar los posibles factores de riesgo y el comportamiento de la enfermedad representan un avance en el manejo en la atención primaria, que es el primer contacto del paciente y el diagnóstico. Esta atención de primera mano es de suma importancia, pues marcará una diferencia en el pronóstico y manejo del paciente.

## **1. 2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la morbilidad y la mortalidad del Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica, en el período 2000 – 2014?

## **1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.3.1. Objetivo general**

Determinar la morbilidad y la mortalidad de los pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica, en el periodo 2000-2014.

### **1.3.2. Objetivos específicos**

- Identificar la mortalidad de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en la población costarricense, según edad y sexo, para el periodo 2000-2014.
- Conocer la mortalidad de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, según provincia y cantón en Costa Rica para el periodo 2000-2014.
- Establecer la morbilidad en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica, por sexo y edad, para el periodo 2000-2014.
- Analizar la morbilidad de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, según egresos hospitalarios en Costa Rica para el periodo 2000-2014.

## **1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES**

### **1.4.1. Alcances de la investigación**

- Dentro de los alcances de la investigación se pudo encontrar una disminución en la expectativa de vida de los pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistémico, con respecto a la población en general.

#### **1.4.2. Limitaciones de la investigación**

- Dificultad para acceder a la información, debido a la inexistencia de una base de datos de enfermedades inmunológicas en el país.
- Al determinar la causa de muerte en el acta de defunción, no se reporta el Lupus como causa de muerte, sino la complicación asociada, lo cual también genera un sesgo en las cifras de mortalidad.
- La tasa de prevalencia no se pudo determinar, ya que los datos de morbilidad brindados por la C.C.S.S. corresponden únicamente a egresos hospitalarios.
- No se logró determinar la morbilidad de Lupus Eritematoso Sistémico por provincia y cantón, ya que la C.C.S.S no contaba con la información.
- A nivel internacional tampoco existe una base de datos con carácter epidemiológico de enfermedades reumatológicas como el LES, por lo que no se pudo establecer una comparación directa entre los parámetros internacionales y los nacionales.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

## **2.1 CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL**

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, sistémica, crónica, caracterizada por la afectación multiorgánica debida a una alteración de la respuesta inmunológica con producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos celulares.<sup>5</sup> El LES se caracteriza por el desarrollo de una autoinmunidad genéticamente determinada, esto se refleja en la presencia en el suero de una amplia variedad de anticuerpos antinucleares, incluyendo anticuerpos dirigidos contra el ADN nativo.<sup>6</sup>

## **2.2 EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia es de 5.1 casos por cada 100.000 habitantes por año en Estados Unidos y la prevalencia es de 52 casos por la misma cantidad de habitantes. En países de Europa Occidental la incidencia oscila entre 2.2 a 4.7 casos por año y 22 por cada 100.000 habitantes por año, en ambos casos, en etnicidad afroamericana. En poblaciones asiáticas se ha demostrado una incidencia anual de 3 a 5 casos y una prevalencia que oscila entre 30 a 60 casos por 100.000 habitantes.<sup>4</sup> En Costa Rica no existe una base de datos que determine la incidencia y prevalencia de esta patología.

Es una enfermedad de distribución mundial y su comportamiento es dependiente de la población estudiada y las características socioeconómicas de la misma, por lo que existen datos variables, según el estudio realizado.

Es de predominio femenino con relación mujer: hombre, que varía de 7:1 hasta 10:1. Se ha reportado peor pronóstico en hombres.<sup>7</sup> Existe discordancia entre la relación del momento del diagnóstico, inicio de la enfermedad y el pronóstico. Sin embargo, en múltiples estudios se ha demostrado que la mortalidad a nivel mundial es de 3 a 4 veces mayor que la esperada para población de similar edad y sexo.<sup>8</sup>

## **2.3 ETIOLOGÍA**

### **2.3.1 Sistema inmune**

El sistema inmune innato proporciona la primera línea de defensa inmunológica contra infecciones. La inmunidad innata no es específica de antígeno y carece de memoria, es decir sus respuestas no registran un aumento en su eficacia ante sucesivas exposiciones al antígeno. En cuanto a los constituyentes de la inmunidad innata que se encuentran involucrados al LES, se encuentran los Monocitos-Macrófagos, los cuales son menos capaces de fagocitar las células apoptóticas en pacientes con este padecimiento, debido a alguno de los defectos intrínsecos en las funciones celulares, incluyendo defectos de adherencia, reducción de la expresión de receptores de superficie y una tendencia a la disminución de la inducción del proceso oxidativo posterior a la fagocitosis. La alteración funcional de estas células fagocíticas es más evidente en la actividad de la enfermedad, lo que vendría a explicar el aumento de infecciones en episodios de la actividad de ésta.

Los polimorfonucleares que poseen propiedades fagocíticas y quimiotácticas se encuentran reducidas en el LES. Otra deficiencia funcional de los Polimorfonucleares es el descenso en la producción de citosinas, tal como la producción de interleucina 12 (IL -12).

Las células asesinas naturales se encuentran disminuidas en pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistémico en sangre periférica, no obstante, se ha demostrado una acumulación de estas células en tejidos afectados, lo que conlleva a la relación de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, tales como la nefritis lúpica y la trombocitopenia.

Del Sistema del complemento, elementos importantes involucrados en el desarrollo de la enfermedad, son C1, C3, C4, los cuales se encuentran disminuidos, por lo que existe un defecto en el reconocimiento de patógenos. Los defectos en el complemento podrían resultar en una falla de selección negativa de células B, al permitir que las auto reactivas sobrevivan y se propaguen, en ausencia del complemento, además, la eliminación de los complejos inmunes es anormal, pudiéndose depositar en los tejidos y causar lesión tisular.

Los receptores de reconocimiento de patrones: receptores tipo Toll, al reconocer complejos inmunes que contienen ADN/ARN, promueven la inflamación y activación de las células del sistema inmune, lo cual conduce a la producción de anticuerpos y al posterior desarrollo de características clínicas de la autoinmunidad. Estos tipos de receptores, principalmente TLR-7 y TLR -9 son de gran interés, ya que pueden contribuir a la respuesta inmunológica en el LES, contra antígenos propios, tales como el ARN y el ADN.

Los interferones son glicoproteínas, que en el Lupus Eritematoso Sistémico se encuentran elevadas, principalmente el IFN tipo 1, el cual está asociado con autoinmunidad, y promueve la maduración de células dendríticas, así como la presentación de auto antígenos por células presentadoras que no llevan a cabo supresión por células T reguladoras y la inducción de diferenciación de células plasmáticas, asociadas a la alopecia y lesiones focales inflamatorias que presentan estos pacientes. Los complejos inmunes con unión del complemento pueden inducir la liberación de otras citosinas, incluyendo interleucina 1 y TNF, lo que explica el beneficio terapéutico de los pacientes con Lupus por la terapia de anticuerpos monoclonales.<sup>9</sup>

Factor de Necrosis tumoral alfa induce la translocación de antígenos Ro y La.

Dentro de la patogenia del LES, se encuentra como denominador común la hiperreactividad de los linfocitos B y la formación de múltiples anticuerpos, incluyendo los auto anticuerpos. Las alteraciones que conducen a manifestaciones clínicas de la enfermedad se deben a un mecanismo de lesión por depósito de inmunocomplejos, antígeno- anticuerpo, ocasionando el daño directo ejercido por estos anticuerpos.<sup>10</sup>

### **2.3.2 Bases genéticas**

La existencia de un componente genético en Lupus Eritematoso Sistémico se fundamenta en la agregación familiar (10-20%) y la alta concordancia en gemelos monocigotos (24-58%), la cual es aproximadamente 10 veces mayor que en gemelos dicigotos (2-9%).<sup>11</sup>

Dentro de los genes reproducibles en el Lupus Eritematoso Sistémico se incluyen aquellos que codifican para proteínas del complemento principal de histocompatibilidad de clase II (HLA-II), la cascada del complemento, la activación de células B, y T y otras proteínas implicadas en la regulación inmune, la inflamación, la quimio atracción, la maduración de las células dendríticas y la pérdida de la tolerancia inmunológica. Los genes candidatos asociados a LES se encuentran HLA II, el cual se ha relacionado con mayor participación en la susceptibilidad de esta enfermedad, principalmente en población caucásica y asiática.

El Gen IRF5 es un miembro de la familia de factores de transcripción de los interferones de tipo 1 que regula las respuestas inmune e inflamatoria mediante la inducción de citosinas pro inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina 12 e interleucina 6, cuya sobreexpresión es una de las principales características del LES. Los genes que codifican para interleucina 10 (IL-10) y para el antígeno Ro se ubican en el brazo largo del cromosoma 1, en el locus 1q31, por que las alteraciones a este nivel están relacionadas al desarrollo del LES.<sup>11</sup>

### **2.3.3 Factores hormonales**

En mujeres en edad reproductiva, niveles altos de estrógenos pueden incrementar la susceptibilidad del LES e incrementar la producción de citoquinas tipo 2 estimuladoras. Los estrógenos pueden deprimir la inmunidad mediada por células, las funciones de las células asesinas naturales y la inmunidad celular de vigilancia del cáncer.<sup>12</sup>

El embarazo y el puerperio son momentos en los que ascienden los estrógenos, por lo que conllevan a un riesgo de reactivación de la enfermedad. Así mismo, existen estudios que han mostrado que el uso de un tratamiento anti estrogénico retarda la enfermedad.<sup>13</sup>

La prolactina, como factor estimulador de las células B, induce la producción de inmunoglobulinas y de anticuerpos antinucleares (ANA). Se ha relacionado la hiperprolactinemia como parte de la patogénesis del LES y se ha determinado en hombres lúpicos, ya que la presencia de un aumento de la prolactina eliminaría el efecto protector de la testosterona.<sup>14</sup>

### **2.3.4 Factores exógenos:**

#### **2.3.4.1 Radiación ultravioleta**

El daño tisular post irradiación es mediado por citosinas inflamatorias que son producidas por los linfocitos, queratinocitos y fibroblastos. Durante el proceso inflamatorio inducido por radiación UV se ha observado un aumento en la producción y secreción de niveles de Interleucina 1 (IL- 1), Interleucina 1 alfa (IL- 1 $\alpha$ ),

Interleucina I beta (IL-1 $\beta$ ), Interleucina 6, (IL-6), Interleucina 8 (IL-8) y el factor de Necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ). Se ha advertido, además que los queratinocitos irradiados expresan el receptor de factor de necrosis tumoral de 55DA (TNF- RI).

Este receptor induce directa o indirectamente la proliferación celular, la expresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1).<sup>15</sup>

Se ha demostrado que la radiación ultravioleta puede inducir la expresión de antígeno Ro/SS-A en la superficie celular y la posterior unión de los anticuerpos anti Ro a la superficie de los queratocitos<sup>16</sup>. El haplotipo HLA-A1-D8-DR3 está asociado frecuentemente a lupus eritematosos subagudo. LeFebre y Col.(1993) detectaron en queratinocitos in vitro un aumento en la expresión del ribonucleoproteínas nucleares y citoplasmáticas, después de ser irradiados con la fracción B de la RUV. Norris y Col.(1993) indican que el antígeno Ro60 se traslada a la membrana plasmática de los queratinocitos como efecto de la irradiación UVB. Sin embargo, Cassiola- Rosen y de Avalos Díaz (1996) muestran un incremento en la expresión de la proteína Ro60, así como cambios apoptóticos en queratinocitos en cultivos irradiados con luz UVB.<sup>15</sup>

Esto explica la relación entre la fotosensibilidad que sufren los pacientes portadores de LES y la presencia de las lesiones del Lupus Eritematoso Cutáneo por liberación de factores proinflamatorios y anti anticuerpos.

#### **2.3.4.2 Virales**

De todos los virus asociados con LES, el virus que más se ha asociado es por Virus Epstein- Barr (VEB). Se han descrito casos aislados de infección aguda del VEB coincidiendo con la aparición de LES.<sup>17</sup> La relación se da principalmente, porque el virus posterior a la infección inicial se instala en las células B, donde permanece inactivo, la importancia de mantener el virus latente recae en las células T. Como ambos grupos celulares se encuentran alterados en el LES, la presencia del Virus juega un papel desencadenante en éste. También se ha relacionado el Virus de hepatitis C, Parvovirus humano b19, Citomegalovirus, retrovirus y paramixovirus.

#### **2.3.4.3 Lupus Eritematoso Sistémico inducido por drogas (LESID).**

Se caracteriza por aquellas manifestaciones clínicas y hallazgos séricos, inmunopatológicos similares a aquellos del LES, pero temporalmente relacionadas a la exposición continua a un fármaco y que se resuelven al ser éste discontinuado. La incidencia del LESID se ha estimado entre 15.000 y 30.000 casos nuevos por año, en Estados Unidos, lo que podría suponer hasta un 10-15% de los casos.<sup>18</sup>

A la historia clínica no hay antecedentes heredofamiliares de enfermedades autoinmunes y anterior al uso de la droga los anticuerpos son negativos. Los hallazgos clásicos de laboratorio incluyen la presencia de anticuerpos antinucleares con patrón homogéneo y anticuerpos anti histonas, estos considerados el marcador de LESID y desaparecen progresivamente al discontinuar el fármaco desencadenante. Los anticuerpos anti histona son bastante específicos del LESID, y se encuentran en más del 75% de estos pacientes.<sup>19</sup>

El mecanismo fisiopatológico no se encuentra completamente claro, sin embargo, uno de los más aceptados es la posible unión del fármaco o sus metabolitos a proteínas (haptenos), lo que dispararía una reacción inmune contra el hapteno y auto antígenos por similitud molecular.

El tiempo de evolución va desde la introducción del fármaco sospechoso en las 3 semanas y los 2 años previos a la aparición de la clínica y la resolución clínica e inmunología del cuadro al suspender esta medicación, la cual puede producirse entre pocas semanas y varios meses después.<sup>19</sup>

*Tabla Número 1. Fármacos relacionados con la aparición de LESID.*

Fármacos	Alto Riesgo	Moderado Riesgo	Bajo Riesgo	Muy Bajo Riesgo
Antiarrítmicos	Procainamida (la más frecuentemente asociada.) (15- 20 %)	Quinidina		Disopiramida, propafenona
Antihipertensivos	Hidralacina (5-8%)		Metildopa, captopril, acebutol	Clonidina, enalapril, labetalol, minoxidil,

				pindolol, prazosin, atenolol, timolol.
Antipsicóticos			Clorproma cina	Clorprotixeno, carbonato de litio, fenelcina, perfenacina.
Antibióticos		Isoniacida	Minociclina	Nitrofurantoína
Anticonvulsivantes			Carbamaz epina	Etosuímida, fenitoína, primidona, trimetadiona
Antitiroideos			Propiltiour acilo	
Antiinflamatorios		Sulfasalacina	D- penicilamina, sulfonamida	Fenilbutazona
Diuréticos			5- Aminosalic ilato	Clortalidona, hidroclorotiazida ,
Hipolipemiantes				Atorvastatina,

				fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina
Biológicos				Etanercept, infliximab, adalimumab, IFN-a, IL- 2
Neurolépticos				Levo dopa
Anti adrenales				Aminoglutetimid a

Fuente: Elaboración propia <sup>18</sup>.

## 2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### 2.4.1 Manifestaciones cutáneas

Las lesiones agudas del LES se presentan con el clásico rash malar o en ala de mariposa, el cual puede afectar transitoriamente, precediendo al inicio de la enfermedad multisistémica.<sup>20</sup> Este rash respeta los surcos naso genianos y no deja cicatriz.

Las lesiones cutáneas inespecíficas abarcan las lesiones orales, como las úlceras en paladar blando, lesiones como la alopecia, cabello fino y escaso, y nódulos subcutáneos, el fenómeno de Raynaud y el livedo reticularis.

Las manifestaciones cutáneas específicas del LES se clasifican en subtipos de Lupus Eritematoso Cutáneo.

*Tabla Número 2. Clasificación de Lupus Eritematoso Cutáneo*

Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo	Eritema maculopapular, simétrico asociado a prurito
Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo	Máculas o pápulas que evolucionan a placas papuloescamosas, relacionadas con radiación ultravioleta y fármacos.
Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico	Lupus discoide: forma localizada, cara, orejas, forma diseminada, compromiso por debajo del cuello.  Paniculitis Lúpica: Nódulos indurados, menos frecuente.
Lupus Cutáneo intermitente	No progresa a enfermedad sistémica.

Fuente: elaboración propia<sup>20</sup>

#### **2.4.2 Fenómeno de Raynaud**

El fenómeno de Raynaud es una respuesta vascular exagerada al frío o al estrés que se manifiesta por cambios de coloración de la piel en diversas localizaciones; característicamente, presenta tres fases distintas que comprenden palidez, cianosis, y rubor.<sup>21</sup>

#### **2.4.3 Manifestaciones articulares**

El compromiso articular corresponde a una de las primeras manifestaciones de la enfermedad. Se encuentran presentes en más del 90% de los casos.

Se pueden presentar como una artropatía deformante no erosiva o artropatía de Jacoud, la cual se ha descrito en un 10-35% de los casos, se caracteriza por ser una condición capsular y periarticular generalizada que puede afectar a todas las articulaciones, en especial las manos. La característica de ésta es la deformidad cubital de las articulaciones metacarpofalángicas y la deformación en cuello de las articulaciones interfalángicas (secundario a la laxitud de la cápsula).

La artritis deformante simétrica erosiva, la cual es similar a la artritis reumatoide, presenta lesiones erosivas secundarias a la sinovitis destructiva.<sup>20</sup>

#### **2.4.4 Manifestaciones hematológicas**

La anemia normo-normo es la característica más frecuente de las alteraciones en el hemograma que presentan los pacientes con LES. Se ha descrito en el 50-78% de los pacientes<sup>20</sup>.

La anemia hemolítica autoinmune se presenta aproximadamente en 22% de los pacientes lúpicos. Se caracteriza por presentar en sangre periférica anisocitosis, macrocitosis, esferocitosis, eritroblastos y cuerpos de Howell Jolly, así como aumento de la bilirrubina y los reticulocitos y disminución de la haptoglobina, prueba de Coombs directa positiva para IgG y complemento. La prueba de Coombs directa puede ser positiva sin que haya hemolisis.<sup>22</sup> La hemolisis autoinmune parece ser marcador de un subgrupo de pacientes con LES con mayor prevalencia de Síndrome Antifosfolípido.<sup>23</sup>

Usualmente se ven afectadas tres líneas celulares, la leucopenia, acompañada de linfopenia y trombocitopenia, las cuales se asocian más con la actividad de la enfermedad. La trombocitopenia puede ser parte de una Púrpura Trombótica Trombocitopénica, que empeoraría el pronóstico de la paciente lúpica.

La destrucción periférica de células sanguíneas es el principal mecanismo patogénico de la linfopenia, neutropenia y trombocitopenia en el LES. También existe un compromiso central, resultado del daño inmunológico primario de la Médula Ósea que sería un órgano blanco en las enfermedades autoinmunes.<sup>23</sup>

La leucopenia ocurre en un 20-60% de los pacientes lúpicos y se encuentra relacionada con daño renal y anticuerpos Sm.<sup>22</sup>

La Neutropenia generalmente es secundaria al uso de fármacos inmunosupresores, principalmente con el uso de Rituximab y Tocilizumab, fármacos que se encuentran comúnmente asociados por su acción mielotóxica, Azatioprina (AZA), Metrotexato

(MTX) y Ciclofosfamida (CF). Suele ser mielo supresión reversible, generalmente leve y dependiente de la dosis.<sup>22</sup>

#### **2.4.5 Manifestaciones neuropsiquiátricas**

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son frecuentes y se han descrito en más del 50% de los pacientes. La disfunción cognitiva es la más frecuentemente reportada.

Las manifestaciones más prevalentes incluyen alteraciones cognitivas (55-80%), cefalea (24-72%), trastornos de ánimo (14-57%), apoplejías (5-18%), convulsiones (6-51%), polineuropatía (3-28%), ansiedad (7-24%) y psicosis (8%). Las convulsiones son más frecuentes en pacientes jóvenes y asociadas con anticuerpos anti fosfolípido.<sup>24</sup>

Las alteraciones cognitivas no se relacionan con el tiempo de evolución, la actividad o el tratamiento, predomina la disminución de la atención, la memoria (principalmente la viso espacial) y la disfunción ejecutiva. Las alteraciones psiquiátricas destacan la depresión mayor, las alucinaciones auditivas y los trastornos de ansiedad. En las manifestaciones psiquiátricas existe un componente histérico y se encuentran altamente relacionados con inestabilidad emocional de las pacientes portadoras de LES.

Aunque la etiología del LES neuropsiquiátrico no se ha dilucidado completamente, es probable que incluya varios mecanismos inmunopatogénicos que incluyen angiopatía de vasos arteriales predominantemente pequeños, formación de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos neuronales, ribosómicos y fosfolípidos y la producción

intratecal de mediadores inflamatorios. Las consecuencias patológicas son diferentes formas de lesión tisular que incluyen infarto, hemorragia, inflamación y desmielinización.<sup>25</sup>

Dentro de las manifestaciones centrales se han citado la ataxia de origen cerebeloso, la corea y la meningitis aséptica. La afección periférica es rara, pero se han reportado casos, generalmente sensitiva motora.

En 1999, el Colegio Americano de Reumatología creó una nomenclatura estándar de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, definió 19 síndromes clínicos para los que se desarrollaron criterios diagnósticos.<sup>25</sup>

*Tabla N.º 3. Síndromes Neuropsiquiátricos definidos por el Colegio Americano de Reumatología*

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO
Meningitis Aséptica	Síndrome de Guillian- Barré
Enfermedad Cerebrovascular	Neuropatía autonómica
Síndrome Desmielinizante	Mononeuropatía
Síndrome tumoral cerebral	Miastenia gravis
Alteración motriz	Neuropatía craneal
Mielopatía o Neuropatía óptica	Plexopatía
Convulsiones	Polineuropatía
Síndrome confusional Agudo (Delirium)	
Trastorno de ansiedad	
Disfunción cognitiva	
Alteraciones del humor	
Psicosis	

Fuente: Elaboración propia <sup>25</sup>

#### **2.4.6 Manifestaciones gastrointestinales**

El dolor abdominal es la característica más frecuente, a pesar de que a nivel gastrointestinal es muy raro encontrar manifestaciones de LES. Se ha descrito la pancreatitis aguda en 5-10% de los pacientes con LES, como una manifestación de

la actividad de la enfermedad.<sup>20</sup> El compromiso a nivel hepático, como la elevación de las transaminasas, también es un indicador de actividad de la enfermedad.

La lesión más común observada a nivel hepático es la esteatosis. Las lesiones a este nivel pueden relacionarse con actividad de enfermedad o con la hepatotoxicidad del tratamiento para el LES.

La enteritis lúpica es una de las formas de manifestación gastrointestinal del compromiso por LES. Esta cursa con dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Su principal compromiso es observado en yeyuno e íleon, con escasa afectación de recto por la circulación colateral y sin descripciones en duodeno.<sup>26</sup>

*Tabla N.º 4. Manifestaciones gastrointestinales del LES.*

Vasculitis mesentérica	Disfagia
Cirrosis hepática con encefalopatía hepática	Anorexia
Vómitos	Hemorragia
Úlceras orales e intestinales	Peritonitis aséptica
Colangitis autoinmune	Hiperplasia nodular regenerativa

Fuente: Elaboración propia<sup>20</sup>

#### **2.4.7 Manifestaciones cardíacas**

Las manifestaciones clínicas del LES a nivel cardiovascular, a pesar de no ser las más frecuentes, incluso las más esperadas, son las responsables del 40% de las muertes por LES<sup>5</sup>. El Lupus Eritematoso Sistémico es por sí mismo un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular.

La pericarditis aguda es la manifestación más frecuente, se presenta asociada a derrame pleural, dolor precordial, con o sin roce pericárdico, disnea, fiebre, taquicardia, ruidos cardíacos apagados y puede llegar a ocasionar taponamiento cardíaco. Aparece más frecuentemente al inicio de la enfermedad y durante los brotes de actividad, usualmente en asociación con actividad en otros órganos.<sup>27</sup>

En pacientes con anticuerpos anticardiolipinas pueden encontrarse anomalías valvulares como endocarditis de Libman Sacks.

Libman y Sacks describieron, por primera vez, en 1924, la presencia de lesiones valvulares en enfermos con lupus eritematoso. La endocarditis de Libman Sacks se caracteriza por vegetaciones estériles valvulares de predominio en las válvulas mitral y aórtica. Se asocia con actividad lúpica y presencia de anticuerpos antifosfolípidos.<sup>28</sup> Se ha demostrado que el uso de esteroides mejora la sobrevida, reduce las lesiones y disminuye la necesidad de intervención quirúrgica.

Existen casos de pacientes que presentaron fiebre y soplos Holo sistólicos, a los cuales se les realizó un ecocardiograma, que reportó vegetaciones en la válvula

mitral; de esta forma, se estableció el diagnóstico de Endocarditis de Libman Sacks, por lo cual debe tomarse en cuenta como diagnóstico diferencial de LES.<sup>29</sup>

La afección coronaria incluye la aterosclerosis, arteritis, trombosis, embolización, espasmo coronario y una reserva coronaria disminuida. La manifestación más común de la enfermedad arterial coronaria es el infarto agudo al miocardio. Se ha observado que las muertes por LES en etapas de 5 años posteriores del diagnóstico son asociadas a complicaciones ateroscleróticas.<sup>27</sup>

La arteritis ocupa el segundo lugar en frecuencia dentro de las manifestaciones coronarias del LES. Clínicamente es difícil diferenciarla de la aterosclerosis. Se puede documentar por medio de una angiografía coronaria; la presencia de aneurismas coronarios o estenosis u oclusiones arteriales de instalación rápida, apoyan el diagnóstico de arteritis coronaria.<sup>27</sup>

#### **2.4.8 Manifestaciones pulmonares**

Las manifestaciones pleuropulmonares del LES incluyen a la pleuritis lúpica, neumonitis aguda o crónica, hemorragia pulmonar, embolismo pulmonar e hipertensión pulmonar. Los derrames pleurales generalmente son bilaterales y, en pequeña cantidad, con características de exudados<sup>20</sup>, de predominio linfocitario, con glucosa normal y disminución del complemento, ANA y Anti DNA positivos.

La neumonitis lúpica suele presentarse al inicio de la enfermedad y cursa con disnea, tos, hemoptisis y/o fiebre. En la radiografía de tórax se evidencian infiltrados unilaterales, así como bilaterales basales y acompañados por derrame pleural. En

gases arteriales se encuentran datos de hipoxemia y es de suma importancia el diagnóstico diferencial.

El pulmón encogido o “shrinking lung” es poco frecuente; se ha relacionado con una disfunción diafragmática como su posible causa. Cursa con disnea y con hallazgos radiológicos, como la elevación de ambos diafragmas en atelectasias laminares y alteración ventilatoria restrictiva con disminución en la difusión en las pruebas de función respiratoria.

La hipertensión pulmonar, descrita como una manifestación poco frecuente (1%), puede ser el resultado, tanto de enfermedades pulmonares intrínsecas como de afección vascular pura.<sup>27</sup>

#### **2.4.9 Manifestaciones renales**

La nefritis lúpica es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes portadores del LES. La enfermedad renal grave influye en la morbilidad y mortalidad de manera directa e indirecta, a través de las complicaciones derivadas del tratamiento inmunosupresor.<sup>30</sup>

El daño renal en el lupus es mediado por inmunocomplejos, formados principalmente por ADN, anti ADN, si bien pueden incluir agregados compuestos de nucleosomas, cromatina, C1q, laminina, Sm, La (SS-B), Ro (SS-A), ubiquitina y ribosomas. Los depósitos en el mesangio y en el espacio subendotelial son proximales a la membrana basal glomerular y, por tanto, tiene acceso al espacio vascular. Como

resultado se activa el complemento con la formación de factores quimiotácticos C3a y C5a que atraen neutrófilos y células mononucleares.

La manifestación histológica de este proceso es la glomerulonefritis proliferativa focal difusa, o mesangial, que clínicamente da lugar a un sedimento urinario activo: eritrocitos, leucocitos, cilindros celulares y granulosos, proteinuria y a deterioro en la función renal.

Wallace y Dubois establecieron los siguientes criterios para determinar la Nefritis Lúpica, con una sensibilidad mayor del 95%. Al menos uno de los siguientes debe estar presente:

1. Biopsia renal que demuestre glomerulonefritis mesangial clase IIb, proliferativa focal, proliferativa difusa o membranosa.
2. Una disminución del 30% en la depuración de creatinina en un periodo de un año en un paciente con lupus activo.
3. Proteinuria mayor de 1 gramo en orina de 24 horas.

De igual manera, al menos tres de los siguientes durante un periodo de seguimiento de 12 meses, permiten hacer un diagnóstico de Nefritis Lúpica:

1. Albúmina sérica menor de 3g/dl.
2. Proteinuria sostenida de 2+ a 4+
3. Cuerpos ovals grasos o cilindros granulosos, hialinos o eritrocitarios en orina.
4. Hematuria persistente (más de cinco eritrocitos por campo de alto poder en orina).

Por cada uno de los criterios mencionados se deben excluir otras causas.

En los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), la enfermedad renal se establece si hay proteinuria persistente (mayor de 0.5g/dl mayor de 3+) o cilindros celulares de cualquier tipo.<sup>30</sup>

La biopsia renal es esencial para determinar el compromiso y esto es fundamental para su manejo y pronóstico. Existe discordancia sobre cuándo es el mejor momento para la indicación de la biopsia renal; algunos autores mencionan que se debería realizar en todos aquellos pacientes con alteración en el sedimento urinario, otros indican la biopsia renal en aquellos pacientes que cursen con lesión renal aguda, para clasificación de la nefritis lúpica, no para diagnóstico.

#### **2.4.9.1 Clasificación de la nefritis lúpica**

La primera clasificación de Nefritis Lúpica establecida por la OMS, fue reportada por Pirani y Pollak en Nueva York, 1974, la cual se basó solo en lesiones glomerulares. En 1982 la clasificación de la Nefritis Lúpica, según la OMS, fue modificada por el “Internacional Study of kidney Diseases in Children”.<sup>30</sup>

*Tabla N.º 5. Clasificación de la Nefritis Lúpica según la OMS modificada por el Internacional Study of kidney Diseases in Children (1982) Weening JJ y cols.*

<b>Clase I</b>	<b>Glomérulo Normal</b>  Normal en todas las técnicas de microscopía  Normal por ML, pero depósitos por ME o IF
----------------	---

<b>Clase II</b>	<b>Glomerulonefritis mesangial pura (Mesangiopatía)</b> Hiper celularidad leve (+) Hiper celularidad moderada (++)
<b>Clase III</b>	<b>Glomerulonefritis focal y segmentaria</b> (asociada con alteraciones mesangiales leves o moderadas)  Con lesiones necrotizantes activas  Con lesiones activas y esclerosantes  Con lesiones esclerosantes
<b>Clase IV</b>	<b>Glomerulonefritis difusa</b> (proliferación mesangial severa, mesangio capilar o endocapilar y/o depósitos subendoteliales extensos)  Sin lesiones segmentarias  Con lesiones necrotizantes activas  Con lesiones activas y esclerosantes  Con lesiones esclerosantes
<b>Clase V</b>	<b>Glomerulonefritis Membranosa difusa</b>  Glomerulonefritis membranosa pura  Asociada con lesiones de clase II (a o b).  Asociada con lesiones de clase III (a-c)  Asociada con lesiones de clase IV (a-d)
<b>Clase VI</b>	<b>Glomerulonefritis esclerosante avanzada</b>

Fuente: <sup>30</sup>

#### **2.4.9.2 Abordaje y tratamiento de la nefritis lúpica**

El servicio de Reumatología del Hospital México establece un esquema terapéutico para el manejo de la Nefritis Lúpica.

Antes del inicio del tratamiento, se debe indagar acerca de antecedentes familiares y personales (tuberculosis, neoplasias, enfermedad desmielinizante, citopenias, embarazo).

Solicitar serologías por hepatitis B y C, CMV, Epstein Barr, toxoplasmosis, parvovirus B19, VDRL, HIV y CD4/CD8.

Desparasitar con Albendazol (1 gramo en el día 1 y en el día 15).

Vacunar contra influenza (día 1) y neumococo (día 365).

Control de Presión Arterial, perfil lipídico, osteoporosis.

Esquema de tratamiento antes del reporte histológico, se contemplan tres escenarios posibles:

1. Proteinuria 0.5 a 2 gramos en orina 24 horas, sin compromiso de función renal; se inducirá con Azatioprina a 2mg/kg/día.
2. Proteinuria mayor de 2 gramos en orina 24 horas, se inducirá con Ciclofosfamida 500 mg IV cada quince días en 6 dosis.
3. Proteinurias de cualquier grado con deterioro de la función renal, se inducirá con Ciclofosfamida 500mg IV cada quince días en 6 dosis.

### 2.4.9.3 Tratamiento con esteroides

Metilprednisona a 0.5mg/kg/día IV por tres días, continua con Prednisona a 0.5mg/kg/día por cuatro semanas.<sup>31</sup>

Una vez realizada la biopsia renal y se cuenta con el reporte histológico, el tratamiento se adecua según la clasificación de la nefritis lúpica.

*Tabla N.º 6. Tratamiento según clasificación de Nefritis Lúpica*

Clase I-II	Azatioprina a 2mg/kg/día por 6 meses
Clase III- IV	Ciclofosfamida 500mg IV cada quince días en #6 dosis
Clase V	Ciclofosfamida 500mg IV cada quince días en #6 dosis

Fuente: Elaboración propia<sup>31</sup>

Hay que tomar en cuenta que los pacientes pueden presentar diferentes clases de clasificación de nefritis lúpica en una biopsia renal, por lo que el tratamiento puede ser el mismo.

### 2.4.10 Manifestaciones oculares

El compromiso ocular puede darse por diferentes mecanismos, el depósito de complejos inmunes se ha identificado en los vasos sanguíneos de la conjuntiva, retina, coroides, la esclerótica, el cuerpo ciliar y la córnea. El dolor ocular, acompañado de inflamación o eritema, por lo general se relaciona con segmento

anterior, mientras que los problemas de visión borrosa, distorsión y visión doble generalmente se asocian a segmento posterior. Se ha propuesto también la existencia de citotoxicidad dependiente de anticuerpos (antifosfolípidos y anti neuronales) que pueden causar daño y muerte de células de la retina, así como la desmielinización del nervio óptico.

El síndrome de ojo seco se ha reportado como la manifestación más común, que se presenta en un 25% a 35% de los pacientes.

En pacientes con LES se puede presentar epiescleritis y escleritis en forma nodular o difusa anterior. A pesar de ser un hallazgo poco frecuente, puede ser la primera manifestación de la enfermedad y se puede presentar en periodos de recurrencia. Se ha propuesto también que la inflamación escleral se puede correlacionar con la actividad del LES y que, además, los episodios a repetición pueden causar adelgazamiento importante con el consecuente daño estructural al globo ocular.<sup>32</sup>

Existe la recomendación de una referencia a oftalmología al momento del diagnóstico para evaluar un estado previo de la funcionalidad, para prevención del daño retiniano que produce el tratamiento para el LES y para un control de las lesiones oculares del LES por sí mismo.

## **2.5 DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico siempre va a ser clínico, por lo que la historia clínica del paciente y el examen físico son fundamentales, sin embargo,

todavía existen factores como parte de su etiología, evolución y comportamiento de la enfermedad que quedan pendientes por estudiar.

En 2012, Criterios Clínicos Internacionales para el Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC) propuso una revisión de los criterios de clasificación de 1997, realizados por El Colegio Americano de Reumatología (ACR), donde pasan de ser 11 a 17 (incluyendo características inmunológicas) y el paciente tiene que cumplir al menos 4 de los 17, incluyendo 1 de las características clínicas, 1 de las inmunológicas y/o tener nefritis lúpica comprobada por biopsia con Anticuerpos anti núcleo o Anti- DNA positivos<sup>33</sup>.

*Tabla N.º 7. Criterios de Clasificación de Lupus Eritematoso sistémico, según SLICC 2012*

CRITERIOS CLINICOS	
1. Lupus Cutáneo Agudo	Exantema malar, lupus bulloso, exantema maculopapular lúpico, exantema lúpico fotosensible (en ausencia de dermatomiositis) o necrosis tóxica epidérmica variante de LES o Lupus cutáneo subagudo.
2. Lupus cutáneo Crónico	Lupus discoide clásico, lupus hipertrófico (verrugoso), paniculitis lúpica, lupus eritematoso tumidus o

	perniosis lúpica.
3. Ulceras orales	Nasales, Linguales o en paladar (En ausencia de otras causas como artritis reactiva, Behcet, vasculitis, infecciosas (herpes))
4. Alopecia no cicatricial	Fragilidad o adelgazamiento capilar, en ausencia de otras causas como alopecia areata, drogas, deficiencia de hierro, y alopecia androgénica
5. Afectación Articular	Inflamación en 2 o más articulaciones, o dolor a la presión en 2 o más articulaciones más rigidez matinal mayor de 30 minutos
6. Serositis	Pleuritis o pericarditis de más de un día de duración, en ausencia de otras causas como infección, uremia.
7. Manifestaciones renales	Relación proteinuria/creatinuria (o presencia de proteínas en orina 24 horas) que representen 500mg de proteínas/24 horas o cilindros hemáticos
8. Manifestaciones neurológicas	Convulsiones, psicosis, mono neuritis múltiple, mielitis, neuropatía periférica

	o craneal (en ausencia de otras causas como vasculitis primaria, infección o diabetes mellitus) estado confusional agudo (en ausencia de drogas, uremia)
9. Anemia Hemolítica	
10. Leucopenia / Linfopenia	Leucocitos <4000/mm <sup>3</sup> , al menos una vez o linfocitos <1000/mm <sup>3</sup> , al menos una vez en ausencia de otras causas, como corticoesteroides, hipertensión portal, drogas, infección.
11. Trombocitopenia	Plaquetas <100000/mm <sup>3</sup> en ausencia de otras causas como drogas, hipertensión portal y TTP
<b>CRITERIOS INMUNOLÓGICOS</b>	
1. ANA	Positivos, en valores por encima del nivel de referencia del laboratorio
2. Anti DNA	Positivos, en valores por encima del nivel de referencia del laboratorio (o >2 veces el nivel de referencia si es realizado por ELISA).
3. Anti Sm	+
4. Anticuerpos antifosfolípidos	Anticoagulante lúpico, falso reactante de reagina, títulos medios o altos de

	anticardiolipina (IgA, IgG o IgM), resultado + para anti B2- glicoproteína (IgA, IgG o IgM)
5. Complemento bajo	C3, C4 o CH50 bajos.
6. Coombs directo	Positivo, en ausencia de anemia hemolítica

\*Los criterios son acumulativos y pueden no estar presentes simultáneamente.

\*El paciente debe cumplir al menos 4 criterios, incluyendo al menos un criterio clínico y uno inmunológico o el paciente debe contar con nefritis lúpica comprobada por biopsia renal con ANA o anti- DNA positivos.

Fuente: Elaboración propia<sup>34</sup>

Tomando en cuenta que los criterios anteriormente mencionados dependen no solo de la clínica sino también de pruebas de laboratorio, se propone realizar a cada paciente con sospecha de LES, hemograma, sedimento urinario, orina 24horas, VES, PCR, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, Coombs directo. Serologías por: Hepatitis B y C, Epstein Barr, Citomegalovirus, HIV, VDRL, Parvovirus B19.

Inmunología: Anticuerpos Antinucleares (ANA), Anti DNA., Anti SSA, Anti SSB, Anti Ro/La, Complemento sérico (C3, C4), Anticardiolipinas, Anticoagulante lúpico, Ac. Antifosfolípidos. Anti Jo1.

Anti Sm: Se ha asociado la presencia de autoanticuerpos anti-Sm con aumento de la mortalidad. Los factores que influyen en el desarrollo de anti-Sm siguen siendo desconocidos, aunque varias asociaciones de haplotipos genéticos han sido reportadas y, como con otros autoanticuerpos, la eliminación defectuosa de las células apoptóticas puede contribuir a la activación de Linfocitos B productores de anti-Sm.<sup>35</sup>

## **2.6 PREDICTORES DE MORTALIDAD**

### **2.6.1 Índice de Actividad Lúpica (SLEDAI)**

En 1992, Bombardier y colaboradores (1992) presentaron el Índice de Actividad Lúpica (SLEDAI), que permite una rápida revisión de signos y síntomas manifestados, al menos 10 días antes. En el 2000, Gladman y colaboradores realizaron una modificación al SLEDAI, el cual se denominó SLEDAI- 2k.<sup>36</sup>

Tabla N.º 8. Índice de Actividad Lúpica (SLEDAI)

Manifestaciones Clínicas	Puntaje
Convulsiones, psicosis, síndrome cerebral orgánico	8
Alteración visual, desorden de nervios craneales	8
Cefalea, accidente cerebrovascular	8
Vasculitis	8
Artritis	4
Miositis	4
Cilindros urinarios, hematuria, proteinuria, piuria	4
Brote, alopecia, úlceras mucosas	2
Pleuritis, pericarditis	2
Hipocomplementemia, anti-DNA elevado	2
Fiebre	1
Trombocitopenia, leucopenia	1

\*Inactividad 0-2. Leve >2<4.

Moderada >4<8. Severa o grave 8 o >8.

Fuente: elaboración propia<sup>36</sup>

## **2.7 TRATAMIENTO**

El tratamiento de LES está compuesto por antiinflamatorios e inmunomoduladores, esteroides y terapia biológica.

En 2007, La Liga Europea de Reumatología (EULAR) dio recomendaciones para el tratamiento. Los AINES pueden usarse por periodos cortos en pacientes que no están predispuestos a desarrollar complicaciones. Cuando la enfermedad es refractaria o no se pueden utilizar esteroides por largo plazo, los agentes inmunosupresores como la azatioprina, micofenolato y metrotexato se pueden utilizar. El tratamiento y evaluación con manifestaciones neuropsiquiátricas se realizan de la misma manera que en pacientes no portadores de LES.

Belimumab, como anticuerpo monoclonal, ha demostrado reducir la actividad en pacientes con LES, si se utiliza como terapia estándar.<sup>37</sup>

### **2.7.1 Glucocorticoides**

Los glucocorticoides han constituido durante años la base del tratamiento del LES debido a la capacidad antiinflamatoria e inmunosupresora; actualmente continúan siendo el tratamiento más importante y efectivo para los brotes agudos de la

enfermedad y, además, ha demostrado una reducción en la mortalidad asociada con su uso.<sup>38</sup>

El tratamiento de elección continúa siendo en nuestro medio, la prednisona con una dosis inicial de 5mg/día.

### **2.7.2 Antipalúdicos**

Cloroquina y, especialmente, hidroxicloroquina (HCQ) son fármacos de elección para la mayoría de los pacientes con LES. Actualmente, se recomienda iniciar el tratamiento con antipalúdicos desde el momento del diagnóstico.

Está bien establecido que, independientemente de la escala de actividad que se emplee, el uso de HCQ controla la enfermedad, reduciendo la actividad, severidad y frecuencia de los brotes y disminuyendo el daño orgánico acumulado. En el mismo sentido, el tratamiento con antimaláricos mejora el perfil cardio metabólico en pacientes con LES, beneficio particularmente relevante teniendo en cuenta la aterogénesis acelerada que la enfermedad determina. Se ha descrito un rol protector sobre los procesos infecciosos, el desarrollo de neoplasias, el control de la nefritis lúpica y disminución en el riesgo de trombosis.<sup>39,40,41</sup>

Por último, un efecto adicional, no menor, es su capacidad de comportarse como un ahorrador de corticoides.<sup>42</sup>

La dosis óptima de hidroxicloroquina no está definida, pero la pauta habitual solo será entre 200- 400 mg/día.

Asimismo, han demostrado seguridad en embarazo y una disminución del Bloqueo Cardíaco Congénito en hijos de madres lúpicas. Se recomienda tamizar las pacientes lúpicas antes de iniciar el tratamiento con Plaquinol con Fondo de ojo para determinar la funcionalidad de la retina, por el riesgo que existe de retinopatía y maculopatía secundaria a Hidroxicloroquina.

### **2.7.3 Inmunosupresores**

La ciclofosfamida es un agente alquilante que se utiliza en casos de LES con afectación orgánica grave, especialmente en casos de nefritis lúpica, vasculitis cerebral o hemorragia alveolar. El uso de ciclofosfamida está limitado por su toxicidad, puesto que puede ocasionar cistitis hemorrágica, mielo supresión, aumento del riesgo de neoplasias y de infecciones oportunistas e infertilidad.<sup>38</sup>

El micofenolato de mofetilo (MMF) es un inhibidor de la síntesis de DNA, hecho que evita la proliferación de los linfocitos B y T; está aprobado para la profilaxis del rechazo agudo en el trasplante.

La dosis inicial de MMF recomendada en el tratamiento de inducción es de 1g/día por vía oral (en 2 tomas), que hay que aumentar progresivamente en 2 semanas hasta dosis de 2-2,5 g/día (en 2 o 3 tomas diarias); la dosis de mantenimiento recomendada es de 1,5-2 g/día, repartidos en 2 tomas.

Los acontecimientos adversos más habituales son náuseas, dolor abdominal y diarrea; también se han descrito casos de leucopenia, infecciones oportunistas y aplasia medular.<sup>38</sup>

La azatioprina es un análogo de la purina que inhibe la síntesis de DNA y, por lo tanto, la proliferación linfocitaria. Se utiliza habitualmente en casos de anemia hemolítica grave y trombocitopenia, para el mantenimiento de la respuesta en la nefropatía lúpica como alternativa a MMF a dosis de 1,5-2 mg/kg/día.

Los acontecimientos adversos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, úlceras orales, epigastalgias) son habituales en los pacientes tratados; también presenta toxicidad dosis-dependiente medular, leucopenia, trombocitopenia y anemia.<sup>38</sup>

El metotrexato es un análogo del ácido fólico que inhibe la síntesis de purinas y, por lo tanto, de DNA y RNA; es de utilidad principalmente en el tratamiento de manifestaciones cutáneas o artritis asociadas a LES.

La pauta habitual de metotrexato en el tratamiento del LES es de 7,5-25 mg/semana por vía oral o intramuscular.

Los principales acontecimientos adversos graves relacionados son: mielo supresión, hepatotoxicidad y fibrosis pulmonar.<sup>38</sup>

#### **2.7.4 Terapia biológica**

El Belimumab (BLM) es la única terapia biológica con indicación aprobada en LES, aunque se han utilizado fuera de indicación el Rituximab (RTX), Tocilizumab, abatacept y los inhibidores de TNF- $\alpha$ . La recomendación de utilización del BLM en pacientes con LES activo, con anticuerpos positivos y alto grado de actividad de la enfermedad, a pesar del tratamiento estándar. Actualmente, el Rituximab (RTX) no tiene indicación aprobada en ficha técnica para el LES. Sin embargo, existen

numerosos estudios abiertos que avalan el uso de RTX en diversas situaciones, incluidas formas graves como nefritis, citopenias o afectación del sistema nervioso.<sup>43</sup>

### **2.7.5 Psicosis esteroidea**

Dentro de los medicamentos utilizados para el tratamiento del LES, se encuentran los esteroides (prednisona), por sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, no obstante, se han reportado problemas psiquiátricos en gran número de pacientes. Las primeras reacciones psiquiátricas inducidas por corticoides fueron descritas a principios de los años 50 del siglo pasado, las cuales van desde la depresión y manía, los más comunes, hasta ideas suicidas.

El debut de los síntomas suele ocurrir en un periodo que va desde 24 horas del inicio del tratamiento corticoide hasta varios meses después de iniciado el tratamiento. El momento de aparición del cuadro es dependiente de la dosis, especialmente con dosis a partir de los 30-40mg/día o 1mg/kg/día de prednisona.

Se caracteriza, además, por ser reversible, al realizar un reajuste de dosis, los síntomas se resuelven.<sup>44</sup>

## **CAPÍTULO III.**

### **MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1 ENFOQUE DEL ESTUDIO**

El enfoque es de carácter cuantitativo, porque busca reflejar la necesidad de medir la morbilidad y mortalidad de pacientes portadores de Lupus en Costa Rica, en un periodo específico. Se realiza una revisión de la bibliografía, además, una recolección de datos que, en el caso del estudio actual, respondería a la pregunta, de cuántos pacientes padecen y mueren por lupus en Costa Rica, para el 2000-2014.

Se hará, por medio de gráficos, un análisis de los datos obtenidos.

### **3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Estudio descriptivo, no existe intervención directa con las variables o, en este caso, población o pacientes, se determinará el comportamiento durante el estudio.

### **3.3 UNIDAD DE ANÁLISIS**

El trabajo que se realizará es un análisis retrospectivo de casos de la mortalidad de pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica para el periodo 2000-2014, según la base de datos del INEC y de la CCSS.

#### **3.3.1 Área de estudio**

Es toda la extensión del territorio costarricense, de acuerdo con provincias, cantones, sexo y edad.

### **3.3.2 Fuente de información**

Por las características del estudio no se presentan fuentes primarias, ya que se trata de un estudio epidemiológico.

Como fuente de información secundaria se contará con datos del Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) y datos de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), artículos médicos, libros de texto, revistas médicas y digitales como método de consulta.

### **3.3.3 Población**

La población seleccionada son aquellos pacientes que padecieron y fallecieron por Lupus Eritematoso Sistémico, durante el año 2000 al 2014, en Costa Rica.

### **3.3.4 Muestra**

Debido a las características del estudio, no se cuenta con una muestra.

### **3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión**

Debido a las características del estudio y de la población no aplica el uso de criterios de inclusión ni exclusión.

### **3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

Por tratarse de un estudio epidemiológico, no se utilizará instrumento para la recolección de datos. Se obtuvieron los datos de mortalidad de la base de datos del INEC y los datos de morbilidad de la base de datos de la CCSS. Se determinó la tasa de mortalidad por edad, sexo, provincia y cantón, mediante una base de datos con la población total del periodo. Las tasas de prevalencia se realizaron por sexo y edad. Los egresos hospitalarios se mostraron como una totalidad, ya que no se pudo obtener la tasa por falta de datos e información.

### **3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

La investigación es observacional, descriptiva, transversal, ecológica mixta.

Es observacional debido a que el factor de estudio no es asignado deliberadamente por el investigador, sino que se observa el mismo dentro de la población de estudio. Además, es descriptiva, debido a que no busca una causa y efecto entre las variables, sino que describe sus características. Es transversal, pues no existe un lapso entre el análisis de las variables, por lo que se estudia un corte en el tiempo, asimismo, es ecológica mixta, por tanto la unidad de análisis no son los sujetos en sí, sino la población, el tiempo y la distribución geográfica.

### 3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Objetivo específico	VARIABLES	Definición de las variables	Dimensión	Fuente de información
Identificar la mortalidad de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en la población costarricense, según edad y sexo, para el periodo 2000-2014.	Mortalidad, sexo y edad	Pacientes que fallecieron de Lupus Eritematoso Sistémico, tanto hombres como mujeres, de 0 años a 100 años	Masculino, femenino Grupos etarios	Base de datos del INEC
Conocer la mortalidad de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, según provincia y cantón en Costa Rica para el periodo 2000-	Mortalidad, provincia y cantón.	Pacientes que fallecieron de Lupus Eritematoso Sistémico, según provincia y cantón	Provincia y Cantón	Base de datos de INEC

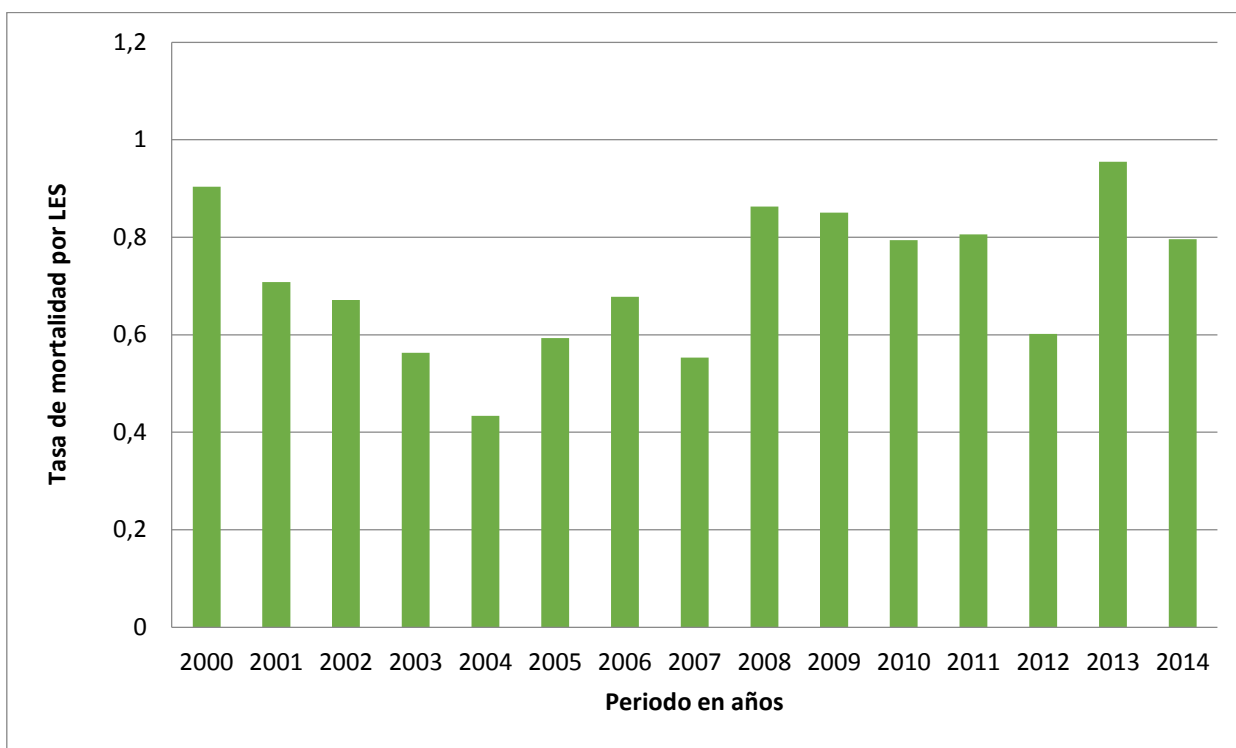
2014					
Establecer la morbilidad en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica, por sexo y edad, para el periodo 2000-2014.	Morbilidad por sexo y edad	Pacientes que padecen Lupus Eritematoso Sistémico, tanto hombres como mujeres, de 0 años a 100 años	Sexo y edad	Base de datos de CCSS.	
Analizar la morbilidad de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, según egresos hospitalarios en Costa Rica para el periodo 2000-2014.	Morbilidad por egresos hospitalarios	Pacientes que padecen Lupus Eritematoso Sistémico, según egresos hospitalarios	Egresos hospitalarios	Base de datos de CCSS	

**CAPÍTULO IV:**

**PRESENTACIÓN DE RESULTADOS**

## 4.1 MORTALIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN COSTA RICA

Gráfico N.º 1. Tasa de mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica, periodo 2000-2014.

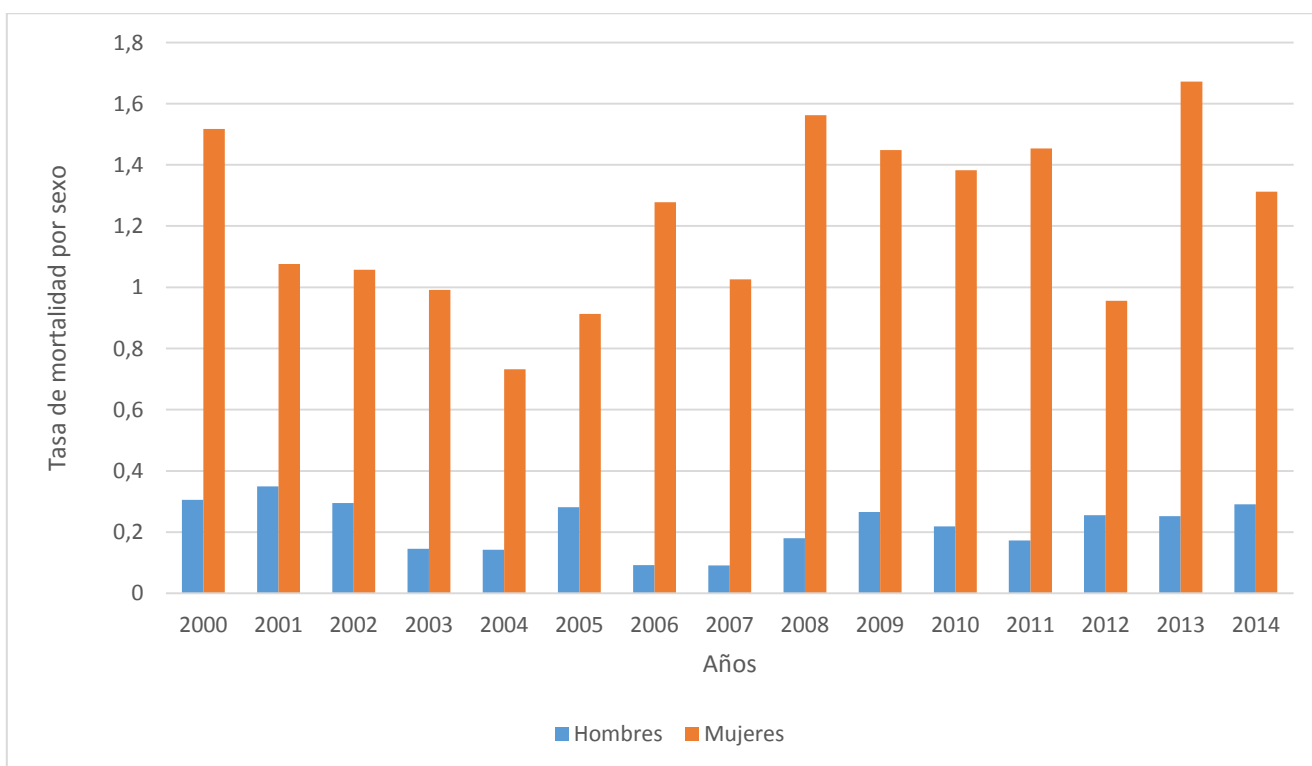


Fuente: Elaboración propia, con datos del INEC

En el gráfico 1 se muestra la tasa de mortalidad por Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica para el periodo 2000-2014, en el que se calculó la cantidad de muertes por LES por año, por medio de una tasa de mortalidad entre los pacientes que murieron por LES y la población general para ese año y se multiplicó por 100.000 habitantes.

Dentro de este grupo en el año 2004, se reportaron una tasa de 0,43 muertes por cada 100.000 habitantes, año en que menos casos se reportaron. En el año 2013 se reportaron 0,95 muertes por cada 100.000 habitantes por Lupus Eritematoso Sistémico, cuando hubo más casos; seguido del año 2000, el cual presentó 0,90 muertes por cada 100.000 habitantes por LES; le siguió el 2008, cuando la tasa de mortalidad fue de 0,86 muertes por cada 100.000 habitantes personas, al igual que el año 2009, cuando la tasa fue de 0,85 muertes por cada 100.000 habitantes.

*Gráfico N.º 2. Mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico, según sexo, en Costa Rica, periodo 2000-2014.*

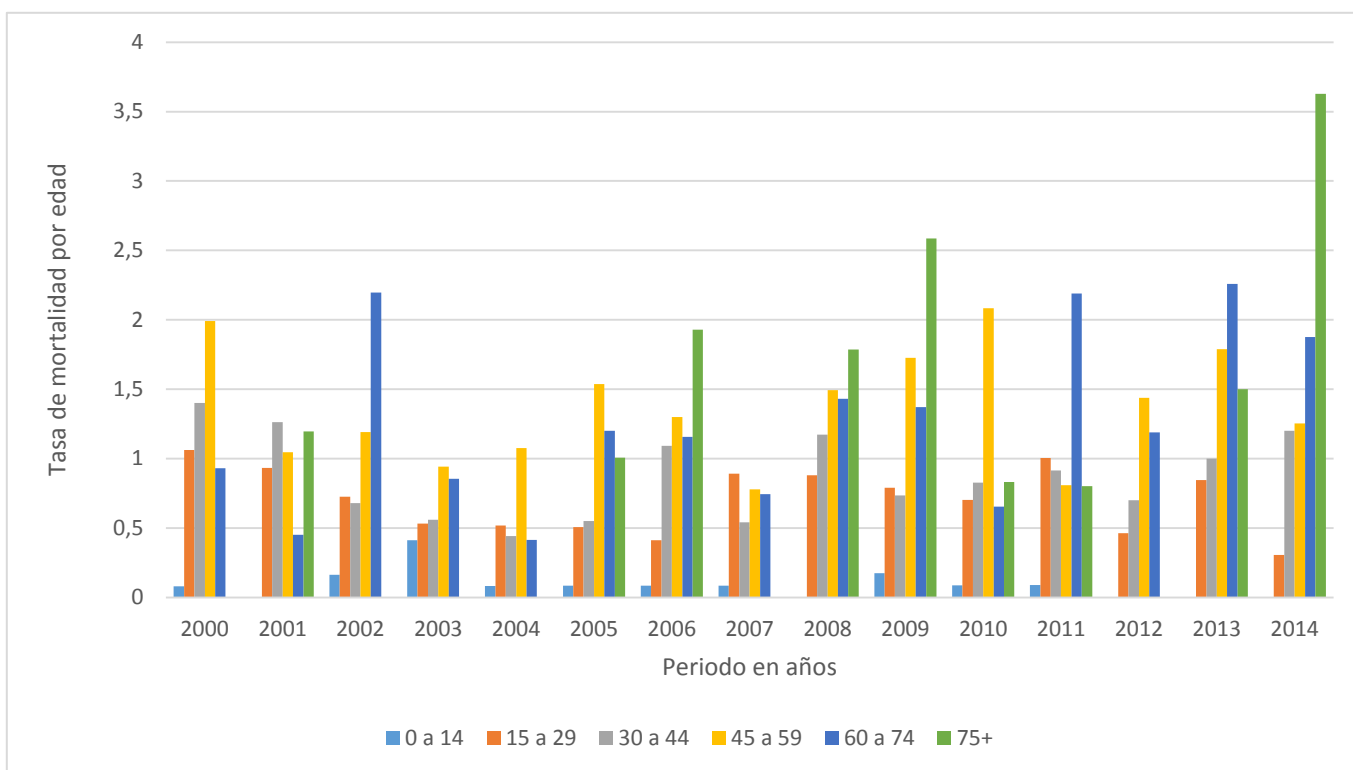


Fuente: Elaboración propia, con datos del Instituto Nacional de estadística y Censo.

En el Gráfico 2 se analiza la mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico por sexo, para el periodo 2000-2014. Se determinó con aquellos pacientes tanto femeninos como masculinos que fallecieron por LES para cada año y se dividió entre la totalidad de población femenina y masculina, respectivamente; luego se multiplicó por 100.000. Se puede apreciar que, del total de la población, en aquellos que fallecieron por LES, predominó el sexo femenino y el 2013 es el año en que se reportaron más casos de mujeres que murieron por esta patología, con una tasa de mortalidad de 1,67 muertes por cada 100.000 habitantes. Y el año que reportó menos casos de mujeres fallecidas por LES fue el 2004, con apenas 0,73 muertes por cada 100.000 habitantes del sexo femenino. En comparación con el sexo masculino, el cual se mantuvo muy por debajo del sexo femenino, el año 2007 fue el que demostró ser el que menos casos reportó con una tasa de mortalidad de 0,09 muertes por cada 100.000 habitantes. El año 2001 fue el año que mayor cantidad de casos de muertes en pacientes masculinos portadores de LES se dio, con una tasa de mortalidad para ese año de 0,35 muertes por cada 100.000 habitantes.

En todos los casos, la cantidad de pacientes masculinos fallecidos por Lupus Eritematoso Sistémico no alcanzó la cifra de 10 pacientes por año.

Gráfico N.º 3. Mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico, según edad, en Costa Rica, periodo 2000-2014

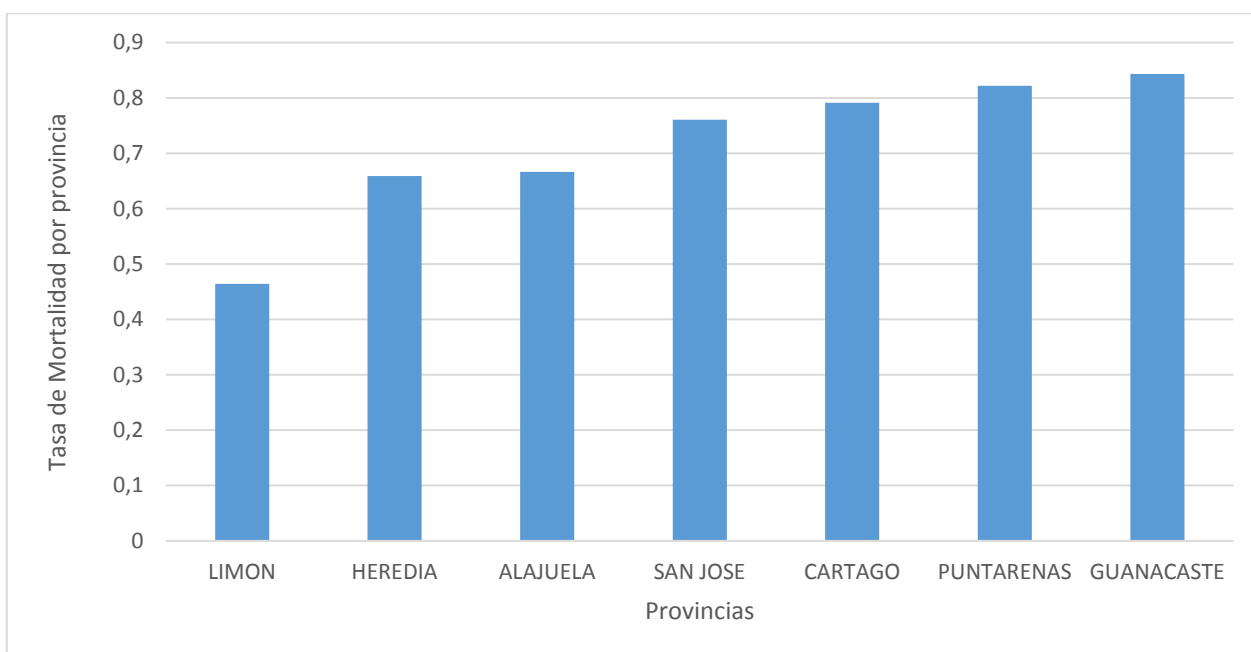


Fuente: Elaboración propia, con datos del Instituto Nacional de estadística y Censo

En el gráfico 3 se determina la mortalidad de LES por edad en Costa Rica para el periodo 2000- 2014, la cual se reportó por quinquenios y se obtuvo la tasa de mortalidad. Las muertes por LES correspondientes a cada quinquenio, entre la población general, según el grupo etario, se multiplicó por 100.000. El gráfico muestra que el rango de edad que menos muertes por Lupus reporta es de 0-14 años, en el 2003, cuando mostró una tasa de 0,41 muertes por cada 100.000 habitantes, lo que equivale a una totalidad de 5 pacientes en ese año; le sigue el

rango de 15 a 29 años, que no muestra una elevada tasa de mortalidad, y es en el año 2000 en el cual mostró mayor número de muertes por esta patología, 1.06 muertes por cada 100.000 habitantes. Los pacientes portadores de Lupus que mostraron una mayor mortalidad son aquellos que se encuentran entre los años 60 a 74 años, quienes mostraron para el 2013 una tasa de 2,25 muertes por cada 100.000 habitantes, esta última la más elevada en este grupo etéreo. La mayor mortalidad se expresa en pacientes mayores de 75 años con una tasa de mortalidad de 3,62 muertes por cada 100.000 habitantes para el año 2014.

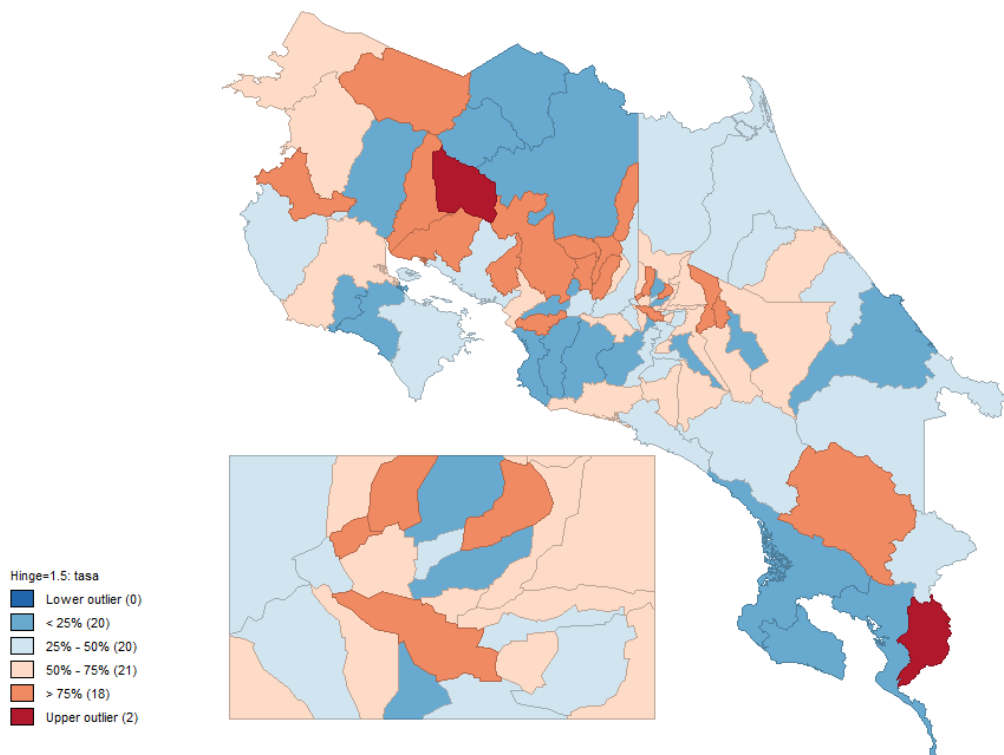
*Gráfico N.º 4. Mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico, según provincia, en Costa Rica, periodo 2000-2014.*



Fuente: elaboración propia con datos del instituto Nacional de Estadística y Censo.

En el Gráfico 4 se muestra la mortalidad de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico por provincia, la cual se obtuvo con los pacientes fallecidos por LES en cada provincia, entre la población total de ésta, por 100.000. Se puede apreciar como Guanacaste demostró tener la tasa de mortalidad más elevada durante el periodo, con 0,84 muertes por cada 100.000 habitantes; Puntarenas es la siguiente provincia con más pacientes fallecidos y una tasa de mortalidad de 0,82 por cada 100.000 habitantes. San José, a pesar de ser la provincia que más población tiene, reporta una tasa de 0,76 muertes por cada 100.000 habitantes. La provincia con menos población fallecida por LES es Limón, con una tasa de mortalidad de 0,46 muertes por cada 100.000 habitantes.

Gráfico N.º 5. Mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico, según cantón, en Costa Rica, periodo 2000-2014.



Fuente: Elaboración propia, con datos del Instituto de estadística y Censo

En el gráfico 5 se ilustra la mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico por cantones en Costa Rica, para el periodo 2000-2014, donde se señalaron los cantones por colores; las zonas de color rojo representan aquellas zonas “calientes”, en las que se ve una tasa importante de mortalidad. Corredores y Tilarán son las que tienen mayor número de muertes.

Aquellas en color naranja corresponden a un 75% o por debajo de casos de muertes reportados, las rosadas aquellas que mantuvieron una estabilidad de 50% de casos, las celestes aquellas con 25% de casos reportados, en color azul aquellos que no alcanzaron el 25% y los cantones marcados en azul oscuro son los que no reportaron casos, como Acosta, Turrubares, Jiménez, Bagaces, Nandayure, Hojancha, Osa y Garabito.

*Tabla N.º 9. Cantones con mayor mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica, para el periodo 2000-2014.*

Cantón	Tasa de Mortalidad
Mayor Mortalidad	Por cada 100.000 habitantes
Corredores	2,89
Tilarán	2,38
San Isidro	1,73
Alvarado	1,46

Fuente: Elaboración propia, con datos del Instituto de estadística y Censo.

En Tabla N.º 9, se exponen los cantones con mayor mortalidad de LES en Costa Rica para el periodo 2000-2014, donde se evidencia que el cantón de Corredores muestra una tasa de mortalidad de 2,89 muertes por cada 100.000 habitantes, seguido del cantón de Tilarán con una tasa de mortalidad de 2,38 muertes por cada

100.000 habitantes. San Isidro y Alvarado son los siguientes en la lista, ambos cantones de la provincia de Cartago.

*Tabla N.º 10. Cantones con menor mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica, para el periodo 2000-2014.*

Cantón	Tasa de Mortalidad
Menor Mortalidad	Por cada 100.000 habitantes
Santo Domingo	0,16
Limón	0,14
Acosta, Turrubares, Jiménez, Bagaces, Nandayure, Hojancha, Osa, Garabito	-

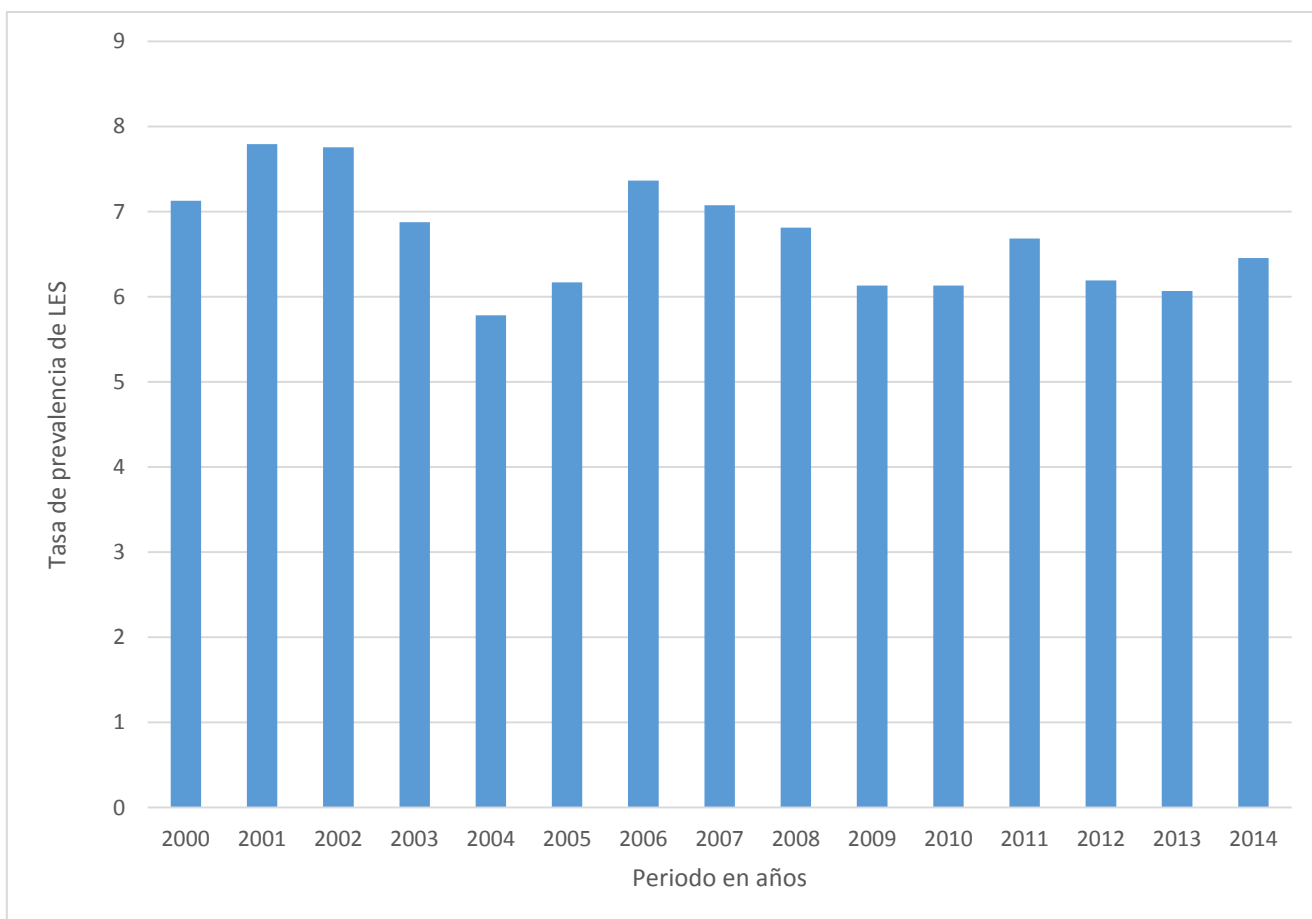
Fuente: Elaboración propia, con datos del Instituto de estadística y Censo

En Tabla N.º 10 se pueden observar los cantones con menor mortalidad de LES en Costa Rica para el periodo 2000-2014, donde los cantones de Acosta, Turrubares, Jiménez, Bagaces, Nandayure, Hojancha, Osa y Garabito no reportaron ninguna muerte por LES durante el periodo estudiado. El cantón de Limón mostró una tasa de mortalidad de 0,14 muertes por cada 100.000 habitantes, seguido de Santo

Domingo de Heredia, con una tasa de mortalidad de 0,16 muertes por cada 100.000 habitantes.

## 4.2 Morbilidad de Lupus Eritematoso Sistémico según egresos hospitalarios en Costa Rica

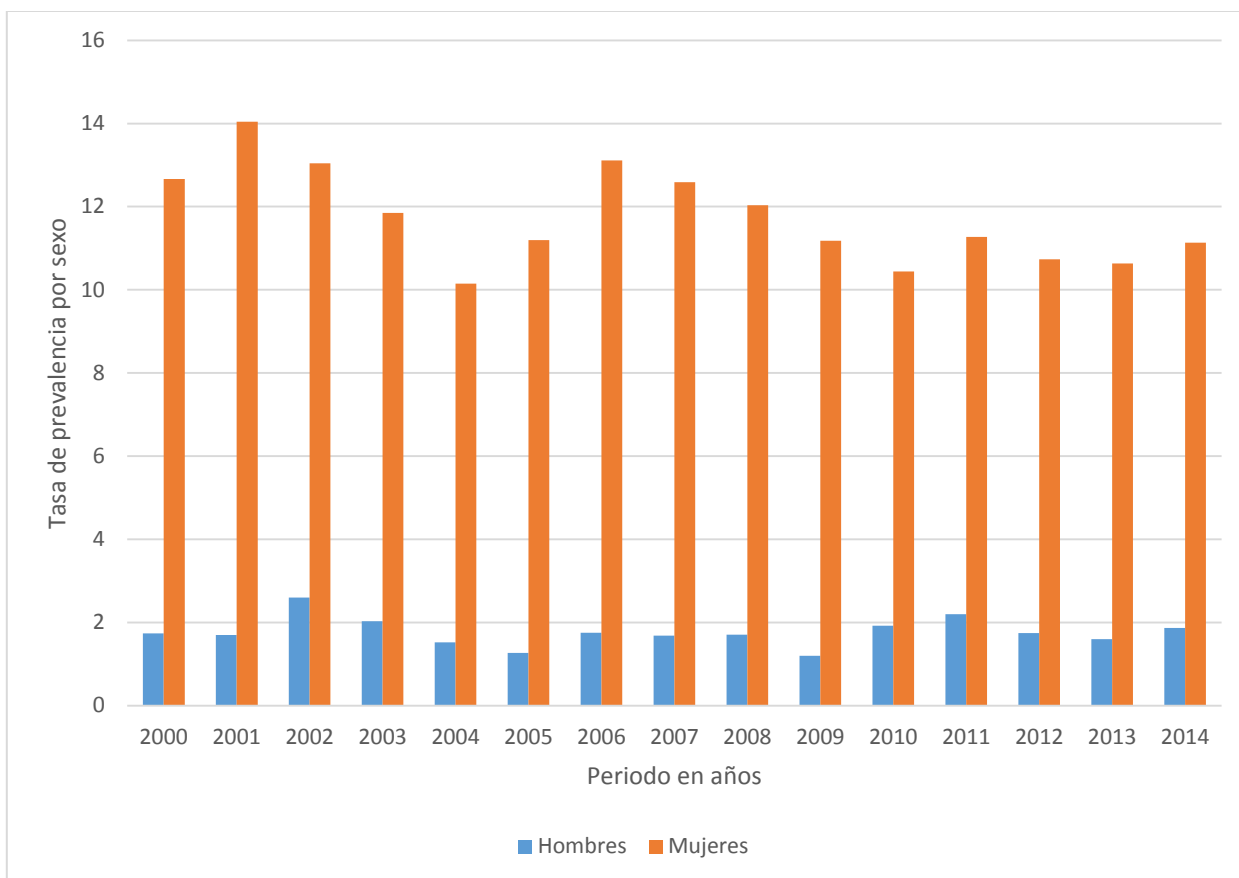
Gráfico N.º 6. Tasa de Prevalencia de Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica, periodo 2000-2014, según egresos hospitalarios.



Fuente: Elaboración propia con datos de C.C.S.S., Área de Estadística en Salud.

En el gráfico N.º 6 se determinó la tasa de prevalencia según egresos hospitalarios de LES en Costa Rica para el periodo 2000-2014, con la totalidad de pacientes egresados de un centro hospitalario a nivel nacional entre la totalidad de la población y se multiplicó por 100.000. El 2001 fue el año en que más casos de LES se reportaron, con una tasa de prevalencia de 7,79 casos por 100.000 habitantes, seguido por el año 2002, con una tasa de prevalencia de 7,75 casos por 100.000 habitantes reportados. La tasa de prevalencia de Lupus más baja fue en el 2004, con 5,78 pacientes por 100.000 habitantes. La tendencia de la tasa de prevalencia tiende a la baja durante el periodo estudiado.

*Gráfico N.º 7. Morbilidad de Lupus Eritematoso Sistémico, según sexo, en Costa Rica, periodo 2000-2014*

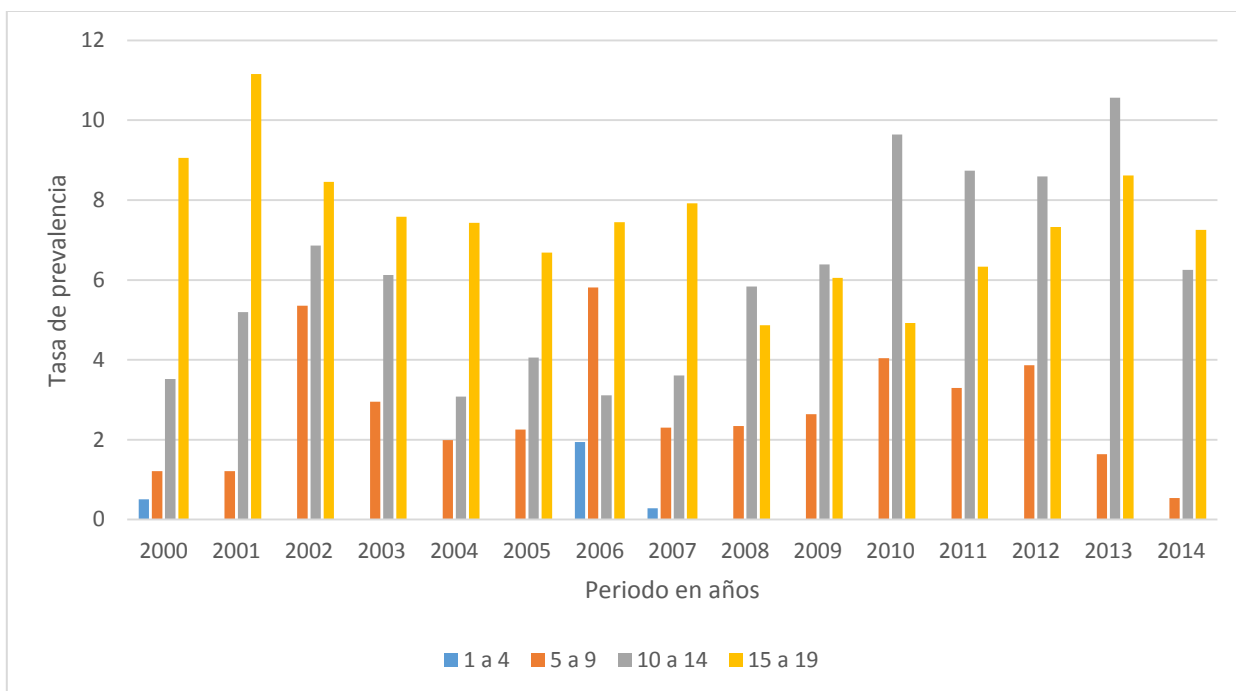


Fuente: Elaboración propia con datos de C.C.S.S., Área de Estadística en Salud

En relación con el gráfico N.º 7 se muestra la morbilidad de LES según sexo, en Costa Rica, para el periodo 2000-2014, en el que se obtuvo una tasa de prevalencia según la cantidad de mujeres egresadas de un centro hospitalario a nivel nacional, esto se dividió entre la población total de mujeres para cada año, se multiplicó por 100.000 y se realizó de igual forma con la población masculina. La morbilidad predomina de forma significativa en el sexo femenino. El año 2001 es aquel que reporta mayores casos de LES en mujeres, con una tasa de 14.04 casos por 100.000 habitantes, lo que equivale a aproximadamente 274 pacientes por año. En el caso del año que menos casos se reportaron es el 2004, con 10,14 por 100.000 habitantes en el sexo femenino. En el sexo masculino el año que reportó menor

prevalencia de LES fue el 2009 con una tasa de 1,19 casos por cada 100.000 habitantes; el 2002 demostró ser el año con una mayor prevalencia de LES con 2,60 casos por cada 100.000 habitantes.

*Gráfico N.º 8. Morbilidad de Lupus Eritematoso Sistémico, según edad de 1 a 19 años, en Costa Rica, periodo 2000-2014.*



Fuente: Elaboración propia, con datos de C.C.S.S., Área de Estadística en Salud

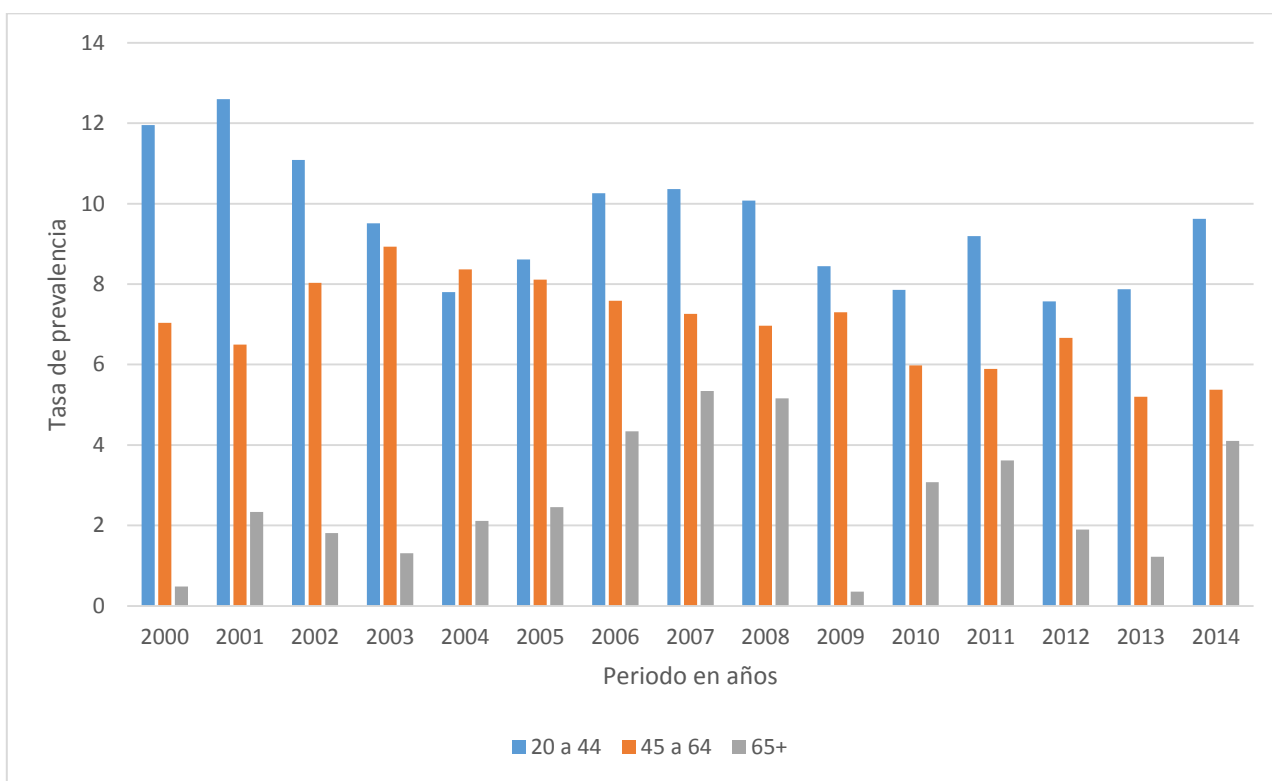
En el gráfico 8 se muestra la morbilidad de LES por edad de 1 a 19 años. Para determinar la morbilidad de LES según edad se dividió en quinquenios, de 1 a 4 años (de 0 a 1 año no se reportó ningún caso durante el periodo), de 5 a 9 años, de 10 a 14 años y de 15 a 19 años.

El gráfico muestra un pico importante en el 2006 para los pacientes de 1 a 4 años, cuando se reportaron 1,94 casos por 100.000 habitantes de LES y, en el año 2000, cuando la tasa de prevalencia fue de 0,50 casos por 100.000 habitantes; después de estos años, el comportamiento de LES en este grupo etáreo se mantiene lineal sobre 0 (no se reportó ningún caso).

Entre los 5 y 9 años se ve un aumento en el número de casos reportados y, al igual que en el grupo anterior, en el 2006 fue cuando se encontró mayor número de casos

reportados (5,81 casos por cada 100.000 habitantes). A partir del 2013 se ve una disminución importante en la cantidad de casos, los cuales para el 2014 alcanzan el 0,54 de casos por cada 100.000 habitantes. En el caso de los pacientes de 10 a 14 años, estos se mantienen en un intermedio, con un pico en el 2013 de 10 casos por cada 100.000 habitantes

*Gráfico N° 9. Morbilidad de Lupus Eritematoso Sistémico, según edad, de 20 a mayores de 65 años, en Costa Rica, periodo 2000-2014.*

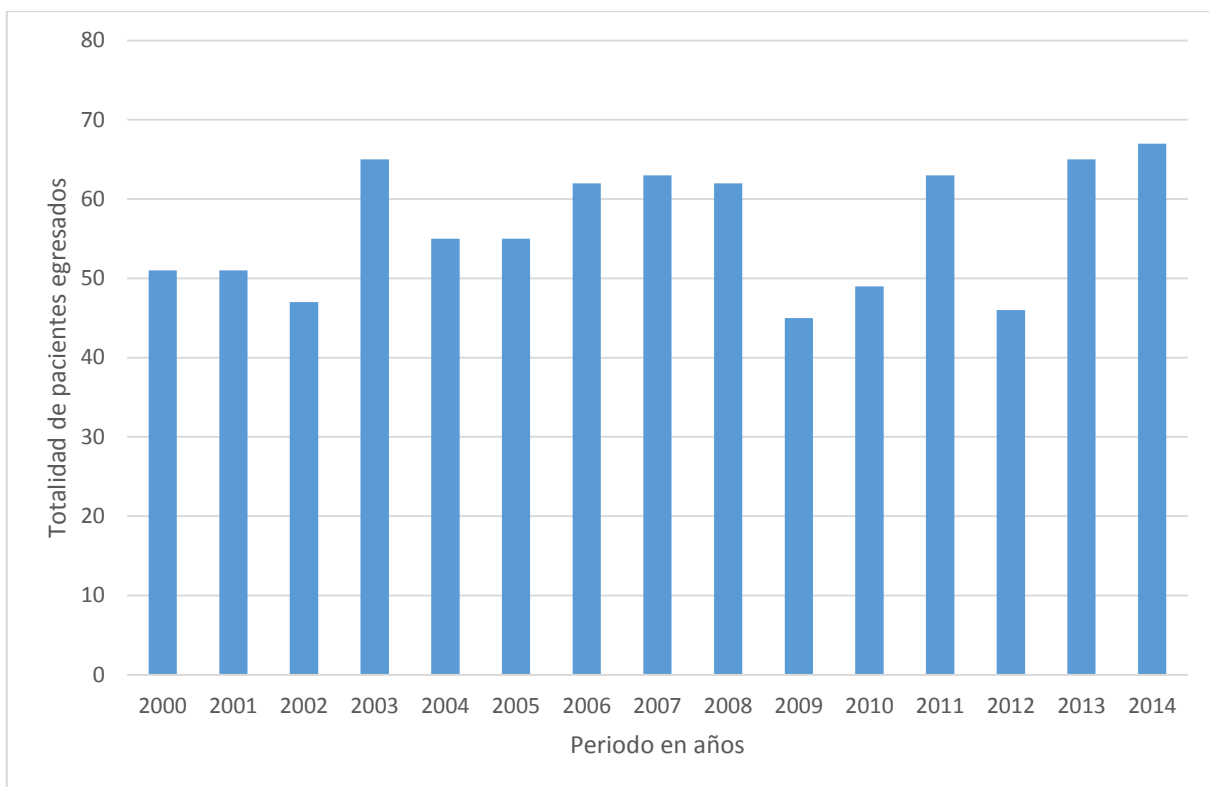


Fuente: Elaboración propia, con datos de C.C.S.S., Área de Estadística en Salud

En el gráfico N.º 9 se muestra la morbilidad de LES por edad de 20 a mayores de 65 años. Para determinar la morbilidad de LES según edad se dividió en quinquenios, de 20 a 44 años, 45 a 64 años y mayores de 65 años.

Se puede observar que el grupo de mayores de 65 años presenta la menor cantidad de casos reportados para todo el periodo estudiado. Para el 2007 se reporta la mayor cantidad de casos para este grupo, con una tasa de prevalencia de 5,34 casos por 100.000 habitantes. Dentro de los pacientes que presentan una tasa más alta de LES están los que se encuentran entre los 20 y 44 años, quienes alcanzan en el 2001 una totalidad de 194 pacientes reportados con la patología en ese año (tasa de 12,6 casos por cada 100.000 habitantes). Los pacientes de 45 a 64 años mantienen una estabilidad con una tasa promedio entre 6 y 8 casos reportados por cada 100.000 habitantes.

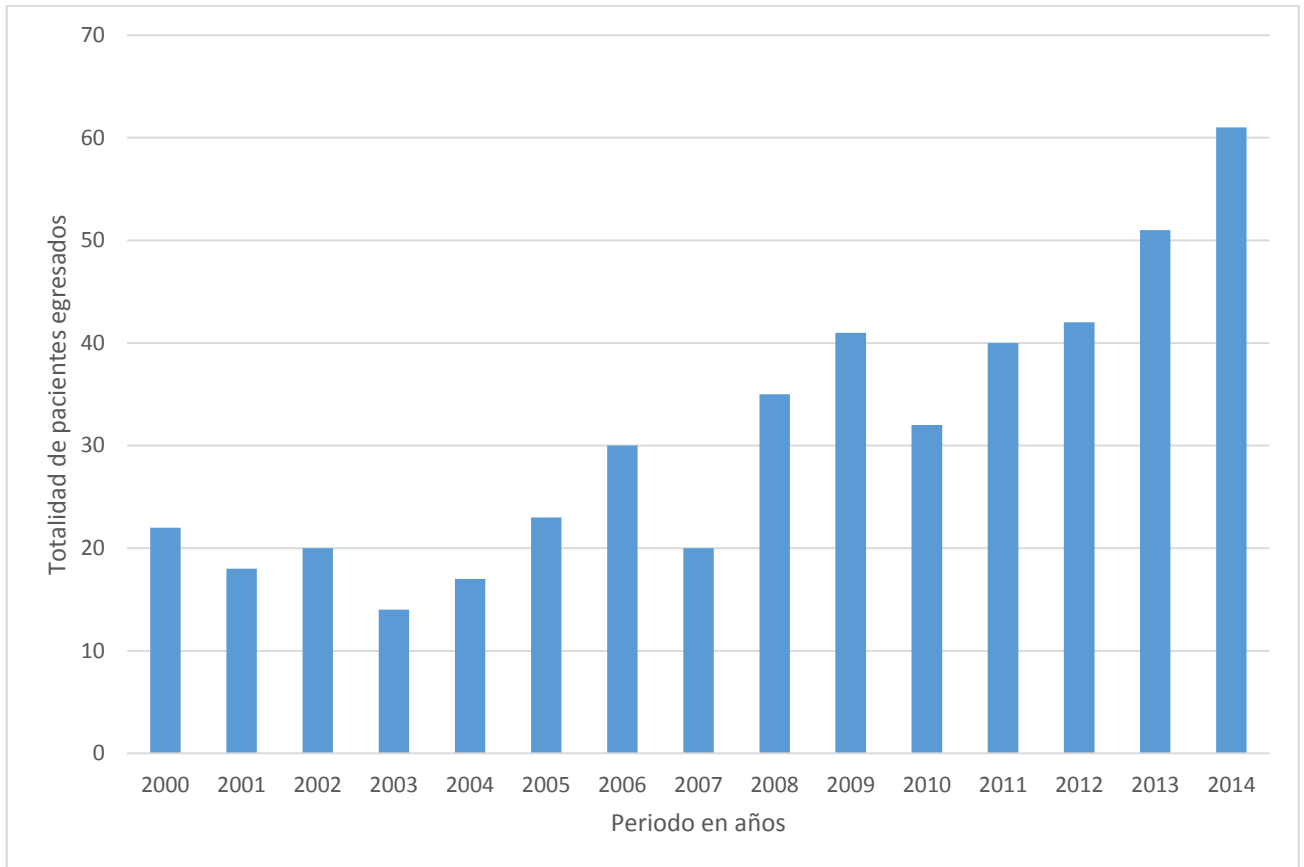
Gráfico N.º 10 Morbilidad de Lupus Eritematoso en el Hospital Calderón Guardia para periodo 2000-2014.



Fuente: Elaboración propia, con datos de C.C.S.S., Área de Estadística en Salud.

Se determinó la morbilidad de LES en Costa Rica, para el periodo 2000-2014, por egresos hospitalarios. En el Hospital Calderón Guardia (como se puede observar en el gráfico 10) se valora a la totalidad de los pacientes egresados en este hospital, donde se presenta un pico para los años 2003, 2013 y 2014, con promedio de 65 a 67 pacientes portadores de la enfermedad. No se determina la tasa, porque los datos obtenidos son únicamente los pacientes egresados. Los años con menos casos reportados 2002, 2009 y 2012, con un promedio de 45 usuarios egresados, con el diagnóstico de LES.

Gráfico N.º 11. Morbilidad de Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital San Juan de Dios para periodo 2000-2014.

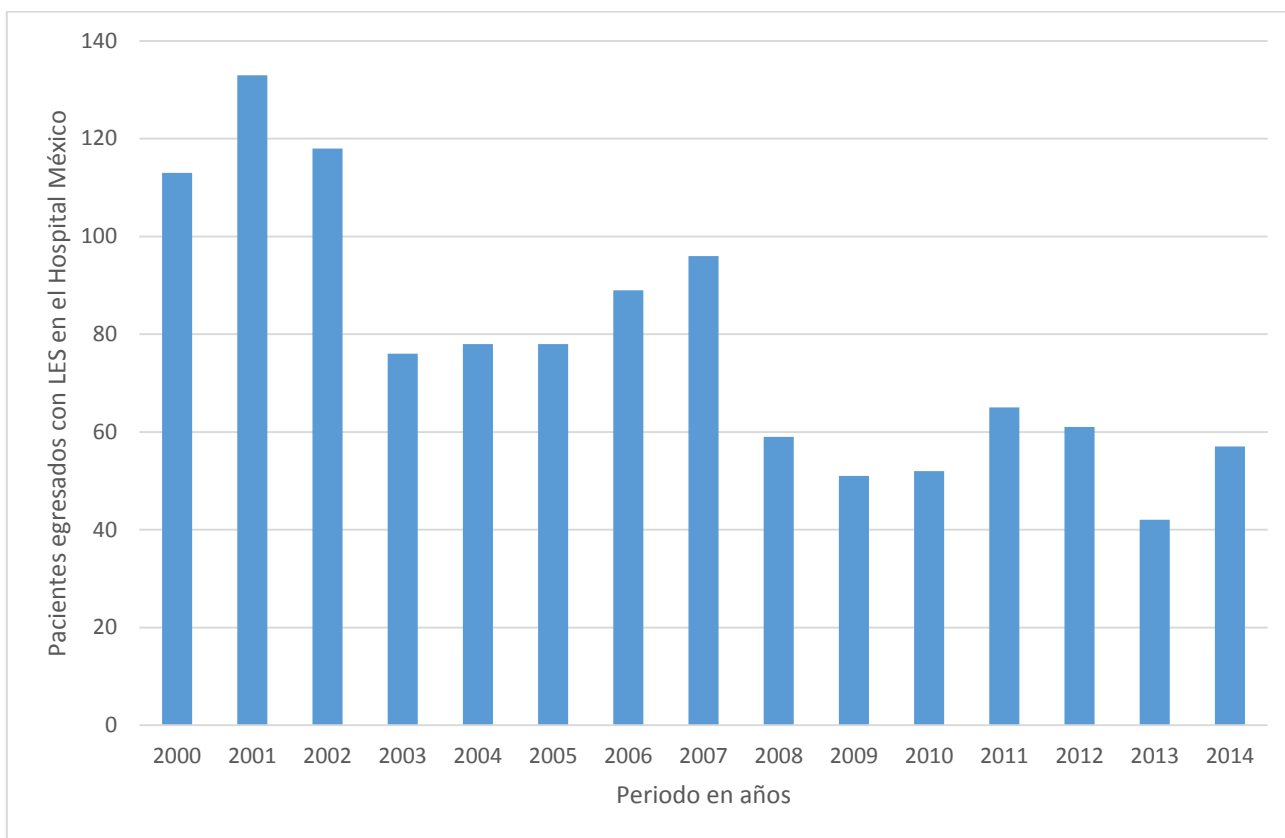


Fuente: Elaboración propia, con datos de C.C.S.S., Área de Estadística en Salud.

El Gráfico N.º 11 muestra la cantidad de pacientes que se egresaron con el diagnóstico de LES, para el periodo 2000-2014, en el Hospital San Juan de Dios, el cual muestra un aumento en el número de casos con el paso de los años, con 20 pacientes para el 2000, 14 en el 2003, hasta alcanzar 61 casos para el 2014. El mismo presenta años en los cuales la cantidad de casos disminuye de forma

importante, como lo son los años 2007 y 2010, sin embargo, a partir del último año, se inicia un aumento que se mantiene hasta el 2014.

*Gráfico N.º 12 Morbilidad de Lupus Eritematoso en el Hospital México para el periodo 2000-2014.*



Fuente: Elaboración propia, con datos de C.C.S.S., Área de Estadística en Salud

En el gráfico N° 12 corresponde a los pacientes egresados por LES en el Hospital México para el 2000- 2014, muestra una cantidad importante de pacientes que egresaron.

Para el año 2000 113 pacientes con LES, que llega a un punto máximo de 133 pacientes en el 2001; a partir de este año se muestra una disminución en la cantidad de pacientes que se egresaron de este centro de salud. Para el 2013, la cifra de pacientes se encuentra en 42, le sigue el 2014 con 57 pacientes egresados, años que mostraron menor cantidad de casos de Lupus Eritematoso Sistémico que requirió hospitalización.

## **CAPÍTULO V:**

### **DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

## **5.1 MORTALIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN COSTA RICA**

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune en la que complejos inmunes patogénicos ocasionan daño a múltiples órganos y sistemas. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde un órgano hasta compromiso multisistémico, de una intensidad variable, desde ligera e intermitente a persistente grave o fulminante. Los pacientes experimentan exacerbaciones intermitentes con periodos relativamente asintomáticos.<sup>45,46</sup>

Se valora la mortalidad de Lupus Eritematoso Sistémico en Costa Rica, para el periodo 2000-2014, según datos del instituto Nacional de Estadística y Censo, la cual presenta un comportamiento de picos en el año 2000, 2008, 2009, 2013 y 2014 y una disminución en el año 2002, 2003 y 2004, que coincide con parámetros internacionales. Esto habla del comportamiento del LES en picos, sin embargo, aún no existe una explicación de por qué este comportamiento de la patología, ni se ha definido cuál es la estacionalidad de la misma, incluso se han relacionado estos picos de mortalidad con un aumento en la exacerbación de síntomas que se traduce en un aumento de la actividad de la enfermedad.

En Costa Rica, se podría explicar este fenómeno de dos formas, ya sea que en los últimos años (2013-2014) ha existido un mayor conocimiento de la enfermedad, por lo tanto, se reportan de forma más confiable las muertes por lupus como causa principal, tomando en cuenta que las actas de defunción son la herramienta principal

para la recolección de datos, además, se puede relacionar con el aumento de la prevalencia del Lupus para el mismo periodo.

Hay que mencionar también que los pacientes fallecen por las complicaciones del lupus. La mortalidad del LES es bimodal, al inicio de la enfermedad las muertes se atribuyen en su mayoría a la actividad lúpica, particularmente con compromiso renal, neuropsiquiátrico o infeccioso; a diferencia de etapas más avanzadas, donde efectos del tratamiento y complicaciones vasculares producen la mayoría de las muertes.<sup>47</sup>

La tasa de mortalidad del Lupus en el periodo del estudio nunca alcanzó el 1%, el mayor reporte fue para el año 2013, la cual fue de 0.95 casos por cada 100.000 habitantes. Los datos internacionales de LES indican que la tasa de mortalidad en diversos países oscila entre 2,5 a 17.0 pacientes por cada millón de habitantes<sup>48</sup>. Cuando se realiza la conversión, se establece que la tasa mortalidad a nivel internacional ronda un promedio de 0,25 y 1,7 muertes por cada 100.000 habitantes. Según los datos obtenidos en la investigación, Costa Rica obtuvo la tasa de mortalidad más alta en el 2013, con 0.95 muertes por cada 100.000 habitantes, por lo tanto, nuestro país se encuentra dentro del promedio internacional.

El hecho de que la tasa de mortalidad por Lupus sea tan baja, se explica por un buen abordaje, desde el diagnóstico hasta el manejo, el acceso que tienen los pacientes a nivel de la seguridad social, al tratamiento y mantenimiento de la enfermedad y de sus múltiples complicaciones, incluso el tratamiento biológico, el cual es altamente costoso a nivel privado y que es brindado por la Caja Costarricense del Seguro Social.

El trasplante renal, como opción para los pacientes con nefritis lúpica, también explica la mortalidad baja en Costa Rica por Lupus Eritematoso Sistémica, seguido de una remisión de la patología.

Gracias al acceso a tratamientos preventivos como antihipertensivos para la enfermedad aterosclerótica, a una mejora en el manejo de infecciones por su estado de inmunosupresión, control de natalidad y de las manifestaciones articulares, las cuales podrían llegar a ser incapacitantes, el manejo del Lupus Eritematoso Sistémico se ha convertido en multidisciplinario, lo que ha llevado a una disminución de la mortalidad y un aumento en la sobrevida de los pacientes portadores de la misma.

En cuanto a la mortalidad del LES por sexo para el periodo 2000-2014, existe un predominio de sexo femenino, que alcanza una tasa de mortalidad en el 2013 de 0,67 muertes por cada 100.000 habitantes, lo que coincide con la tasa de mortalidad elevada para ese año del sexo masculino, sin embargo, se ha demostrado en la literatura, que en hombres presenta una mayor actividad y mayor agresividad de la enfermedad, por consiguiente, existe un peor pronóstico de ésta.<sup>49</sup>

La mayor mortalidad en las mujeres se explicaría básicamente por un aumento en los diagnósticos de la patología, ya que el Lupus se ha caracterizado por ser una enfermedad de mujeres. En todos los casos la cantidad de pacientes masculinos fallecidos por Lupus Eritematoso Sistémico no alcanzó la cifra de 10 pacientes por año, lo cual se traduce en una tasa de mortalidad en hombres de 0,34 pacientes por cada 100.000 habitantes en el 2001, la más elevada para los 15 años estudiados.

En relación con el grupo etéreo se determinó que en aquellos pacientes de 0 a 14 años muy baja, esto se debe a un menor tiempo de exposición de la enfermedad, a un diagnóstico temprano y a un tratamiento precoz.

La literatura relaciona el diagnóstico temprano con un mal pronóstico, asociado con el tiempo de exposición de la enfermedad, lo que se ve reflejado en la mortalidad entre la cuarta y quinta década de la vida.

Estos datos se reflejan en mayores de 75 años, los cuales reportaron más muertes por lupus, sin embargo, tomando en cuenta que en Costa Rica existe una alta prevalencia de patologías crónicas como la hipertensión arterial, sumado a que las enfermedades inmunológicas como el Lupus aumentan el riesgo cardiovascular del paciente, es muy posible que la causa principal de muerte de este grupo etéreo no haya sido el Lupus como tal, ni alguna complicación relacionada con la enfermedad, sino que al llenar las actas de defunción, se pudo anotar como problema principal el LES y no la causa directa de la muerte.

Es importante notar que una Bronconeumonía no la asocian a un aumento en la actividad de la enfermedad que llevó al paciente a la muerte, por ejemplo, debido al uso de esteroides e inmunomoduladores, que provocan que estos pacientes se encuentren más susceptibles a otras patologías que pueden ser la causa directa de la misma.

Dentro de este grupo de pacientes existe una alta incidencia en caídas, además, cuando se presenta la elevada mortalidad por este evento debido a las complicaciones de ésta, se anotan la lista de problemas y causas de muerte en el

acta de defunción, el lupus como una de ellas, sin tener relación con la causa primaria del internamiento del paciente.

El grupo de 60 a 74 años es el que presenta también mayor mortalidad, lo cual se podría explicar de mejor manera con la esperanza de vida del costarricense, que es de 79,42 años para el año 2014, para ambos sexos; según datos estadísticos del Instituto Nacional de Estadística y Censo, y tomando en cuenta que las enfermedades inmunológicas disminuyen la expectativa de vida en 10 años, la causa principal de muerte sí está altamente relacionada con el LES.

El tercer grupo con una mortalidad importante es el de 45 a 59 años. Todos estos grupos hablan de una exposición a la enfermedad mayor de 10 años. Al estar expuestos por tanto tiempo a la misma, son pacientes que ya cuentan con secuelas de las manifestaciones clínicas; nefritis lúpica, síndromes coronarios, eventos cerebrovasculares, entre otras. Estos pacientes, por consiguiente, viven menos años y, aunque su pronóstico ha mejorado en los últimos años, la calidad de vida del paciente con LES es claramente inferior al resto de la población<sup>50</sup>, asimismo, el riesgo de muerte es de 2 a 3 veces mayor.<sup>51,52</sup>

Con respecto a la mortalidad por provincia y cantón, se pudo demostrar que la provincia que tuvo la mortalidad más elevada en el periodo del 2000-2014 fue Guanacaste, de donde Tilarán fue el cantón con más muertes reportadas por LES; la segunda provincia en importancia en mortalidad fue Puntarenas, con el cantón de Corredores con más casos de pacientes fallecidos.

Este fenómeno se explica por la ubicación geográfica de ambas, son zonas de alta exposición a radiación ultravioleta, zonas con altas temperaturas y muy secas, lo que se explicaría por la relación de estas con la fisiopatología del LES, la relación de la fotosensibilidad con la actividad de la enfermedad y su consecuente mortalidad, además, de las diferentes formas del LES, como el discoide y sus manifestaciones dermatológicas, que están directamente relacionadas con la exposición solar, por lo cual es de suma importancia la protección solar en estos pacientes como forma de tratamiento.

Por otro lado, estas áreas geográficas se caracterizan por ser zonas muy autóctonas, donde el componente hereditario juega un papel importante. Existe una limitante y es que ambas regiones son alejadas de hospitales centrales, Tilarán refiere al hospital de Liberia y Corredores refiere al Hospital de Pérez Zeledón; en ninguno de estos centros se cuenta con Servicio de Reumatología, por lo cual estos pacientes deben ser referidos a hospitales como el México y San Juan de Dios, respectivamente. Mientras son derivados de un primer nivel a un tercer nivel de atención, se limita el tiempo de diagnóstico e inicio de tratamiento, al igual que el manejo de la actividad de la patología y su efecto en la mortalidad.

Existe un comportamiento en cantones aledaños a Tilarán que tienden a una disminución de la mortalidad conforme se alejan del cantón, lo cual es estadísticamente esperable.

En caso de la tasa de mortalidad más baja, se puede observar cómo, a diferencia a lo que está descrito, que los afroamericanos e hispanicos son afectados con mayor frecuencia que los caucásicos y presentan, además, mayor morbilidad<sup>53</sup>, en Limón la

mortalidad es muy baja, con una tasa de 0,46 muertes por cada 100.000 habitantes. Existen variables que podrían explicar este comportamiento, una de ellas es que en el Hospital de Limón no se cuenta con servicio de Reumatología, por lo que estos pacientes son referidos al Hospital Calderón Guardia, donde fallecen, por lo que la mortalidad se encontraría en San José, y no en Limón, de donde proviene el paciente. También hay que tomar en cuenta que Limón es una de las provincias menos pobladas.

Como provincia intermedia en mortalidad se encuentra Cartago, la cual cuenta con un servicio de Reumatología, lo que mejora de forma significativa la atención de los pacientes portadores del Lupus Eritematoso Sistémico.

Como hallazgo incidental se puede determinar que las provincias y cantones que muestran una estabilidad en la mortalidad de LES son aquellas que cuentan con un Hospital que posee servicio de Reumatología y unidad de cuidados intensivos e intermedios, tal es el caso de San José, Alajuela, Heredia y Cartago.

## **5.2 MORBILIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN COSTA RICA.**

Con respecto a la morbilidad, se determinó la prevalencia del LES en Costa Rica, para el periodo 2000-2014, según egresos hospitalarios obtenidos de las bases de datos de la Caja Costarricense de Seguro Social, sin embargo, no se incluyen todos los pacientes portadores de la enfermedad, ya que estos datos son obtenidos por las hojas de puerta de los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados. Esta información es recolectada por el Departamento de Estadística de cada hospital, por lo que los pacientes no hospitalizados por esta patología, no se incluyen en la base de datos. Los pacientes de consulta externa que no cumplen criterios para internamiento no se encuentran dentro de los datos de la CCSS.

Por lo anterior, no se puede determinar que la prevalencia sea confiable, pues no incluye a todos los pacientes portadores de LES en el país. No obstante, el comportamiento de la prevalencia es muy similar a la mortalidad, ya que existe una disminución para el 2004, que podría deberse a un subregistro de la información. Hay que tomar en cuenta que los entes que recolectan datos son diferentes, o bien, podría coincidir con el comportamiento de estacionalidad de la enfermedad. Ambas tasas coinciden en picos durante un mismo periodo, a pesar de ser de fuentes diferentes.

La tasa de prevalencia a nivel nacional alcanza como cifra máxima durante el periodo estudiado el 2001, con un reporte de 7,79 casos por cada 100.000

habitantes. En España la prevalencia se estima en 9 por cada 10.000 habitantes<sup>54</sup>, al realizar la conversión por cada 100.000 habitantes la prevalencia en este país es de 90 casos; en Estados Unidos oscila en 50 casos por 100.000 habitantes. En comparación con los datos internacionales, la tasa de prevalencia calculada en esta investigación es de 7,79 casos por 100.000 habitantes, la cual se encuentra muy por debajo de las tasas internacionales.

Al comparar las tasas de mortalidad y de prevalencia de LES, se refleja una diferencia importante, donde la tasa de prevalencia supera casi en 6 veces la tasa de mortalidad, la cual nunca alcanza el valor de 1, cuando la prevalencia llega a 7. El año 2004 es el que presenta una disminución de casos, cuando la prevalencia es de 5,78 casos y la mortalidad de 0,43 muertes por 100.000 habitantes. También se evidencia que la tasa de prevalencia es mayor que la tasa de mortalidad, lo cual demuestra que, de los 7,79 casos reportados, únicamente falleció el 0.70 por 100000 habitantes. La tasa de mortalidad se mantiene lineal, mientras que la tasa de prevalencia evidencia la estacionalidad característica de la enfermedad.

Hay que tomar en cuenta que esta enfermedad es multifactorial y depende de muchas variables, además, tiene un comportamiento en “picos”, donde se dan muchos casos nuevos de LES, los cuales no se pueden determinar en Costa Rica, ya que no existe una base de datos para incidencia, y no es una patología de reporte obligatorio, por lo que no existe una fuente o un ente que recoja esta información; asimismo se dan picos en la exacerbación o aumento en la actividad de la enfermedad y periodos donde entra en remisión, lo que explicaría el comportamiento de las gráficas.

La morbilidad por sexo en el periodo estudiado muestra un predominio importante y significativo del sexo femenino, lo que coincide con los artículos revisados.

El LES se conoce como una enfermedad de mujeres, debido a la relación directa de su etiología con los estrógenos, donde la proporción establecida según los datos revisados en la investigación presente es de 12:1 Mujeres/ hombres, lo cual se encuentra dentro de lo esperado, ya que a nivel mundial se dice que la relación es de 9:1 aproximadamente<sup>55</sup>.

Hay que tomar en cuenta que a pesar de que la población masculina es diagnosticada en menor proporción, el pronóstico y comportamiento de la enfermedad es más agresivo que en las mujeres.

Basados en los gráficos anteriores y en la información se puede decir que de cada hombre diagnosticado, que oscila entre 1 y 2 casos por 100.000 habitantes, se muere 0,90 pacientes por cada 100.000 habitantes, lo cual llama la atención, pues de 2 hombres portadores de la patología, se muere uno. Se demuestra así que la prevalencia del LES en Costa Rica en los 15 años revisados valida todo lo descrito en literatura internacional sobre la mayor incidencia y prevalencia en mujeres.

El Lupus Eritematoso Sistémico se caracteriza por ser una patología de predominio femenino en edad reproductiva, lo cual se ve reflejado en la investigación realizada, donde la mayoría de casos reportados dentro de los egresos hospitalarios oscila entre los 20 y 44 años, la cual coincide con la menarca y el inicio de la menopausia (por la exposición de estrógenos), edad aproximada de diagnóstico. A pesar de que

no se tiene establecida la incidencia a nivel nacional, los reportes de estos casos se ven elevados en este grupo etéreo.

Según literatura internacional, el pico de incidencia en un estudio de Grecia se encontraba en el grupo de edad de 30-49 años<sup>56</sup>. En otro estudio del Reino Unido, la tasa de incidencia más alta asociada a la edad fue observada en individuos mayores de 40 años, con picos de incidencia a los 50-54 años para mujeres y a los 70-74 años para hombres.<sup>57</sup>

Es importante recalcar que el impacto que tiene esta patología no recae en la mortalidad de ésta, ya que según se demostró es muy baja, sino en las complicaciones y lo que implica cada pico de actividad de la enfermedad.

Como se mencionó anteriormente la población mayormente afectada es la de las mujeres, en edad fértil, pacientes en edad productiva, laboralmente hablando, las cuales se ven afectadas de forma global, desde la construcción de autoestima y formación de la personalidad e identidad. Ellas inician con el diagnóstico y tratamiento alrededor de los 20 años, las lesiones producidas a nivel facial como el rash malar y las diferentes manifestaciones en piel como el lupus discoide, la caída del cabello, las úlceras orales, crean inseguridades en las pacientes portadoras de la patología.

Existe, además, una limitante en el uso de anticonceptivos orales y en el deseo de maternidad; en ambos casos estas pacientes deben llevar un control estricto de su patología para poder satisfacer dichos deseos.

El lupus en el embarazo implica un manejo multidisciplinario, ya que debe ser considerado de alto riesgo por el gran número de complicaciones maternas y fetales causadas por actividad de la enfermedad o por los anticuerpos antifosfolípidos que influyen en la evolución de la enfermedad y en el desenlace del embarazo. Asimismo, algunos de los fármacos para LES son teratogénicos. Desde el punto de vista obstétrico la paciente lúpica tiene mayor riesgo de aborto, prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino, preeclampsia y lupus neonatal<sup>58,59</sup>. Desde el punto de vista reumatológico, se sabe que ocurren más exacerbaciones del lupus durante el embarazo, especialmente en el último trimestre y puerperio<sup>60</sup>. Es aceptado por todos que es un buen pronóstico la ausencia de actividad lúpica en los seis meses previos al embarazo<sup>61</sup>.

El riesgo de Cardiopatía en los hijos de las pacientes lúpicas, genera una situación de estrés que puede exacerbar los síntomas durante el embarazo, el cual ya se encuentra como una causa reconocida de aumento en la actividad de la enfermedad o un desencadenante como tal.

A nivel general, las enfermedades crónicas suelen afectar de manera importante varios aspectos de la vida de los pacientes, desde la fase inicial aguda, en la que los pacientes sufren un periodo de crisis caracterizado por un desequilibrio físico, social y psicológico, acompañado de ansiedad, miedo y desorientación, hasta la “asunción” del carácter crónico del trastorno, que implica en mayor o menor medida, cambios permanentes en la actividad física, laboral y social de los pacientes, condición que suele durar toda la vida.<sup>62</sup>

La vida de estas pacientes se ve afectada incluso por la exposición solar, el uso estricto de bloqueador solar e, incluso, el no poder visitar sitios como la playa sin la debida protección, lo que genera un impacto psicológico. El cansancio crónico de las pacientes las limita para practicar ejercicio, esto sumado a muchas variables como las descritas anteriormente, aumenta el riesgo de depresión, muy común en estas pacientes, el cual es un factor determinante, ya que todavía existe discordancia entre el nivel de actividad de la enfermedad asociado con depresión, ya sea como un hallazgo secundario a la patología en sí o como un indicador de actividad de la misma.

La artritis es la manifestación clínica más común<sup>63</sup>, puede llegar a ser incluso incapacitante y generar un impacto en el ámbito laboral.

Los pacientes con LES presentan una incidencia de aterosclerosis más elevada que la población en general, así como mayor riesgo de infarto agudo al miocardio y tienen de 5-6 veces mayor riesgo cardiovascular (RCV) que la población en general,<sup>64,65</sup> de forma que existe una disminución en la sobrevida de estos pacientes.

Las pacientes con más de 10 años de exposición a la enfermedad ya cuentan con nefritis lúpica, por lo que una paciente de 20 años diagnosticada con LES, es muy probable que, para sus 30 años, ya cuente con algún grado de lesión renal. Una parte de estas pacientes requerirá un trasplante de riñón, lo que disminuirá su esperanza y calidad de vida más allá de lo esperado. Además, la familia de estas pacientes también se expone a situaciones de estrés y frustración por no poder ayudar.

La morbilidad, que se determinó por egresos hospitalarios, se expresó por totalidad de pacientes egresadas por año, ya que no se cuenta con la totalidad de pacientes que padecen la enfermedad a nivel nacional, incluyendo la consulta externa, por lo cual no se pudo determinar la tasa de prevalencia por hospital.

Se tomaron en cuenta para esta investigación los hospitales clase A, que poseen un servicio de Reumatología y, por lo tanto, los datos y diagnósticos son más confiables. Estos cuentan con una población muy diferente entre ellos, tanto socioeconómico y cultural, así como geográficamente hablando, y por la cantidad de especialistas, que no es la misma en cada centro hospitalario.

La CCSS no cuenta con los datos de morbilidad por provincia y cantón, por lo cual se habla de un sesgo importante es estos datos, pues el área de atracción no siempre corresponde a los pacientes consultantes o inscritos, también existen pacientes con expediente en cada hospital.

En el Hospital Calderón Guardia, se mantiene en una estabilidad de número de casos, donde la menor cantidad corresponde a 45 pacientes egresados para el 2009 y 67 casos, la mayor cantidad, para el 2014; no muestra picos importantes. Hay que notar que este hospital no tiene tantos hospitales referenciales, como otros y que hospitales como el Hospital Max Peralta, el cual refiere al Calderón Guardia, cuenta con servicio de Reumatología, por lo tanto, no percibe estos casos. En el caso del Hospital de Turrialba, este refiere al Max Peralta. Por lo tanto, los pacientes que recibe el Calderón Guardia son aquellos del Hospital de Limón, el cual no cuenta con servicio de Reumatología. De igual forma, al observar el comportamiento de la

morbilidad a nivel del Calderón Guardia, coincide con la morbilidad nacional, la cual deja a Limón y Cartago, como provincias de muy poca prevalencia.

Otro factor importante que influye en la estabilidad de la morbilidad en el Hospital Calderón Guardia es el número elevado de especialistas en Reumatología que posee, por lo que existe un mayor asertividad de diagnóstico, un mejor manejo y, por consiguiente, una disminución en los internamientos de los pacientes.

El Hospital San Juan de Dios, como uno de los clase A que cuenta con Servicio de Reumatología, llama la atención que el comportamiento es muy diferente al Calderón Guardia y Hospital México, ya que la tendencia de este es un incremento importante con el paso de los años, tanto que para el 2000 se inicia con 22 casos y finaliza para el 2014 con 61 pacientes portadores.

Este fenómeno se puede explicar porque antes del 2010 el Hospital San Juan de Dios contaba únicamente con dos reumatólogos, y la consulta y capacidad del hospital se veía limitada; después de este año, aumenta el número de especialistas, por lo tanto, se cuenta con personal capacitado para el manejo de la patología y mayor capacidad de atención durante internamiento.

Otro factor que influye en estos datos es el área de atracción de este hospital, ya que como se mencionó anteriormente, San José es la cuarta provincia de tasa de prevalencia de LES, por lo que el número de casos que maneja el hospital coincide con la cantidad de casos reportados por provincia.

Existe también el hecho de que Corredores es el cantón con mortalidad más alta del país por LES, pacientes a quienes les corresponde el Hospital de Pérez Zeledón,

pero al no contar con servicio de Reumatología son referidos al Hospital San Juan de Dios, los cuales asumen estos pacientes como propios.

Por último, se analizó la cantidad de pacientes que se egresaron por LES, para el 2000-2014 en el Hospital México, el que más pacientes reportó en comparación no solo con los clase A, sino también con los hospitales regionales, y que alcanzó la cantidad de 133 pacientes para el 2001, duplicando al Calderón Guardia en casos e incluso en cifras más bajas para el 2013 (42 pacientes) se mantiene dentro del promedio que manejan los demás centros de salud. Esto se da por múltiples factores, uno de ellos la cantidad de especialistas. El Hospital México es el que cuenta con mayor número de Reumatólogos y es centro de referencia de hospitales como el Hospital de Alajuela y el Hospital de San Ramón, que ya cuentan con un especialista en Reumatología, lo que explicaría la tendencia a la baja en el número de pacientes egresados en el Hospital México en los últimos años de este estudio.

## **CAPÍTULO VI:**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 6.1 CONCLUSIONES

- Se establece que la mortalidad de LES para el periodo 2000-2014 es aproximadamente de un 0.95 muertes por cada 100.000 habitantes y la morbilidad se realiza una aproximación por la insuficiencia de datos, en un 7.75 casos por cada 100.000 habitantes.
- Se logra identificar la mortalidad por edad y se demuestra que el grupo etéreo de pacientes mayores a los 75 años son aquellos que fallecen en mayor número por Lupus.
- Con respecto a la mortalidad de LES por sexo, se encuentra que el mayor número de muertes, durante el periodo estudiado, corresponde al sexo femenino, con una diferencia muy importante sobre el sexo masculino.
- La mortalidad más alta durante el periodo 2000-2014 por LES, a nivel nacional se ubica en la provincia de Guanacaste, en el cantón de Tilarán, específicamente, y la segunda provincia con mayor número de muertes por LES fue Puntarenas, en el cantón de Corredores.
- Para determinar la morbilidad se trabajó por medio de prevalencias, sin embargo, los datos proporcionados no fueron suficientes para comprobar la morbilidad como tal, no obstante, se logra realizar un aproximado de lo que podría ser en nuestro país para el periodo.
- Por lo tanto, se establece que la morbilidad de LES por sexo predomina en el sexo femenino, y la edad, en el grupo de 30-44 años, además, LES es una patología de mujeres en edad fértil.

- Se realiza un análisis de la morbilidad de Lupus según los egresos hospitalarios, con los cuales se pudo comprobar que existe una correlación entre el número de pacientes diagnosticados de LES y/o egresados de hospitales por esta patología y la cantidad de reumatólogos en los diferentes centros hospitalarios.

## 6.2 RECOMENDACIONES

- Reforzar la educación académica de los médicos generales y atención en el primer nivel, para un diagnóstico más asertivo de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y mejores referencias a un tercer nivel de atención.
- Incluir un programa de reporte o censo, por medio de EDUS, donde en el diagnóstico, se genere una base datos de estos pacientes por año.
- Brindar mejores condiciones de accesibilidad para investigación en la Caja Costarricense de Seguro Social para recolección de información de manera más eficiente.
- Implementar una guía de manejo para Lupus Eritematoso Sistémico por médicos especialistas, de forma que se pueda estandarizar el manejo de estos pacientes.
- Crear clínicas de Lupus Eritematoso Sistémico, en las que exista un equipo multidisciplinario que incluya profesionales en Psicología, Ginecología, Oftalmología, Nefrología, Dermatología u otra especialidad a fin.
- Promover giras por parte de los diferentes servicios de Reumatología a nivel nacional, a zonas de mayor mortalidad- prevalencia de la enfermedad, para una captación más temprana. Resulta importante recordar que el diagnóstico es clínico.
- Delegar en el médico general de cada servicio de Reumatología, la creación de una estadística, en la cual se establezca, de forma confiable, una incidencia y prevalencia de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wallace DJ, Lupus: The Essential Clinician's Guide, Oxford American Rheumatology Library, Oxford U Press, Oxford/New York, 2014, 115 pp.
2. Smith, CD; Cyr M, M. The history of lupus erythematosus, from Hippocrates to Osler. Rheum Dis Clin North Am 1998;14(1):1-14.
3. Guía de Práctica clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico en el SNS (Canarias: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la salud) 2015.
4. Gómez J, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. Medicina y laboratorio, 2008; 14(5-6): 211-223.
5. Duro Pujol, J. Reumatología Clínica. Barcelona: Elvieser; 2011
6. Grupo Científico de la OMS en Enfermedades Reumáticas. Enfermedades reumáticas: informe de un grupo científico de la OMS. (OMS, Serie de informes técnicos; 816). 1992
7. Vargas Marín, J, Moreira Vásquez, C, Núñez delgado, K, Núñez delgado, M. Causas de muerte en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en el Hospital México de 1989 a 2004. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2010; LXVII (594): 337-343.
8. Alba, P. Morbimortalidad en el lupus eritematoso sistémico. Rev Arg Reumatol. 2015;26(1): 07-08

9. Saucedo Ulloa, M. et al. Lupus eritematoso sistémico: implicaciones de la inmunidad innata. *El Residente*. 2015;10(1): 04-11
10. Gallastegui C. et al. *Inmunología*. M.<sup>a</sup> Cinta Gamundi Planas Farmacia Hospitalaria. 3 Ed: Barcelona, Elvieser; 2008. P. 1077-1106
11. Velázquez Cruz, R. et al. Lupus eritematoso sistémico (LES): genómica de la enfermedad. *Gaceta Médica de México*. 2012;148(10): 371-80.
12. Carrió, J.H. Hormonas sexuales y anticoncepción en lupus eritematoso sistémico. *Anuario fundación Dr. JR Villavicencio*. 2004;12(5): 099-103.
13. Calvo Alen, J, Mata, C, Aurrecoechea, E. Utilización de terapias hiperestrogénicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clín*. 2010;6(5): 264-7
14. Molina, J.F, Molina, J, Espinoza, L. Prolactina y lupus eritematoso sistémico. *Acta Medica colombiana*. 1995;20(2): 95-99.
15. Sánchez rodríguez, S. et al. Lupus eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica. *Rev Biomed*. 2004;15(8): 173-180.
16. Méndez flores, S, Tinoco fragoso, F, Hernández molina, G. Lupus eritematoso cutáneo, una entidad multidimensional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(6): 764-72.
17. M. Ramos- Casals, M.P. Brito Zeron, V. Gil, G. Claver y a. Bove. Las infecciones virales como simuladores de un lupus eritematoso sistémico. *Med. Integral* 2003;41 (1) 25-33.
18. Pretel, M, Marquès, L, España, A. Lupus eritematoso inducido por fármacos. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1): 18-30

19. Avilés Izquierdo J.A, Huerta Brogeras M, Suárez Fernández R, Lázaro Ochaita P. Lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos antitiroideos. Med Cut an Iber Lat Am 2003;31(4):243-245
20. Acosta Colmán I, Ávila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2016;14(1):94- 109.
21. Rodríguez-Criollo JA, Jaramillo-Arroyave D. Fenómeno de Raynaud. Revisión. Rev. Fac. Med. 2014;62(3):455-64.
22. García Tello A., Villegas Martínez A., González Fernández A. F. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. An. Med. Interna (Madrid) [Internet]. 2002 oct [citado 2017 Nov 28]; 19(10): 53-57. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992002001000011&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002001000011&lng=es).
23. Servioli Luisa, Facal Jorge, Consani Sandra, Maciel Gabriel, Fernández Alejandro. Citopenias hematológicas en enfermedades autoinmunes sistémicas. Arch Med Int [Internet]. 2014 nov [citado 2017 Nov 27]; 36(3): 101-109. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-423X2014000300002&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2014000300002&lng=es).
24. Aguilera-pickens, G, Abud-mendoza, C. Manifestaciones neuropsiquiátricas en lupus eritematoso generalizado: bases fisio patogénicas y terapéuticas. Reumatol Clín. 2013;9(6): 331-333.

25. Zúñiga, G, Valverde, E. Lupus Eritematoso Sistémico (LES): Manifestaciones Neuropsiquiátricas, una perspectiva desde la psiquiatría de enlace, Revista Cúpula. 2012; 26(1): 38-46
26. Herrera Escandón A. et al. Enteritis lúpica: reporte de un caso Rev Arg Reumatol. 2014;25(1): 32-36
27. Gómez-León Mandujano Amir, Amezcua-Guerra Luis Manuel. Manifestaciones cardiovasculares en el lupus eritematoso generalizado. Arch. Cardiol. Méx. [revista en la Internet]. 2008 dic [citado 2017 Nov 17]; 78(4): 421-430. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-99402008000400011&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402008000400011&lng=es).
28. Carrillo espera, R, Carrillo Córdova, J.- R, Carrillo Córdova, L.D, Carrillo Córdova, C.A. Endocarditis de Libman-Sacks. Gac Méd Méx .2010;146(1): 67-69
29. Gómez Iarrambe, N. Endocarditis de Libman-Sacks: una manifestación frecuentemente inadvertida. Nefrología. 2017;37(2): 213–227.
30. González Naranjo Luis Alonso, Vásquez Duque Gloria María, Uribe Oscar, Ramírez Gómez Luis Alberto. Nefropatía lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. Rev.Colomb. Reumatol. [Internet]. 2006 Dec [cited 2017 dec 27]; 13(4): 307-333. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232006000400006&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232006000400006&lng=en).

31. Díaz-Coto JF, Monge-Zeledón P, Arrieta-Vega D, Contreras-Arias J, Molina-Guevara E, Chaverri-Oreamuno L, Blanco-Zamora J, Méndez-Ceciliano M. Protocolo de atención clínica para pacientes con nefritis lúpica en el Servicio de Reumatología del Hospital México, Costa Rica. *Perspectivas en Investigación* 2016; 6:1-36
32. López rubio, S, De alba castilla, M.A, Rodríguez García, A. Prevalencia de manifestaciones oftalmológicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Mex Oftalmol.* 2012;86(4): 240-9
33. Schur PH, Wallace DJ. Diagnosis and differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. *UpToDate.* 2015.
34. Balachandran, A, Mathew, A. SLICC CLASSIFICATION CRITERIA FOR SLE. *CMI.* 2015;13(4): 37-46.
35. Hitchon CA, Peschken CA. Sm antibodies increase risk of death in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(3):186–194.
36. Miniño, M. Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología. *Dermatología Rev Mex.* 2008;52(1): 20-28.
37. Nobe, A, Justiz vaillant, A, Eberechi akpaka, P, Poon-king, P. Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A 360 Degree Review. *American Journal of Clinical Medicine Research .* 2015;3(4): 60-63.
38. Gómez ulloa, D, paladio duran, N, carreras-candi, S, catalán ramos, A. TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. *Butlletí d'informació terapèutica.* 2012;23(5): 01-06

39. Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, et al. LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (5): 1473-80.
40. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996; 5(1): 16-22.
41. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus* 2006; 15 (6): 366-70.
42. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51 (7): 1145-53
43. Calvo alen, J. y Col. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clín.* 2013;9(5): 281-96.
44. Sánchez García María Dolores, Pecino Esquerdo Beatriz, Pérez Martínez Enrique. Manía inducida por el tratamiento con corticoesteroides: revisión a partir de un caso clínico. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* . 2015 ; 35( 126 ): 323-340.
45. Yazdany J, Dall 'Era M. Definition and Classification of Lupus of Lupus-Related Disorders. En : Wallace D, Hannahs B. Dubois' *Lupus Erythematosus and related syndromes.* Eight Edition. Philadelphia: Elvieser; 2013: 1-24.

46. Bertsias G, Cervera R, Boumpas D. Systemic Lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. En: Bijlsma J. P da Silva J, Hachulla E. Eular Text Book on Rheumatic diseases. First Edition. London: European League Against Rheumatism; 2012 Pag. 476- 505.
47. Villalobos Zúñiga MA. Enfermedades Infecciosas en pacientes con Lupus Eritematoso sistémico en el Hospital Calderón Guardia: Caracterización, incidencia, profilaxis, factores asociados. Rev Clinica Esc Med UCR- HSJD 2012; 2(4) 21-34.
48. Rus V, Maury EE, Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythemaosus. In: Dubois' Lupus Erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 34-44.
49. Miller M H, Urowitz M B, Gladman DD, Killinger D W. Systemic lupus erythematosus in males. Medicine (Baltimore) 1983; pag 62.
50. K. McElhone A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus Lupus.2006;15(10):633-43
51. Rúa-Figueroa,C. Erausquin. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico Semin Fund Esp Reumatol. 2008; 9 (4): 219-234
52. S. Bernatsky,J.F. Boivin,L. Joseph,S. Manzi,E. Ginzler,D.D. Gladman Mortality in systemic lupus erythematosus Arthritis Rheum. 2006;54(8):2550-7
53. Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. Lupus. 2005;31(2):245-54

54. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española . Ed: Merck, Sharp & Dohme, España, 2001
55. Pinto P Luis Fernando, Velásquez F Carlos Jaime, Márquez H Javier. Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Rev.Colomb.Reumatol. [Internet]. 2008 Oct [cited 2017 Dec 22] ; 15( 4 ): 291-298. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232008000400004&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232008000400004&lng=en)
56. Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C, Katsimpri P, Tsintzos S, Dimou G, Politi EN, Rapti A, Laina G, Drosos AA. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982-2001. J Rheumatol 2003; 30: 731-735.
57. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Schoonen WM, Hall AJ. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990-1999. Arthritis Rheum 2007; 57: 612-618.
58. D Le Thi Huong B: Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: A prospective study on 62 pregnancies. Br J Rheumatol 1997; 36: 772-77.
59. Carmona F: Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A study of 60 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 83: 137-42

60. Ruiz-Irastorza G: Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: A prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 133-38.
61. Urowitz M: Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheumat* 1993; 36: 1392-97.
62. Vinaccia, S, Quiceno, JM, Zapata, C, Abad, L, Pineda, R, Anaya, JM. Calidad de vida en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Colombiana de Psicología*,2006;(15):57-65.
63. Lastrup H, Voss A, Green A, Junker P. SLE disease patterns in a Danish populationbased lupus cohort: an 8-year prospective study. *Lupus* 2010; 19: 239-246.
64. Mok CC, Poon WL, Lai JP, Wong CK, Chiu SM, Lun SW, et al. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:42–9.
65. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:408–15.



## **GLOSARIO Y ABREVIATURAS**

**ACR:** Colegio Americano de Reumatología

**AINES:** Antiinflamatorios No esteroideos

**ANA:** anticuerpos antinucleares

**anticuerpos anti- DNA:** Anticuerpos Anti ácido desoxirribonucleico

**AZA:** Azatioprina

**BLM:** Belimumab

**C.C.S.S:** Caja Costarricense de Seguro Social

**CF:** Ciclofosfamida

**CMV:** Citomegalovirus

**EB:** Epstein Barr

**EULAR:** Liga Europea de Reumatología

**HCQ:** hidroxicloroquina

**ICAM- 1:** moléculas de adhesión intracelular

**IL-1:** Interleucina I

**IL-1 $\alpha$ :** Interleucina 1 alfa

**IL- 1 $\beta$ :** Interleucina I beta

**IL-6:** Interleucina 6

**IL-10:** interleucina 10

**IL-12:** interleucina 12

**INEC:** Instituto Nacional de Estadística y Censo

**LES:** Lupus Eritematoso Sistémico

**LESID:** Lupus Eritematoso Sistémico inducido por drogas

**MTX:** Metrotexato

**MMF:** micofenolato de mofetilo

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PCR:** proteína C reactiva

**RTX:** Rituximab

**RCV:** riesgo cardiovascular

**SLEDAI:** Índice de Actividad Lúpica

**SLICC:** Criterios Clínicos Internacionales de Clasificación para el Lupus Eritematoso Sistémico

**TNF:** factor de Necrosis tumoral

**TNF  $\alpha$ :** factor de Necrosis tumoral alfa

**VEB:** Virus Epstein- Barr

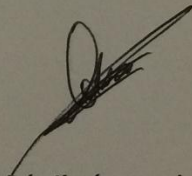
**VES:** velocidad de Eritrosedimentación



## **ANEXOS**

## DECLARACIÓN JURADA

Yo Andrea Quirós Jiménez , mayor de edad, portador de la cédula de identidad número 1-1404-0087 egresado de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de éste acto y debidamente apercibido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el título de BACHILLERATO / LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGIA, juro solemnemente que mi trabajo de investigación titulado: **MORTALIDAD Y MORBILIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN COSTA RICA, EN EL PERIODO 2000 – 2014**, es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derecho Conexos número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte; artículo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. en fe de lo anterior, firmo en la ciudad de San José, a los 29 días del mes de Enero del año 2018.



*Andrea Quirós Jiménez ced. 114040087*

San José, 29 de enero del 2018

Srs.

*Departamento de registro  
Carrera de Medicina y Cirugía  
Universidad Hispanoamericana*

Estimados señores:

El estudiante Dra. Andrea Quirós Jiménez, cédula de identidad número 114040087, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado “ **MORTALIDAD Y MORBILIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN COSTA RICA, EN EL PERIODO 2000-2014.**”, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Ciencias Médicas Y Cirugía.

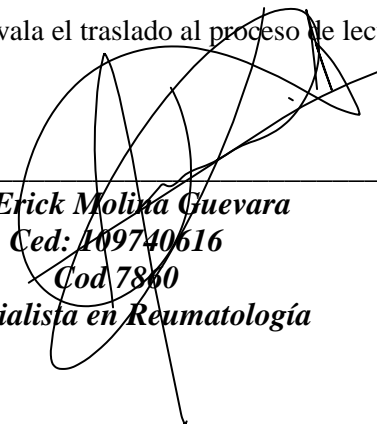
En mi calidad de tutor, he verificado que se han hecho las correcciones indicadas durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

De los resultados obtenidos por el postulante, se obtiene la siguiente calificación:

a)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	20%
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	30%
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	20%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20%
	TOTAL	100	100

En virtud de la calificación obtenida, se avala el traslado al proceso de lectura.

Atentamente,



---

*Dr. Erick Molina Guevara  
Ced: 109740616  
Cod 7860  
Especialista en Reumatología*

*Cc: Dra. Quirós, Archivo.*

San José, 20 de febrero del 2018

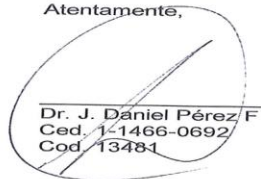
Srs.  
Departamento de Registro  
Universidad Hispanoamericana  
Presente

Estimados señores: La estudiante Andrea Quirós Jiménez; cédula de identidad número: 114040087, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **"MORTALIDAD Y MORBILIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN COSTA RICA, EN EL PERIODO 2000 – 2014"**. El cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y, la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con mi aval para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,



Dr. J. Daniel Pérez F  
Ced. 1-1466-0692  
Cod. 13481



## CARTA DEL FILÓLOGO

Cartago, 22 de febrero de 2018.

Señores  
Universidad Hispanoamericana  
Escuela de Medicina

Estimados señores:

La estudiante Andrea Quirós, cédula de identidad 114040087, me ha presentado, para efectos de corrección de estilo, el trabajo de investigación denominado **"MORTALIDAD Y MORBILIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN COSTA RICA, EN EL PERIODO 2000 - 2014"**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

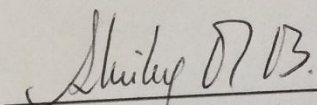
He revisado, de acuerdo con los lineamientos de la corrección de estilo señalados por la Universidad, los aspectos de la estructura gramatical, acentuación, ortografía, puntuación y los vicios de dicción.

Se han sugerido en el borrador revisado, las respectivas correcciones que la estudiante deberá proceder a incorporar en el documento final.

La filóloga no se hace responsable de los cambios que se introduzcan a la tesis, posterior a su revisión.

Por consiguiente, doy fe de que este trabajo se encuentra listo para ser presentado oficialmente a la Universidad.

Atentamente,



MSc. Shirley Pérez Brenes  
Cédula 601910841  
Carné de colegiado: 018955