



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**CARACTERÍSTICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO DE INICIO  
TARDÍO EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA**

**2015**

**PRESENTADA POR  
JUANA LUZ COHAILA FLORES**

**TESIS PARA OPTAR GRADO DE MAESTRA EN MEDICINA CON  
MENCIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**LIMA – PERÚ**

**2016**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada**  
**CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO DE INICIO  
TARDÍO EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA 2015**

**TESIS**

**PARA OPTAR GRADO ACADEMICO DE MAESTRA EN MEDICINA  
CON MENCIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTADA POR  
JUANA LUZ COHAILA FLORES**

**LIMA – PERÚ  
2016**

## **Asesor**

Zoel Huatuco Collantes. Maestro en Políticas y Planificación de Salud

## **Jurado**

Presidente: Juan Carlos Velasco Guerrero. Doctor en Salud Pública

Miembro : Pedro Javier Navarrete Mejía. Doctor en Salud Pública

Miembro: Manuel Jesús Loayza Alarico. Maestro en Salud Pública

A mis Padres,  
Hermanos y  
Esposo



## **Agradecimiento**

A Manuel Loayza Alarico, maestro en Salud Publica, por sus orientaciones

A Zoel Huatuco Collantes, maestro en Salud Publica, por su apoyo en la presente Tesis



# INDICE

	Pág.
Asesor y jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Resumen	viii
Abstracto	ix
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>01</b>
<b>CAPITULO I. MARCO TEORICO</b>	
I.1 Antecedentes de la investigación	03
I.2 Bases teóricas	14
I.3 Definición de términos básicos	31
<b>CAPITULO II. METODOLOGÍA</b>	
II.1 Tipo y diseño de la investigación.	36
II.2 Diseño muestral, población de estudio, criterio de selección, muestra y muestreo	36
II.3 Características del lugar o institución donde se ejecutó la investigación	37
II.4 Instrumento y procedimientos de recolección de datos	37
II.5 Procesamiento y análisis de datos.	37
II.6 Aspectos éticos	38
<b>CAPITULO III. RESULTADOS</b>	<b>39</b>
<b>CAPITULO IV. DISCUSIÓN</b>	<b>50</b>
<b>CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	
V.1 Conclusiones	55
V.2 Recomendaciones	56
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	
<b>ANEXOS</b>	
Anexo 01: instrumentos de recolección de datos	

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1. Manifestaciones demográficas de LES tardío según género en el H.N.A.L 2015	41
Gráfico 2. Frecuencia según la edad en subgrupos de LES de inicio tardío en el H.N.A.L 2015	42
Gráfico 3. Relación de edad y el género en LES de inicio tardío en el H.N.A.L 2015	43
Gráfico 4. Manifestaciones clínicas según los criterios SLICC (11 criterios clínicos) del LES tardío en pacientes H.N.A.L 2015	44
Gráfico 5. Criterios clínicos presentes según la tabla de SLICC subdivididos N°de 1 a 5 criterios de LES en el H.N.A.L 2015	45
Gráfico 6. Manifestaciones inmunológicas de LES tardío en el H.N.A.L 2015	46
Gráfico 7. Manifestaciones clínicas articulares en subgrupos de edad en LES tardío en el H.N.A.L 2015	47
Gráfico 8. Manifestaciones clínicas renales de LES de inicio tardíos según grupos etarios. H.N.A.L 2015	48
Gráfico 9. Antecedentes patológico de LES tardío en el H.N.A.L 2015	49
Gráfico 10. Análisis de laboratorio anexos de LES de inicio tardío en el H.N.A.L 2015	50
Gráfico 11. Hipocomplementemia en LES de inicio tardío en el H.N.A.L 2015	51



## ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Datos Epidemiológicos del LES dé inicio tardío	17
Tabla 2. Cambios en el funcionamiento del sistema inmune con el envejecimiento	20
Tabla 3 Manifestaciones clínicas del LES dé inicio tardío	22
Tabla 4 Manifestaciones clínicas del LES dé inicio tardío	23
Tabla 5. Prevalencia de autoanticuerpos en LES dé inicio tardío	24



## RESUMEN

El Lupus eritematoso sistémico (LES) de inicio tardío es una enfermedad que comienza a los 50 años a más se presenta entre 6 a 18% de los pacientes lúpicos. Tienen algunas características propias como demográficas, clínicas inmunológicas y de laboratorio. **Objetivo:** describir las características clínicas inmunológica, antecedentes patológicos y de laboratorio de pacientes mayor o igual de 50 años con diagnóstico LES. **Materiales y métodos** diseño retrospectivo, descriptivo transversal. Sujetos de estudio 43 pacientes mayor o igual de 50 años con diagnóstico de LES en Hospital Nacional Arzobispo Loayza periodo 2015, que cumplían los requisitos SLICC (clínica clasificación criteria for systemic Lupus Erythematosus). **Resultados** 43 pacientes con el diagnóstico de LES, sexo femenino de 29 (67%) de varones 14 (33%) con una razón 2,07/1. En el grupo de 50-59 años se concentró 19 casos (44%) las principales manifestaciones clínicas fueron las articulares 67%, renales 60%, leucopenia/linfopenia 42%, manifestaciones neurológicas 23%, manifestaciones lúpicas crónicas cutáneas, úlceras bucales 21% menos frecuentes son anemia hemolítica 14% la trombocitopenia 11,6%. Las inmunológicas el 95,5% tenían ANA positivo e hipocomplementemia un 81%, AntiDNA 40% las menos frecuentes fueron AntiSma 19% y Coombs directo 12%. Entre los antecedentes patológicos asociados se encontró HTA 37%, Artritis reumatoidea 21%, EPID 18,6%, fiebre 14%, Síndrome de Sjögren 9% y pruebas de laboratorio la velocidad sedimentación 51% seguido de PCR 40% y factor reumatoideo 23%. **Conclusiones** el LES de inicio tardío es poco frecuente, tiene características clínicas inespecíficas y por lo tanto puede dificultar el enfoque del diagnóstico y puede ser fácilmente confundido con otras enfermedades inmunológicas gracias a los análisis específicos puede ser de gran ayuda y esclarecedor del diagnóstico. Nuestros pacientes tienen algunas características particulares en cuanto a las manifestaciones clínicas y de laboratorio que lo hace tener semejanzas con otros trabajos de investigación pero además encontramos algunas diferencias quizás explicadas por la etnicidad.

Palabras claves: Lupus eritematoso sistémico, anciano, inicio tardío

## ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a late-onset disease that begins at 50 years, a more occurs between 6-18% of lupus patients. Have some features as demographic, immunological Clinical and laboratory. Objective: To describe the immune Clinical Features, pathological and laboratory Background Patients mayor or equal 50 years diagnosed with SLE. Materials and Methods Retrospective Design, Descriptive cross. Study subjects 43 Patient mayor or equal 50 years diagnosed with SLE in the Archbishop Loayza National Hospital Period 2015, who qualified SLICC (Clinical Classification criteria for systemic lupus erythematosus). Results 43 patients with the diagnosis of SLE, 29 female (67%) Men 14 (33%) with a ratio 2.07 / 1. In the group of 50-59 years 19 cases (44%) concentrated The Were Clinical Manifestations major joint 67%, 60% Renales, leucopenia / lymphopenia 42%, neurological manifestations 23%, chronic cutaneous lupus manifestations, mouth ulcers 21% less frequent child 14% hemolytic anemia thrombocytopenia 11.6%. Immunological 95.5% had positive ANA UN and hypocomplementemia 81%, 40% antiDNA Were Less common AntiSma direct Coombs 19% to 12%. Among the pathological history associated hypertension was found 37%, 21% Rheumatoid arthritis, 18.6% ILD, fever 14%, Sjögren's syndrome 9% Laboratory tests sedimentation rate 51% 40% followed by PCR and rheumatoid factor 23 %. Conclusions Late Start SLE is rare, has Clinical Features unspecific and thus can hinder the approach to the diagnosis and can be easily confused with other immunological diseases Thanks to Specific analysis can be helpful and enlightening diagnosis. Some of our patients have particular characteristics regarding the Clinical and laboratory manifestations What Makes Having similarities with other research: Some Differences are also But perhaps explained by ethnicity.

Keywords: systemic lupus erythematosus, elderly, late-onset

## INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica de etiología desconocida con manifestaciones sistémica de causa no determinada se caracteriza por diferentes alteraciones inmunológicas que compromete diferentes órganos y sistemas,<sup>1, 2</sup> puede afectar a todas las edades siendo de mayor incidencia en la población entre los 15 a 45 años y predominando en el sexo femenino en la etapa reproductiva, disminuyendo la incidencia conforme la edad avanza.<sup>1, 2, 3</sup>

Es más frecuente en mujeres jóvenes se exacerba con el embarazo en él LES activo y declina después de la menopausia sugiriendo el papel de los estrógenos como factor precipitante.<sup>2, 4</sup> En las últimas décadas se ha demostrado la aparición de esta enfermedad por encima de los 50 años a estos se le denomina Lupus Eritematoso de inicio tardío y ocurre solo entre el 6-18%,<sup>4, 5</sup> de los pacientes, la presentación en mayores de 75 años es rara y excepcional en mayores de 85 años.<sup>2, 3</sup>

La prevalencia de LES es mayor en mujeres que en varones 9/1,<sup>5, 6, 7, 8</sup> mientras que disminuye la proporción en 7-3:1 en él LES tardío aunque el clásico predominio disminuye progresivamente con la edad. Se ha realizado múltiples estudios con la finalidad de identificar las características propias de este grupo de población que difiere de Lupus eritematoso de inicio temprano en donde se ha encontrado muchas diferencias desde el punto de vista clínico inmunológico, como el grado de severidad y pronóstico,<sup>3, 5, 8, 9</sup> las manifestaciones clínicas son diferentes a los que se desarrollan en la etapa más temprano, en el adulto mayor es de inicio insidioso con manifestaciones atípicas las cuales puede retrasar el diagnóstico, varios investigadores manifiestan la presencia de signos vagos como pérdida de peso, fiebre, dolores musculares y deterioro cognitivo o afectivo en el anciano y pueden ser las primeras manifestaciones del LES pero hay otras patologías que al inicio pueden confundir el diagnóstico, como neoplásicas, enfermedades endocrinológicas, enfermedades degenerativas osteoarticulares e infecciosas que son más frecuentes en el adulto mayor.<sup>2, 3, 7, 8</sup> El diagnóstico de

LES de inicio tardío es un desafío clínico y deben excluirse los otros tipos de patología antes mencionada es de suma importancia la realización de una historia clínica sea muy detallada

En LES tardío la asociación con serositis, compromiso pulmonar, síndrome de Sjögren y factor reumatoideo es más alta que en los pacientes jóvenes es observada por Ward et al y Cervera et al.<sup>9, 10, 24</sup>

Su curso es más benigno que el del inicio temprano y tiene menos frecuencia de manifestaciones severas como manifestaciones neurológicas y nefritis,<sup>4, 7, 9, 10</sup> sin embargo el daño acumulativo es mayor asociado a otras enfermedades concomitantes relacionados con la edad, la morbimortalidad es más alta que en los pacientes más jóvenes.

El objetivo principal de este estudio es: Determinar las características de LES de inicio tardío en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza el 2015. Y como objetivos específicos: determinar las principales manifestaciones clínicas, inmunológicas y demográficas, hallazgos de laboratorio resaltantes como los antecedentes patológicos más importantes que presentan estos pacientes de LES de inicio tardío en el HNAL 2015.

En Lupus eritematoso sistémico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza es la segunda enfermedad inmunológica después de la artritis reumatoidea, presenta una casuística muy grande y con múltiples complicaciones, sin embargo el LES de inicio tardío es una entidad en nuestro medio poco estudiada se encuentran muy pocos artículos relacionado a nuestra población.<sup>10</sup>

El presente estudio de investigación pretense resaltar que el LES no es exclusiva del adulto joven ni en mujeres en etapa reproductiva, la forma de inicio es muy dispersa su identificación temprana no es frecuente y muchas veces es confundido con otras enfermedades, por lo que este estudio reconocerá las manifestaciones más frecuentes de compromiso de órganos y sistemas y del perfil inmunológico como análisis de laboratorio para determinar la implementación del reconocimiento rápido y oportuno.<sup>9</sup> Bajo este contexto la presente investigación aportara beneficios al hospital y también servirá de referencia a otros centros hospitalarios de Lima y regiones del Perú.

# CAPÍTULO I

## MARCO TEÓRICO

### I.1 Antecedentes de la investigación

En el año 2010 en el trabajo realizado por Panqueva Uriel<sup>11</sup> (2010) para la obtención de Grado de título reumatólogo (Colombia), desarrollo un estudio sobre las características clínica e inmunológica de pacientes con Lupus eritematoso sistémico de inicio tardío en una población latinoamericana y las comparo con un grupo control de pacientes con LES de inicio temprano, se evaluaron las características clínicas y inmunoserológicas de 73 pacientes con LES de inicio tardío y se compararon con un grupo de 74 pacientes con LES de inicio temprano con un seguimiento de tres años (2007-2009) en 4 centros reumatológicos de Bogotá, Barranquilla, Medellín en Colombia. Los resultados fueron comparados, los de inicio tardío mostraron mayor frecuencia de compromiso pulmonar intersticial (15,06% vs 1,35 %) leucopenia (50,68% vs 33,78%;) y presencia de factor reumatoide (19,17% vs 6,75%). Las úlceras orales, nefritis, anemia hemolítica, anti SM, anti RNP C3 y C4 se presentó en menor frecuencia que los pacientes jóvenes.

Como características inmunoserológicas presentaron Factor Reumatoide positivo en mayor proporción los de LES tardío y menor frecuencia de anti SM y anti RNP e Hipocomplementemia los de LES tardío. En relación al género la razón de femenino a masculino de inicio temprano fue de 9,5 /1, en LES tardío la relación disminuyo a 5/1.<sup>11</sup>

En el año 2009 se desarrolló una investigación tipo descriptivo por Montero E<sup>12</sup>. y colaboradores en este trabajo se describieron las características del grupo de pacientes con LES que en el momento del diagnóstico tenían o igual o mayor de 50 años a los que se denominó LES tardío en relación con pacientes de LES con menos de 50 años cohorte 1980 hasta marzo 2009.

Se analizaron las variables clínicas, análisis de laboratorio desde 1980 hasta marzo 2009. De un total de 776 pacientes 91 (11,7%) eran LES tardío. No hubo

diferencias significativas entre ambos grupos en la distribución por sexo (9:1 a favor de las mujeres). El seguimiento medio fue de 12,9 años. En el grupo LES tardío hubo una menor frecuencia de antecedentes familiares de enfermedad sistémica (8,8% vs 16,3%  $p = 0,056$ ) y no hubo diferencia en los síntomas clínicos en el momento del diagnóstico. La evolución de la enfermedad de los pacientes con LES tardío presentaron menos afectación articular (78% vs 87,3%), cutánea (78% vs 88,7%) y renal (27,5% vs 38,5%) mientras que fueron más frecuentes los episodios de tromboembolia arterial (13,2% vs 5,7%). En cuanto al perfil inmunológico los pacientes con LES tardío tuvieron con menor frecuencia anticuerpos SSA (20,9% vs 30,6%), Sm (2,2% vs 8,3%) y anti DNA (42,9% vs 52,9%  $p = 0,073$ ) y distribución similar de ANA, SSB, anti RNP, antihistonas. Al final del seguimiento 44 pacientes con LES tardío (48,4% vs 12,6%) habían fallecido y la causa más frecuente fue la cardiovascular (36,4% defunciones) seguida de neoplasia (13,6%) y actividad no controlada del LES (11,3%). En este estudio se concluyó que los de pacientes con LES tardío tiene una evolución menos agresivas y mejor pronóstico.<sup>13</sup>

En el año 2004 se desarrolló una investigación descriptivo por Boddaert y colaboradores.<sup>8</sup> Se analiza las características clínicas y evolución de los pacientes con LES de inicio tardío en un centro geriátrico francés y los comparo con los pacientes más jóvenes estudio comprendido de 1980 a 2000, 47 pacientes fueron identificados como LES tardío sobre la edad de 50 años. Estos pacientes fueron comparados con un grupo de 114 seleccionadas al azar pacientes de menores de 50 años en la diagnóstico de LES. Se compararon las características clínicas, datos de laboratorio, la terapéutica realizada y el curso de la enfermedad. Con respecto al género fue más frecuente en el sexo femenino que el masculino la relación fue 4,4:1. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron , Serositis 36,7%, nefritis 28.6% compromiso pulmonar y factor reumatoideo positivo el 42%, los de menos frecuencia fueron eritema malar, fotosensibilidad, vasculitis cutánea, síndrome de Sjögren, alopecia, fenómeno de Reynaud, manifestaciones neuropsiquiátricas, linfadenopatía, síndrome nefrótico y nefritis en LES de inicio tardío; en cuanto a las pruebas inmunológicas , el

anti-RNP positivo , anti-Sm e hipocomplementemia fue menor en LES de inicio tardío que en el LES clásico.

Los corticoesteroides y drogas inmunosupresoras fueron utilizados con menos frecuencia en los ancianos. Los fallecimientos ocurrieron más frecuentemente en LES tardío con una tasa de supervivencia de 10 años. En conclusión el patrón clínico de LES tardío se caracteriza por una menor severidad de la enfermedad. La reducida supervivencia observada en este grupo parece el resultado principalmente de las consecuencias del envejecimiento.<sup>8</sup>

En el año 2012, Paredes y colaboradores<sup>12</sup> realizó una investigación en el Hospital Itagua –Paraguay. En esta investigación se determinó la prevalencia de pacientes con LES de inicio tardío. Se describió las características clínicas y serológicas de los LES tardío y las comparó con pacientes con LES de inicio temprano. Fue un diseño de cohortes retrospectiva. Cohorte 1: varones y mujeres, de edad mayor o igual a 50 años, con diagnóstico de LES, internados en el Departamento de Medicina Interna, entre agosto del 2008 hasta agosto del 2011. Cohorte 2: varones y mujeres, de edad menor a 50 años, con diagnóstico de LES, internados en el Departamento de Medicina Interna, entre agosto del 2008 hasta agosto del 2011. Los resultados: de los 200 pacientes con diagnóstico de LES, 37 (18,5%) eran de inicio tardío. Predominó el sexo femenino: 20 casos (54%) en LES de inicio tardío vs 135 (83%) en LES inicio temprano: la relación mujer-hombre fue 11:1 vs 4,8:1. La manifestación clínica más significativa en el LES de inicio tardío fue la menor frecuencia de fotosensibilidad. Otras manifestaciones clínicas como articular 81%, leucopenia/linfopenia 60% renal 28.6%, neurológico compromiso de serosas, pulmonar y síntomas generales no presentaron diferencias significativas. En relación a las características serológicas, los pacientes con LES de inicio tardío presentaron positivo ANA 100% y con menor frecuencia de anti DNA positivo 62% e hipocomplementemia 46%. El inicio del LES después de los 50 años es poco frecuente, se presentó en 18% de los pacientes. Al igual que en el LES de inicio temprano, se encontró un mayor predominio de mujeres aunque con una disminución de la relación mujer a hombre los de inicio tardío. Se observó una menor frecuencia de manifestaciones cutáneas.<sup>12</sup>



En el año 2007 Gaviria<sup>14</sup> en Medellín –Colombia realizó una investigación de tipo retrospectivo en el servicio de Reumatología de la Universidad de Antioquia en el Hospital Universitario San Vicente de Paul ; describió las características clínicas y serológicas de los pacientes con LES de inicio tardío (mayor o igual de 50 años) y los comparó con un grupo control de inicio temprano (menos de 50 años) se estudió 21 pacientes con LES de inicio tardío (15 mujeres y 6 hombres) y se comparó con 63 pacientes con LES de inicio temprano (57 mujeres y 6 hombres) ambos grupos deberían cumplir con cuatro o más criterios de actividad para el diagnóstico de LES. Para ello se utilizó los índices de actividad de la enfermedad según los criterios de SLEDAI. Obtuvieron como resultados: la razón mujer/hombre fue más baja en la población de inicio tardío (2,5:1 vs. 9,5:1), además los LES tardío mostraron con mayor frecuencias mialgias, neumonitis intersticial, artritis 66%, linfopenia/leucopenia 90%. Los LES con inicio temprano presentaron con mayor frecuencia, eritema malar (49,2 vs. 23,85%), úlceras orales y nefritis lúpica en el inicio de la enfermedad. En las pruebas de laboratorio en el LES tardío se encontró ANA positivo 100%, Anti DNA 47% sólo se encontró diferencia estadísticas significativas con respecto a la disminución de C3 y C4 en los pacientes jóvenes. La actividad de las manifestaciones clínicas e inmunológicas fueron evaluadas por el índice de SLEDAI no se encontró diferencias entre ambos grupos, ya sea al inicio como durante la evolución de la enfermedad. Gaviria<sup>14</sup> concluye que en la población colombiana existen importantes diferencias en las manifestaciones clínicas entre ambos grupos que pueden intervenir en el pronóstico.<sup>14</sup>

En el año 1999 se desarrolló una investigación por Formica F y colaboradores, En este estudio descriptivo se tomó la tabla de actividad de la Enfermedad LES (SLEDAI) para explorar la relación entre la edad de inicio de actividad y la enfermedad: Se seleccionaron todos los pacientes controlados en el hospital en el momento del diagnóstico clínico de LES (100 pacientes; 85 mujeres y 15 hombres). Se clasificaron en dos grupos: aquellos con inicio temprano (> 50 años) y aquellos con aparición tardía (> 50 y) en función de su edad en el momento del diagnóstico clínico de LES. Los resultados fueron. En 12 pacientes la aparición de LES fue > 50 años (10 mujeres y dos hombres, con una media de edad 59 años). Los pacientes de aparición temprana tenían valores significativamente más altos

SLEDAI en la presentación y durante el primer año de la enfermedad con respecto a los pacientes de edad avanzada, las manifestaciones clínicas más frecuentes del LES tardío fueron la artritis y las manifestaciones hematológicas. Los anticuerpos contra el ADN y la hipocomplementemia se detectaron con más frecuencia en los pacientes más jóvenes. En LES tardío encontró anti DNA 50%, hipocomplementemia el 30%. Los resultados confirman el uso de SLEDAI, que el lupus de los pacientes de edad avanzada es un subgrupo clínico diferente con un curso más leve.<sup>15</sup>

Se realizó un estudio entre los años 1989 y 2007 por Stefanidou S. y colaboradores estudio descriptivo de 551 pacientes que presentaron con LES en los hospitales de la región de Tesalónica. Pacientes que desarrollaron LES después de la edad de 50 años fueron clasificados como el grupo de inicio tardío, mientras que los pacientes más jóvenes menores de 50 años sirvieron como el grupo de inicio temprano. Se revisó sobre las manifestaciones clínicas y la acumulación de daño en el inicio de la enfermedad y a los 5 años fue obtenido y comparados entre los dos grupos. Resultados: De 121 pacientes, la enfermedad comenzó después de la edad de 50 años. Pacientes de edad avanzada mostraron menos pronunciado el predominio femenino y con menos frecuencia se presentó con la erupción malar, la nefropatía, fiebre y linfadenopatía y con mayor frecuencia compromiso pulmonar, pericarditis y síndrome sicca. Acumulación de daño fue similar en ambos grupos. Las principales causas de daño a los 5 años, con los ancianos fue daño cardiovascular también tenían una mayor incidencia de hipertensión arterial y osteoporosis a los 5 años. La acumulación de daños a los 5 años es similar en ancianos y pacientes más jóvenes. Sin embargo, las causas de este daño y la incidencia de otras comorbilidades siguen un patrón diferente, posiblemente reflejando el proceso de la enfermedad y los efectos del envejecimiento.<sup>16</sup>

En el año 2006 Bertoli y colaboradores realizó un estudio de casos y controles anidado en el contexto de LUMINA (Lupus en minorías), una cohorte grande con diagnóstico de LES, estudio longitudinal, multiétnica de hispanos (Texas y Puerto Rico). Se clasificó LES después de la edad de 50 años y controles (pacientes que desarrollaron SLE en edad  $\leq$  49 años) emparejado por sexo,

duración de la enfermedad, referencia socioeconómicos y demográficos, además por el comportamiento psicológico, calidad de vida y datos clínicos (manifestaciones clínicas, datos de laboratorio, actividad de la enfermedad, daños y mortalidad) se compararon entre casos y controles. Análisis multivariantes con lupus de inicio tardío. Se analizó 217 pacientes, 73 pacientes de inicio fueron tardío; la relación de mujer y hombre es de 5 a 1. Según su prevalencia el 31% eran hispanos, afroamericanos 33% y caucásicos 36%. Las complicaciones de pacientes con LES tardío fueron más propensos a tener eventos neurológicos, tromboticos arteriales, osteoporosis e hipertrigliceridemia, mientras que la implicación renal y anticuerpos anti-Sm fueron menos frecuentes, el ANA se encontró positivo 100%

Actividad de la enfermedad al inicio del estudio fue menor en los casos de LES tardío. Se concluyó que los pacientes con lupus de inicio tardío presentan características clínicas diferentes, aunque la actividad de la enfermedad tiende a ser menor, sin embargo, tienden a acumularse más daño y experimentan una mayor mortalidad que los pacientes con lupus de inicio temprano. Estos resultados probablemente reflejan la contribución de otras condiciones del comorbilidades en el impacto global del lupus.

En un metanálisis realizado por Ward<sup>9</sup> en el año 1989 realizó un estudio de pacientes con LES de inicio tardío en la cual constato una mayor prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPID), serositis, síndrome de Sjögren en LES tardío y las manifestaciones de menos frecuencia eran trastornos neuropsiquiátricos, fenómeno de reynaud, alopecia, fiebre, adenopatías periféricas e hipocomplementemia, no se evidenciaron diferencias significativas en la manifestaciones clínicas renales, fotosensibilidad, mialgias como en las pruebas de laboratorio, leucopenia, o linfopenia, positividad de factor reumatoide, anticuerpos anti-dsDNA séricos con respecto a los pacientes de LES de inicio temprano.

Padovan y colaboradores<sup>17</sup> comparo los datos clínicos, de laboratorio y las características inmunológicas de un grupo de pacientes de raza blanca lupus eritematoso sistémico (LES) en relación con la edad de aparición de la enfermedad. Se analizaron tres grupos de pacientes con diferentes edades en el

inicio de la enfermedad y se compararon: grupo A (30 pacientes,  $\geq 65$  años); grupo B (62 pacientes, de 50-64 años) y el grupo C (163 pacientes,  $<50$  años). Todos los fueron seguidos regularmente durante un período medio de 6,5 años. Predominio femenino se redujo en los grupos A y B. lapso de tiempo entre el inicio y el diagnóstico de la enfermedad fue mayor en el grupo A y B. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas. Se observó que la única diferencia relevante en la implicación del sistema nervioso periférico, más frecuentes en el grupo A. anti-ADN de doble cadena y RF fueron más frecuentes en el grupo A. Niveles del complemento fueron reducidas con mayor frecuencia en el grupo C. No se observaron diferencias en la actividad de la enfermedad puntajes, mientras que la puntuación SLICC / ACR fue mayor en el grupo A. en los pacientes de raza caucásica con LES, la edad de aparición de la enfermedad no está asociado con diferencias en las características clínicas. En el mismo grupo, el daño de órganos parece desarrollarse más rápidamente sobre todo debido a una mayor susceptibilidad a los efectos secundarios iatrogénicos.<sup>17</sup>

En el año 2002 Voulgare y colaboradores estudio si el género y la edad influyen en la evolución clínica de él LES. Se analizaron los datos clínicos y de laboratorio de 489 pacientes griegos se utilizaron, la puntuación de actividad de la enfermedad (usando la medida consenso europeo lupus Actividad, ECLAM) y el índice de daño en los órganos (utilizando las Clínicas de colaboración Lupus International / Colegio Americano de Reumatología Índice daños, se midieron los datos de ambos sexos fueron analizados de acuerdo a los siguientes grupos de edad:  $<55$  años (grupo más joven) y  $>55$  años (grupo de mayores). Había 68 hombres y 421 mujeres, dando una proporción de 1:7. No se encontraron diferencias en la edad media, al diagnóstico, duración de la enfermedad, así como la duración del seguimiento entre hombres y mujeres. Los hombres jóvenes presentan con mayor frecuencia con serositis y lesiones discoides, mientras que las mujeres presentan con el fenómeno de Reynaud (FR) y eritema malar. En cuanto a los resultados de laboratorio, las mujeres jóvenes presentan más a menudo con anticuerpos anti-Ro (SSA) y anticuerpos anti-La (SSB), mientras que los mayores presentaban los niveles de velocidad de sedimentación globular (VSG) se encontraron más alta en. Durante el seguimiento, los hombres tenían serositis y enfermedad renal con mayor frecuencia, mientras que se encontró el

grupo de mujeres a quejarse de RP, fotosensibilidad y úlceras de la mucosa con más frecuencia, especialmente en las mujeres jóvenes. Anemia, leucopenia, trombocitopenia y niveles elevados de VSG también fueron encontrados con mayor frecuencia en mujeres jóvenes durante el seguimiento. Se llegó a la conclusión de que el género influye en la expresión clínica de la enfermedad independiente de la edad mientras que el género y la edad no afectan la puntuación global de daños.<sup>18</sup>

Karoubi y colaboradores desarrollo en Canadá una investigación del LES estudio de cohorte (n = 1528) de los cuales el 10,5% tenían aparición en la edad  $\geq 50$  años en comparación con un grupo control con inicio a  $<50$  años, duración de la enfermedad fue diferente en los grupos temprana y de aparición tardía (15 años en el temprano vs 9,3 años en tardío;  $p < 0,001$ ). Caucásicos estuvieron representados más en el grupo LES de inicio tardío (55,6% vs 74,5%), mientras que los asiáticos y los negros eran más prevalentes en el grupo más joven. los sujetos más jóvenes con LES cumplen más criterios según Colegio Americano de Reumatología criterios para el LES ( $<50$  años:  $5,98 \pm 1,68$ ;  $\geq 50$  años:  $5,24 \pm 1,44$ ;  $p < 0,0001$ ). A pesar de una prevalencia igual de anti-ADN de doble cadena, el grupo de menor edad de inicio más a menudo tenía positivo de auto anticuerpos anti-Smith, ribonucleoproteína y hipocomplementemia y más nefritis, erupción cutánea y citopenias que el grupo de mayor edad de aparición. Sin embargo, la actividad de la enfermedad y el daño de acumulación fueron mayores en el grupo de mayor edad. Los pacientes de edad avanzada recibieron menos prednisona e inmunosupresores (actuales y en constante uso). Como era de esperar, la comorbilidad fue mayor en el grupo LES tardío. Puede haber una interacción entre el lupus y la edad en la que existe una mayor relación con comorbilidad producto de la edad<sup>19</sup> mas no con el LES.

En el año 2010 en Canadá Lalani S y colaboradores se desarrolló una investigación multicentrico en una cohorte grande con el objetivo de tener las características clínicas más frecuentes del LES tardío y el pronóstico .Se estudió n=1528 de los cuales 10,5% tenían aparición en la edad  $> 50$  años en comparación con un grupo control inicio menor de 50 años. Los de raza caucásica estuvieron representados con el mayor número de pacientes (55,6% vs 74,5%), mientras que los asiáticos y los negros eran más prevalentes en el

grupo de pacientes más jóvenes, los cuales tenían más criterios clínico que el grupo de LES tardío según el Colegio Americano de Reumatología. A pesar de una prevalencia igual de anti-ADN de doble cadena, el grupo de menor edad de inicio a menudo tenía positivo de auto anticuerpos anti-Smith, ribonucleoproteína y hipocomplementemia y más nefritis, erupción cutánea y citopenias que el grupo de mayor edad de aparición. Sin embargo, la actividad de la enfermedad y el daño de acumulación fueron mayores en el grupo de mayor edad. Los pacientes de edad avanzada recibieron menos prednisona e inmunosupresores. Este estudio sugiere que la mayor edad de inicio en el LES no es benigna. Puede haber una interacción entre el lupus y la edad en la que, aunque hay menos nefritis lupus en los ancianos.<sup>20</sup>

En el año 2007 Appenzeller S<sup>21</sup> desarrollo una investigación para evaluar las diferencias clínicas y las manifestaciones sistémicas en el lupus eritematoso sistémico tardío. Se realizó un estudio de casos y controles de pacientes en la unidad de Reumatología de la Universidad Estatal de Campiñas, entre 1974 y 2005. Pacientes que desarrollaron LES después de 49 años se consideraron tardía LES. Pacientes de LES con edad < 49 años, emparejados por sexo, grupo étnico, daño órgano y duración de la enfermedad al ingreso del estudio fueron elegidos al azar para componer el grupo de control. Línea de base y manifestaciones clínicas acumuladas, datos de laboratorio, índice de actividad de enfermedad LES (según la escala de SLEDAI), índice sistémico Lupus internacional colaborando clínicas/American College de Reumatología-daño (SDI) y mortalidad fueron comparados entre los grupos. En el diagnóstico y seguimiento, el grupo de inicio tardío tenía puntuaciones más bajas de SLEDAI en comparación con la menor edad de inicio con menor frecuencia presentaron artritis ( $P = 0,0002$ ) y erupción malar ( $P = 0,02$ ) y con mayor frecuencia el fenómeno de Raynaud ( $P = 0,002$ ) y la hipertensión arterial ( $P = 0,02$ ) en comparación con LES en jóvenes. LES tardía recibieron dosis de corticosteroides total más baja y menos frecuentemente de ciclofosfamida. Durante el período de estudio, LES Tardía tuvieron puntuaciones SLEDAI siempre inferiores ( $P = 0,001$ ). Al final del estudio, pacientes de LES tardía tuvieron puntuaciones de significativamente mayores ( $P = 0,001$ ) y una mayor tasa de mortalidad en comparación con el más joven del grupo ( $P < 0. 01$ ). Se concluyó que el LES tardía es más leve en la presentación y durante el curso de la enfermedad, pero

los pacientes tienen más daño a los órganos y una tasa de mortalidad de jóvenes Inicio LES. Pacientes con inicio tardío se deben seguir con la supervisión cercana y la identificación temprana de las complicaciones es obligatoria en este subgrupo de pacientes con LES.<sup>21</sup>

Se desarrolló un estudio retrospectivo en la Universidad Hospital La Rabta de Túnez durante un período de 15 años (1987 a 2001). Se analiza las características demográficas clínicas y de laboratorio de pacientes con diagnóstico de LES 92 mujeres y ocho hombres con una edad media al inicio de la enfermedad de 32 años. Diecinueve pacientes fueron de más de 50 años en el momento de la diagnosis de LES (les de inicio tardío). De los pacientes, 78% tenían implicación articular, fotosensibilidad de 53% y 63% erupción malar. Serositis se produjo en 45 pacientes de los cuales 16 tenían pericarditis y 29 tenían pleuritis. Nefritis fue diagnosticada en el 43% de los casos y consisten siempre en nefritis glomerular, en tres casos de que túbulointerstitial. Comparación de pacientes con y sin afectación renal demostró que la nefritis lúpica se asoció significativamente con la pericarditis, arterial hipertensión de la sangre, crioglobulinemia y síndrome del antifosfolípido. El SLEDAI en la diagnosis de LES fue significativamente mayor para los pacientes de lupus nefritis. Doce pacientes con nefritis lúpica murieron. Manifestaciones neuropsiquiátricas se observaron en el 25% de los casos. La edad media de comienzo de la LES fue significativamente menor, la media SLEDAI en la diagnosis de LES y la mortalidad fueron significativamente mayores en el grupo neuropsiquiátrico que en el grupo restante. Características inmunológicas incluyen (100%) de los anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN (56%), anticuerpos anti-Sm (61%), (62%), anti-beta2GP1 (13%) anti-Rnp (23%) y hypocomplementemia (48%). Las frecuencias de la hipertensión pulmonar y trombosis vascular fueron significativamente superiores en pacientes con positivo beta2GP1 anticuerpos anticardiolipina. La tasa de supervivencia de cinco años en nuestra serie fue del 86%. Las causas más frecuentes de muerte fueron infecciones en él LES activo.<sup>22</sup>

En 1991, Font et al<sup>23</sup> publico uno de los primeros investigaciones de LES de inicio tardío. Se estudió a 250 pacientes con diagnostico de LES, 40 pacientes

(16%) fueron diagnosticados después de los 50 años. El periodo entre el inicio de los síntomas clínicos la evolución y el diagnóstico fue de 5 años en el grupo de LES tardío y se comparó con LES temprano (menores 50 años) que desde el inicio al diagnóstico de la enfermedad fue más corto 3 años. Durante la evolución de los pacientes con inicio tardío de la enfermedad presentaron una menor prevalencia de artritis, fotosensibilidad, eritema malar, y nefropatía, y una mayor frecuencia de miositis. Las pruebas inmunológicas los pacientes de LES tardío mostraron una menor frecuencia de anticuerpos anti-Ro y anticuerpos anti-dsDNA.

En un estudio de Cervera et al.<sup>24</sup> de tipo prospectivo de un cohorte de 1,000 pacientes con LES, 90 pacientes (9%) la enfermedad comenzó después de los 50 años. A diferencia de los LES temprano el comienzo de la enfermedad, en los pacientes con LES tardío presentaban una menor prevalencia de artritis, lesiones cutáneas exantemáticas y menos manifestaciones renales que los de LES clásico (< de 50 años). Durante la evolución de la enfermedad, la prevalencia seguía menor de artritis, exantema lúpico, fotosensibilidad y nefropatía en LES tardío que los de LES clásico a la vez que aumentó la incidencia del síndrome de Sjögren asociado a LES tardío.

En el trabajo de investigación de Maddison et al.<sup>25</sup> en el año 2002 estudio a 86 pacientes con LES de inicio tardío que se inició la enfermedad después de los 54 años, y los comparo con 155 pacientes que iniciaron la enfermedad antes de los 45 años. En este estudio, la incidencia de daño orgánico fueron valorados mediante el índice SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index), y los pacientes fueron evaluados estrictamente bajo estos índices. En las manifestaciones clínicas no había mayor diferencias entre el grupo de LES tardío con los de LES clásico; pero en el grupo de los pacientes con lupus tardío se evidencio la mayor la prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPID), síndrome de Sjögren. En el estudio de laboratorio inmunológico el ANA se encontró en el 95% en LES tardío. Finalmente menciona que el LES de inicio tardío es más benigno que el LES de inicio temprano ya que las manifestaciones orgánicas son menos severas



## **I.2 Bases Teóricas**

### **Definición y prevalencia**

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica que se presenta especialmente en mujeres jóvenes a predominio de la segunda y tercera década de vida.<sup>1, 2, 3,7</sup> Puede corresponder hasta el 90% de los casos al sexo femenino en etapa reproductiva, pero se presenta en ambos sexos, en todos los grupos etarios y en todos los diferentes grupos étnicos. La prevalencia en Estados Unidos es de 15 a 50 por 100,000 habitantes; En Estados Unidos la cantidad de personas afectadas con Lupus eritematoso es mayor de las 250,000 personas con más frecuencia en personas de ascendencia africana, según las investigaciones es más prevalente en Europa y Australia que en Estados Unidos. La incidencia y prevalencia del LES varían en función de la área geográfica y de la raza. Se encuentra con más frecuencia y gravedad a ciertas etnias, como los nativos indígenas americanos, afroamericanos y orientales.

En el año 1950 la sobrevivencia de LES a 4 años del era aproximadamente del 50%, actualmente la sobrevivencia se alcanza un 80% a los 15 años; si un paciente que es diagnosticado a los 20 años de edad, tiene de 1 a 6 oportunidades más de morir a los 35 años, que un individuo sano ya sea por la actividad del lupus en sí mismo o la presencia de un proceso infeccioso sobreagregado.<sup>1</sup>

Por lo general la mayoría de pacientes Lúpicos presentan una evolución crónica y con brotes de reagudización de la enfermedad, con intervalos de períodos de inactividad.

El Lupus eritematoso de inicio tardío se define como aquel que se presenta a una edad mayor o igual de 50 años es poco frecuente y se presenta entre un 6-18 % de los pacientes con esta enfermedad y que presenta características clínicas especiales que difieren de LES temprano.<sup>2, 4</sup>

### **Epidemiología del LES de inicio tardío**

Los diferentes trabajos de investigación de LES tardío hay una mayor frecuencia en el sexo femenino con un razón bastante grande que varía desde 18:1 a

2,3:1, Boddaert y col<sup>8</sup> según su trabajo de investigación y revisión de la literatura encontraron una disminución de la relación mujer a hombre en relación con el envejecimiento al compararlo con LES de inicio temprano (4,4/1 vs 10,6/1), lo que evidencia la relación entre LES y estado estrogénico que va disminuyendo después de los 50 años con la etapa menopáusica,<sup>8</sup> en la etapa reproductiva es mayor incidencia de LES temprano, y la menopausia explica en parte la disminución de la incidencia de LES en las mujeres mayores de 50 años y la disminución de la relación mujer a hombre con el envejecimiento.

En el LES tardío se presenta un inicio de presentación clínica prolongado (25 meses aproximadamente a 5 años) entre el momento en que se inician las manifestaciones la evolución y el diagnóstico, que es mayor en el LES clásico.<sup>7</sup> En los diferentes estudios realizados en países occidentales, hay una mayor frecuencia de LES de inicio tardío en la población caucásica como lo describe Boddaert<sup>8</sup>, y Maddison<sup>25</sup>, Aunque no hay una explicación exacta para este hallazgo, indican que la causa probable es que la población caucásica es más vieja al diagnóstico de la enfermedad en comparación con los afro-americanos<sup>20</sup> (Tabla 01)

En un estudio cohorte multicéntrico Bertolli y col<sup>7</sup> de diferentes etnias (hispanos, afroamericanos y caucásicos) de pacientes con LES en Estados Unidos la población caucásica fue el grupo étnico más frecuente (49%) en pacientes con LES de inicio tardío que los afroamericanos (37%).

**Tabla 1. Datos epidemiológicos del LES dé inicio tardío**

Autor	Año	Raza	Edad de Inicio (rango en años)	Mujer: hombre	LES dé inicio tardío (%)	Intervalo entre el Inicio y el Diagnostico (meses)
Maky cols	1998	Chinos Mayoría	51-71	2,3:1	13	10.4
Boddaert y cols <sup>8</sup>	2004	Caucásico	50-77	2,6:1	6.2	15.8
Formiga y cols <sup>15</sup>	1999	Caucásico	50-75	5:1	12	19
Maddison	1987	Caucásico	61-85	18:1	17	40
Catoggio y cols	1984	Caucásico	57-71	13:0	18	48
Ho y cols <sup>45</sup>	1998	Chinos mayoría	51-86	3,2:1	-	5
Baker y cols	1979	Caucásico	50-81	4:1	-	36
Bertoli y cols <sup>7</sup>	2006	Hispanos31% Afroamericanos33% Caucásicos 36%	>50	5:1	12	-
Domenech y cols	1992	Caucásico	>50	14:1	6	-
Font y cols <sup>23</sup>	1991	Caucásico	50-78	4:1	16	60
Cervera y cols <sup>24</sup>	1993	Mayoría caucásico	51-78	5:1	9	12
Foad y cols	1972	Caucásico	61-76	8:1	10	28
Koh y cols	1994	Mayoría chinos	50-73	5,5:1	-	8.5
Voulgari y cols <sup>18</sup>	2002	Griegos	>55	5:1	18	-
Ballou y cols	1982	Mayoría caucásico	55-72	3:1	18	24-36
Padovan y cols <sup>17</sup>	2007	Caucásico	50-80	5:1	16	32-45
Gaviria y cols <sup>14</sup>	2007	Colombianos	50-81	2,5:1	-	3

Adaptado de Ref. 30 y 36.

### Respuesta inmune en él LES dé inicio tardío

Con el incremento de la edad, el sistema inmune presenta una serie de cambios tanto de funciones como morfológicos. Esta respuesta inmunológica como celular y de los anticuerpos tienen una mayor efectividad durante la juventud ,

con el incremento de años esta respuesta inmune va decreciendo lento y progresivamente, este proceso normal que se presenta en el adulto mayor es conocido actualmente como senescencia inmunológica,<sup>6</sup> hay una serie de cambios como las alteraciones en la proliferación celular y en la muerte celular, dos fenómenos fisiológicos muy asociados, llevan a cambios en la homeostasis celular y dan como resultado cambios en la respuesta inmune, lo cual predisponería al desarrollo de neoplasias y de enfermedades autoinmunes en el adulto mayor.<sup>24</sup> Actualmente se tiene conocimiento que a medida que se incrementan los años la capacidad del sistema inmune para defender el organismo contra patógenos exógenos disminuye y se incrementa la respuesta de autoantígenos.

### **Alteraciones en las células T**

La capacidad de la respuesta proliferativa de la célula T decrece a los estímulos antigénicos es uno de las características inmunológicas más importantes que se presentan con el envejecimiento. Esto se presenta por varios mecanismos. Un mecanismo sería la existencia de una disminución con el envejecimiento de la expresión de receptores coestimuladores CD28, importante para la interacción entre la célula T y las células presentadoras de antígeno; por la cual la célula T llega a ser más anérgica y más susceptible a la apoptosis.<sup>28</sup> Otro mecanismo sería que en el adulto mayor existe un mayor número de células de memoria con telómeros de corta longitud, los cuales condicionan al acortamiento progresivo con la división celular. Un tercer mecanismo sería que en el adulto mayor la producción de células “naive” por el timo es deficiente para compensar a aquellas células que son incapaces de duplicarse; finalmente en el adulto mayor hay un menor proporción de células T con receptores para la interleuquina 2 (IL-2) así como una menor producción de IL-2, esta menor producción de IL 2 produce poca actividad de los linfocitos T citotóxica y conllevaría al mayor riesgo de presentar infecciones.

Un mecanismo importante responsable de una disminución de la respuesta proliferativa es la disminución en el número de células T. Las células T seniles pueden frecuentemente presentar defectos en la apoptosis, lo cual conllevaría a la predisposición a esta población adulta mayor al desarrollo de enfermedad autoinmune.<sup>31</sup>

### **Alteraciones en las células B**

En el envejecimiento existe un decremento en la respuesta inmune humoral, lo cual se manifiesta en una baja capacidad para producir anticuerpos específicos (contra antígeno nuevo o conocidos) y de alta afinidad.<sup>31, 36</sup>

La disminución de la respuesta inmune humoral se presenta a pesar de la existencia de mayores niveles de algunas citoquinas que estimulan las células B (IL-4 y la IL-5), lo que hace suponer un defecto intrínseco en la función de las células B.<sup>36</sup> Existe un defecto intrínseco en la función de las células B, que se produce en el envejecimiento, lo que condiciona una disminución en los niveles de inmunoglobulinas, los cuales se considera inmunocompetencia por lo que las infecciones se hacen más severas. Los niveles séricos de IgG e IgA se incrementan con la edad mientras que las concentraciones, séricas de IgM disminuyen a valores cercanos a los hallados en etapas tempranas de la vida.

Existe además altos niveles de auto anticuerpos lo que condiciona a bajos títulos de diversos anticuerpos como los anticuerpos antinucleares (ANAs), anticuerpos antifosfolípidos y factor reumatoide se encuentran entre un 15% y un 20% de los adultos mayores. Una exposición prolongada a factores exógenos como las infecciones virales, así como el uso frecuente de medicamentos pueden condicionar a la alta prevalencia de anticuerpos en los adultos mayores. Estos anticuerpos son de baja especificidad y por lo que se considera que tienen un bajo potencial patogénico.<sup>29</sup>

### **Alteraciones en las células accesorias**

Las células accesorias, como son células dendríticas y los macrófagos, la función es la de presentar a los antígenos e inducen la respuesta inmune que va a ser dependiente de la célula T. La función de estas células va disminuyendo con el envejecimiento.<sup>36</sup>

### **Cambios en la producción de citoquinas**

En los trabajos de investigación se describió cambios en la producción de citoquinas, conforme la edad se incrementa. Como aumento en los niveles séricos de IL-6, una citoquina inflamatoria así como el incremento en la producción de IL-4 por las células T. Además se encontró un decremento en la producción de citoquinas Th1 tales como IL-2, IL-12 interferón  $\gamma$ .<sup>18, 36</sup>

La tabla 2 se resume los cambios que se presentan en el sistema inmune con el envejecimiento adaptado a las referencias.<sup>6, 36</sup>

**Tabla 2. Características del funcionamiento del sistema inmune con el envejecimiento**

<b>Sistema inmune</b>	<b>Cambios</b>
Células T	<p>Disminución de la respuesta proliferativa</p> <p>Disminución de producción de interleuquina 2 (IL-2)</p> <p>Incremento en la relación células T de memoria versus células naive</p> <p>Disminución en la expresión de receptores linfocitarios específicos</p> <p>Incremento de susceptibilidad a la apoptosis</p> <p>Inapropiada función de las células citotóxicas</p> <p>Inapropiada respuesta de hipersensibilidad tardía</p>
Células B	<p>Inapropiada respuesta humoral</p> <p>Defecto intrínseco en la función de las células B</p> <p>Aumento en la producción de IgA a IgG</p> <p>Disminución en la producción de Ig M</p> <p>Niveles elevados de auto anticuerpos</p>
Células asesinas naturales	<p>Incremento en el numero en sangre periférica</p> <p>Disminución o no cambios es su funcionamiento</p>
Citoquinas	<p>Disminución en la producción de citoquinas Th1 (IL2,IL12,INF-y)</p> <p>Aumento en la producción de citoquinas Th2 (IL4,IL6)</p>
Timo	Disminución progresiva

Adaptado de Ref. 30 y 36.

### **Presentación clínica del LES de inicio tardío**

El diagnóstico prematuro del LES de inicio tardío es sumamente difícil por las características clínicas atípicas.

La edad al inicio de la enfermedad tiene un efecto importante que modifica las características y evolución de la enfermedad. Los pacientes que desarrollan lupus de inicio tardío, tienen una presentación de comienzo insidioso, las

manifestaciones son atípicas e inespecíficas con una menor frecuencia de manifestaciones clásicas que el de inicio temprano. Muchas veces el diagnóstico definitivo puede tardar de 24 meses hasta los 5 años años.<sup>17</sup>

Usualmente la presentación inicial del LES de inicio tardío se caracteriza por manifestaciones atípicas como artralgias, síntomas constitucionales (fiebre, malestar, pérdida de peso, y fatiga), mialgias, linfadenopatías,<sup>17</sup> las cuales pueden ser parte del cuadro clínico de otras entidades reumatológicas y fácilmente confundido (polimialgia reumática, artritis reumatoide de inicio tardío, síndrome de Sjögren) y no reumatológicas (neoplasias, endocrinopatías) que deben descartarse. Según las últimas investigaciones las manifestaciones clínicas más frecuentes durante la evolución del LES de inicio tardío son la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), serositis y síndrome de Sjögren,<sup>9,24,25</sup> mientras que eritema malar,<sup>8,24</sup> fotosensibilidad, alopecia, manifestaciones neuropsiquiátricas y nefritis<sup>8,24</sup> se presentan con menor frecuencia que en pacientes con LES de inicio temprano (Tabla 5).

Una de las características clínicas más importante es la artralgias y artritis son frecuentes tanto en LES de inicio tardío como en LES de inicio temprano. Pero puede existir cierto dilema para la interpretación ya que la causa de las artralgias puede ser un signo de otras enfermedades estudiadas con frecuencia como artrosis, enfermedades metabólicas, artropatías por microcristales en el adulto mayor, por lo que las pruebas inmunológicas son de suma importancia para el diagnóstico de LES tardío .

Las manifestaciones clínicas del LES de inicio tardío se resumen en 16 estudios por diferentes autores en la tabla 3-4 donde se analiza las manifestaciones clínicas predominantes y las manifestaciones inmunológicas en las cuales se ven muchas similitudes en cuanto a las características del LES en etapa tardía. (Tabla 3 referencia<sup>31, 36</sup>).

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas del LES de inicio tardío**

<b>Autores</b>	<b>Mayor prevalencia</b>	<b>Menor prevalencia</b>
Mak y cols	Nefropatía Artritis Serositis	Eritema malar Fotosensibilidad Fenómeno de raynaud
Boddaert y cols <sup>8</sup>	Artritis Fiebre Serosistis (pleuritis pericarditis)	Eritema malar Nefropatía Neuropsiquiatrico
Formiga y cols <sup>15</sup>	Factor reumatoideo Artritis Hematológico Serositis	hipocomplementemia Nefropatía Mucocutaneo neuropsiquiatrico
Maddison <sup>25</sup>	Enfermedad pulmonar intersticial Síndrome de Sjogren Anti Ro , Anti La	Fenómeno de raynaud Artritis
Cataggio y cols	Enfermedad pulmonar intersticial Síndrome de Sjogren Anti Ro , Anti La Factor reumatoideo	Artritis fenómeno de raynaud Alopecia Serositis Anti-RNP
Ho y cols <sup>45</sup>	Artritis, fiebre Factor reumatoideo	Nefropatía
Baker y cols	Enfermedad pulmonar intersticial	Rash cutáneo Alopecia Fenómeno de raynaud Linfadenopatía Neuropsiquiatrico
Bertoli y cols <sup>7</sup>	Neuropsiquiatrico Cardiovascular Mucocutaneo Musculoesqueletico Comorbilidades	Nefropatía Anti-Sm Anti-Ro

Adaptado de Ref. 30 y 36.



**Tabla 04. Manifestaciones clínicas del LES de inicio Tardío**

<b>Autores</b>	<b>Mayor prevalencia</b>	<b>Menor prevalencia</b>
Domenech y cols Font y cols <sup>23</sup>	Síndrome de Sjögren cardiomiopatía Miositis	Eritema malar Lívido reticulares Artritis Eritema malar Fotosensibilidad Nefropatía
Cervera y cols <sup>24</sup>	Síndrome de Sjögren	Eritema malar Fotosensibilidad Artritis Nefropatía trombosis
Koh y cols	Neuropatía periférica Mialgias Enzimas hepáticas elevadas Pancitopenia	Eritema malar Alopecia Nefropatía
Ballou y cols Gaviria y cols <sup>14</sup>	Serositis Mialgias Enfermedad pulmonar intersticial Osteoporosis Transtorno del afecto	hipocomplementemia Eritema malar fotosensibilidad Alopecia Ulceras orales Nefritis hipocomplementemia
Ward y cols <sup>9</sup>	Enfermedad pulmonar intersticial Serositis Síndrome de Sjögren Anti -La	Neuropsiquiátrico Fenómeno de Raynaud Alopecia Fiebre Linfadenopatía Hipocomplementemia
Urowitz y cols	Enfermedad pulmonar	Brote cutáneo Artritis Linfadenopatía

Adaptado de Ref. 30 y 36.

### **Hallazgos serológicos**

Cuando queremos establecer el un diagnóstico de LES de inicio tardío, se debe interpretar meticulosamente la positividad de los ANAs, la presencia de ANAs positivo ha sido reportada en un 14% de los adultos mayores sin enfermedad autoinmune.<sup>11,18,24</sup> Tener presente que los ANAs pueden ser positivos en otras enfermedades como hepatitis autoinmune, artritis reumatoide, neoplasias, y algunos medicamentos pueden inducir ANAs positivos<sup>18, 24</sup> el ANA positivo es de

gran significado para el diagnóstico. La presencia de ANAs ha sido señalado entre un 67% y un 100% de los pacientes con LES de inicio tardío

Hay otros hallazgos inmunológicos que debemos tener en cuenta así como de hipocomplementemia como el C3, C4, C50 en pacientes con LES de inicio tardío<sup>7, 25</sup> Anti-DNA de cadena doble ha sido encontrada positiva en diferentes series, con frecuencias hasta de un 85%<sup>10</sup>.

Varios investigadores han encontrado una alta frecuencia de anti-Ro/ SSA, anti-La/SSB y de factor reumatoide hasta de 50% en pacientes con LES tardío.<sup>8, 25,45</sup>

**Tabla 5. Prevalencia de autoanticuerpos en LES de inicio tardío**

Autor	P	ANA	DNA	Ro	La	Sm	RNP	FR	ACL	AL	Hipocomp.	
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	C3(%)	C4(%)
Maky cols	13	100	62	50	30	20	10	20	33	0	100	62
Boddaerty cols <sup>8</sup>	47	96	81	22	14	14	16	42	40	27	30	
Formiga y cols <sup>15</sup>	12	-	50	33	16	0	0	-	-	-	50	
Maddison <sup>25</sup>	19	95	53	84	63	0	0	63	-	-	53	
Catoggio y cols	13	85	31	92	61	0	0	85	-	-	-	-
Ho y cols <sup>45</sup>	25	100	84	60	8	24	20	32	-	-	-	-
Baker cols	31	90	7	-	-	-	-	44	-	-	64	
Domenech y cols	15	67	33	13	13	0	7	-	7	-	13	
Fond y cols <sup>23</sup>	40	97	33	10	5	13	5	-	25	-	-	-
Cervera y cols	90	97	77	16	6	5	5	21	13	13	-	-
Koh y cols	26	96	85	35	8	22	17	24	-	-	78	
Voulgain y cols <sup>18</sup>	90	83	43	31	5	-	-	-	-	-	36	
Gaviria y cols <sup>14</sup>	21	100	47	69	33	25	50	39	45	50	40	32

Adaptado de Ref. 30 y 36.

ANA= anticuerpos antinucleares; DNA= anti DNA de cadena doble; Ro= antiSSA/Ro; La=antiSSB/La; Sm=AntiSm; RNP=AntiU1RNP; FR=factor reumatoideo; aCL = anticardiolipina; AL =anticoagulante Lupico; P= paciente; Hipocomp.= Hipocomplementemia.

El Colegio Americano de Reumatología ( SLICC-2012) realizó un cuadro de criterios de clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico con signos de actividad en cual se tomaron en consideración 11 criterios clínicos y 5 criterios

inmunológicos en base a esta escala el presente trabajo lo incluirá como variables para la actividad de enfermedad de lupus eritematoso sistémico.

American College Rheumatology presenta un cuadro de manifestaciones clínicas e inmunológicas que determinan el diagnóstico de LES activo, que se realizó el año 2012.<sup>43</sup>

### **SLICC classification criteria for LES**

#### **Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus<sup>43</sup>**

Fuente: Adaptada de Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus.

Se clasifican 17 criterios, 11 clínicos y 6 inmunológicos que representan los signos de actividad del LES. Por lo menos debe cumplirse mínimo 4 criterios (cumpliendo siempre la regla de tener 1 criterio sea clínico o inmunológico) o nefritis lúpica como único criterio con presencia de ANA o anti DNA de doble cadena. La importancia de los nuevos criterios es que permiten mejor clasificación que los anteriores (los de la American College Rheumatology), alcanzando mayor sensibilidad (94% frente a 86% de los anteriores criterios) y especificidad similar (92% vs 93%).

### **Criterios clínicos**

Manifestaciones dérmicas: Cualquiera de los siguientes se requiere para cumplir 1 criterio: rash malar y fotosensibilidad; lupus cutáneo agudo y sub-agudo; úlceras orales y alopecia que no deje cicatriz.

#### **1. Lupus cutáneo agudo.**

Tenemos las características de rash malar, lupus ampuloso, necrólisis epidérmica tóxica (variante lúpica), rash maculopapular lúpico, rash con fotosensible asociado a LES. En ausencia de otras enfermedades inmunológicas dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriasiformes no induradas y/o lesiones anulares policíclicas que resuelven sin cicatriz

#### **2. Lupus cutáneo crónico: incluye**

- Rash discoide clásico localizado (por encima del cuello) o generalizado (por encima y debajo del cuello)

- Lupus hipertrófico (verrucoso)
- Paniculitis lúpica (lupus profundus)
- Lupus mucoso
- Lupus eritematoso tumidus
- Lupus chillblains
- Lupus discoide/líquen plano overlap

### **3. Úlceras orales:**

Úlceras en el paladar, en la boca, lengua o úlceras nasales, éste criterio se cumple en ausencia de otras enfermedades o causas como aftas, Behcet, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, infección por herpes, artritis reactiva y alimentos ácidos.

### **4. Alopecia “sin cicatriz”:**

Presencia de caída de cabello, adelgazamiento difuso o fragilidad con evidencia de cabellos quebrados visibles (este criterio se cumple en ausencia de otras causas como alopecia areata, medicamentos, deficiencia de hierro y alopecia androgénica).

### **5. Sinovitis:**

Proceso inflamatorio que comprometa dos o más articulaciones y que se caracterice por edema o derrame o dolor en 2 o más articulaciones y presenta además de 30 minutos de rigidez matinal. Debe especificarse claramente que el dolor sea articular.

### **6. Serositis:**

- Presencia de serositis sin evidencia de otras enfermedades que lo condicionen
- Pleuritis típica por más de un día o derrame pleural o frote pleural.
- Dolor pericárdico típico (dolor con el decúbito que mejore sentándose hacia adelante) por más de un día o derrame pericárdico o frote pericárdico o pericarditis por electrocardiograma.
- Las características anteriores no deben relacionarse con ninguna otra enfermedad como: infección, uremia y pericarditis de Dressler.

### **7. Renal.**

Proteinuria 500 mg de proteínas/24 horas o cilindros hemáticos.

La relación proteinuria/creatinuria es suficiente para definir el criterio sin requerirse estudio renal en 24 horas de 24 horas.

#### **8. Neurológico:**

- Convulsiones , síncosis o mononeuritis multiplex (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria)
- Mielitis , Neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus)
- Estado confusional agudo (en ausencia de otras causas conocidas, incluyendo causas tóxico-metabólicas, uremia, medicamentos).

#### **9. Anemia hemolítica o coombs directo positivo.**

#### **10. Leucopenia y/o Linfopenia.**

Leucopenia menos 4000/mm<sup>3</sup> al menos una vez. En ausencia de otras causas conocidas como S Felty, medicamentos e hipertensión portal.

Linfopenia menos de 1000/mm<sup>3</sup> al menos una vez).

En ausencia de otras causas conocidas.

#### **11. Trombocitopenia**

La Trombocitopenia menos de 100 mil/mm<sup>3</sup> al menos una vez en ausencia de otras causas conocidas como medicamentos, hipertensión portal y púrpura trombótica trombocitopénica.

#### **Criterios Inmunológicos**

1. ANA por encima del rango de referencia
2. Anti Sma
3. Anti DNA
4. Anticuerpos anti fosfolípido: cualquiera de los siguientes.  
Anticoagulante lúpico VDRL falsamente positivo  
Anticardiolipinas a títulos intermedios o altos (IgA, IgG o IgM)  
Anti B2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM)
5. Hipocomplementemia (C3/C4 ó CH50 bajos)
6. Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica

#### **Diagnóstico diferencial**

Para el diagnóstico de LES en todos los grupos de edad se considera la presencia de cuatro o más criterios de clasificación SLICC.

Pero el diagnóstico de LES de inicio tardío puede demorar debido a la presencia de manifestaciones inespecíficas y atípicas al comienzo de la enfermedad lento progresivo y a un cuadro clínico parecido al de otras enfermedades reumatológicas y no reumatológicas la presencia de artritis y de factor reumatoide es común en el lupus de inicio tardío, lo cual puede confundirse con una artritis reumatoide<sup>2</sup> o por lo menos al inicio de la enfermedad.

La presencia de dolor crónico e inflamación de las pequeñas articulaciones como la presencia de erosiones en las mismas sugieren el diagnóstico de artritis reumatoidea, pero la presencia de hipocomplementemia, anticuerpos anti DNA de cadena doble y de manifestaciones multisistémicas sugieren el diagnóstico de LES.

Después de los 50 años aumentan las comorbilidades y hay un mayor uso de terapia farmacológica múltiple, en el diagnóstico diferencial también se debe descartar el LES inducido por drogas, por lo que la historia clínica debe ser muy prolija para la identificación de medicamentos inductores a esta enfermedad. Esta entidad se manifiesta por síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, fatiga), compromiso de serosas, artralgias, artritis, mialgias, brote cutáneo. LES inducido por drogas se caracteriza por pocas manifestaciones sistémicas y muy raro presentan manifestaciones neurológicas y renales. Importante es la presencia altos títulos de anticuerpos anti-histonas son sugestivos de lupus inducido por drogas, aunque los pacientes con LES pueden tener estos anticuerpos pero en menor frecuencia. Los pacientes con lupus inducido por drogas raramente tienen anticuerpos anti-DNA de cadena doble que diferencia de LES. La hidralazina, procainamida y son las drogas que con mayor frecuencia causan lupus inducido por medicamentos. Otras drogas que pueden inducir lupus son los antagonistas del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , penicilamina, isoniazida, metildopa, acebutalol, sulfasalazina, anticonvulsivantes entre otras. Por eso es muy importante la realización de una buena historia clínica que constara todos los antecedentes importantes y de relevancia.

Los pacientes con LES de inicio tardío también pueden presentar asociación con otras enfermedades inmunológicas como el síndrome de Sjögren. Síntomas secos en donde se encontraran con frecuencia, anti- SSA/Ro y anti SSB.<sup>19</sup>

Es frecuente la presencia de otras enfermedades sistémicas en el adulto mayor como la deshidratación, diabetes mellitus e hipotiroidismo, radioterapia, el uso de

ciertos medicamentos (diuréticos, anticolinérgicos, antidepresivos y antihistamínicos) son también causa de xerostomía<sup>22</sup>, el uso de aire acondicionado, el uso de computadora puede ser causal de ojo seco pero el envejecimiento como tal puede ser responsable de síntomas secos.

Otras enfermedades degenerativas como la osteoartritis son frecuentes en el adulto mayor; pero no presenta el compromiso sistémico el cuadro clínico de esta entidad de inicio más lento y progresivo es frecuente en la osteodegenerativa. Algunos pacientes de este grupo de edad pueden presentar ANAs positivos, los cuales deben ser interpretados con cuidado antes de hacer un diagnóstico de LES<sup>22</sup>. El diagnóstico de osteoartritis usualmente se confirma mediante estudio radiológico de las articulaciones afectadas. Las artropatías por microcristales en la senectud pueden presentarse como poliartritis y en ocasiones con compromiso sistémico por las pruebas de laboratorio confirmaran el diagnóstico.

La polimialgia reumática es una enfermedad reumatológica que afecta a personas mayores de 55 años. Asimismo, la polimialgia reumática ha sido descrita como la presentación inicial del LES de inicio tardío por características clínicas similares, los pacientes con polimialgia reumática no tienen hallazgos serológicos ni compromiso de otros órganos como ocurre en el LES; sin embargo, estos pacientes pueden desarrollar arteritis de células gigante.

Los pacientes adultos mayores con neoplasias pueden desarrollar manifestaciones reumatológicas y autoanticuerpos. Síndromes “lupus-like” han sido descritos en leucemia de células peludas, enfermedad de Hodgkin, carcinoma ovárico, carcinoma pulmonar, a esto se denomina síndromes paraneoplásicos, entre otras; se ha reportado lupus cutáneo subagudo en cáncer de mama. Anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anti-Ro, anti-La, antifosfolípidos y factor reumatoide se han encontrado en el suero de pacientes con neoplasias pero a niveles bajos.

Se han descrito síndromes paraneoplásicos autoinmunes como miopatía inflamatoria, vasculitis, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia y neuropatía periférica. Otras manifestaciones como serositis, neumonitis, fenómeno de Raynaud, artritis inflamatoria, fiebre, pérdida de peso son parte del cuadro clínico de un síndrome paraneoplásico que también puede confundir el diagnóstico inicial. Igualmente, pacientes con LES tienen un alto riesgo de neoplasias hematológicas<sup>17, 31</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento del LES es igual para todas las edades. El fundamento de la terapéutica es el control de la respuesta inflamatoria autoinmune. Es importante tener en cuenta las comorbilidades y el alto riesgo de los efectos colaterales asociados con el uso de glucocorticoides e inmunosupresores en los mayores de 50 años. Asimismo, estos pacientes adultos reciben una mayor cantidad de medicamentos por sus diversas comorbilidades y por ello hay una mayor probabilidad de errores en el consumo de medicamentos. Debemos tener precaución en las interacciones medicamentosas y la dosis que se usara .<sup>33, 34</sup>

Los antimaláricos y acetaminofén son los medicamentos de primera línea en síntomas constitucionales.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se utilizan en el tratamiento de los signos inflamatorios; sin embargo, se debe utilizar con cuidado en esta población adulta debido a las comorbilidades presentes y a los efectos adversos que éstos pueden tener, se debe tener mucho cuidado en la dosificación (deterioro de la función hepática, sangrado gastrointestinal, y renal, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares, meningitis aséptica y disfunción cognitiva). El uso de los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) se describe con menos complicaciones de hemorragias gastrointestinales, pero con un relativo incremento en los riesgos cardiovasculares<sup>33</sup>.

Los glucocorticoides se usaran a bajas dosis < 7,5 mg/día si hay pobre respuesta a los analgésicos o el uso de AINES se encuentran contraindicados o antimalárico, también son necesarios en el manejo de los síntomas constitucionales leves mas no de manifestaciones sistémicas severas en que la dosificación va ser con mayores dosis.

En casos LES graves o refractarios o con presencia de compromiso sistémico severo, vasculitis, glomerulonefritis estadio IV, se usara terapia de pulsos de metilprednisolona y los inmunosupresores como azatioprina o ciclofosfamida en un promedio de 6 meses a 1 año, estas pueden ser repetidas según los criterios de actividad de la enfermedad, con esta terapia se ha podido controlar la actividad de la enfermedad.<sup>33</sup>

Las nuevas alternativas de tratamiento es la terapia biológica con anticuerpos monoclonales contra el receptor CD 20 de la célula B, tenemos el rituximab, es una alternativa en pacientes con trombocitopenia autoinmune o anemia hemolítica



autoinmune. La esplenectomía se recomienda en pacientes con trombocitopenia severa o anemia hemolítica autoinmune refractaria a los glucocorticoides, inmunosupresores. La gammaglobulina intravenosa se puede utilizar en casos plaquetopenia severa con evidencia de sangrado múltiple, pero los costos son muy altos y la acción es corta o cuando se requieren reducir a dosis moderadas de glucocorticoides para mantener niveles de plaquetas mayores de 50000/mm<sup>3</sup>

### **Pronóstico**

El LES de inicio tardío es presentado por muchos investigadores como una enfermedad de curso más benigno que el LES de inicio temprano debido a su inicio insidioso, a una menor frecuencia de manifestaciones severas sistémicas como nefritis y compromiso neurológico y a menores niveles de actividad. Además a un menor requerimiento de dosis altas de glucocorticoides y de inmunosupresores

No obstante, de que los pacientes con LES de inicio tardío según muchos autores presentan menos actividad, ellos acumulan más daño y presentan una mayor mortalidad que los pacientes con LES de inicio temprano; por lo tanto no debe considerarse como una entidad de comportamiento benigno,<sup>13</sup> ya que estos pacientes de LES tardío presentan coexistencia de enfermedades, metabólicas, cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, cardiopatías coronarias trombóticas arteriales, cardiopatía hipertensiva, hipertensión arterial, hipotiroidismo, osteoporosis e hipertrigliceridemia; dislipidemia; diabetes Mellitus son más comunes en lupus de inicio tardío que en lupus de inicio temprano<sup>13</sup> entre otras por lo tanto, el pronóstico del LES de inicio tardío es tan severo como el del LES de inicio temprano.

Actualmente se estudia otro factor importante como inmunosenescencia, el cual lleva a una disminución en la reserva funcional, pueden explicar un mayor daño acumulado y una mayor mortalidad en pacientes con LES de inicio tardío<sup>13</sup>.

Madisson et al. Encontró que los pacientes con LES de inicio tardío desarrollan significativamente más daño cardiovascular, ocular y musculo esquelético y malignidad que los pacientes con LES de inicio temprano.

De manera similar, hallaron mayor daño cardiovascular y ocular en los pacientes con LES de inicio tardío, mientras que la enfermedad cardiovascular fue la principal causa de muerte. Por su parte, Boddaert y <sup>8</sup>encontraron una mayor

mortalidad en pacientes con LES dé inicio tardío, siendo la infección y las neoplasias las principales causas.

### I.3 Definiciones de términos básicos

- **Lupus cutáneo agudo.**

Entre ellas el eritema nasogeniano o en alas de mariposa, se encuentra en 50 % de los casos es difuso aplanado o elevado, afecta la zona de la zona malar y el dorso de la nariz puede ser unilateral y su regresión no deja cicatriz. Otra forma el eritema maculo eritematoso puede ocurrir por la exposición del sol y afecta a cualquier parte del cuerpo pero de preferencia en la zona anterior del tórax.

- **Lupus cutáneo crónico:**

Rash discoide clásico localizado (por encima del cuello) o generalizado (por encima y debajo del cuello).

Paniculitis lúpica (lupus profundo) es menos frecuente hay compromiso inflamatorio del dermis profundo y del tejido celular subcutáneo.

Lupus discoide/líquen plano “overlap” se caracteriza por zona hiperqueratósica eritematosas y atrofia folicular.

- **Fotosensibilidad** erupción cutánea cuando se expone a la luz solar, se presenta principalmente a la irradiación ultravioleta B.
- **Alopecia** pérdida de cabello difusa y a veces puede ser localizada y de tipo areata no es permanente y está asociada con enfermedad sistémica activa.
- **Lesiones vasculares** representada por vasculitis cutánea, eritema periungueales y palmar otra forma de presentación es de nódulos eritematosos sensibles, lesiones purpúricas ulceraciones lívido reticulares, la presencia de vasculitis es indicador de presencia de afección de complejos inmunes circulantes activa y a menudo de compromiso sistémico.
- **Fenómeno de raynaud** .la presencia vasoespasmo con enfriamiento dolor y cianosis activado por el stress o por el frío en zonas periféricas presente en el 29% en Lupus eritematoso sistémico.

- **Sinovitis:** que comprometa dos o más articulaciones y que se caracterice por edema ó derrame o dolor en 2 ó más articulaciones y 30 minutos de rigidez matinal. Debe especificarse claramente que el dolor **sí sea articular** (pues la fibromialgia también ocasiona dolor generalizado).
- **Úlceras bucales** expresión de una enfermedad activa se localizan en el paladar duro, blando o labios son pocos sintomáticos.
- **Compromiso pleuro pulmonar**

Pleuritis típica o derrame pleural puede ser un o bilateral se presenta con dolor pleurítico y frote pleural

Neumonitis lupicia Aguda acompañado de disnea dolor torácico de tipo pleurítico y crepitos, en la radiografía de tórax se encuentra zona de infiltración parenquimatosa y patrón a veces intersticial y derrame pleural además atelectasias planas Las formas crónicas tienen la forma de patrón intersticial.

Hemorragia alveolo pulmonar forma de presentación es disnea y hemoptisis daño de los capilares pulmonares por inmunocomplejos.

Hipertensión pulmonar es poco frecuente su presencia es que existen micro trombos múltiples relacionado con la presencia de anticuerpos antifosfolipidos.
- **Compromiso cardiaco**

Pericarditis presencia de líquido en la cavidad pericárdica con presencia de Dolor pericárdico, hipotensión, pulso débil (dolor con el decúbito que mejore sentándose hacia adelante) o derrame pericárdico o frote pericárdico o pericarditis por electrocardiograma.
- **Miocarditis** debe sospecharse cuando hay arritmias ventriculares taquicardias desproporcionada, puede haber cardiomegalia y signos de insuficiencia cardiaca si explicación clara

Compromiso coronario por presencia de arterioesclerosis o arteritis coronaria en relación a la enfermedad con compromiso vascular

Endocarditis de Libman y Sacks es la presencia de lesiones verrucosas valvular la más frecuente en la valvula mitral

- **Manifestaciones Renales.** Relación proteinuria/creatinina (ó proteínas en orina de 24 horas) que representen 500 mg de proteínas/24 horas ó cilindros hemáticos.
- **Neurológico:**  
 Convulsiones presencia de movimientos tónicos y clónicos generalizados  
 psicosis ó mononeuritis multiplex  
 Mielitis, Neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus y /o neuropatía desmielizante)  
 Estado confusional agudo, trastorno de conciencia agudo (en ausencia de otras causas conocidas, incluyendo causas tóxico-metabólicas, uremia, medicamentos)
- **Leucopenia (<4000/mm<sup>3</sup> al menos una vez)**  
 En ausencia de otras causas conocidas como S Felty, medicamentos e hipertensión portal, o trastorno hematológico.
- **Linfopenia (<1000/mm<sup>3</sup> al menos una vez)**  
 En ausencia de otras causas conocidas como uso de corticosteroides, medicamentos e infección, o presencia de síndrome de inmunodeficiencia.
- **Trombocitopenia (<100 mil/mm<sup>3</sup> al menos una vez)** En ausencia de otras causas conocidas como medicamentos, hipertensión portal y púrpura trombótica trombocitopénica o purpura trombocitopenia idiopática.
- **ANA** Los anticuerpos antinucleares son anticuerpos que reaccionan contra antígenos del mismo organismo. La presencia de anticuerpos antinucleares provoca las llamadas enfermedades autoinmunes
- **Anti DNA** de doble cadena contienen ADN marcador específico de LES. en enfermedad activa y nefropatía lúpica.
- **Los a-ADN nativos** son bastante específicos para LES (95%), por lo tanto, útiles en el diagnóstico de esta entidad. Estos pueden variar con la actividad de la enfermedad. Se asocian a compromiso renal lúpico.
- **Ac Sm** marcador específico de LES.15-30% de todos los casos. Patrón de IFI moteado grueso nucleoplásmico.

- **Anticoagulantes lúpicos** Los anticoagulantes lúpicos tienen la propiedad de aumentar los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos: son anticoagulantes circulante
- **El VDRL** es una técnica de floculación en la cual se utiliza el antígeno de cardiolipina para detectar anticuerpos antitreponémicos inespecíficos producidos por el individuo ante una infección sifilítica. pueden expresarse tanto cualitativa como cuantitativamente, VDRL falsos positivo se presenta en algunas enfermedades inmunológicas
- **Los anticuerpos antifosfolipídico** son un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas (Ig), fundamentalmente IgG, IgM e IgA, que se ligan al complejo formado por fosfolípidos aniónicos, principalmente cardiolipina, y proteínas plasmáticas que se ligan a estos fosfolípidos. Estas proteínas son fundamentalmente beta 2-glicoproteína I (B2-GP1) y protrombina. Estos anticuerpos provocan la aparición de trombosis alterando la función que estas proteínas tienen en el proceso de la coagulación, además de actuar directamente sobre el endotelio vascular y el sistema inmune
- **Anticuerpos anti-cardiolipina**  
Detecta tanto Ac ligados a complejos fosfolípido-proteína, como Ac que se ligan directamente a fosfolípidos. Es una prueba más sensible, pero menos específica que el aCL. Suelen determinarse los IgG e IgM que son los incluidos como criterios diagnósticos. Los aCA IgA parecen ser más frecuentes en un subgrupo de pacientes con enfermedad autoinmune, trombocitopenia, úlceras cutáneas y vasculitis, pero no se consideran criterio diagnóstico <sup>3</sup>.
- **Anticuerpos anti B2-glicoproteína 1**  
Suelen detectarse junto a otros AcAF, aunque pueden aparecer aislados en el 3-10 % de los SAF. Tienen buen valor predictivo, incluso mejor que los aCA

#### **Hipocomplementemia.**

Se refiere a la disminución de los niveles complemento. Estos niveles se pueden utilizar para distinguir condiciones: El lupus eritematoso sistémico causa baja C3 y C4, CH50 y se relaciona como fenómeno de actividad por

consumo, y se presenta con mayor frecuencia la hipocomplementemia cuando hay mayor actividad de daño renal.

- **Prueba de La prueba de Coombs directa**

Esta prueba es para detectar Ac que ya se han fijado a la superficie de los glóbulos rojos. Muchas enfermedades como la anemia Hemolítica autoinmune u otras enfermedades autoinmunitarias y fármacos (quinidina, metildopa y procainamida) pueden llevar a la producción de estos anticuerpos. Estos anticuerpos algunas veces destruyen los glóbulos rojos y causan anemia hemolíticas más ictericia.



## CAPÍTULO II

### METODOLOGÍA

#### II.1 Tipo y diseño de la investigación:

El Trabajo de investigación es de tipo descriptivo, retrospectivo, por la descripción de las características halladas en las unidades muestrales que son las historias clínicas seleccionadas.

Diseño es transversal y no experimentales, ya que menciona la situación actual de los pacientes con LES de inicio tardío mas no se manipulara ni someterá a pruebas dicha relación.

#### II.2 Diseño muestral, población de estudio, criterio de selección, muestra y muestreo

La población de estudio está constituido por el total de pacientes con diagnostico de Lupus eritematoso sistémico y grupo etario igual o mayor de 50 años, que fueron atendidos en consulta externa de reumatología y medicina interna, así como en el área de hospitalización en el Hospital Arzobispo Loayza 2015.

Criterios de selección.

Pacientes con diagnostico de LES igual o más de 50 años, cuyas historias clínicas estaban completas y tenían las variables relacionada al estudio de investigación.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos los pacientes que tenían menos de 50 años, historias clínicas incompletas o pacientes con diagnóstico de LES pero no cumplían con los variables del estudio.

Tipo de muestreo

Se realizó la revisión de todas las historias clínicas con diagnóstico de LES en el 2015 Hospital Nacional Arzobispo Loayza que cumplían el requisito principal de tener 50 años.

La muestra se tomó de las 43 historias clínicas que cumplían los requisitos necesarios para este trabajo de investigación

### **II.3 Características del lugar o institución donde se ejecutó la investigación**

Se realizó este trabajo de investigación en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza que es un centro referencial a nivel nacional por ser un hospital nivel III, tiene todas las grandes especialidades médicas, quirúrgicas, ginecología y pediatría es uno de los centros hospitalarios más grandes a nivel nacional; muy reconocido por la sociedad. Los servicios que fueron requeridos para este trabajo de investigación son los de medicina interna y reumatología en las áreas de consulta externa y hospitalización, la mayoría de pacientes eran de la zona urbana de Lima.

### **II.4 Instrumento y procedimiento de recolección de datos**

Para la presente investigación se utilizó una ficha estructurada de recolección de datos basada en las dimensiones de las variables y sus indicadores dicho cuestionario se empleó para el registro de la información de cada una de las historias seleccionadas.

Conformando las siguientes variables características generales la edad, sexo, fecha de inicio de la enfermedad de los pacientes criterios clínicos y de laboratorio revalidado por SLICC Systemic Lupus Internacional Collaborating Clinic 2012 del Colegio Americano de los nuevos criterios de actividad del LES activo, antecedentes patológicos y análisis de laboratorio más frecuentes asociados a LES

Los datos provienen directamente de las Historias clínicas seleccionadas y fueron vertidas a la ficha de recolección de datos por la misma investigadora.

Se tuvo la autorización de la oficina de docencia e investigación de hospital.

### **II.5 Procesamiento y análisis de los datos**

Para realizar la investigación se ordenó y se procesó en una computadora personal en el programa SPSS 23 de los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos, esta consolidación se procesó estadísticamente.

Se analizó los resultados y las posibles relaciones entre ellos para las tablas y gráficos se usó el programa de Excel de Office 2013.



Se determinó las frecuencias de todas las variables. Las medidas de tendencia central y medidas de dispersión de las variables cuantitativas, como las tablas estadísticas descriptivas.

## **II.6 Aspectos éticos**

El presente trabajo de Investigación es descriptivo, retrospectivo. Las autoridades del Hospital Arzobispo Loayza autorizaron la ejecución de la presente investigación por intermedio de la Oficina de Docencia y Capacitación con la aprobación del comité de ética debidamente acreditado, se realizó respetando la normativa internacional y nacional de Códigos de Ética del Colegio Médico del Perú que regula la investigación de seres humanos, la información proveniente de esta investigación médica para su publicación independiente de sus resultados no incurrirá en falsificación ni plagio y declarando si tiene o no conflicto de intereses. Durante la investigación se tendrá en cuenta los principios bioéticos de respeto, justicia y no maleficencia.

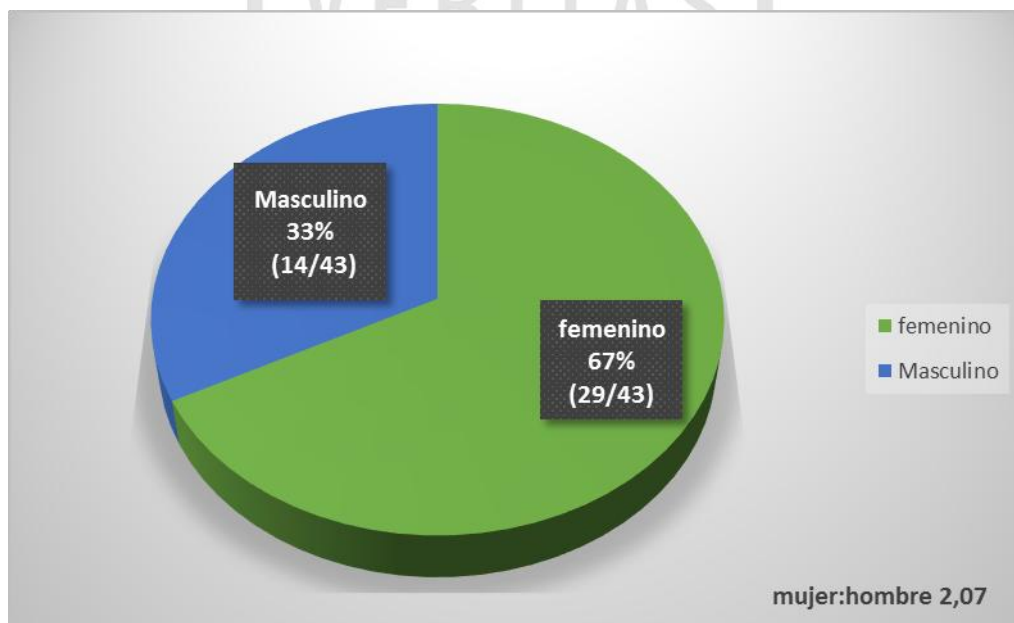
Con respecto a los datos obtenidos, están serán totalmente confidenciales, manteniendo la información de los pacientes en reserva, bajo los lineamientos de ética.

## CAPÍTULO III

### RESULTADOS

Manifestaciones demográficas de pacientes con LES tardío, se recopilaron 43 Historias clínicas de consulta externa y/o pacientes hospitalizados en el periodo 2015 que cumplían los requisitos necesarios con las variables relacionadas al estudio.

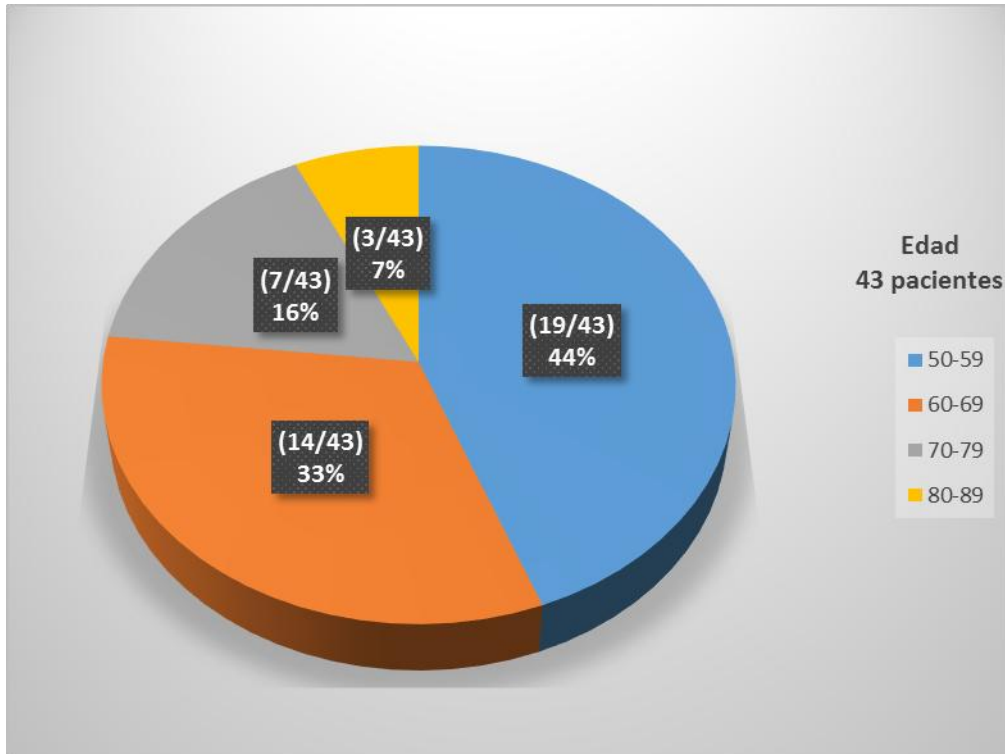
**Gráfico 1. Manifestaciones demográficas de LES tardío según género en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015.**



En el gráfico 1, se analizó los 43 pacientes con diagnóstico de LES de inicio tardío 67,5% eran mujeres que correspondía al 29/43 y el 32,5% eran varones (14/43); siendo la proporción de mujeres a varones de 2,07:1.

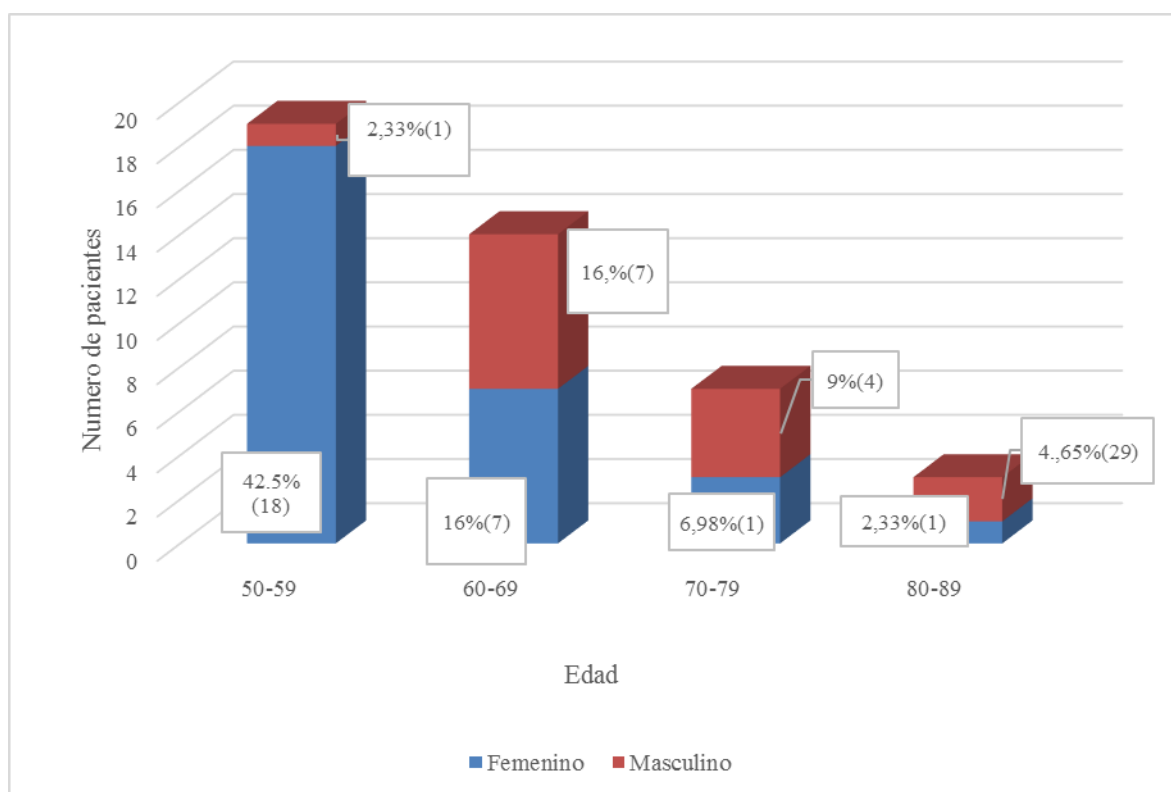
La de menor edad al inicio de los síntomas fue de 50 años y el paciente que tenía más años fue de 82 años la media fue de 62 años.

**Gráfico 2. Frecuencia según la edad en subgrupos de LES de inicio tardío en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015.**



En el gráfico 2, se observa que los pacientes agrupados entre los 50-59 años son los que se encuentran con mayor frecuencia de LES tardío 44 % (19/43) casos seguidos de los 60-69 años es de 32,5% (14/43), casos de 70-79 años 16,2 % ( 7/43) casos , los de menos frecuencia son los de 80 a 89 años 7% ( 3/43) casos conforme se incrementa la edad la incidencia de la enfermedad disminuye.

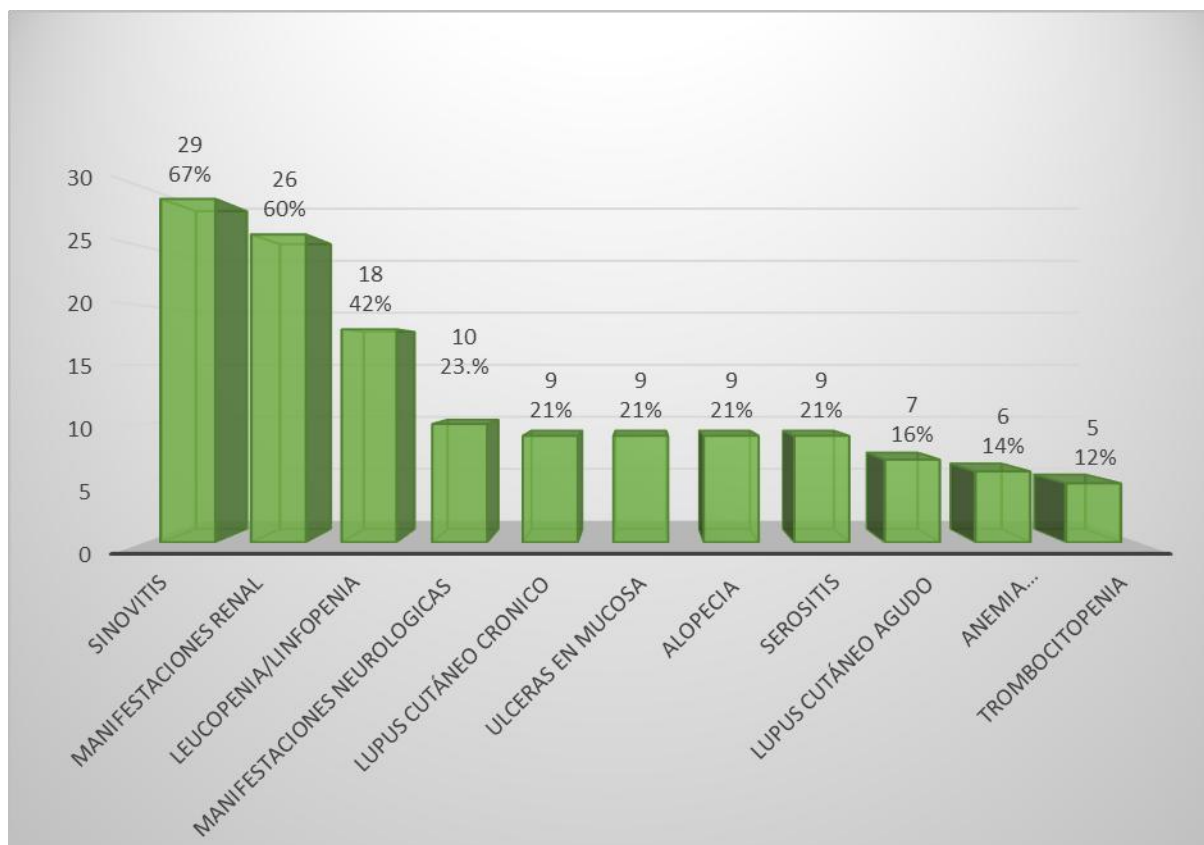
**Gráfico 3. Relación de edad y el género en LES de inicio tardío en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015**



En la gráfico 3, se observa LES tardío según el género agrupados por rango de edades se observa la mayor incidencia se encuentra en el sexo femenino de 42,5% está entre el grupo etario 50-59 de (18/43), seguido del 16% del grupo etario 60-69 (7/43), 7% está en el grupo etario de 70-79 (7/43) casos finalmente de 80-89 1 caso (2,3%). En el sexo femenino conforme aumenta los años él LES tardío se disminuye en incidencia.

En el género masculino de 50 a 59 años la incidencia es menor con respecto a los otros subgrupos teniendo una incidencia de 1 caso (2,3%), el de mayor incidencia es de 60-69 con 7 casos (16%) de 70-79 años 4 casos (9%) finalmente de 80 a más solo 2 casos (5%). Como se observa en los extremos la incidencia es menor en el sexo masculino.

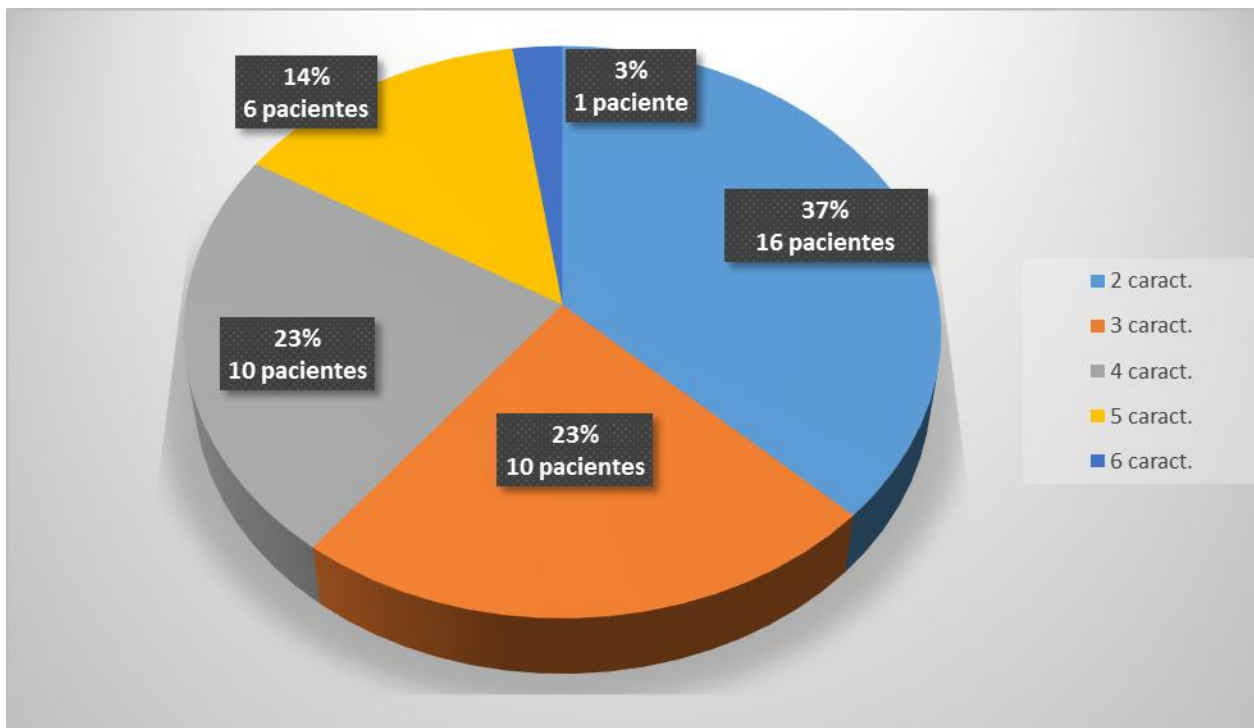
**Gráfico 4. Manifestaciones clínicas según los criterios SLICC (11 criterios clínicos) del LES tardío en pacientes Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015.**



En la gráfico 4, en los pacientes de LES de inicio tardía predominan los síntomas articulares 67% (29/43) casos seguido de las manifestaciones renales 60% (26/43) y leucopenia o linfopenia 42%(18/43), manifestaciones neurológicas23% (10/43) casos lupus cutáneo crónico 21% (9/43), ulcera de mucosas 21%( 9/43), alopecia 21% (9/43), serositis 21% (9/43).

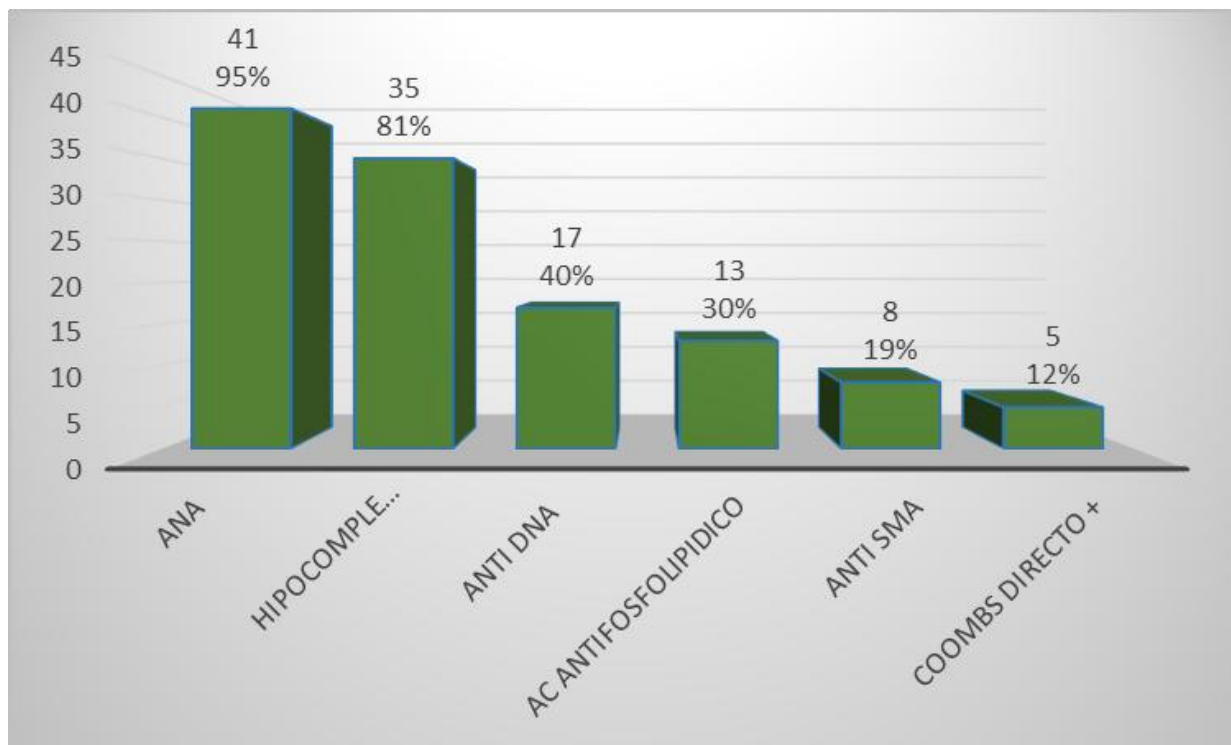
Las manifestaciones menos frecuentes se encontró eritema malar 16%( 7/43), anemia Hemolítica 14%( 6/43), trombocitopenia 12%( 5/43).

**Gráfico 5. Criterios clínicos presentes según la tabla de SLICC subdivididos N°de 1 a 5 criterios de LES en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015**



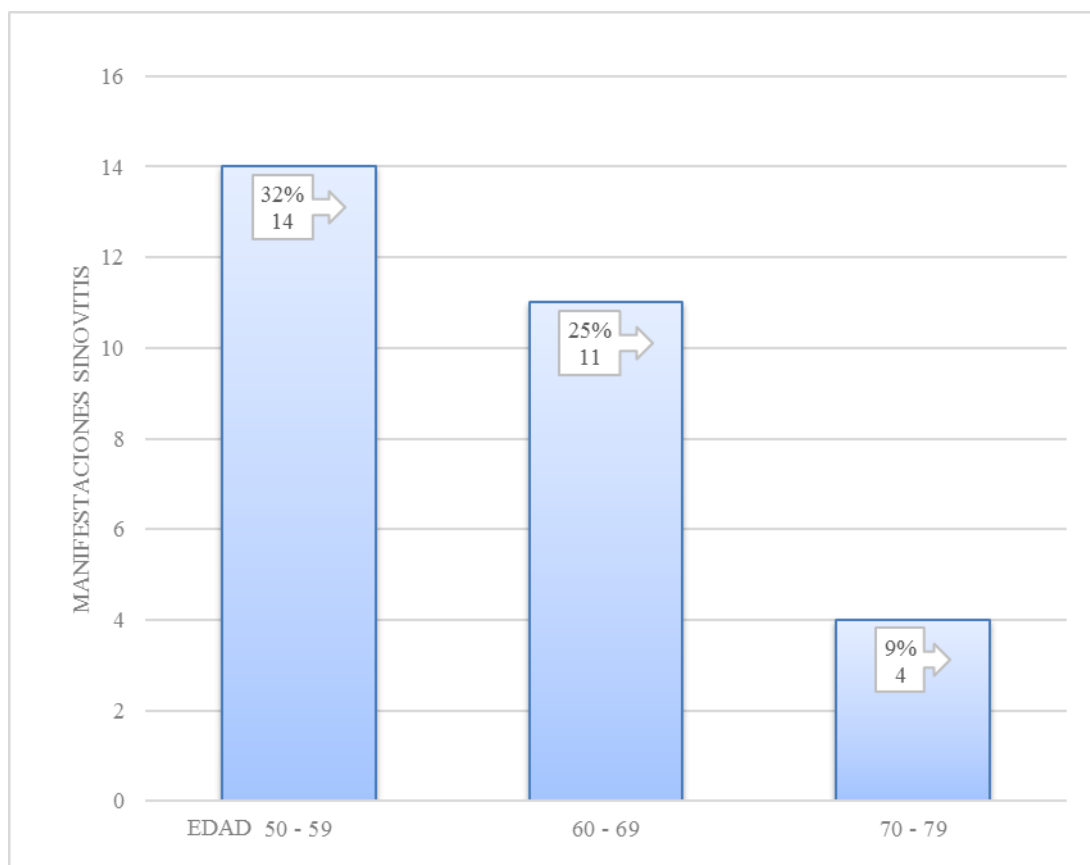
En la gráfico 5, según los criterios de SLICC se observa que la mayoría de los pacientes tienen de 2, 3 y 4 criterios clínicos de actividad el mayor número de pacientes presenta 2 criterios clínicos 37% (16/43) con tres 23% años de edad (10/43), cuatro criterios 23% (19/43) seguidos de cinco criterios 14% (6/43) y solo un criterio lo presentan 3% (1/43).

**Gráfico 6. Manifestaciones inmunológicas de LES tardío en el Hospital Arzobispo Loayza 2015**



En el gráfico 6, según los criterios de SLICC de los criterios inmunológico de actividad el 95% pacientes tenían ANA positivo (41/43), 81%) tenían Hipocomplementemia (35/43), 40% tenían anti DNA+ (17/43) y con menos frecuencia 30% Ac antifosfolipidico+ (13/43), 19% Anti Sma (8/43) y 5% Coombs directo + (5/43).

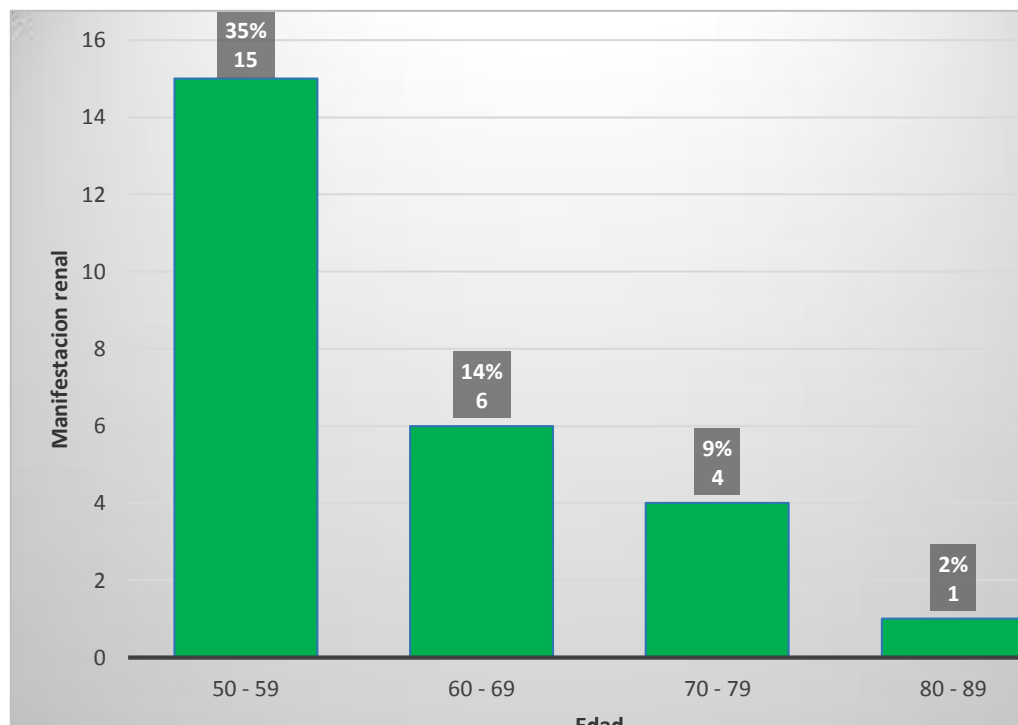
**Gráfico 7. Manifestaciones clínicas articulares en subgrupos de edad en LES tardío en el Hospital Arzobispo Loayza 2015.**



En este gráfico 7, se observa que el 66% de los pacientes tenían manifestaciones articulares (29/43) en el grupo etario de 50-59 están presente 32% (14/43) seguidos del grupo etario 60-69 con 25% (11/43), 9% de 70 a 79 años edad (4/43).

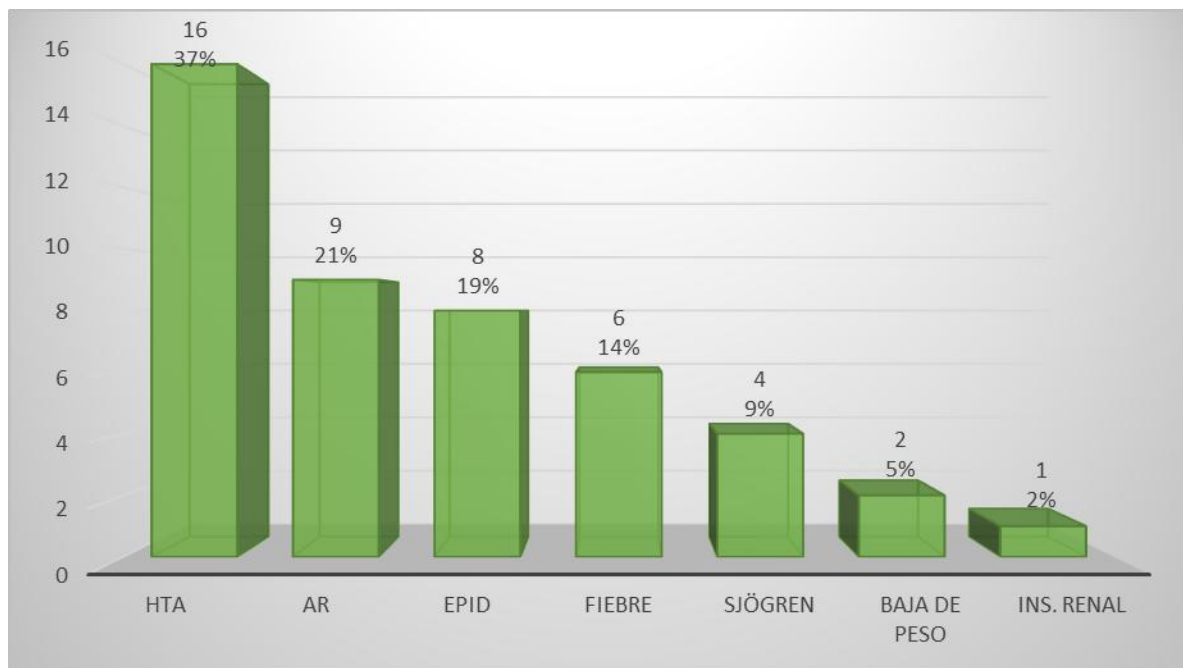


**Gráfico 8. Manifestaciones clínicas renales de LES de inicio tardíos según grupos etarios. Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015**



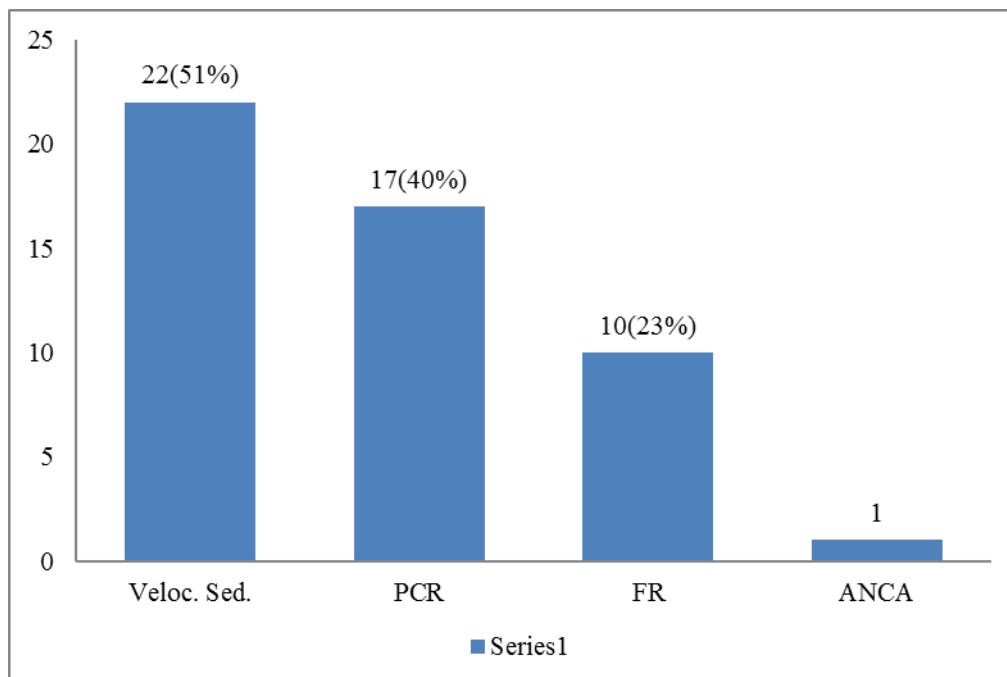
En el gráfico 8, las de manifestaciones renales se presentan en el 60 % (26/43), en el grupo etario de 50 a 69 años 35 %) (15/43), de 60 a 69 se presentó 14% (6/43) en el grupo de 70-79 el 9% (4/43) de 80 a 89 el 2% (1/43). Conforme se incrementan los años las manifestaciones renales disminuyen.

**Gráfico 9. Antecedentes patológico de LES tardío en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015**



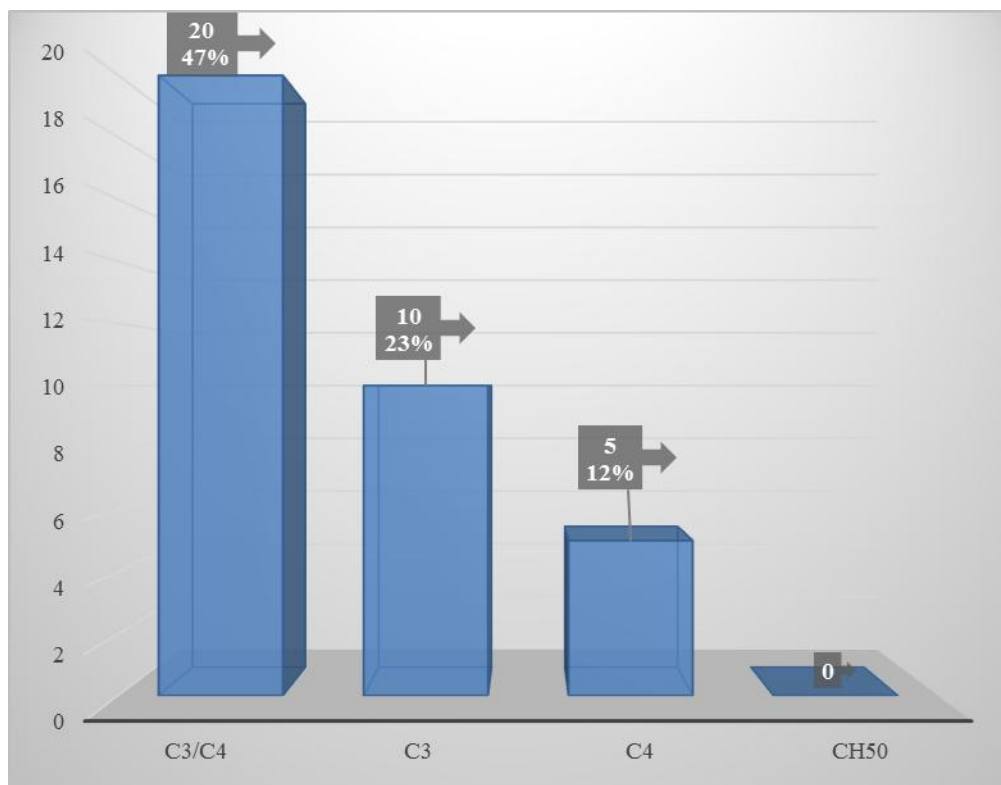
En el gráfico 9, se observa los antecedentes patológicos más frecuentes que tiene el paciente o que simultáneamente aqueja al paciente con LES de inicio tardío. Se encuentra la HTA 40% (16/43) seguido de artritis reumatoidea 21% (9/43), EPID 19% (8/43), fiebre 14% (6/43), de S. Sjögren 9% (4/43) los de más baja frecuencia tenemos baja de peso 5% (2/43) e insuficiencia renal 2% (1/43).

**Gráfico 10. Análisis de laboratorio de LES de inicio tardío en el Hospital Arzobispo Loayza 2015.**



En el gráfico 10, se observa que los pacientes con LES de inicio tardío tenían 51% velocidad de sedimentación positiva (22/43), 40% PCR positivo (17/43), 23% tenían factor reumatoideo positivo (10/43) solo un paciente tenía ANCA positivo (anticuerpo anticitoplasmático).

**Gráfico 11. Hipocomplementemia en LES de inicio tardío en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015.**



En el gráfico 11, el 81% de los pacientes tuvieron hipocomplementemia (35/43); y de los cuales 47% (20/43) presentaron tanto el C3 y C4 bajos, el 23% solo tuvo C3 bajo (10/43), el 12% presentó (5/43) C4 bajo, en caso de CH50 no se realizó la prueba.

## CAPÍTULO IV

### DISCUSIÓN

El Lupus eritematoso de inicio tardío es un subgrupo de la enfermedad que en los últimos años ha repercutido un gran interés porque se presenta con características especiales muy distintas al LES convencional de inicio más temprano, como son la frecuencia, con relación al género, manifestaciones clínicas atípicas, hallazgos de laboratorio inmunológicos y pronóstico, todavía existen datos discordantes en los diversos trabajos de investigación a estos aspectos

Aproximadamente del 15% al 18% del total de casos de LES se presentan en mayores de 50 años, lo que nos obliga a considerar un subgrupo de pacientes que presentan características clínicas atípicas y evolución diferente conocidas como por LES de inicio tardío así lo considera en la serie de Maddison.<sup>2</sup> 17% de los pacientes es mayor de los 60 años Formigan et al.<sup>15</sup> en su estudio el 12 % pacientes es mayor de 50 años.

Con relación a la edad no hay acuerdo a partir de qué edad se debe considerar LES de inicio tardío pues según muchos estudios esto ha sido tomado en forma arbitrario. En el presente estudio lo definimos como los pacientes mayores de 50 años,<sup>11, 12, 23</sup> ya que en los últimos años un estudio italiano<sup>17</sup> y un grupo de estudio taiwanés<sup>46</sup> no encontraron diferencias significativas entre dos subgrupos de LES tardío entre 50 y 64 años y mayores de 65 años lo que también fue confirmado por Gaviria.<sup>14</sup>

El LES es una enfermedad de causa desconocida aunque influyen diferentes factores como son los hormonales por lo que destaca la predominancia del género femenino, la mayor proporción está en la etapa reproductiva de las mujeres 9:1 pero en el subgrupo de pacientes con LES inicio tardío esta proporción disminuye tal vez relacionada de una menor influencia estrogénica a esta edad. Boddaert y cols<sup>8</sup> encuentra una proporción 4,4:1 vs 10,6:1 < de 50 años, Gaviria<sup>14</sup> y cols relación de 2.5:1, Panqueva<sup>11</sup> 5:1, en el presente trabajo encontramos una proporción mujer: hombre de 2,07:1, coincidimos con otros estudios pero la relación que más se acerca a nuestro estudio se encuentra en el

artículo de Paredes N 1.1.<sup>12</sup> Gaviria 2,5:1<sup>14</sup>, lo que podría estar relacionado a la similitud de características de nuestra población.

En cuanto las características clínicas según los criterios de SLICC de actividad (Clinics Clasificación Criterias for Systemic Lupus Erythematosus<sup>43</sup>) en la cual se considera 11 criterios clínicos y seis inmunológicos, necesarios para el diagnóstico de LES activo, como mínimo se necesita cuatro criterios (mínimo uno clínico o inmunológico) teniendo en consideración estas sintomatología las más frecuentes según los diferentes estudios realizados fueron las mialgias, neumonitis intersticial y osteoporosis artritis y la de menos frecuencia fueron la nefritis eritema malar, úlceras orales,<sup>8,11,12,14,25</sup>.

En el estudio de Gaviria<sup>14</sup> encuentra artritis un 66%, linfopenia o leucopenia un 90% similar resultados presenta Panqueva<sup>11</sup> con artritis 77%, linfopenia / leucopenia 65% y manifestaciones renales el 49 %, Paredes<sup>12</sup> encuentra dentro de lo más frecuente artritis 81% y linfopenia leucopenia 60%, en el presente trabajo las manifestaciones más frecuentes fueron las manifestaciones de sinovitis (67%) renales (60%), leucopenia / linfopenia(42%), las menos frecuentes fueron trombocitopenia (12%) y anemia hemolítica (14%), las manifestaciones articulares fueron similares a los diferentes trabajos de investigación<sup>7,8,12,14,15,25</sup> y la leucopenia y/o linfopenia y lupus cutáneo crónico similares a los obtenidos por otros estudios sud americanos.<sup>7,8</sup> Sin embargo en el presente trabajo la incidencia de manifestaciones renales son altas con respecto a los otros trabajos pero el estudio de Mak<sup>49, 14</sup> y colaboradores presenta resultados similares.

En este trabajo de investigación los pacientes con el grupo etario mayor de 70-79, 80 a + tuvieron menos manifestaciones clínicas las que dificultó el diagnóstico definitivo e incluso en algunos casos solo hubo 1 o 2 características clínicas. Es por estos motivos que el diagnóstico se retrasa por la pobre manifestaciones clínicas.

El sistema inmunológico con la senilidad presenta una serie de cambios morfológicos y funcionales persistentemente y la capacidad de defensa del organismo contra agentes patógenos externos va disminuyendo por lo que ocasiona la presencia de enfermedades infecciosas de difícil control, mientras que la respuesta de los auto antígenos aumenta con la edad. Estos cambios han sido estudiados en los últimos años procesó conocido como inmunosenescencia estudios recientes han encontrado que las células del sistema inmunitario innato

también presentan alteraciones en individuos de avanzada edad, lo que pone de manifiesto que tanto alteraciones del sistema inmunitario innato como adaptativo son importantes para explicar los cambios que sufren las personas ancianas en su inmunidad.<sup>41</sup> Estos cambios pueden atribuirse a un curso y cuadro clínico atípico de la enfermedad o a la ocurrencia de otras enfermedades inflamatorias. El incremento de la población del promedio de vida en todo el mundo se hace notoria la presencia del LES tardío, induciendo a pensar que la relación de la senitud y los cambios inmunológicos influyen mucho en esta patología.<sup>30, 36</sup>

Según los diferentes estudios se considera que el curso clínico del LES de aparición tardía se considera de curso más benigno debido al menor compromiso de órganos y sistemas, en comparación con el LES clásico, cuyo curso puede llegar a tener pronóstico reservado debido a la evolución rápida y compromiso multisistémico.<sup>2, 3</sup> En el presente estudio no se encontró casos de fallecimientos relacionadas a la enfermedad.

Al establecer un diagnóstico de LES de inicio tardío se debe interpretar cuidadosamente la positividad de ANA. La presencia de ANA ha sido encontrado en un 14% de los adultos mayores sin enfermedad autoinmune<sup>30</sup>, puede ser positivo en hepatitis autoinmune, artritis reumatoidea, neoplasias y la poli medicación muy frecuente en el adulto mayor que inducen al ANA positivo pero se debe tener muy consideración en esta enfermedad porque tiene una especificidad muy alta que llega hasta el 98 %. En cuanto al perfil inmunológico del paciente con LES del anciano se ha demostrado, en diferentes estudios, que este grupo de población presenta unas tasas más bajas de títulos de Anti-DNA, ANTI-RNP y menor hipocomplementemia. Gaviria y col<sup>14</sup> encuentra ANA 100%, Anti DNA 47% e hipocomplementemia 40%, Paredes 2010<sup>12</sup> encuentra 100% ANA, anti DNA 62% e Hipocomplementemia 46%, en el presente trabajo encontramos ANA 95% hipocomplementemia 81% anti DNA 40%, anti SMA19% similar encontrados en otros estudios<sup>7,8,11,12,14</sup>; excepto en la hipocomplementemia (disminución de C3 o C4 o C50) que en otros trabajos de investigación la consideran dentro del grupo menos frecuentes; y los han tabulado por separado, mas en el presente trabajo asumimos que cualquiera de los tres complementos estaban con valores bajos era positivo, si los separamos es similar los resultados.<sup>8</sup>

Distintos estudios han encontrado mayor relación de positividad de factor reumatoideo, velocidad de sedimentación y proteína c reactiva en LES de inicio

tardío.<sup>24, 25</sup> Encontraron factor reumatoideo positivo Boddaert y col<sup>8</sup> 42%, Maddison<sup>25</sup> 63%, Gaviria<sup>14</sup> 39%, Panqueva 19% en el presente trabajo la velocidad de sedimentación fue de 55%, PCR 40% y factor reumatoideo positivo 23%.

Ward et al<sup>9</sup> apreció una mayor prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPID), síndrome de S Sjögren y Artritis reumatoidea durante el curso de la enfermedad de la misma forma Maddison encontró mayor asociación de EPID y S Shogren.<sup>24, 25</sup> los estudios en Colombia Gaviria<sup>14</sup> encontró EPID 19%, S Sjögren. 9.5% e Hipertensión arterial (HTA) 33% y Panqueva<sup>11</sup> EPID 15 %, S. Sjögren 24 %, HTA 48%. En el presente trabajo se encontró como antecedentes Artritis reumatoidea 9 casos (21%) EPID 8 casos (18,6%) el Síndrome Sjögren se encontró en 4 casos (9%) estas características fueron similares a los trabajos en sud América.

El diagnostico de LES de inicio tardío puede no ser reconocido fácilmente debido a las presencia de manifestaciones inespecíficas y atípicas al comienzo de la enfermedad y aun cuadro clínico parecido al de otras enfermedades reumatológicas y otras degenerativas, metabólicas, neoplásicas. Debemos tener en cuenta que la presencia de factor reumatoideo positivo puede verse en el lupus de inicio tardío, lo cual puede confundirse con una artritis reumatoidea<sup>30</sup>. La presencia de dolor crónico con signos inflamatorio y de erosiones en las pequeñas articulaciones radiológicamente sugiere el diagnostico de artritis reumatoidea, mientras que la presencia de hipocomplementemia (C3, C4, CH50) anticuerpos anti DNA de doble cadena y de manifestaciones multisistemicas insinúan un diagnostico de LES. En el presente trabajo encontramos 9 pacientes que al inicio fueron confundida con artritis reumatoidea conforme la evolución del paciente se aclaró el diagnostico y terminaron siendo LES de inicio tardío

Se ha descrito que el LES de inicio tardío tiene menos severidad que LES de inicio más temprano, sin embargo nuestros pacientes presentan algunas hallazgos que pudieran alterar la morbilidad y la mortalidad en el futuro como el compromiso pulmonar la hipertensión arterial la misma edad, enfermedades infecciosas asociadas que puede aumentar el daño orgánico de esta población.

Este trabajo tiene algunas debilidades ya que es un estudio retrospectivo de contar con la dificultad de historias clínicas incompletas que no han podido ingresar a nuestro estudio sin embargo creemos que nos permite evaluar las



características generales de LES dé inicio tardío en una población peruana en la que se caracteriza de un alto mestizaje que pudiera explicar las diferencias observadas en otros continentes, sin embargo se ha logrado observar muchas similitudes con trabajos realizados en sudamericana que nos permite comparar el comportamiento de esta enfermedad.



## CAPÍTULO V

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### V.1 Conclusiones

1. De los 43 pacientes con diagnóstico de LES tardío el 67% (29/43) fueron de sexo femenino y el 33% masculino (14/43), con una razón hombre mujer de 2:1.
2. El promedio de edad de presentación de LES tardío fue de 62 años, observando que en el grupo de 50-59 años se presentó el 42% de casos (19/43).
3. Los síntomas que se registraron en LES tardío fueron 67% de casos con síntomas articulares (29/43), el 60% presentaron manifestaciones renales (26/43) y 42% presentaron leucopenia o linfopenia (15/43).
4. Según los criterios de SLICC de la población en estudio la mayoría de tenían de 2, 3 y 4 criterios clínicos de los 11 establecidos como signos de actividad el mayor número de manifestaciones se concentró en los grupos etarios de 50 a 69 años se presentó el 60% (26/43).
5. De acuerdo a los criterios inmunológicos de la SLICC el 95% (41/43) tenían ANA positivo, 81% (35/43) presentaron hipocomplementemia, el 40% (17/43) presentaron anti DNA y con menos frecuencia 30% (13/43) presentaron Ac antifosfolipídico, 19%(8/43) presento Anti Sma y 12%(5/43) prenotaron Coombs directo +.
6. Los antecedentes de importancia del LES tardío fueron, 40%(16/43) presento la HTA, seguido de 21% (9/43) de artritis reumatoide, 19% (8/43) presentaron EPID enfermedad pulmonar intersticial difusa, 14% (6/43) presento fiebre ,9% (4/43) presento síndrome de Sjögren.
7. En laboratorio se encontró 51%(22/43) la velocidad de sedimentación positivo el 40%(17/43) presento la proteína C reactiva positiva (PCR) y 23%(10/43) tenían factor reumatoideo positivo solo un paciente tenia ANCA positivo (anticuerpo anticitoplasmatica) 2,3% (1/43).

## V.2 Recomendaciones

1. El LES no es exclusiva de las personas jóvenes ni del género femenino como observamos el promedio de vida se incrementa y se hace posible evidenciar patologías que antes no se veían con frecuencia, en pacientes mayores de 50 años con compromiso de manifestaciones sistémicas no explicables a una sola enfermedad debemos tener presente el Lupus eritematoso de inicio tardío
2. En LES de inicio tardío las principales manifestaciones clínicas son sinovitis, manifestaciones renales, linfopenia o leucopenia la presencia de estos síntomas relacionados de inicio reciente en el paciente > de 50 años debemos sospechar de Lupus eritematoso sistémico.
3. Debemos siempre utilizar los criterios de actividad SLICC para el diagnóstico LES de inicio tardío además tenerlo como una referencia importante de utilización en todo centro de salud, muchas veces la demora del diagnóstico puede condicionar a comprometer más la salud del paciente.
4. Algunos pacientes solo presentan manifestaciones clínicas renales pero no hay compromiso de otros órganos sin embargo presentan 3 o más criterios inmunológicos por lo que se define el diagnóstico, por ese motivo es importante la utilización de pruebas inmunológicas para la identificación de esta enfermedad frente a la sospecha de LES tardío como el ANA positivo, anti DNA, hipocomplementemia.
5. Si tenemos pacientes mayor o igual de 50 años con síndrome de Sjögren, artritis reumatoidea o EPID de inicio reciente debemos sospechar LES de inicio tardío porque hay mayor asociación con este grupo de enfermedades, que al inicio confunden el diagnóstico.
6. Debemos tener presente que algunas pruebas inflamatorias e inmunológicas como son el factor reumatoideo, velocidad de sedimentación, proteína C reactiva pueden presentarse en lupus de inicio tardío y confundirse con Artritis reumatoidea

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tsokos G. Systemic lupus Erythematosus .Mechanisms of Disease N Engl J Med 2011 ;(365): 2110-2121
2. Kammer G, Mishra N. Systemic lupus erythematosus in the elderly. Rheum Dis Clin North Am 2000; 26: 475-492.
3. Wallace D, Hann B. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. Dubois' Lupus Erythematosus. Baltimore, Williams & Wilkins: 1997; 49-65.
4. Rus V, Maury E, Hochberg MC. The Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. In: Dubois' Lupus Erythematosus, 7th Ed, edited by Wallace DJ, Hahn BH. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 34-44..
5. Arnaud L, Mathian A, Boddaert J, Amoura Z. Late-onset systemic Erythematosus: epidemiology, diagnosis and treatment, Drugs Aging, 2012; 29(3): 181-9.
6. Ramos Casal M, Brito P, Lopez A, Font J. Systemic autoimmune diseases in elderly patients: atypical presentation and association with neoplasia. Autoimmunity Reviews .2004 ;3:376-82
7. Bertoli A, Alarcon G, Calvo Alen J, Fernandez M. systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. ARTHRITIS Rheum 2006,54 1580 - 1587
8. Boddaert J, Huong D, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette J. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. Medicine 2004; 83: 348-359
9. Ward M, Polisson R. A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1989; 32: 1226-1232
10. Palacios E, Lozano Y, Cueva K. Lupus eritematoso sistémico de inicio tardío. Rev. Soc. Peruana Med. Interna 2016; vol 29 (2).
11. Panqueva O, Caracterización clínica inmunológica de Lupus Eritematoso Sistémico tardío, Trabajo de Grado para optar el título de Reumatólogo .Bogotá, Universidad Nacional de Colombia febrero. 2010 pp17 <http://www.bdigital.unal.edu.co/2606/#sthash.djWpTP6.dpuf> Rev.clin.Esp.2013
12. Paredes N, Torres E, Montiel D- Lupus eritematoso sistémico de inicio tardío Rev. Nac. (Itauguá). Vol. 4 (1) Jun. 201

13. Montero E, Gonzales R, Porras I, León A, Sotomayor C, ctr IF-83 Características clínicas de pacientes con Lupus eritematoso Sistémico de inicio Tardío con un cohorte de 776 pacientes Rev.clin.Esp.2013;213(Espec Congr):59
14. Gaviria I, Rodelo J, Uribe O, Vasquez G, Ramirez I, características clínicas y serológicas de los pacientes con LES de inicio tardío revista colombiana de reumatología vol. 14 no. 1 -, marzo 2007. 23-31
15. Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. SLE Disease Activity Index. Lupus. 1999; 8(6):462-465.
16. Stefanidou S, Gerodimos C, Benos A, Galanopoulou V, Chatziyannis I, etc Clinical expression and course in patients with late onset systemic lupus erythematosus, HIPOKRATIA 2013,17.2,153 -156 pp
17. Padovan M, Govoni M, Castellano G, Rizzo N, Fontinidi M, Trotta F. Late onset systemic lupus erythematosus: no substantial differences using different cut-off ages. Rheumatol Int 2007; 27: 735-741
18. Voulgari P, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos A. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. Lupus 2002; 11: 722-729.
19. Karoubi Nordon E, Hayem G, Mentres F, Palazzo E, Legrain S, Meyer O, Raveau P. Late onset systemic lupus erythematosus: a new approach. Lupus 2007; 16: 1011- 1014.
20. Lalani S1, el Papa J, de Leon M, Peschken C. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. [J Rheumatol](#). 2010 Jan; 37(1):38-44
21. Appenzeller S<sup>1</sup>, Pereira A Lupus Greater accrual damage in late-onset systemic lupus erythematosus: a long-term follow-up study. Lupus. 2008 Nov;17(11):1023-8
22. Houman H, Smiti-Khanfir M, Ben Ghorbell I, Miled M. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients Lupus 2004; 13(3):204-11.
23. Font J, Pallarés L, Cervera R, López-Soto A, Navarro X, Bosch X Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics Ann Rheum Dis, 50 (1991), pp. 702-705

- 24.** Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastian G, Gi A, Lavilla P Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients *Medicine (Baltimore)*, 72 (1993), pp. 113-124
- 25.** P. Maddison, V. Farewell, D. Isenberg, C. Aranow, S.C. Bae, S. Barr, the rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus *J Rheumatol*, 29 (2002), pp. 913-917
- 26.** Enriquez M. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico *Revista de medicina e Investigación* 2013, 1(1):8-16
- 27.** Mason L, Isenberg D. The pathogenesis of systemic Lupus Erythematosus. In Davison AM, Cameron J, Grunfeld PS (editors): *Oxford textbook of clinical nephrology* Oxford, England Oxford University Press; 2005. p 809-829
- 28.** Domsic R, Ramsey-Goldman R, Manzi S. Epidemiology and classification of Systemic Lupus Erythematosus. In: *Rheumatology*, 4th Ed, edited by Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. Philadelphia, Mosby Elsevier 2008; 1211-1216.
- 29.** McCarty D, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte R, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus: age and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1260-1270.
- 30.** Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Brito MP, López-Soto A, Font J. Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus* 2003; 12: 341-355.
- 31.** Ginaldi L, De Martinis M, D'Ostilio A, et al. Cell proliferation and apoptosis in the immune system in the elderly. *Immunol Res* 2000; 21: 38.
- 32.** Gillis S, Kozak R, Durante M. Immunological studies of ageing: decreased production of and response to T cell growth factor by lymphocytes from aged humans. *J Clin Invest* 1981; 67: 937-942.
- 33.** Zeng Y, Wu J, Yee S, Nariuch H, Hirokawa K. Abnormality in the early signal transduction pathways is responsible for the impaired proliferative response and low K<sup>+</sup> current in a T cell clone by stimulation with anti CD Antibody. *Cell Signal* 1996; 93: 131-144.
- 34.** Pahwa S, Pahwa RN, Good R. Decreased in vitro humoral immune responses in aged humans. *J Clin Invest* 1981; 67: 1094-1102.
- 35.** Antonaci S, Polignano A, Tortorella C, Garofalo A, Jirillo E, Bonomo L. Role of interleukin 2, interleukin 4 and interleukin 5 in the T helper cell-driven B cell

polyclonal differentiation in the elderly. *Cytobios* 1992; 70: 77-85.

**36.** Yung R. Changes in immune function with age. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 455-473.

**37.** Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus. Prevalence, Clinical Course and Treatment. *Drugs Aging* 2007; 24: 701-715.

**38.** Fam A. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 2000; 14: 515-533.

**39.** Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus. Prevalence, Clinical Course and Treatment. *Drugs Agin*. 2007; 24: 701-715.

**40.** Petri M, Orbai A, Alarcón G, Gordon C, Merrill J, Fortin P, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 2677-86.

**41.** Molina J, González L, Molina J. Tratamiento del lupus eritematoso. En: Alarcón-Segovia D, Molina J editores. *Tratado Hispanoamericano de Reumatología*. Primera edición. Bogotá. 2007: 807-830.

**42.** Gourley M, Austin H, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 549-557.

**43.** Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. [Arthritis Rheum](#). 2012 Aug; 64(8):2677-86. .

**44.** Bosch X, Formiga F, López-Soto A. Lupus eritematoso sistémico en el anciano. *Rev. Esp Geriatr Gerontol*. 2012; 10:1016.

**45.** Ho CTK, Mok C, Lau C. Late onset Systemic Lupus Erythematosus in southern chinese. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 437-440.

**46.** Pu S, Luo F, Wu Y, Cheng H, Ho H. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus* 2000; 9: 96-100.

**47.** Gaujard S, Broussolle C, Cathebras P, Dupond J. Systemic Lupus Erythematosus with disease onset at 65 and older. *Rev Med Interne* 2003; 24: 288-294.

- 48.** Rovenský J, Tuchynová A Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimmun Rev.* 2008 Jan; 7(3):235-9. doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.014. Epub 2007 Dec 3
- 49.** Mak S, Lam E, Wong A. Clinical profile of patients with late-onset SLE: not a benign subgroup. *Lupus* 1998; 7: 23-28.



**Anexo 1**  
**Ficha de recolección de datos**

Numerous de orden	H.C	Nombre	
Edad	Sexo F M	Fecha de nacimiento	
Fecha de evaluación	Fecha de inicio de enfermedad	Años de LES	
<b>1. Lupus cutáneo agudo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rash malar</li> <li>• Lupus ampolloso, necrólisis epidérmica</li> <li>• Rash maculopapular</li> <li>• rash fotosensible</li> </ul>	Si	No
<b>2. Lupus cutáneo crónico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rash discoide localizado ó generalizado</li> <li>• Lupus hipertrófico (verrucoso)</li> <li>• Paniculitis lúpica (lupus profundus)</li> <li>• Lupus mucoso</li> <li>• Lupus eritematoso tumidus</li> <li>• Lupus chillblains</li> <li>• Lupus discoide/líquén plano “overlap”</li> </ul>		
<b>3. Úlceras orales</b>			
<b>4. Alopecia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin cicatriz</li> </ul>		
<b>5. Sinovitis:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• comprometa dos o más articulaciones y se caracterice por edema o derrame.</li> <li>• dolor en 2 o más articulaciones y 30 minutos de rigidez matinal.</li> </ul>		
<b>6. Serositis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleuritis típica por más de un día o derrame pleural o frote pleural</li> <li>• Dolor pericárdico típico (dolor con el decúbito o derrame pericárdico o frote pericárdico.</li> <li>• Pericarditis por EKG</li> </ul>		
<b>7. Renal.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• proteinuria 500 mg de proteínas/24 horas</li> <li>• cilindros hemáticos.</li> </ul>		
<b>8. Neurológico:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones</li> <li>• sicosis</li> <li>• mononeuritis multiplex</li> <li>• Mielitis</li> <li>• <i>Neuropatía craneal o periférica</i></li> <li>• Estado confusional agudo</li> </ul>		

9.Leucopenia linfopenia	o	SI	NO
10.Trombocitopenia (<100 mil/mm3	al menos una vez		
11.Anemia hemolítica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ó Coombs directo positivo.</li> </ul>		
<b>Criterios Inmunológicos</b>	1. ANA por encima del rango de referencia		
	Anti Sma		
	Anti DNA		
	4. Anticuerpos anti fosfolípido: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulante lúpico</li> <li>• VDRL falsamente positivo</li> <li>• Anticardiolipinas (IgA, IgG o IgM)</li> <li>• Anti B2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM)</li> </ul>		
	Hipocomplementemia <ul style="list-style-type: none"> <li>• C3</li> <li>• C4</li> <li>• CH50 bajos</li> </ul>		
	Coombs Directo Positivo en ausencia de anemia hemolítica.		
<b>Antecedentes</b>	EPID(enfermedad pulmonar intersticial Artritis reumatoidea Síndrome de Shojren HTA Otros		
	V sedimentación PCR Anca Factor Reumatoideo		