

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
SAN VICENTE MÁRTIR



**"ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE BIOMARCADORES DE
INFLAMACIÓN, AUTOINMUNIDAD Y ESTRÉS OXIDATIVO,
CON LOS ÍNDICES DE ACTIVIDAD EN EL
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO"**

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

D^a Meritxell Fernández Matilla

DIRIGIDA POR:

Dr. D. José Andrés Román Ivorra

2019

A mis hijas y a mi madre

Nora, perdóname hija mía por todo el tiempo que no te di

Estela, mi milagro, gracias por todo el tiempo que me diste

Mamá, gracias por ser la llave que me ha permitido abrir ésta y otras muchas puertas

Esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin la ayuda, el apoyo, la confianza y la comprensión de muchas personas a lo largo de mucho tiempo, y en las siguientes líneas quiero dejar constancia de mi más profundo agradecimiento por ello.

En primer lugar a mi marido. Ricardo, gracias por tu paciencia infinita. Gracias por apoyarme desde el primer momento en todos mis planes, desde los profesionales hasta el proyecto de vida que hace unos años emprendimos juntos; ojalá no se acabe nunca.

A mis hijas Nora y Estela. Porque sois mi vida, y hoy le dais sentido a todo lo que hago.

A mis padres Nieves y Manolo. Por todo lo que me habéis dado. Gracias por tanto sacrificio, por vuestro apoyo y por vuestros ánimos en los momentos más duros. También por haber estado conmigo en los más felices y dulces, porque sin vuestra ayuda incondicional mi vida habría sido muy diferente. Si hoy estoy firmando este trabajo, es gracias a vosotros.

A mi amiga Irene. Porque como bien me recordaste un día, ya hace más de media vida que somos amigas, y eso es mucho tiempo... tiempo en el que hemos compartido infinidad de cosas; momentos divertidos, momentos alegres, momentos tristes, momentos de pena o incluso de rabia. Pero sobre todo, esos momentos que marcan a las personas, y tú has estado conmigo en cada uno de ellos: mi fiesta de graduación, mi vestido de novia, mi boda, esta tesis y, especialmente, el más importante de todos, el nacimiento de mis hijas. Gracias por ayudarme a traer al mundo lo que más quiero.

A mis abuelos Fide y Marcelo. Gracias por acogerme en vuestra casa durante las épocas de exámenes a lo largo de toda la carrera, porque también gracias a vuestra gran generosidad he podido llegar donde yo quería, o incluso más allá. Dondequiera que estéis, siempre os estaré agradecida.

A mi director de tesis. Jose, gracias por la confianza depositada en mí con el paso de los años, por creer que un número no siempre importa y por haberme dado esta oportunidad.

A la persona que me ha llevado de la mano durante este arduo y largo camino. Elena, sin tu ayuda este trabajo no sería este trabajo. Gracias por todo lo que me has enseñado, por estar siempre ahí, por tu serenidad y por tus buenas palabras.

A mis compañeros de trabajo Nagore y Juan Antonio. Gracias por haber creído en mí en las circunstancias más adversas. Sin la oportunidad que me disteis, esta historia sería otra.

A las chicas de reuma: Maribel, Inma, Rosamari y Loli. Gracias por vuestra ayuda en el trabajo, por colaborar como el que más sólo porque habéis querido y siempre sin pedir nada a cambio. Todos estos años habéis hecho de compañeras, de colegas o incluso de consejeras, así que me gustaría agradecer también por vuestros ánimos y por vuestros sabios consejos.

A todos los amigos y compañeros que de una manera u otra han puesto su granito para que esta tesis salga adelante. En especial a Tania y Rubén, siempre dispuestos para lo que sea.

A mis suegros Amelia y Basilio, que también me han echado una mano cuando han podido.

A mis adjuntos y compañeros del Peset. Ese hospital que para mí no es sólo eso, sino que es como mi segunda casa. Gracias a todos los que me enseñasteis algo y también a los que aprendisteis alguna cosa conmigo.

A M^a Jesús Baeza, la excelente bibliotecaria del Hospital Arnau de Vilanova, por su eficiencia, competencia y profesionalidad.

Por último, y desde luego no menos importante, a los pacientes y voluntarios sanos que han colaborado altruistamente en este estudio, regalándome su tiempo para que yo haya podido llevar a cabo este proyecto.

A todos y cada uno de vosotros, gracias de corazón.

ÍNDICE

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	V
ÍNDICE DE TABLAS.....	VII
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	IX
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	XI
GLOSARIO.....	XV
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	1
1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA	1
1.1.2 ETIOPATOGENIA.....	2
1.1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	8
1.1.4 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN.....	20
1.1.5 DIAGNÓSTICO.....	24
1.1.6 EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	24
1.1.7 TRATAMIENTO.....	30
1.1.8 COMORBILIDADES	34
1.1.9 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR y LES.....	37
1.1.10 ESTUDIO RELESSER	41
1.2 EL SISTEMA INMUNITARIO.....	43
1.2.1 COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNITARIO	44
1.2.2 INMUNIDAD INNATA	46
1.2.3 INMUNIDAD ADAPTATIVA	49
1.2.4 CÉLULAS CLAVE EN LA PATOGENIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	51
1.2.5 MOLÉCULAS CLAVE EN LA PATOGENIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	54
1.3 ESTRÉS OXIDATIVO.....	57
1.3.1 ESTADO REDOX.....	58
1.3.2 GLUTATION	60

1.3.3	TBARS.....	61
1.3.4	CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL: método TEAC.....	61
1.3.5	SUPERÓXIDO DISMUTASA.....	62
1.4	JUSTIFICACION DEL INTERÉS DE LA INVESTIGACION PROPUESTA.....	63
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	65
2.1	HIPÓTESIS	65
2.2	OBJETIVOS	65
2.2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	65
2.2.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	65
3	MATERIAL Y METODOLOGÍA.....	67
3.1	MATERIAL	67
3.1.1	DISEÑO DEL ESTUDIO Y MUESTREO.....	67
3.1.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	68
3.1.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	68
3.1.4	VARIABLES DEL ESTUDIO.....	68
3.2	METODOLOGÍA	73
3.2.1	INCLUSIÓN DE PACIENTES Y CONTROLES. Estudio de la actividad y daño acumulado	73
3.2.2	PROCESADO DE MUESTRAS Y DETERMINACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO	73
3.2.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	74
4	RESULTADOS	75
4.1	DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS DE LA SERIE ESTUDIADA.....	75
4.1.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	75
4.1.2	ANTECEDENTES MÉDICOS Y COMORBILIDADES	76
4.1.3	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA SERIE	79
4.1.4	MANIFESTACIONES CLÍNICAS AL DEBUT DE LA ENFERMEDAD.....	79
4.1.5	EVALUACIÓN CLÍNICA DE NUESTRA SERIE.....	80

4.2	ESTUDIO ANALÍTICO CONVENCIONAL	83
4.2.1	ANÁLITICA BÁSICA	83
4.2.2	ESTUDIO DE ACTIVIDAD ANALÍTICA CLÁSICA	84
4.3	ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES EN EL LES	86
4.3.1	ANÁLISIS DE CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS	86
4.3.2	ANÁLISIS DE PERFILES INDIVIDUALES DE CITOQUINAS	93
4.3.3	ANÁLISIS DE PERFILES COMBINADOS DE CITOQUINAS	98
4.4	ANÁLISIS DE ESTRÉS OXIDATIVO.....	102
4.4.1	ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE SUPEROXIDO DISMUTASA EN PACIENTES CON LES.....	102
4.4.2	ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL EN PACIENTES CON LES	103
4.4.3	ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE GLUTATION EN PACIENTES CON LES	104
4.4.4	RELACIÓN ENTRE $INF1\alpha$, $BLyS$, $IL10$ Y EL ESTRÉS OXIDATIVO	107
5	DISCUSIÓN.....	109
5.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA SERIE ESTUDIADA	109
5.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN LA SERIE ESTUDIADA	111
5.3	RELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE $IL10$, $INF1A$, $BLYS$ Y LA PRESENCIA DE ESTRÉS OXIDATIVO, CON LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y CON LA AFECTACIÓN POR ÓRGANOS Y SISTEMAS..	114
5.4	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	118
6	CONCLUSIONES	119
7	BIBLIOGRAFÍA.....	121
8	ANEXOS	139

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1. ARTROPATÍA DE JACCOUD (FOTOGRAFÍAS CEDIDAS POR PACIENTE)	9
ILUSTRACIÓN 2. ETIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS EN EL LES. ADAPTADO DE BULTINK ET AL.....	34
ILUSTRACIÓN 3. INCIDENCIA DE TUMORES EN ESPAÑA EN 2012(%).....	37
ILUSTRACIÓN 4. INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA 127	43
ILUSTRACIÓN 5. ÓRGANOS DEL SISTEMA INMNOLÓGICO129	44
ILUSTRACIÓN 6. CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO 130.....	45
ILUSTRACIÓN 7. PROCESO DE ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS138	47
ILUSTRACIÓN 8. ESTRUCTURA MOLECULAR DEL CMH: CMH-I (A) Y CMH-II (B) 142.....	50

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA; 2004. SOCIEDAD AMERICANA DE NEFROLOGÍA	11
TABLA 2. CRITERIOS SLICC-2012 PARA CLASIFICACIÓN DEL LES.....	20
TABLA 3. CRITERIOS REVISADOS ACR-1997 PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LES.....	21
TABLA 4. CATEGORÍAS DE ACTIVIDAD SEGÚN PUNTUACIÓN SLEDAI	26
TABLA 5. TUMORES EN PACIENTES CON LES.....	36
TABLA 6. EFECTOS DEL ESTRÉS OXIDATIVO	57
TABLA 7. MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO	58
TABLA 8. VARIABLES DEMOGRÁFICAS	68
TABLA 9. VARIABLES CLÍNICAS.....	69
TABLA 10. PERFIL LABORAL DE PACIENTES SEGÚN DISCAPACIDAD.....	75
TABLA 11. ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	77
TABLA 12. ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	77
TABLA 13. TIPO DE CÁNCER EN RELACIÓN AL LES (TIEMPO).....	78
TABLA 14. TIPO DE CÁNCER EN RELACIÓN AL LES (AUTOANTICUERPOS)	78
TABLA 15. DEBUT DE LA ENFERMEDAD	80
TABLA 16. DAÑO ACUMULADO SEGÚN SLICC/ACR Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN. RELACIÓN CON LA PUNTUACIÓN EVA Y EL PORCENTAJE DE DISCAPACIDAD OTORGADO POR EL INSS	82
TABLA 17. RELACIÓN ENTRE DISCAPACIDAD RECONOCIDA POR INSS Y PUNTUACIÓN SLICC.....	83
TABLA 18. ESTUDIO ANALÍTICO CONVENCIONAL DE NUESTRA SERIE DE PACIENTES	84
TABLA 19. PERFIL DE AUTOINMUNIDAD DE NUESTRA SERIE DE PACIENTES.....	85
TABLA 20. CONCENTRACIONES DE INTERFERÓN-1A	87
TABLA 21. CONCENTRACIONES DE BLYS	90
TABLA 22. CONCENTRACIONES DE IL10	91
TABLA 23. CLASIFICACIÓN DE PACIENTES SEGÚN VALOR DE CITOQUINAS.....	93

TABLA 24. CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN PERFIL COMBINADO DE CITOQUINAS.....	98
TABLA 25. NIVELES SÉRICOS DE LAS MOLÉCULAS ESTUDIADAS	102

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	76
GRÁFICO 2. TRATAMIENTO ACTIVO EN EL MOMENTO DE LA VISITA	79
GRÁFICO 3. ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD SEGÚN TIEMPO DE EVOLUCIÓN (SLEDAI).....	80
GRÁFICO 4. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE INF-1A, IL10 Y BLYS	87
GRÁFICO 5. CONCENTRACIONES DE INF1A EN CONTROLES Y PACIENTES.....	88
GRÁFICO 6. ASOCIACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES DE INF1A Y CONSUMO DE COMPLEMENTO.....	88
GRÁFICO 7. RELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE INF1A Y TÍTULO DE ANTI-DSDNA	89
GRÁFICO 8. RELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE INF1A Y ANTICUERPOS AAFS.....	89
GRÁFICO 9. CONCENTRACIONES DE BLYS EN CONTROLES Y PACIENTES.....	90
GRÁFICO 10. NIVELES DE IL10 EN CONTROLES Y PACIENTES	91
GRÁFICO 11. RELACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES ELEVADAS DE IL10 Y CONSUMO DE COMPLEMENTO.....	92
GRÁFICO 12. RELACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES ELEVADAS DE IL10 Y PUNTUACIÓN SLEDAI	92
GRÁFICO 13. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN PERFILES INDIVIDUALES DE CITOQUINAS	93
GRÁFICO 14. ASOCIACIÓN PERFIL INF1A ELEVADO Y ACTIVIDAD CLÍNICA (SLEDAI)	94
GRÁFICO 15. ASOCIACIÓN PERFIL INF1A ELEVADO Y TÍTULOS DE ANTI-DSDNA.....	95
GRÁFICO 16. ASOCIACIÓN PERFIL INF1A ELEVADO Y TÍTULOS DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO	95
GRÁFICO 17. ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE BLYS Y TÍTULO DE ANAS.....	96
GRÁFICO 18. RELACIÓN ENTRE PERFIL IL10 ELEVADA Y ACTIVIDAD CLÍNICA (SLEDAI)	96
GRÁFICO 19. ASOCIACIÓN ENTRE PERFIL IL10 ELEVADA Y CONSUMO DE COMPLEMENTO	97
GRÁFICO 20. PERFILES DE CITOQUINAS AGRUPADOS.....	99
GRÁFICO 21. ASOCIACIÓN DE LOS PERFILES DE CITOQUINAS Y ACTIVIDAD CLÍNICA (SLEDAI).....	100
GRÁFICO 22. ASOCIACIÓN DE LOS PERFILES DE CITOQUINAS Y CONSUMO DEL COMPLEMENTO.....	100
GRÁFICO 23. ASOCIACIÓN DE LOS PERFILES DE CITOQUINAS Y POSITIVIDAD DE ANTI-DSDNA	101
GRÁFICO 24. RELACIÓN ENTRE EL PERFIL DE CITOQUINAS Y PUNTUACIÓN SLICC/ACR	101

GRÁFICO 25. NIVELES DE SOD EN CONTROLES Y PACIENTES	102
GRÁFICO 26. RELACIÓN ENTRE TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL LES Y NIVELES DE SOD	103
GRÁFICO 27. NIVELES DE TEAC EN CONTROLES Y PACIENTES.....	104
GRÁFICO 28. NIVELES DE GSH EN CONTROLES Y PACIENTES	104
GRÁFICO 29. NIVELES DE GSSG EN CONTROLES Y PACIENTES	105
GRÁFICO 30. RELACIÓN GSH/GSSH EN CONTROLES Y PACIENTES	105
GRÁFICO 31. RELACIÓN ENTRE NIVELES DE GSH Y PUNTUACIÓN SLICC/ACR	106
GRÁFICO 32. RELACIÓN ENTRE NIVELES GSSG Y PUNTUACIÓN SLICC/ACR.....	106
GRÁFICO 33. ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES ELEVADOS DE IL10 Y DE GSH/GSSG	107

ÍNICE DE ABREVIATURAS

AAF: anticuerpos antifosfolípido

ABTS: 2,2' azinobis 3-etilinfocito Benzotiazolin-6-sulfonato; radical catiónico utilizado en algunas reacciones para evaluar la actividad antioxidante como el método TEAC

ACR: *American College of Rheumatology* (del inglés, Colegio Americano de Reumatología)

ACV: accidente cerebrovascular

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

ANA: anticuerpos antinucleares

BLyS: *B Lymphocyte Stimulator*; del inglés, estimulador del linfocito B

CAT: capacidad antioxidante total

dsDNA: *double stranded deoxyribonucleic acid*; del inglés, ácido desoxirribonucleico de doble cadena

ECV: enfermedad cardiovascular

ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*; del inglés, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

ENA: anticuerpos extraíbles nucleares

EROs: especies reactivas de oxígeno

EULAR: *European League Against Rheumatisms*; del inglés, Liga Europea contra los Reumatismos

EVA: escala visual analógica

FA: fibrilación auricular

FG: filtrado glomerular

GPx: glutathion peroxidasa

GR: glutathion reductasa

GSH: glutathion

GSSG: glutation disulfuro (forma oxidada)

H₂O₂: peróxido de hidrógeno

Ig: inmunoglobulina

IL: interleuquina

IMA: infarto de miocardio agudo

IMC: índice de masa corporal

INF1 α : interferón 1 α

INSS: Instituto Nacional de la Seguridad Social

kg: kilogramo

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

LCQSA: lupus clínicamente quiescente serológicamente activo

mg: miligramo

MDA: malon-di-aldehido; aldehído altamente reactivo, resultado de procesos de peroxidación lipídica

NK: *Natural Killer*; del inglés, células asesinas naturales

O₂: radical superóxido

PCR: proteína C reactiva

PF: plasmaféresis

RELESSER: registro de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) de la Sociedad Española de Reumatología (SER)

RCV: riesgo cardiovascular

SCA: síndrome coronario agudo

SELENA/SLEDAI: del inglés, *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*. Es un índice que se utiliza para medir la actividad del LES

SER: Sociedad Española de Reumatología

SLEDAI: del inglés, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*. Es un índice global que evalúa la actividad del LES

SLICC/ACR: del inglés, *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR damage index*. Es un índice que se utiliza para medir la daño acumulado en el LES

SNS: Sistema Nacional de Salud

SOD: superóxido dismutasa

TBARS: *Thiobarbituric acid reactive substances*; del inglés, sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico

TEAC: *Trolox Equivalent Antioxidant Capacity*; del inglés, capacidad antioxidante equivalente al Trolox, es una medida de la fuerza antioxidante

TEP: tromboembolismo pulmonar

Th1, Th2 y Th17: *T helper* 1, 2 y 17; del inglés, linfocitos T colaboradores 1, 2 y 17

TNF- α : *Tumour Necrosis Factor α* ; del inglés, factor de necrosis tumoral α

VGM: valoración global del médico

VGP: valoración global del paciente

VSG: velocidad de sedimentación globular

4-HNE-: 4-hidroxinoneal; aldehído altamente reactivo, resultado de procesos de peroxidación lipídica

GLOSARIO

ADN (Ácido Desoxirribonucleico, en inglés *DNA*): es un ácido nucleico que contiene las instrucciones genéticas usadas en el desarrollo y funcionamiento de todos los organismos vivos y algunos virus, también es responsable de su transmisión hereditaria. La función principal de la molécula de ADN es el almacenamiento a largo plazo de información para construir otros componentes de las células, como las proteínas y las moléculas de ARN.

ACR (*American College of Rheumatology*): organización médica norteamericana, integrada por médicos y otros profesionales de la salud que trabajan en el campo de la Reumatología.

Anticuerpos: proteínas producidas por el sistema inmunológico para identificar y neutralizar las sustancias dañinas y extrañas al cuerpo (antígenos). Los anticuerpos son sintetizados por los linfocitos B. Cuando un anticuerpo reconoce un antígeno se une a él y lo marca para que sea atacado por otras células del sistema inmunitario. Estos complejos antígeno-anticuerpo son fagocitados por los leucocitos, para ser destruidos.

ARN (Ácido Ribo Nucleico, en inglés *RNA*): ácido nucleico formado por una cadena de ribonucleótidos. Está presente tanto en las células procariotas como en las eucariotas, y es el único material genético de ciertos virus (virus ARN). El ARN celular es lineal y de hebra sencilla. Es la molécula que dirige las etapas intermedias de la síntesis proteica; el ADN no puede actuar solo, y se vale del ARN para transferir esta información vital durante la síntesis de proteínas (producción de las proteínas que necesita la célula para sus actividades y su desarrollo). Varios tipos de ARN regulan la expresión génica, mientras que otros tienen actividad catalítica.

Autoanticuerpo: anticuerpo dirigido contra moléculas del propio organismo. Pueden ser específicos de moléculas ubicuas (como los anticuerpos anti-DNA) o de moléculas localizadas en distintos órganos o sistemas (como los anticuerpos antieritrocitarios). Su título se encuentra elevado en las denominadas "enfermedades autoinmunes".

BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group index*): publicado en 1988 y revisado en varias ocasiones hasta su última versión en 2004, es un índice que se utiliza para medir la actividad del LES. Los síntomas/signos que se contemplan, clasificados en 8 órganos/sistemas, deben estar o haber estado presentes, en algún momento, en las 4 últimas semanas (no se requiere que estén presentes en el momento de la visita). Cada uno de los 97 ítems se clasifica de 0 a 4 (que

es una valoración categórica, no numérica), sí/no o con un valor numérico, dependiendo del marcador en cuestión. Ver anexo III. Su característica principal es que es capaz de discernir cambios en la severidad de las manifestaciones (mejorando, empeorando o permaneciendo estables). Su desarrollo, basado en el principio de "intención de tratar", contempla 4 grados de severidad en función del grado de actividad; el cálculo estandarizado del índice oscila entre 0 y 72 puntos, según diferentes grados: A= 9 puntos, B= 3 puntos, C= 1 punto, D y E= 0 puntos.

- A (*Action*, "acción"): dato clínico o combinación de datos que justificarían el tratamiento con >20 mg diarios de prednisona o equivalente y/o el inicio o incremento de dosis de inmunosupresores o el empleo de altas dosis de tratamiento anticoagulante oral con el objetivo de alcanzar un INR >3.
- B (*Beware*, "atención"): actividad de enfermedad que requeriría <20 mg diarios de prednisona o equivalente y/o fármacos específicos, como antipalúdicos, anticomiciales, antidepresivos y AINE o glucocorticoides/inmunomoduladores tópicos.
- C (*Contentment*, "calma"): actividad de la enfermedad leve y estable que no exige cambio del tratamiento o únicamente tratamiento sintomático (por ejemplo analgésicos).
- D (*Discount*, "pasar por alto"): sistema/órgano no afectado.
- E (*no Evidence*, "sin evidencia"): sin evidencia de afectación de ese órgano o sistema en ningún momento de la evolución.

BLyS: perteneciente a la familia del TNF α , es una proteína estimuladora de linfocitos B humanos (también conocido como BAFF o TNFSF13B), esencial para el crecimiento y supervivencia de estas células. Se expresa en monocitos/macrófagos y células dendríticas y se fija a tres receptores sobre la superficie de las células B: BAFF-R, BCMA y TACI. Niveles elevados de BLyS están presentes enfermedades como el lupus y la artritis reumatoide.

Citoquinas: grupo de moléculas con capacidad de regular la respuesta inmune modulando los procesos de activación, proliferación y diferenciación de leucocitos. Algunas de ellas poseen otras funciones, como la embriogénesis y diferenciación celular, entre otros. Las citoquinas se producen mayoritariamente por leucocitos y se caracterizan por ser moléculas de bajo peso molecular, la mayoría se encuentran glicosiladas, poseen una vida media muy corta y actúan a muy bajas concentraciones mediante su unión de alta afinidad a sus receptores celulares. En general, para que puedan ejercer sus efectos biológicos debe existir una alta concentración de estas moléculas, por lo que es necesario que se activen las células que las producen. Entre sus

características principales destacan el pleiotropismo y la redundancia. Gracias a la primera, una misma citoquina puede ejercer efectos diferentes al actuar sobre distintos tipos celulares; y con la segunda, varias citoquinas pueden tener la misma función en un determinado tipo celular (en ausencia de una determinada citoquina, sus funciones pueden ser reemplazadas total o parcialmente por otras). Las citoquinas con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora inhiben el crecimiento celular y suprimen la secreción de otras citoquinas. Entre ellas se encuentran la IL4, IL13 e IL10, que activan a los linfocitos B, a la vez que inhiben las respuestas inflamatorias. Entre las citoquinas con acción proinflamatoria destacan la IL1, IL6, TNF-alfa, algunos miembros de la familia de las quimiocinas y el IFN-gamma, producido por linfocitos Th1 en las respuestas inmunes específicas y por células NK activadas.

Complemento: mecanismo efector crucial en la respuesta del sistema inmune tanto innata como adaptativa, especialmente importante en la defensa frente a patógenos. El sistema del complemento actúa siguiendo un complejo proceso de activación en cascada. Es uno de los principales mecanismos de la inmunidad innata y el principal efector de la inmunidad mediada por anticuerpos. Del sistema del complemento forman parte la familia de las proteínas C que engloba unas 30 proteínas plasmáticas filogenéticamente muy conservadas con homólogos en vertebrados y en algunos invertebrados. El sistema del complemento interviene en la opsonización de patógenos y sus mecanismos efectores consiguen romper las membranas de los patógenos formando poros y causando su destrucción. Es un sistema efector fundamental en la defensa frente a la infección. También participa en procesos inflamatorios locales y en la destrucción de células defectuosas del propio organismo.

ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*): técnica de inmunoensayo en la cual un antígeno inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable, como cambio de color o algún otro tipo; en ocasiones, con el fin de reducir los costos del ensayo, nos encontramos con que existe un anticuerpo primario que reconoce al antígeno y que a su vez es reconocido por un anticuerpo secundario que lleva enlazado la enzima anteriormente mencionada. Con el uso de colorantes permite medir indirectamente mediante espectrofotometría el antígeno en la muestra. Se usa en muchos laboratorios para determinar si un anticuerpo particular está presente en la muestra de sangre de un paciente.

Enfermedad autoinmune: enfermedad que se desencadena cuando el sistema inmunológico identifica erróneamente a células propias del organismo, sanas, como patógenos externos y las

ataca. Ocurren como consecuencia de una respuesta aberrante de los linfocitos frente a antígenos propios, debido a una pérdida de tolerancia natural a los mismos.

Especies Reactivas de Oxígeno (EROs): moléculas que presentan en su última capa energética uno o más electrones desapareados, lo que les confiere una reactividad alta e indiscriminada que les permite interactuar indistintamente con un número muy variado de moléculas, a las que oxidan induciendo así la pérdida de la función biológica. No obstante, existen determinadas reacciones fisiológicas perfectamente reguladas que se basan en este mecanismo de oxidación, como por ejemplo la oxidación de la glucosa, la regulación de la expresión génica e incluso sobre el sistema inmune induciendo el reclutamiento de células fagocíticas y la expresión de proteínas de adhesión.

Estrés oxidativo: estado de la célula en el cual se encuentra alterada la homeostasis óxido-reducción intracelular, es decir el balance entre prooxidantes y antioxidantes. Este desbalance se produce a causa de una excesiva producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y/o por deficiencia en los mecanismos antioxidantes, conduciendo a daño celular.

Escala visual analógica (EVA): herramienta que se usa para ayudar a una persona a evaluar la intensidad del síntoma propuesto (dolor, estado general, etc.) a lo largo del tiempo. También se puede aplicar a otras medidas de calidad de vida. Es una línea recta en la que un extremo significa "ausencia de" y el otro extremo significa "máximo de"; el paciente marca un punto en la línea que coincide con la intensidad del síntoma que se le propone. Ver anexo I.

Exacerbación de enfermedad: episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas.

Índices de actividad: registro que en medicina se utiliza para evaluar la actividad de una enfermedad concreta. Habitualmente se obtiene mediante la combinación de datos de la historia clínica, el examen físico y determinadas pruebas complementarias, como por ejemplo pruebas funcionales de órganos específicos, estudios de imagen o estudios serológicos. Con frecuencia se trata de cuestionarios validados, específicos para cada enfermedad, que se utilizan en la práctica clínica o en estudios y/o ensayos clínicos.

Índices de daño: registro que en medicina se utiliza para evaluar el daño acumulado en un mismo paciente como consecuencia de una enfermedad. Habitualmente se trata de

cuestionarios validados, específicos para cada enfermedad, que se utilizan en la práctica clínica o en estudios y/o ensayos clínicos.

Interferón (INF): los interferones alfa y beta fueron inicialmente descritos como agentes producidos por células infectadas por virus en las que ejercían una acción antiviral. Posteriormente se descubrió que además de su capacidad antiviral ejercían efectos reguladores sobre la proliferación y la diferenciación de varios tipos celulares y tenían capacidad de modular el sistema inmune.

Interleuquinas: citoquinas que mayor efecto poseen en el sistema inmune. Sirven como señales de comunicación entre distintos tipos de leucocitos.

Interleuquina 10 (IL10): citoquina producida mayoritariamente por linfocitos del tipo Th2 y por otros tipos celulares. Es la citoquina inmunosupresora por excelencia, inhibiendo la síntesis de muchas otras citoquinas, entre las que se encuentran el IFN-gamma, TNF-alfa, IL-2, IL-12, MHC-II y moléculas de adhesión

Lupus eritematoso sistémico (LES): enfermedad reumática, crónica, autoinmune, de etiología desconocida, que se caracteriza por un conjunto de manifestaciones asociadas a la presencia de autoanticuerpos. Puede afectar a cualquier órgano o sistema, atacando a uno o varios simultáneamente o con el paso del tiempo.

SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*): índice que se utiliza para medir la actividad del LES. Fue desarrollado y publicado en 1992, aunque posteriormente se han publicado otras versiones. La gravedad está contemplada a través de la ponderación de cada uno de los 24 ítems que se valoran, que puntúan sólo si están presentes los 10 días previos a la visita; durante su desarrollo se tuvieron en cuenta las manifestaciones clínicas más frecuentes del LES que contribuyen con más frecuencia a la actividad de la enfermedad, incluyendo algunos parámetros inmunológicos. El valor final oscila entre los 0 y 105 puntos. A lo largo de los años ha sido actualizado, hasta su última versión en el año 2000, contemplando también las manifestaciones que se mantienen activas, y no solo aquellas que consideren nuevas o recurrentes. Ver anexo II.

SER (Sociedad Española de Reumatología): asociación científica, sin ánimo de lucro, que tiene por objeto fomentar el conocimiento de las patologías reumáticas, favoreciendo la formación médica y de otros profesionales sanitarios, desarrollando trabajos, estudios y proyectos de

investigación en Reumatología; así como promover la difusión y el conocimiento de estas afecciones entre los sanitarios y también la población general.

SLICC/ACR (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR damage index*): desarrollado y publicado en 1996, es el índice que se utiliza para medir la daño acumulado en el LES, definido como cambio irreversible, no relacionado con inflamación activa, que ocurre desde el diagnóstico de la enfermedad, confirmado por evaluación clínica y presente durante \geq 6 meses a menos que se indique lo contrario. Ver anexo IV. El valor final del índice oscila entre 0 y 47 puntos. Se establece que el daño total en un paciente con lupus puede ser resultado de la propia enfermedad (fallo renal, deterioro neurológico, etc.) o de cualquier otra causa (aterosclerosis, hipercoagulabilidad, etc.), de efectos adversos de la medicación (necrosis avascular, diabetes, etc.) o de alguna enfermedad intercurrente como el cáncer. Algunas manifestaciones como el ictus o necrosis avascular pueden puntuar más de una vez si ocurren varios episodios se parados al menos por 6 meses. En la práctica clínica sirve para identificar pacientes con peor pronóstico.

Súper óxido dismutasa (SOD): son un grupo de metaloenzimas presentes frecuentemente en organismos aeróbicos, aerotolerantes y algunos anaerobios obligados. Son esenciales para su defensa contra la toxicidad producida por los metabolitos parcialmente reducidos, generados durante la reducción biológica normal del oxígeno molecular. Catalizan la conversión del radical superóxido (O_2^-) en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y oxígeno molecular (O_2), en una de las reacciones catalizadas por enzimas más rápidas que se conoce.

TBARS: especies reactivas con el ácido tiobarbitúrico (TBARS); producto final de la peroxidación lipídica como medida de cuantificación del estrés oxidativo.

TEAC (*Trolox Equivalent Antioxidant Capacity*): mide la capacidad antioxidante de una sustancia dada, en comparación con el estándar de Trolox, que cuantifica la captura de radicales libres en la muestra.

TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral alfa): interleuquina producida por varias células del sistema inmune, principalmente monocitos y macrófagos. Desempeña un papel crucial en procesos inflamatorios, apoptosis/necrosis celular o incluso en la defensa frente a patógenos.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, crónica, de etiología desconocida y con un amplio espectro de manifestaciones que varían desde formas leves hasta cuadros graves potencialmente letales. Prototipo de las enfermedades autoinmunes, se caracteriza por una alteración de la respuesta inmunitaria que depende de la presencia de determinados autoanticuerpos, pudiendo afectar a prácticamente cualquier órgano¹.

1.1.1 *EPIDEMIOLOGÍA*

El LES puede aparecer a cualquier edad, pero en la mayoría de los casos debuta entre los 15 y los 40 años, con una relación hombre:mujer de 1:9. La enfermedad se ha descrito a nivel mundial, aunque se ha observado una mayor incidencia en determinados grupos étnicos, como las personas de origen africano o asiático que, además, tienden a padecer una forma más agresiva de la enfermedad.

En España, según el estudio poblacional EPISER, su prevalencia se estima en 9 por 10.000 habitantes, aunque en Europa se calcula alrededor de 50 casos por cada 100.000 habitantes². Según nuestros registros nacionales, cada año se detectan entre 5 y 10 nuevos casos por cada 100.000 personas, aunque en Norte América las cifras son mayores, con una prevalencia estimada de 20 a 150 casos por cada 100.000 habitantes y una incidencia de 1 a 25 por cada 100.000 habitantes^{3,4}.

El pronóstico general de la enfermedad ha mejorado notablemente en las últimas décadas gracias a la presencia de nuevos fármacos que ayudan a controlar la enfermedad; sin embargo, el riesgo de muerte en los pacientes con lupus sigue siendo de 2 a 3 veces superior a la población general^{5,6}. Actualmente, la causa principal de mortalidad es la enfermedad cardiovascular (ECV), al igual que en la población general, seguida por las infecciones y la propia actividad de la enfermedad⁷.

1.1.2 ETIOPATOGENIA

La etiología del LES es desconocida^{8,9}. Sin embargo, en diferentes estudios se ha podido demostrar una relación entre ciertos factores y la producción de autoanticuerpos que, como ya se ha mencionado, son la característica primordial de la génesis de esta enfermedad. Así, es conocido el papel de ciertos factores hormonales, genéticos y ambientales, igual que determinadas circunstancias inmunitarias anormales, como un aclaramiento alterado de las células apoptóticas, la pérdida de autotolerancia, la activación aberrante de células T y B o la alteración en la producción de citoquinas, todo lo cual derivaría en la génesis de inmunocomplejos con capacidad de depositarse en los órganos diana, produciendo daño local¹⁰.

1.1.2.1 Factores hormonales

Aun sin haberse podido especificar qué hormona en concreto ni cómo, todos los estudios realizados hasta la fecha muestran una mayor prevalencia del LES entre las mujeres y también en varones afectados de síndrome de Klinefelter. Además, sabemos que el rango de edad con mayor incidencia de debut de enfermedad se sitúa en los periodos fértiles de la mujer, disminuyendo ésta drásticamente tras la menopausia, siendo los casos que debutan entonces más leves y de mejor pronóstico. Igualmente se ha evidenciado que los brotes de enfermedad tienden a ocurrir en periodos de cambios hormonales intensos, como el embarazo o puerperio, la menstruación, así como en mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales o de tratamiento hormonal sustitutivo¹¹. Además, hay evidencias de que la concentración estrogénica puede influir en la actividad y pronóstico de la enfermedad¹².

1.1.2.2 Factores genéticos

Los factores genéticos ejercen un papel importante en la susceptibilidad para desarrollar LES, aunque en sí mismos no son suficientes para desencadenar la enfermedad. Varios estudios genéticos en diversas poblaciones con LES han identificado numerosos loci de susceptibilidad a la enfermedad⁸.

Se ha demostrado que la predisposición genética más importante para padecer LES viene definida por el complejo mayor de histocompatibilidad, siendo los más frecuentes HLA-A1, B8, DR3 y DR2 (éstos últimos con una razón de riesgos HR=2)¹. Además, se ha observado una prevalencia hasta 10 veces mayor en familiares de pacientes con LES que en la población

general, y una tasa de coincidencia en gemelos dicigotos del 5% y de entre el 25% y el 50% en monocigotos. En estudios de asociación de genoma se han identificado hasta 40 loci de genes con polimorfismos, principalmente en el locus 8, y se sabe que alguno de ellos también está implicado en la gravedad de la enfermedad, como por ejemplo el STAT4.

Por otro lado, también se han evidenciado alteraciones en determinados genes implicados en la cascada del complemento y la activación de la inmunidad innata y adquirida, que se repiten con cierta frecuencia en pacientes con LES, mientras que son muy poco frecuentes en la población general¹³.

Además, las alteraciones epigenéticas en el patrón de la metilación del ADN y modificaciones postraduccionales en las histonas están implicadas en la etiopatogénesis del LES, entre otras enfermedades¹⁴.

1.1.2.3 Factores ambientales

1. Luz ultravioleta: es capaz de alterar la estructura del ADN pudiendo aumentar su antigenicidad e incluso inducir apoptosis de los queratinocitos, liberando de esta manera gran cantidad de antígenos. Así, se ha demostrado como el factor ambiental más ligado al LES, provocado exacerbaciones hasta en el 70% de pacientes¹⁵.
2. Infecciones: se ha demostrado que la infección por el virus de Epstein-Barr puede inducir una posterior aparición de síntomas propios del LES. Además, se postula a otros agentes infecciosos como posibles desencadenantes de la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos, debido a una respuesta anómala del sistema inmune por un mecanismo de mimetismo molecular que llevaría a la producción de autoanticuerpos¹⁶. Así, el parvovirus B19^{17,18}, el citomegalovirus¹⁹ o los retrovirus tipo VIH²⁰ parecen estar relacionados con el inicio del LES. Sin embargo, otros microorganismos como el plasmodium de la malaria²¹, el toxoplasma gondii²² y el helicobacter pylori²³ podrían tener un efecto protector frente al LES²⁴.
3. LES inducido por fármacos: los fármacos que provocan inhibición de la metilación del ADN y fármacos que favorecen la producción de autoanticuerpos, tales como la hidralacina, procainamida, isoniacida, metildopa y clorpromacina, se han demostrado capaces de inducir la enfermedad. En estos casos, el LES suele presentarse en forma de cuadro cutáneo y/o articular, que raramente afecta a órganos mayores. En los últimos

años, también se ha observado que fármacos como algunos agentes biológicos y antivirales modernos tienen capacidad de inducir igualmente la enfermedad²⁵.

4. “Hipótesis de la higiene”: en 1989 David Strachan propuso esta hipótesis en la que sugería que la incidencia creciente de las enfermedades alérgicas estaba relacionada con una menor exposición a los gérmenes que en décadas pasadas debido al nuevo estilo de vida en los países desarrollados (aumento de hábitos de limpieza, menor relación con animales, mejora de las condiciones de vida, etc.). El autor argumentaba que la exposición repetida a los microbios durante la infancia (por ejemplo, por tener hermanos o una mascota, vivir en una granja o asistir a guarderías) ayudaba a nuestro sistema inmunológico a adaptarse apropiadamente, de modo que no reaccionaran con desmedida a cualquier estímulo ambiental (alérgenos potenciales). De acuerdo con esta hipótesis, en ausencia de esta exposición repetida, las sustancias dañinas como el polen estimularían excesivamente nuestro sistema inmunológico en desarrollo y poco estimulado, dando como resultado el desarrollo de alergias. Desde la publicación de este trabajo, otros muchos van encaminados a defender esta hipótesis como factor importante en el desarrollo de enfermedades autoinmunes²⁶.
5. Microbioma: el intestino humano alberga como flora comensal más de 10^{14} bacterias clasificadas en más de 1000 especies diferentes. La colonización intestinal por estas bacterias tiene lugar desde el nacimiento, y ejercen una función primordial en el sistema inmune, otras funciones fisiológicas y además colaboran en la integridad de la barrera intestinal. En los últimos años se han desarrollado diferentes estudios que sugieren que cambios en el microbioma intestinal podrían contribuir a alteraciones inmunológicas, ya demostrado, por ejemplo, en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal²⁷.
6. Estrés oxidativo: el aumento de estrés oxidativo y la formación de proteínas alteradas por el malondialdehído (MDA-) y el 4-hidroxinoneal (4-HNE-), se han asociado con las enfermedades autoinmunes, entre ellas el LES. Así mismo, también se ha demostrado una asociación entre la oxidación de la superóxido dismutasa (SOD) y el LES, dado que los radicales libres intracelulares son capaces de inducir la síntesis de citoquinas que participan y modulan las respuestas inflamatorias con la creación de radicales superóxido^{28,29}. Por otro lado, en los últimos años se ha demostrado una elevada concentración de TBARS (sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico) en pacientes con cualquier tipo de factor de riesgo cardiovascular³⁰. También se ha

encontrado disminución de la actividad antioxidante de la enzima superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx) y la catalasa en sangre total de pacientes con LES; de igual manera se ha evidenciado un descenso en las concentraciones de vitamina E y de GSSG (glutatión reducido) en estos pacientes^{29,31-33}.

1.1.2.4 Factores inmunitarios

a) TRASTORNOS DE LA INMUNIDAD⁹:

El LES se caracteriza por la hiperreactividad de las células B y la producción de autoanticuerpos dirigidos contra una amplia cantidad de antígenos propios, principalmente nucleares. Básicamente, el inicio de la enfermedad viene determinado por una alteración de la tolerancia inmunológica, de tal manera que los linfocitos T reconocen proteínas propias que actúan como autoantígenos, y con ello se induce la producción de autoanticuerpos por parte de las células B. De esta manera, una vez las células inflamatorias expresan en superficie los autoantígenos, los autoanticuerpos los reconocen y se generan los inmunocomplejos que tienden a depositarse en cualquier órgano o tejido. Estos autoanticuerpos pueden ser de tipo IgM o IgG, siendo este último tipo el que causa enfermedad dada su gran afinidad hacia el DNA y otros antígenos; sin embargo, los IgM tienen muy baja afinidad por el DNA y por tanto no son capaces de producir enfermedad (de hecho, se han detectado en muchos individuos sanos). Además, los autoanticuerpos pueden fijar moléculas del complemento, y los complejos que forman contienen secuencias de aminoácidos que les confieren su patogenicidad.

En este sentido, cabe recordar que el sistema inmunológico utiliza la apoptosis para eliminar los clones autorreactivos de células B y T, por lo que los defectos de este sistema contribuirían a la persistencia de estos clones y podrían provocar enfermedades autoinmunes. Se ha demostrado que los autoantígenos del LES se concentran dentro y en la superficie de los gránulos de células apoptóticas, implicando a dichas células como fuente de antígenos. Además, existe evidencia suficiente para afirmar que las células apoptóticas no son inmunológicamente neutras, sino que, dependiendo del microambiente en el que el proceso se lleve a cabo, del tipo de célula presentadora y de la presencia o ausencia de señales de peligro, éstas son tolerogénicas o inmunogénicas. Es más, se ha observado que en muchos sujetos afectados de LES existe un defecto de aclaramiento de las células apoptóticas, lo que contribuiría a la existencia mantenida de un exceso de material

nucleico circulante, que por tanto podría favorecer la pérdida de su tolerancia según el mecanismo expuesto al inicio de este apartado³⁴.

Por otro lado, los anticuerpos antinucleares (ANA) son inmunoglobulinas que reaccionan contra diferentes componentes autólogos nucleares y citoplásmicos. Para identificarlos inicialmente se purificaba proteínas nucleares utilizando técnicas de extracción con soluciones salinas, lo que dio nombre a los antígenos nucleares extraíbles (ENA, del inglés *extractable nuclear antigens*), de los que se conocen más de un centenar, como SSA (Ro), SSB (La), RNP-U1, Sm, Scl70, Jo, etc.³⁵. Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) y las células apoptóticas son el conjunto más relacionado con el desencadenamiento de la enfermedad. Estos autoanticuerpos están presentes en hasta el 70% de pacientes con LES, pero en menos del 0,05% de la población sana. No obstante, niveles elevados de anticuerpos anti-DNA suelen reflejar una gran actividad lúpica, y se sabe que el 80% de personas con actividad subclínica y niveles elevados de anti-DNA desarrollará la enfermedad en los siguientes 5 años.

b) CITOQUINAS⁸:

1. TNF- α (del inglés, *Tumour Necrosis Factor α*): parece tener un papel “protector” en el LES. Se ha demostrado que el balance de TNF- α y su inhibidor soluble es alterado a favor del último en el LES activo, lo que refuerza la hipótesis de que la actividad disminuida del TNF- α se asocia con un incremento en la actividad lúpica.
2. Interleuquina 10 (IL10): sus concentraciones se encuentran elevadas en pacientes con LES, y éstas se correlacionan con los niveles de actividad de enfermedad. En la década de los 90 Llorente et al demostraron que en pacientes con LES la capacidad de producir in vitro IL10 era más de 30 veces superior que en controles³⁶. También comprobaron que la producción de esta citoquina dependía de las células B y de los monocitos, pero que los linfocitos T no tenían capacidad de producirla. Estudios posteriores evidenciaron que existe una correlación positiva entre los niveles séricos de IL10 con la actividad de la enfermedad³⁷. Por otro lado, los inmunocomplejos, que también son protagónicos en el LES, estimulan la producción de IL10 gracias a su acción sobre el receptor II gamma Fc (Fc γ RII) de las células mononucleares periféricas. Asimismo, la producción de los inmunocomplejos circulantes que se depositan en órganos diana también está relacionada con la acción de la IL10³⁸. Dado que el LES es una enfermedad caracterizada por la producción de autoanticuerpos, y que su producción está en parte

mediada por la IL10, esta citoquina tendría un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad.

3. Interferón α (INF α): sus niveles séricos están elevados en pacientes con LES. Diversos estudios sugieren que una producción excesiva y persistente de INF1, en particular INF1 α , ocurriría de manera temprana en la patogénesis del LES, actuando como uno de los posibles desencadenantes de la enfermedad³⁹. Al igual que en el resto de patología inflamatoria autoinmune, en el LES las células dendríticas son fundamentales para controlar la autoinmunidad y la tolerancia, al tiempo que sirven de enlace entre la inmunidad innata y adaptativa. Además, en diversos estudios se ha evidenciado que los pacientes con LES tienen menos cantidad circulante de células dendríticas, pero se han encontrado a altas concentraciones en órganos diana previamente dañados, como en riñón en pacientes con nefritis lúpica o la piel en caso de afectación cutánea⁴⁰⁻⁴².
4. BLYS (del inglés, *B lymphocyte stimulator*): el papel fisiopatológico de las células B es bien conocido en el LES, demostrado por la gran variedad de autoanticuerpos que se han identificado en esta enfermedad, y que pueden reconocer hasta más de 100 autoantígenos. Entre ellos, destacan los autoanticuerpos específicos del lupus: anti-dsDNA, anti-Sm y los autoanticuerpos codificados por VH4-34 (reconocidos por el 9G4 anti-idiotipo). Éstos, salvo el Sm, tienden a fluctuar con la actividad de la enfermedad, lo que sugiere que serían producidos de manera temporal en respuesta a algún estímulo del sistema inmunitario⁴³. Además, los valores elevados de BLYS se han observado en pacientes con LES. No obstante, los niveles de BLYS experimentan fluctuaciones durante el transcurso de la enfermedad y aunque existe una tendencia a la correlación positiva entre la actividad inflamatoria y elevadas concentraciones de BLYS, esta no se ha establecido claramente. Sin embargo, sí se ha encontrado una posible correlación entre el aumento de la concentración de ANA y la de BLYS, así como con la actividad de la enfermedad^{44,45}. Debido al papel que juega BLYS en la fisiopatología del LES, su estudio ha llevado al desarrollo de moléculas capaces de inhibir su función. Así en 2011 se aprueba, tanto por la *Food Drug Administration* (FDA) como por la *European Medicines Agency* (EMA), el uso de anti-BLYS (belimumab) como único agente biológico específico para tratar el LES. El belimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la forma soluble de BLYS. Este bloqueo inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo las células B

autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas⁴⁶.

1.1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de manifestaciones clínicas del LES es muy amplio, abarcando desde síntomas generales (fatiga, astenia, pérdida de apetito, adelgazamiento y fiebre), hasta la afectación de cualquier órgano⁴⁷. Las dianas más frecuentes son el aparato locomotor, la piel, el riñón, la sangre, el corazón, el aparato respiratorio o digestivo y el sistema nervioso¹. Las manifestaciones inmunológicas también son variables, requiriéndose al menos una de ellas para confirmar el diagnóstico, pero no siendo ninguna de ellas aisladamente ni necesaria ni constante.

La actividad del LES fluctúa en el tiempo, pudiendo estar ausente durante períodos variables o manifestarse como brotes o exacerbaciones, acumulándose daños en el curso de la enfermedad. Es por ello que los pacientes con LES precisan una monitorización estandarizada y objetiva con instrumentos validados para determinar, con la mayor exactitud posible, tanto el grado de actividad como la lesión provocada.

1.1.3.1 Síntomas constitucionales

Los síntomas constitucionales, como el adelgazamiento, la astenia y la anorexia aparecen hasta en el 80% de pacientes, tanto al debut como durante las exacerbaciones de la enfermedad. En ocasiones pueden asociar fiebre, siendo importante en este caso descartar algún proceso infeccioso concomitante^{1,47}.

1.1.3.2 Aparato locomotor

El aparato locomotor es el más frecuentemente afectado en los paciente de LES, hasta en el 90% de los casos^{1,47}. Dicha afectación suele presentarse en forma de artralgias simétricas, con o sin artritis asociada, de afectación oligo o poliarticular, y no erosiva. En muchas ocasiones asocia rigidez matutina importante.

Una manifestación característica es la *artropatía de Jaccoud*; que consiste en una artritis no erosiva pero muy deformante aunque escasamente dolorosa y con poca repercusión funcional inicial. Fundamentalmente afecta a las articulaciones metacarpofalángicas, acompañada de hiperextensión de las interfalángicas, dando lugar a las lesiones típicas de “desviación en ráfaga cubital”, “dedos en cuello de cisne” y “pulgares en Z”, como se muestra en la ilustración 1. Puede afectar a otras localizaciones como pies, hombros o rodillas⁴⁸.

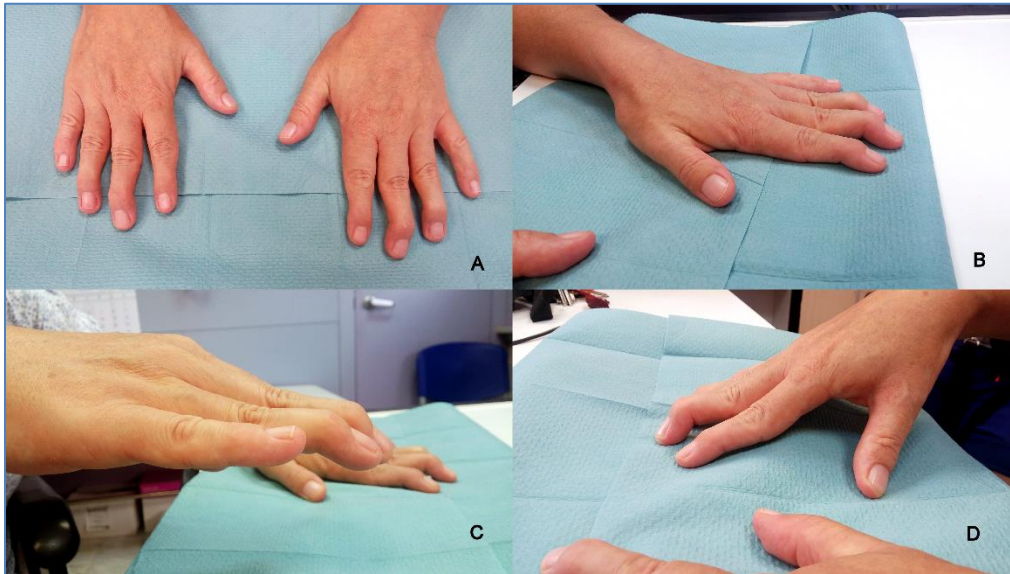


Ilustración 1. Artropatía de Jaccoud (fotografías cedidas por paciente)

La afectación de tendones en forma de rotura y la laxitud ligamentosa también son relativamente frecuentes. En ocasiones pueden palparse en estas zonas nódulos subcutáneos, similares a los de la artritis reumatoide.

Las mialgias son un síntoma frecuente. Algunos pacientes relatan síntomas propios de fibromialgia, pero en ocasiones se detecta afectación miopática de tipo inflamatorio; en este último caso podría tratarse bien de la propia enfermedad, o bien de un efecto secundario de algún fármaco, como los glucocorticoides o la hidroxiclороquina.

La necrosis ósea avascular aparece con relativa frecuencia. Se ha relacionado con el uso de glucocorticoides y con la presencia de anticuerpos antifosfolípido, además de con la propia actividad de la enfermedad, entre otros factores.

1.1.3.3 Manifestaciones cutáneas

Los síntomas cutáneos aparecen con frecuencia en pacientes con LES, pudiendo presentar diversas formas clínicas, algunas de ellas muy específicas de la enfermedad, pero en otras ocasiones como alteraciones de la piel comunes a otros procesos^{1,47}.

a) Lesiones específicas:

1. Lesiones agudas: eritema malar o en alas de mariposa: exantema sobreelevado que afecta la región malar, respetando los surcos nasogenianos. Se trata de una lesión aguda, desencadenada por la exposición solar. Cura sin dejar cicatriz.
2. Lesiones subagudas: placas anulares con un borde activo y centro claro, que aparecen en cualquier zona aunque no esté fotoexpuesta.
3. Lesiones crónicas: lesiones discoides, lupus hipertrófico o paniculitis lúpica. El tipo más frecuente es el lupus discoide, caracterizado por placas eritematosas y descamativas, a veces hiperqueratósicas, bien delimitadas, con tendencia a la cronicidad, y que dejan una cicatriz atrófica tras su resolución (pérdida de anejos y alteración pigmentaria). Este tipo de lesiones cutáneas es el que menos se relaciona con afectación sistémica.

b) Lesiones inespecíficas: fotosensibilidad, aftas orales o nasales, nódulos subcutáneos, alopecia, livedo reticularis, hemorragias en astilla o infartos periungueales.

1.1.3.4 Manifestaciones renales

La afectación renal se ha descrito en hasta 30-50% de pacientes, en forma de hipertensión arterial e insuficiencia renal^{1,47}. Clásicamente era una de las principales causas de mortalidad, pero gracias a la incorporación de nuevos fármacos y un mejor control de enfermedad, en los últimos 20 años el pronóstico y la supervivencia han mejorado. Al inicio puede pasar inadvertida, por lo que es importante un control del sedimento urinario en busca de signos de alarma, como proteinuria, microhematuria o cilindros, así como control de cifras tensionales.

Tabla 1. Clasificación de la nefritis lúpica; 2004. Sociedad Americana de Nefrología

CLASE	AFECTACIÓN
Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima
Clase II	Nefritis lúpica proliferativa mesangial
Clase III	Nefritis lúpica focal (<50% glomérulos): A.- lesiones activas A/C.- lesiones activas y crónicas C.- lesiones crónicas
Clase IV	Nefritis lúpica difusa (>50% glomérulos) segmentaria (IV-S) o global (IV-G): A.- lesiones activas A/C.- lesiones activas y crónicas C.- lesiones crónicas
Clase V	Nefritis lúpica membranosa
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosante avanzada

La nefritis lúpica suele aparecer en los primeros 5 años de evolución, y está altamente relacionada con la presencia de anticuerpos anti-DNA y el consumo de complemento. Cuando se sospecha en base a síntomas o alteraciones analíticas, suele ser necesario realizar una biopsia renal para poder establecer el estadio de afectación en función del cual se instaurará tratamiento específico. Cualquier estructura renal puede verse dañada, pero será el glomérulo el que determinará el tipo de afectación, en forma de glomerulonefritis (GNF). Ver tabla 1.

- Tipo I: riñón sin alteraciones anatomopatológicas por microscopía óptica (MO), pero pueden identificarse depósitos inmunes mesangiales por inmunofluorescencia (IF) o con microscopio electrónico (ME). Es asintomática.
- Tipo II (10-20%): hiper celularidad mesangial y expansión del mesangio, sin afectar capilares glomerulares al MO. Con ME o IF se observan escasos depósitos subepiteliales o subendoteliales. Cursa con hematuria microscópica y/o proteinuria. Suele ser asintomática para el paciente. No requiere tratamiento específico.
- Tipo III (15-20%): además de lesiones tipo II, se evidencian áreas segmentarias de proliferación endo y/o extracapilar, generalmente asociados a depósitos subendoteliales en <50% de los glomérulos. Se presenta con hematuria y proteinuria, pudiendo asociar

síntomas tipo hipertensión arterial, síndrome nefrótico y elevación de creatinina. El pronóstico varía en función del porcentaje de glomérulos afectados.

- Clase A: lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal
 - Clase A/C: lesiones activas y crónicas: clase A y lesiones esclerosantes
 - Clase C: lesiones crónicas inactivas, esclerosantes.
- Tipo IV (30%): la más frecuente y grave. Presenta hiper celularidad difusa en >50% de los glomérulos, asociada a depósitos subendoteliales que condicionan un engrosamiento de la pared capilar glomerular, lo que confiere un aspecto de “asa de alambre”. Se presenta con proteinuria, síndrome nefrótico, HTA e insuficiencia renal, habitualmente asociada a elevación de título de anti-DNA y consumo de complemento.
- Difusa segmentaria (IV-S): >50% de glomérulos afectados con lesiones segmentarias (afecta a menos de la mitad del ovillo glomerular)
 - Difusa global (IV-G): >50% de glomérulos afectados con lesiones globales (afecta a más de la mitad del ovillo glomerular)
- Tipo V: engrosamiento difuso de la pared capilar glomerular con MO y depósitos inmunes subendoteliales con ME o IF. Puede ocurrir sin otras manifestaciones clínicas o serológicas de LES. Se manifiesta con un síndrome nefrótico, asociando o no HTA y microhematuria, pero la creatinina es normal.
- Tipo VI (glomeruloesclerosis): $\geq 90\%$ de los glomérulos con esclerosis, pero que indica la curación de un proceso inflamatorio previo, así como un estadio avanzado de las GNF tipo III, IV o V.

1.1.3.5 Manifestaciones hematológicas

Pueden afectarse una, dos o las tres series hemáticas^{1,47}.

- a) Glóbulos rojos: la anemia de proceso crónico (normocítica, normocrómica y con ferritina elevada) es la alteración más frecuente, aunque la más característica del LES es la hemolítica autoinmune, que aparece hasta en el 10% de los casos. Está mediada por anticuerpos calientes IgG, con un test de Coombs directo positivo, y cursa con fiebre, astenia y dolor abdominal, asociado a elevación de LDH y de la bilirrubina indirecta, con un descenso de haptoglobina.

- b) Glóbulos blancos: en forma de leucopenia y/o linfopenia, que suelen traducir actividad de la enfermedad, aunque ante su presencia habría que descartar un secundarismo a determinados fármacos.
- c) Plaquetas: la trombopenia suele ser autoinmune, debida a la presencia de anticuerpos antiplaquetarios. Recibe el nombre de síndrome de Evans si se asocia a anemia hemolítica.

1.1.3.6 Manifestaciones cardiacas

Se han descrito múltiples alteraciones del corazón en pacientes de LES debidos a la enfermedad. Se describen a continuación los más habituales^{1,47}.

- a) Pericarditis: la más frecuente (25-40%). Se presenta con dolor precordial y roce pericárdico, que en ocasiones puede llegar a producir taponamiento cardiaco.
- b) Miocarditis: poco frecuente. Suele presentarse como trastornos de la conducción, cardiomegalia o insuficiencia cardiaca.
- c) Alteraciones valvulares: aórtica o mitral. Es característica del LES la afectación mitral en forma de endocarditis no bacteriana, conocida como endocarditis de Libman-Sacks; en la que se desarrollan vegetaciones granulomatosas en las válvulas o incluso en cualquier parte del endocardio. Es especialmente frecuente en pacientes con anticuerpos anticardioplipina.
- d) Afectación coronaria: causa importante de mortalidad en estos pacientes, es relativamente frecuente, y multifactorial (vasculitis, fármacos, insuficiencia renal, otros factores de riesgo cardiovascular).

1.1.3.7 Manifestaciones pulmonares

La afectación pulmonar por LES puede aparecer hasta en la mitad de los casos. Se describen a continuación las manifestaciones más habituales^{1,47}.

- 1) Pleuritis: se da hasta en el 50% de pacientes, en forma de exudado linfocitario. Puede ser uni o bilateral.
- 2) Neumonitis lúpica: cuadro de disnea, tos, fiebre y hemoptisis, que suele presentarse al inicio de la enfermedad. Aparece por afectación alveolo-intersticial, y puede asociarse

a daño renal. Se caracteriza por la presencia de infiltrados uni o bilaterales en las bases pulmonares, habitualmente acompañados de derrame pleural.

- 3) Hemorragia alveolar: muy poco frecuente. Cuadro similar al de la neumonitis lúpica, pero que asocia hemoptisis. En la radiografía de tórax se evidencian infiltrados parahiliares, y asocia un descenso importante de hemoglobina y hematocrito.
- 4) “Pulmón encogido”: raro. En la radiografía se observa disminución de los campos pulmonares junto con elevación del diafragma y atelectasias laminares. Su principal manifestación es la disnea, por afectación restrictiva de la función pulmonar.
- 5) Hipertensión pulmonar: disnea progresiva y tos seca, con radiografía normal. Afecta a menos del 1% de pacientes. Se asocia a la presencia de fenómeno de Raynaud y anticuerpos anti-RNP.
- 6) Fibrosis pulmonar: frecuente en pacientes con neumonitis lúpica, cursa con disnea y tos seca, con un patrón intersticial en las bases, a confirmar mediante tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR).
- 7) Síndrome de hipoxemia aguda reversible: propio de enfermedad avanzada, cursa con insuficiencia respiratoria aguda y radiografía normal.

1.1.3.8 Manifestaciones neuropsiquiátricas

Las manifestaciones neuropsiquiátricas aparecen con relativa frecuencia en el LES; de hecho, cuando ocurren, suelen aparecer al diagnóstico o durante el primer año de evolución en hasta 50-60% de pacientes, y entre el 40-60% de los mismos presentarán esta afectación durante un brote de LES^{1,47}. Otros síntomas (cefalea, cambios de humor, ansiedad y disfunción cognitiva leve) son frecuentes, pero no se relacionan con actividad LES en el sistema nervioso central. La vasculitis en este sistema es rara⁴⁹.

Con un propósito didáctico, las estas manifestaciones podrían dividirse en afectación del sistema nervioso central (SNC) o del sistema nervioso periférico (SNP), donde podríamos encontrar lesión orgánica, y afectación psiquiátrica, que incluiría trastornos cognitivos y estados confusionales.

Por su relevancia, el sistema nervioso es el órgano al que más puntuación se le asigna en todos los test de evaluación de enfermedad. Ver anexos II, III y IV. Según un informe de EULAR

publicado en 2010, más del 5% de pacientes con afectación neurológica por LES presentarán afectación cerebrovascular y/o convulsiones, y entre 1-5% disfunción cognitiva severa, depresión mayor, estado confusional agudo, alteración del sistema nervioso periférico o psicosis⁴⁹.

Se consideran factores de riesgo para desarrollar esta afectación el haber presentado previamente síntomas de este tipo y la detección de anticuerpos antifosfolípido persistentemente positivos. Mención especial requiere la psicosis lúpica, ya que además de una manifestación per se, también podría estar inducida por el tratamiento reciente con dosis elevadas (megadosis) de glucocorticoides.

No obstante, cabe destacar que no existen pruebas complementarias definitivas para confirmar o descartar este tipo de afectación; nos basaremos por tanto en la clínica y en el diagnóstico de exclusión para establecerlo. La batería de pruebas a realizar ante la sospecha de este síndrome serán tomografía computarizada cerebral (descartar lesiones isquémicas o hemorrágicas), punción lumbar (descartar infección), electroencefalograma (valorar la presencia de convulsiones), test neurológicos (evaluar la disfunción cognitiva), electromiografía (estudio del sistema nervioso periférico) y resonancia magnética cerebral (con secuencias T1, T2 y difusión); la tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT) puede ser útil, pero no se correlaciona bien con los síntomas en todos los casos.

1.1.3.9 Manifestaciones gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales son muy poco frecuentes^{1,47}. Puede detectarse aumento transitorio de transaminasas coincidiendo con un brote de enfermedad, pero puede obedecer a otras causas, relacionadas con la enfermedad o no, como hepatitis crónica, cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmune, hiperplasia nodular regenerativa o síndrome de Budd-Chiari.

En ocasiones los pacientes aquejan dolor abdominal inespecífico, pero que precisa descartar la presencia de una peritonitis aséptica, pancreatitis y trombosis o isquemia mesentérica.

1.1.3.10 Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune que típicamente que se manifiesta en forma de trombosis venosa, arterial y/o de pequeños vasos, pérdidas fetales y/o parto prematuro en pacientes con preeclampsia o insuficiencia placentaria; de hecho, es la

mayor causa reconocida de trombofilia adquirida. Otras manifestaciones pueden ser la enfermedad valvular cardíaca, la microangiopatía trombótica renal, la trombocitopenia, la anemia hemolítica, la livedo reticularis y el deterioro cognitivo⁵⁰.

Se subdivide en primario o secundario, dependiendo de si se asocia o no a otras patologías o situaciones clínicas. Según la literatura, la asociación más frecuente es con el LES, donde entre el 30-50% de los pacientes presentan algún anticuerpo antifosfolípido (AAF) positivo, pero menos del 40% de éstos desarrollarán SAF a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Los anticuerpos antifosfolípido son un grupo de autoanticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA dirigidos contra diferentes tipos de fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos. Los principales son el anticoagulante lúpico (AL), los anticardiolipinas (AAC) y los anti- β 2glicoproteína, siendo la presencia del primero de ellos el mejor predictor de eventos trombóticos. La positividad para uno, dos o los tres autoanticuerpos define el riesgo de trombosis, siendo los pacientes “triple positivo” los que presentan mayor riesgo⁵¹.

Sin embargo, la sola presencia de estos autoanticuerpos no suele ser suficiente para desencadenar el SAF. La teoría del “*second hit*” ha cobrado gran relevancia en los últimos años, sugiriendo otros procesos, autoinmunes también o no, como el caso del estrés oxidativo, que actúen como cofactores desencadenantes de este síndrome⁵²⁻⁵⁴.

1.1.3.11 Situaciones especiales

a) Lupus Clínicamente Quiescente Serológicamente Activo (LCQSA):

Se define como tal a aquellos pacientes con LES que mantienen una puntuación de actividad de enfermedad 0 durante un año o más, pero que al mismo tiempo presentan niveles bajos de complemento (C3 ó C4) y/o anticuerpos anti-dsDNA positivos. Para la evaluación de estos pacientes, se suele utilizar el cuestionario SLEDAI excluyendo los datos inmunológicos previamente indicados (M-SLEDAI)⁵⁵.

b) LES pediátrico:

En la edad pediátrica se distinguen dos tipos de enfermedad; el LES propiamente dicho y el Lupus Eritematoso Neonatal (LEN), cuyas características principales se comentan a continuación^{1,56,57}. En este grupo de edad la incidencia de LES se estima en 0,36-0,9/100.000 niños, con mayor afectación en niñas y un pico de incidencia entre los 10

y los 14 años, siendo excepcional antes de los 4; por el contrario, el LEN afecta a 1/12.500 nacidos vivos, pero también es más frecuente en niñas.

Los niños afectados de LES suelen debutar con manifestaciones similares a las de los adultos (artralgias, artritis, eritema malar, fiebre, malestar general), pero destaca una mayor incidencia de afectación renal, siendo ésta un marcador de mal pronóstico junto a la hipertensión arterial, la afectación neurológica o un debut muy temprano. La afectación cutánea es extremadamente frecuente (75-90%), principalmente en forma de eritema en alas de mariposa, lesiones del tipo lupus discoide y otras (aftas orales, petequias, púrpura palpable, urticaria o livedo reticularis). Para el diagnóstico, al igual que en adultos, ante la sospecha clínica se realizarán analíticas de sangre y orina en busca de los marcadores y alteraciones propios de la enfermedad. En cuanto al tratamiento, disponemos de los mismos fármacos empleados en adultos, aunque ajustando la dosis en función del peso del paciente.

Por otro lado, el LEN se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas y/o bloqueo cardíaco en recién nacidos de madres afectas de alguna conectivopatía con anticuerpos anti-Ro, anti-La o anti-U1RNP, que habrán sido transmitidos de la madre al feto durante la gestación; su incidencia se estima en 1-2% de las madres con dichos anticuerpos positivos. Las lesiones cutáneas suelen iniciarse en las primeras semanas de vida, siendo rara su presencia desde el nacimiento, y en torno al séptimo mes tras el nacimiento suelen desaparecer debido al aclaramiento de anticuerpos. Habitualmente se desencadenan tras la exposición solar, siendo la zona más afectada las áreas fotoexpuestas (en ocasiones presentan afectación de la zona periorbitaria, dando lugar a un apariencia de “ojos de mapache”); las lesiones suelen ser de tipo placa anular, eritematosas, en ocasiones confluentes, que al resolverse pueden dejar hiperpigmentación o incluso telangiectasias, pero no cicatriz. A veces pueden presentar lesiones tipo púrpura, lo que traduce una trombopenia asociada.

El bloqueo cardíaco, que se presenta con una incidencia del 1-2% de los hijos de madres con anticuerpos positivos, con frecuencia puede dar lugar a lesiones permanentes o incluso a la muerte en hasta el 20% de los casos, según el grado de afectación que presenten, y su diagnóstico puede evidenciarse mediante ecografía obstétrica desde la semana 16 de gestación. Otras lesiones cardíacas son menos frecuentes, como la miocardiopatía o incluso pericarditis. Además, pueden asociar afectación hepática

(colestasis, hepatomegalia, hepatitis) y/o hematológica (trombopenia, anemia, leucopenia o incluso pancitopenia), pero que suelen tener un buen pronóstico.

En cuanto al tratamiento, para las lesiones cutáneas será fundamental la protección frente a la exposición solar, siendo rara la necesidad de corticoides tópicos. Para el bloqueo cardíaco suele ser necesaria la implantación de un marcapasos hasta en el 50% de los niños con esta afectación. Además, debe hacerse un seguimiento a largo plazo de estos niños, ya que podrían desarrollar LES en el futuro. Y de igual manera debe advertirse a la madre que existe un riesgo aproximado de un 25% de recidiva del LEN en los siguientes embarazos.

c) Embarazo y lactancia:

El embarazo acarrea grandes cambios en la mujer a nivel neuroendocrino e inmunitario para proteger al feto, que afectan principalmente a la composición y función de las células inmunocompetentes, así como a las moléculas relacionadas con la inmunidad⁵⁸.

En general, y a pesar de que con un control estricto la mayoría de embarazos terminan con éxito, el embarazo en una mujer afecta de LES conlleva un alto riesgo de complicaciones graves (entre 2-4 veces superior de prematuridad, retraso del crecimiento fetal, preeclampsia, aborto) e incluso mortalidad materna (ésta varía entre el 5 y el 46%, según diferentes estudios). Por ello, se recomienda una planificación y control del embarazo lo más estrictas posibles, especialmente en aquellas pacientes con mal control de enfermedad o con afectación renal, siendo no obstante lo más adecuado programar el embarazo cuando la paciente haya estado en remisión durante al menos 6-12 meses¹. Además, se ha observado cierta tendencia a que estas mujeres padezcan otras enfermedades asociadas previas, como la diabetes, la hipertensión arterial, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal y trombofilia, así como otras asociadas del tipo neumonía o incluso sepsis.

Así pues, el clínico debería considerar como factores que contraindican relativamente el embarazo en pacientes con LES las siguientes situaciones⁵⁹:

1. Hipertensión pulmonar severa (PSAP >50mmHg o sintomática)
2. Fallo cardíaco moderado a grave
3. Valvulopatía grave
4. Enfermedad pulmonar restrictiva severa

5. Insuficiencia renal crónica estadios 4-5 (creatinina plasmática >3 o proteinuria >0,5g/24horas)
6. Hipertensión mal controlada
7. ACV en los 6 meses previos
8. Brote grave de LES en los 6 meses previos
9. Preeclampsia o síndrome HELLP grave en embarazo previo antes de la semana 28 de gestación, a pesar de tratamiento con aspirina más heparina
10. Tratamiento actual/reciente con ciclofosfamida, micofenolato, metotrexate, leflunomida, estatinas o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs).

En cuanto a los brotes, durante el embarazo los presentarán hasta el 57% de las pacientes en cualquier momento del mismo pero sobre todo en el tercer trimestre y las primeras semanas tras el parto, aunque todo ello parece relacionado con la actividad del LES en los 6-12 meses previos a la concepción, con el abandono de toda la medicación (particularmente la hidroxicloroquina) y con la presencia previa de nefropatía. Habitualmente se trata de manifestaciones leves-moderadas, afectándose principalmente la piel, las articulaciones y la sangre (trombopenia). Estas crisis suelen controlarse satisfactoriamente con dosis bajas de glucocorticoides, hidroxicloroquina y/o azatioprina¹.

d) LES de inicio tardío:

Se define como “LES de inicio tardío” (en inglés, *late onset SLE*) cuando la enfermedad debuta a partir de los 50 años⁶⁰. En los últimos años este grupo de pacientes ha tomado cierta relevancia en la literatura, existiendo registros que hablan de una prevalencia de entre 6-18% de los casos de LES, así como de una diferencia menor de incidencia entre sexos.

Este grupo suele presentar unas manifestaciones clínicas de inicio diferentes, como la afectación pulmonar intersticial, la serositis, el síndrome de Sjögren y las citopenias. No obstante, la actividad de enfermedad general suele ser menor, pero con frecuencia presentan mayor cantidad de daño acumulado, así como una mayor mortalidad que el grupo de inicio estándar, lo que podría deberse a la presencia de otras comorbilidades propias de la edad.

1.1.4 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Con el propósito de homogeneizar criterios a nivel internacional, desde hace décadas se han intentado establecer criterios de clasificación de la enfermedad. El más reciente fue publicado en 2012, gracias a la colaboración de expertos a nivel mundial (*The Systemic Lupus International Collaborating Clinics –SLICC- group*)⁶¹, que se recogen en este apartado en la tabla 2. Sin embargo, hasta dicha fecha los criterios vigentes eran los propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology, ACR*) en 1997⁶², que se muestran en la tabla 3.

Tabla 2. Criterios SLICC-2012 para clasificación del LES

CRITERIOS CLÍNICOS	CRITERIOS INMUNOLÓGICOS
Lupus Cutáneo Agudo	ANA
Lupus Cutáneo Crónico	Anti-DNA
Úlcera orales o nasales	Anti-Sm
Alopecia no cicatricial	Anticuerpos antifosfolípido
Artritis	Complemento bajo (C3, C4, CH50)
Serositis	Coombs directo + (sin anemia hemolítica)
Renal	
Neurológico	
Anemia hemolítica	
Leucopenia	
Trombopenia (<100.000/mm ³)	

Tabla 3. Criterios revisados ACR-1997 para la clasificación del LES

CRITERIOS CLÍNICOS	CRITERIOS INMUNOLÓGICOS
Eritema facial	Alteraciones inmunológicas*
Lupus discoide	Anticuerpos antinucleares positivos
Fotosensibilidad	
Úlceras orales	
Artritis no erosiva	
Serositis, pleuritis o pericarditis	
Enfermedad renal**	
Alteraciones neurológicas***	
Alteraciones hematológicas****	

*anticuerpos anti-DNA a título elevado, anticuerpos anti-Sm, anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina o anticoagulante lúpico o serología luética falsamente positiva)

** proteinuria >0,5g/24h o cilindros celulares o hemáticos en sedimento

*** convulsiones o psicosis

**** anemia hemolítica o leucopenia <4.000 en ≥ 2 ocasiones o linfopenia <1.500 en ≥ 2 ocasiones o trombocitopenia <100.000

1.1.4.1 Criterios clínicos

Según el ACR, los criterios clínicos establecidos en 1997 fueron los siguientes⁶²:

1. Rash malar: eritema fijo, plano, sobre eminencias malares. Suele evitar el pliegue nasogeniano.
2. Rash discoide: zonas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica.
3. Fotosensibilidad: erupción cutánea desproporcionada tras exposición a la luz solar, por historia u observada por el médico.
4. Úlceras orales: úlceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras, observadas por el médico.
5. Artritis: artritis no erosiva de al menos dos articulaciones periféricas con inflamación, derrame articular o dolor a la palpación.
6. Serositis. Pleuritis: historia clínica convincente, o roce auscultado por un médico, o demostración de derrame pleural. Pericarditis: documentada por ECG, o roce o demostración de derrame pericárdico.

7. Nefropatía: proteinuria persistente superior a 0,5 g/día o más de 3+ si no se ha cuantificado. Cilindruria: de hematíes o hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixtos.
8. Afección neurológica: convulsiones, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de tratamientos que las puedan producir. Psicosis, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de tratamientos que las puedan producir.
9. Afección hematológica: anemia hemolítica con reticulocitosis. Leucopenia, con menos de 4.000/mm³ leucocitos totales en dos o más ocasiones. Linfopenia, con menos de 1.500/mm³ linfocitos en dos o más ocasiones. Trombopenia no secundaria a drogas, con plaquetas inferiores a 100.000/mm³.

En cambio, en la actualización SLICC-2012 se especifican los siguientes elementos⁶¹:

1. Lupus cutáneo agudo: incluye rash en alas de mariposa (no si es discoide), lupus ampolloso, necrólisis epidérmica tóxica (variante lúpica), rash maculopapular lúpico, rash fotosensible asociado a LES. Todos los anteriores, en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriasiformes no induradas y/o lesiones anulares policíclicas que resuelven sin cicatriz; ocasionalmente presentan despigmentación postinflamatoria o telangiectasias).
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 pernio (*chilblain Lupus*), Lupus discoide/liquen plano “overlap”.
3. Úlceras orales o nasales: en paladar, boca o lengua, o nasales (en ausencia de vasculitis, Behçet, infección por herpes, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o consumo frecuente de alimentos ácidos).
4. Alopecia no-cicatricial: adelgazamiento difuso o fragilidad del pelo, 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. Artritis/artralgias: dos o más articulaciones con edema o derrame, o dolor en 2 o más articulaciones acompañados de 30 minutos de rigidez matinal.
6. Serositis: en ausencia de infección, uremia y pericarditis de Dressler.
 - a) pleuritis típica, o derrame pleural o roce pleural.
 - b) dolor pericárdico típico o derrame pericárdico o roce pericárdico o pericarditis por electrocardiograma.

7. Renal: relación proteinuria/creatinuria (o proteínas en orina de 24 horas) ≥ 500 mg de proteínas/24horas o presencia de cilindros hemáticos. La relación proteinuria/creatininuria es suficiente para definir el criterio sin requerirse estudio renal en 24 horas.
8. Neurológico:
 - a) convulsiones, psicosis o mononeuritis multiplex (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria)
 - b) mielitis, neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus)
 - c) estado confusional agudo (en ausencia de otras causas conocidas, incluyendo causas tóxico-metabólicas, uremia o medicamentos).
9. Anemia hemolítica o test de Coombs directo positivo.
10. Leucopenia: < 4.000 leucocitos/ mm^3 al menos una vez, en ausencia de otras causas conocidas como Síndrome de Felty, medicamentos e hipertensión portal. O linfopenia: < 1.000 linfocitos/ mm^3 al menos una vez, en ausencia de otras causas conocidas como uso de corticosteroides, medicamentos e infección.
11. Trombopenia: < 100.000 plaquetas/ mm^3 , en ausencia de otras causas conocidas como medicamentos, hipertensión portal y púrpura trombótica trombocitopénica.

1.1.4.2 Criterios inmunológicos

Según el ACR, los criterios inmunológicos establecidos en 1997 fueron los siguientes⁶²:

1. Trastorno inmunológico: anti-DNA: título anormal de anticuerpos anti-DNA nativo. Anticuerpos anti-Sm: presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm. Serología de Lúes falsamente positiva durante al menos 6 meses, confirmada por test de inmovilización del *Treponema Pallidum* o tests de absorción de anticuerpos negativos.
2. Anticuerpos antinucleares: título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente, en ausencia de tratamiento con drogas capaces de producir lupus inducido por fármacos.

Sin embargo, en la actualización SLICC-2012 se especifican los siguientes elementos⁶¹:

1. ANA: nivel por encima del rango de referencia de laboratorio.
2. Anti-dsDNA: nivel por encima del rango de referencia de laboratorio (o mayor de 2 veces el rango de referencia en caso de prueba de ELISA).

3. Anti-Sm: presencia de anticuerpos contra el antígeno Sm nuclear.
4. Anticuerpos antifosfolípidos positivos: anticoagulante lúpico, anticardiolipinas a títulos intermedios o altos (IgA, IgG o IgM), anti B2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM), o test de sífilis (VDRL) falsamente positivo.
5. Complemento bajo: C3, C4 o CH50.
6. Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica.

1.1.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del LES se establece atendiendo a los datos clínicos y analíticos registrados en las tablas 2 ó 3 (aunque son criterios de clasificación que inicialmente se realizaron para homogeneizar muestras de pacientes de estudios y ensayos clínicos), cuando el paciente presenta 4 o más criterios (>1 clínico y >1 inmunológico). No obstante, según la última clasificación SLICC-2012 puede ser suficiente el tener una biopsia con nefritis lúpica en presencia de ANA o anti-DNA para establecer el diagnóstico de la enfermedad.

Sin embargo, en determinados casos puede ser correcto diagnosticar a un paciente de LES sin que reúna el mínimo de criterios exigido para su clasificación, aunque tal vez lo más acertado sería diagnosticar de "Conectivopatía Indiferenciada/probable LES" en espera de ver la evolución y progresión de los síntomas, para establecer más adelante el diagnóstico definitivo cuando el paciente llega a cumplir el mínimo de criterios¹.

1.1.6 EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Para evaluar el estado de la enfermedad, y según el momento evolutivo de la misma, se procede a valorar el estado físico general de cada paciente, además de las pruebas complementarias que se consideren pertinentes, así como la realización de cuestionarios estandarizados si se estima conveniente. Las últimas recomendaciones EULAR a este respecto se publicaron en 2010, y se detallan a continuación⁶³.

1.1.6.1 Exploración y pruebas complementarias

Como ya se ha mencionado, no existen pruebas específicas capaces de diagnosticar por sí mismas y de manera inequívoca el LES. Es por ello que, derivado de la práctica clínica habitual, ante la sospecha de LES se recomienda realizar una anamnesis y exploración física por órganos

y sistemas muy minuciosas. Es importante conocer los antecedentes médicos personales y familiares del paciente, así como su estado de salud actual.

Para completar el estudio resulta conveniente valorar una analítica con hemograma y bioquímica completa, proteinograma, inmunoglobulinas, autoanticuerpos (ANA, ENAs y anti-DNA), complemento (fracciones C3 y C4), anormales y sedimento de orina y, en caso de considerarlo conveniente, los anticuerpos antifosfolípido. También es interesante disponer de una radiografía simple de tórax, manos y pies, así como cifras de tensión arterial y niveles de vitamina D. En cuanto a los valores de reactantes de fase aguda PCR (proteína C reactiva) y VSG (velocidad de sedimentación globular), su papel en el lupus es más relativo, como se expondrá más adelante en el texto, pero siempre interesante. Una vez establecido el diagnóstico, en controles sucesivos valoraremos una analítica básica de sangre y orina, la autoinmunidad (título de ANA, anti-dsDNA, ENA) y el complemento como marcadores de actividad de la enfermedad, así como la PCR y VSG. Ante la sospecha de afectación renal, deberá solicitarse un estudio de orina de 24 horas en la que se medirá la cantidad de proteínas y, con ello, valorar la necesidad de solicitar una biopsia renal.

Otras pruebas complementarias más específicas serán solicitadas en función de los síntomas y signos que encontremos a lo largo de la evolución. Por ejemplo, capilaroscopia de lecho ungueal, pruebas de función respiratoria o ecocardiografía, así como diferentes pruebas de imagen, e incluso otras más organoespecíficas que serán necesarias según la sospecha clínica (electromiografía, determinaciones de laboratorio específicas como el test de Coombs, etc.).

1.1.6.2 Índices de actividad y daño

Para la valoración de la actividad del LES se dispone de índices capaces de predecir el daño y permiten estandarizar el seguimiento del LES, valorando de forma más precisa la enfermedad y facilitando la toma de decisiones terapéuticas⁶⁴. El más sencillo es la valoración global de la actividad por parte del médico (VGM), pero está sujeto a una gran variabilidad intra e interobservador. Así mismo podemos considerar la valoración global del paciente (VGP), en muchos casos en forma de escala visual analógica (EVA) numérica, para evaluar el estado general del paciente. Ver anexo I. Además, desde la década de los 80 se han desarrollado índices validados internacionalmente como herramientas objetivas para estudios de cohortes de pacientes con LES⁶⁵. Estos índices son capaces de predecir el daño, y permiten estandarizar el seguimiento del LES, valorando de forma más precisa la enfermedad y facilitando la toma

de decisiones terapéuticas; sin embargo, debido al tiempo que precisan a la hora de realizarlos, no es muy habitual su uso rutinario en la práctica clínica, sino que más bien suelen utilizarse dentro de protocolos de estudios o ensayos clínicos.

A este respecto, las sociedades científicas recomiendan preferiblemente el uso del SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*)⁶⁶. Es un índice global numérico, validado, breve, fiable y sencillo de aplicar, incluso para los no expertos. El índice SLEDAI evalúa la actividad de la enfermedad en los días previos a la realización del cuestionario. Fue desarrollado por el grupo de Toronto y su primera versión publicada en 1992, y para su desarrollo se tuvieron en cuenta las manifestaciones clínicas más habituales del LES que contribuyen con más frecuencia a la actividad de la enfermedad, incluyendo algunos parámetros inmunológicos; sin embargo, a lo largo de los años ha sido actualizado, hasta su última versión en el año 2000, contemplando también las manifestaciones que se mantienen activas, y no solo aquellas que consideren nuevas o recurrentes. Ver anexo II. La gravedad viene determinada a través de la ponderación de cada uno de los 24 ítems que se contemplan, que puntúan sólo si están presentes los 10 días previos a la visita. Para la interpretación de este cuestionario se han establecido de manera consensuada unos límites con el objetivo de poder categorizar a los pacientes según el grado de actividad. Con un máximo alcanzable de 105 puntos, en general no se suelen superar los 45; ver tabla 4. Además, según esta escala, se considera que un paciente está en brote cuando se produce un incremento superior a 3 puntos, y que se ha producido un empeoramiento significativo si se aumentan 8 o más puntos. En cambio, hablaríamos de mejoría si se produce un descenso de 6 o más puntos.

Tabla 4. Categorías de actividad según puntuación SLEDAI

Grado de actividad	Puntuación
Remisión	0
Actividad leve	1-5
Actividad moderada	6-10
Actividad grave	≥ 11

Sin embargo, otros índices globales numéricos como el ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*) pueden ser igualmente válido. El BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*)⁶⁷ es el único índice de actividad por órganos o aparatos, pero la limitada disponibilidad de la herramienta informática (BLIPS) necesaria para su correcto uso, hace poco

viable su uso en la práctica diaria. Este índice requiere de un entrenamiento específico para su correcta aplicación. Ver anexo III.

Por otro lado, no existe una definición universalmente aceptada de brote o exacerbación de LES, por lo que la *Lupus Foundation of America* ha propuesto la definición de “brote lúpico” como un incremento medible de actividad en uno o más órganos con empeoramiento o aparición de nuevos signos y síntomas, y/o anomalías en los parámetros de laboratorio⁶⁸. Estos parámetros están recogidos en el cuestionario SFI (*SELENA-SLEDAI Flare Index*) para registrar los brotes de actividad lúpica o exacerbaciones en cada visita, aunque tenga una utilidad limitada⁶⁹.

Además, también se recomienda evaluar anualmente el daño acumulado en todos los pacientes con LES, ya sean atribuibles a los tratamientos empleados o bien a complicaciones asociadas, para lo cual se dispone del índice SLICC/ACR como herramienta validada⁷⁰ (ver anexo IV). Este índice, desarrollado y publicado en 1996, está basado en la evaluación de 12 órganos y sistemas, y permite medir el daño acumulado (irreversible) en pacientes con LES, con independencia de su causa. Incluye 42 ítems que miden la afectación de 12 dominios con una puntuación máxima de 46 puntos. Cada ítem es evaluado como presente o ausente con la posibilidad de puntuar un 2 o 3 en caso de eventos recurrentes, como por ejemplo puede ser el caso de un accidente cerebrovascular. Se entiende como “daño acumulado” aquel cambio irreversible, no relacionado con inflamación activa, que ocurre desde el diagnóstico de la enfermedad, confirmado por evaluación clínica y presente durante ≥ 6 meses a menos que se indique lo contrario. Se establece que el daño total en un paciente con lupus puede ser resultado de la propia enfermedad (fallo renal, deterioro neurológico, etc.) o de cualquier otra causa (aterosclerosis, hipercoagulabilidad, etc.), de efectos adversos de la medicación (necrosis avascular, diabetes, etc.) o de alguna enfermedad intercurrente como el cáncer. Algunas manifestaciones como el ictus o necrosis avascular pueden puntuar más de una vez si ocurren varios episodios se parados al menos por 6 meses. En la práctica clínica sirve para identificar pacientes con peor pronóstico; además, Thumboo et al concluyeron hace más de una década que cuando este cuestionario es completado por otro médico al revisar de forma retrospectiva la historia clínica del paciente, también muestra buena fiabilidad interobservador⁷¹.

Junto con estos índices de actividad también se han dirigido las investigaciones en la búsqueda de biomarcadores de actividad de la enfermedad, para mejorar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estos pacientes. Los biomarcadores tradicionales como los títulos de anticuerpos

anti-DNA o los niveles de complemento se están simultaneando con otros más novedosos como el IFN- α , tras comprobarse niveles séricos aumentados en pacientes de LES, que además han sido relacionados con la actividad de la enfermedad y con consumo del complemento y valores elevados de anticuerpo anti-DNA⁷².

En los últimos años también se ha suscitado interés los niveles séricos elevados de BlyS en pacientes con LES, que parecen estar asociados al desarrollo patológico de células B, favoreciendo la supervivencia de los linfocitos B auto-reactivos, lo cual contribuye a la patogénesis del LES a través de diferentes mecanismos^{73,74}. La expresión y secreción de la proteína BlyS puede estar potenciada por otras citoquinas inflamatorias, tales como IL2, TNF- α , y el IFN- γ , y además el aumento en su concentración también se ha correlacionado positivamente con el SLEDAI, lo que parece indicar que BlyS juega un papel importante en la actividad de la enfermedad⁷⁵.

En relación a las citoquinas, un biomarcador interesante sería la IL10. Como ya se ha mencionado, los niveles séricos de IL10 están elevados en pacientes con LES, y se ha observado una asociación positiva con anticuerpos anti-dsDNA y el SLEDAI, y una asociación inversa con los niveles de la proteína C3 del complemento^{76,77}.

Por último, está demostrado que el estrés oxidativo contribuye a la desregulación del sistema inmune, la producción de autoanticuerpos y algunas de las comorbilidades asociadas al LES⁷⁸. De hecho, en estudios previos se ha observado una relación entre niveles elevados de IL10 y un incremento del estrés oxidativo de forma más acusada en pacientes con LES que desarrollaban hipertensión que en aquellos donde no se registraba actividad de la enfermedad⁷⁹.

1.1.6.3 Biomarcadores clásicos de actividad en el LES

A día de hoy, para medir la actividad inflamatoria de cualquier proceso suele utilizarse la VSG y la PCR; sin embargo, su papel como marcador de actividad en el LES es limitado, ya que con frecuencia la VSG puede permanecer elevada incluso durante los periodos de remisión de la enfermedad¹. De hecho, estos valores no se contemplan en los cuestionarios validados para valorar actividad o daño, sino que en tienen en cuenta los títulos de anti-dsDNA, el consumo de complemento, o descensos en los valores de leucocitos o plaquetas, además de alteraciones en el sedimento de orina.

La VSG es un marcador de actividad inflamatoria, que se obtiene en sangre mediante una sencilla prueba de laboratorio. Se trata de una medida indirecta y cualitativa del fibrinógeno y otras concentraciones de proteínas de fase aguda en plasma. Sin embargo, sus niveles varían con determinadas circunstancias, como la edad, la presencia de anemia o hipoproteinemia, insuficiencia renal, infecciones, enfermedades inflamatorias o incluso la raza. En el LES, se ha demostrado como un biomarcador de actividad clínica en algún estudio, aunque los datos disponibles son contradictorios^{1,80,81}.

La PCR es una proteína plasmática circulante que aumenta sus niveles como respuesta a la inflamación, por lo que suele utilizarse para valorar la evolución en procesos inflamatorios o infecciosos, tanto agudos como crónicos. Sin embargo, su valor también puede modificarse por otras circunstancias, como el síndrome metabólico o la hipertensión, incluso por traumatismos. En el LES, y aunque de manera algo limitada, se ha demostrado cierto papel como biomarcador de actividad (principalmente en casos de serositis, artritis y nefropatía lúpica)^{81,82}.

El sistema del complemento forma parte del sistema inmune innato. Sus niveles son medibles en suero, y proporcionan una buena y bien establecida herramienta para monitorizar la actividad del LES, por lo que las mediciones de C3 y C4 se usan como biomarcador de actividad de la enfermedad y también se incluyen en algunos índices de actividad de la enfermedad como SLEDAI⁸³.

Como ya se ha comentado, los ANA forman una familia diversa de autoanticuerpos que reconocen antígenos intracelulares, tanto nucleares como citoplasmáticos⁸⁴. Los ANA están dirigidos contra la cromatina y sus componentes individuales como el ácido desoxirribonucleico de doble cadena (ADNdc) y de simple cadena (ADNsc) y las histonas, así como a algunas ribonucleoproteínas que tienen la propiedad de ser extraíbles en soluciones salinas (ENA). Sin embargo los ANA no son exclusivos del LES, pues se presentan en otras enfermedades reumáticas, donde constituyen también biomarcadores serológicos de gran valor para el diagnóstico y pronóstico, y también en otros procesos de diferente naturaleza, como infecciones o el uso de ciertos fármacos. En el lupus, los títulos de autoanticuerpos ANA, y particular los anti-dsDNA, se han relacionado con la actividad clínica del LES en varios estudios^{85,86}. De hecho, la presencia de ANA, específicamente de anti-dsDNA, se incluye entre los ítems del cuestionario SLEDAI y es uno de los criterios SLICC para lupus sistémico.

1.1.7 TRATAMIENTO

Actualmente disponemos de un amplio arsenal terapéutico para tratar los síntomas de la enfermedad. En función del órgano o sistema afectado y del compromiso que conlleve en cada caso, optaremos por una u otra opción de entre las que se enumeran a continuación^{1,63,87}.

1.1.7.1 AINEs y analgésicos

Para síntomas leves que no conllevan riesgo para la vida del paciente; por ejemplo, en brotes articulares leves-moderados.

1.1.7.2 Glucocorticoides

En dosis bajas-medias (hasta 15mg/d/vo de prednisona oral o equivalente) cuando la opción anterior no es suficiente para atajar un brote. Su uso debe restringirse en dosis y tiempo lo máximo posible⁶³. En casos de brotes graves, pueden emplearse en forma de megadosis intravenosas de metilprednisolona (pauta habitual 500-1.000mg/d x 3 días consecutivos), para después continuar vía oral con dosis 1-1,5 mg/kg/d de prednisona oral o equivalente e ir reduciendo lo más rápido posible, aunque las últimas tendencias abogan por administrar la dosis más baja posible y durante el menor tiempo necesario. En ocasiones el paciente precisa de dosis bajas de manera mantenida (<5-7,5mg/d de prednisona oral o equivalente).

1.1.7.3 Antipalúdicos

Con propiedades antiinflamatorias e inmunorreguladoras, actúan, entre otros mecanismos menos conocidos, inhibiendo la función de los TLR, limitando así el fenómeno autoinmune del LES y reduciendo por tanto la actividad de la enfermedad. Resultan efectivos para el control de síntomas cutáneos así como del aparato locomotor. Cabe destacar, además, su papel hipolipemiente⁸⁸ y como regulador el metabolismo de la glucosa⁸⁹. En los últimos años también parece haberse demostrado un papel importante en el control del síndrome antifosfolípido así como en la aterogénesis⁹⁰.

1.1.7.4 Inmunosupresores

Según las recomendaciones EULAR⁶³, deben emplearse alguno de estos fármacos como ahorradores de corticoides para el manejo a medio y largo plazo del LES, en pacientes con un

deficiente control de enfermedad, así como para mantener la remisión clínica tras afectación de órgano mayor.

- a) Metotrexato: antimetabolito de los folatos, resulta útil para controlar manifestaciones articulares y cutáneas resistentes a antipalúdicos y corticoides, así como para el tratamiento de la serositis. Dosis habitual 10-15 mg/semana.
- b) Leflunomida: derivado isoxazólico sintético de bajo peso molecular, con efecto modulador y antiinflamatorio. Inhibe la ácido orótico deshidrogenasa, enzima implicada en la síntesis de pirimidinas. Capaz de controlar manifestaciones leves-moderadas. Dosis habitual 20 mg/día.
- c) Azatioprina: derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP). Efectiva para la afectación de piel y serosas, así como para tratar la afectación hematológica. Es una buena opción como ahorrador de corticoides, así como para mantener la remisión tras el uso de inmunosupresores más potentes. A diferencia de los anteriores, es segura durante el embarazo. Dosis habitual de 2,5 mg/kg/día.
- d) Ciclofosfamida: agente alquilante que se usa en casos de daño orgánico grave, administrándose preferiblemente en forma de pulsos intravenosos, según pauta *Eurolypus* (500 mg/15 días x 3 meses).
- e) Micofenolato mofetil: potente inhibidor de la proliferación linfocítica, por inhibición reversible de la enzima inosinmonofosfato deshidrogenasa (IMP-DH) que es indispensable para la síntesis de novo de los nucleótidos de guanosina. Se utiliza en caso de manifestaciones moderadas-severas resistentes a otras terapias, habitualmente como terapia de mantenimiento tras el uso de otros agentes más potentes; la dosis recomendada es 1500-2000 mg/día. En caso de mala tolerabilidad digestiva puede utilizarse el micofenolato sódico, cuyo diseño con cubierta entérica reduce los efectos secundarios gastrointestinales, con un perfil de eficacia y seguridad muy similar. Debe tenerse en cuenta que 1g de micofenolato mofetil equivale a 720mg de micofenolato sódico.
- f) Ciclosporina-A: es un inhibidor de la calcineurina, que actúa de manera selectiva pero reversible inhibiendo las respuestas mediadas por células T. Suele emplearse para el control de manifestaciones moderadas, como las serositis o alteraciones hematológicas. Puede usarse durante el embarazo, aunque hay que tener en cuenta sus principales

efectos secundarios, como el desarrollo de HTA (40-100%), hipertricosis (8-30%) e hipertrofia gingival (10-18%). La dosis habitual es 2-4 mg/kg/día.

- g) Inmunoglobulinas intravenosas: se utilizan habitualmente como tratamiento de segunda línea, ya que no presenta indicación en LES en la ficha técnica. Dosis habitual variable, existiendo comunicaciones con éxito empleando 0,4g/kg/día, y otras que aumentan la dosis hasta 1-2 g/kg/día x 3-5 días al mes.

1.1.7.5 Fármacos biológicos

- a) Rituximab: anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano, dirigido contra el antígeno de superficie CD-20 de las células B. Indicado para el tratamiento de ciertas enfermedades hematológicas (linfoma no-Hodgkin, leucemia linfática crónica) y artritis reumatoide. No tiene indicación en el LES según ficha técnica, pero en series de casos se ha demostrado eficaz para control de pacientes con enfermedad resistente a otras terapias, utilizando la pauta indicada para artritis reumatoide (dos bolos de 1.000mg cada uno, separados 15 días)⁹¹.
- b) Anti-TNF: uso anecdótico para tratar casos de LES resistentes. Existe gran controversia sobre su uso en esta enfermedad, ya que en se han comunicado casos de pacientes que han presentado a posteriori anticuerpos antinucleares e incluso el desarrollo de síndromes LES-like.
- c) Abatacept: proteína de fusión que bloquea la vía de coestimulación B7-CD28. Indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide y de la artritis idiopática juvenil. A día de hoy no tiene indicación en LES según ficha técnica, pero existen casos registrados con éxito para controlar la enfermedad en pacientes que han fallado a terapias convencionales, fundamentalmente con afectación articular o renal^{92,93}.
- d) Belimumab: anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que inhibe la citoquina BLyS, alterando así el desarrollo, supervivencia y diferenciación a célula plasmática de los linfocitos B. Único fármaco biológico con indicación en ficha técnica para tratar el LES, puede administrarse a pacientes con determinado perfil de enfermedad (adultos con LES activo, que presenten autoanticuerpos positivos y consumo de complemento) y siempre combinado con otras terapias. No existe indicación en pacientes con afectación renal o neurológica debido a la falta de estudios por excluirse en su día estos pacientes en los ensayos clínicos; sin embargo, cada vez son más numerosas las

comunicaciones de series de series de casos en los que se ha utilizado con éxito en casos de nefritis^{94,95}. Además, análisis posthoc de los ensayos en fase III demostraron mejoría clínica en todos los órganos, incluyendo el sistema nervioso central⁹⁶. Belimumab puede administrarse bien por vía intravenosa a dosis de 10mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente cada 4 semanas, o bien vía subcutánea en dosis de 200mg/semana.

1.1.7.6 Plasmaféresis

La plasmaféresis (PF) es una técnica que permite la eliminación de macromoléculas nocivas del plasma (tipo inmunoglobulina G y M, complejos inmunes circulantes, crioglobulinas, cadenas ligeras de inmunoglobulinas y lipoproteínas con alto contenido de colesterol). Con este procedimiento el plasma completo es removido y separado de otros componentes sanguíneos por centrifugación o mediante una membrana de filtración; posteriormente, las células son reinfundidas con una solución de reemplazo (plasma fresco congelado, albúmina, coloides o cristaloides en el caso del ITP) o sin solución de sustitución en la PF. Existe otra técnica que, mediante el paso de la sangre a través de unos filtros, permite eliminar exclusivamente los anticuerpos del paciente, para devolverle así su propio plasma. Sin embargo, es una terapia de uso habitual, sino que se reserva para casos no respuesta a terapias más convencionales o en caso de riesgo vital inminente; así, en el LES suele ser de aplicación cuando el paciente presenta manifestaciones graves o muy graves, como la hemorragia alveolar, el SAF catastrófico y en mujeres embarazadas con SAF⁹⁷.

1.1.7.7 Vitamina D

Durante los últimos años se ha otorgado al déficit de esta vitamina, además de su ya conocido papel en la osteoporosis, un potencial efecto inmunorregulador, relacionado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes, hipertensión arterial e incluso algunos tipos de cáncer⁹⁸, sugiriéndose así que la deficiencia de vitamina D podría desviar la respuesta inmunológica hacia una pérdida de tolerancia⁹⁹. Además, se ha comprobado la presencia del receptor de vitamina D (RVD) en células del sistema inmune y que algunas de sus células producen calcitriol. Estudios in vitro han demostrado que el calcitriol modula tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa. Se ha observado que la vitamina D aumenta la quimiotaxis y fagocitosis de macrófagos y aumenta la producción de IL-12 e IL-1, lo que lleva a un cambio

de polarización de las células T, modificando su fenotipo Th1 y Th17 a Th2. Además, inhibe la diferenciación del linfocito B a célula plasmática, así como la producción de inmunoglobulinas de isotipos IgG e IgM¹⁰⁰. En conjunto, mantener unos niveles adecuados de vitamina D en los pacientes con LES podría contribuir, incluso ser fundamental, para controlar la enfermedad⁹⁸⁻¹⁰⁰.

1.1.8 COMORBILIDADES

1.1.8.1 Osteoporosis

La pérdida de masa ósea en pacientes con LES obedece a múltiples factores tales como la inflamación crónica propia de la enfermedad, efectos secundarios de algunos fármacos (en especial los glucocorticoides) o la limitación a la exposición solar, además de los factores de riesgo clásicos para el desarrollo de osteoporosis^{101,102}, como se recoge en la ilustración 2.

Por mencionar algunos datos, y siempre según series, la osteopenia se presenta en hasta 25-74% de las pacientes, mientras que la osteoporosis en hasta 14-68%, dependiendo de la edad, sexo, etnia y severidad de la enfermedad. La presencia de fracturas osteoporóticas es hasta 5 veces más frecuente en pacientes con LES que en la población sana; además, estos pacientes pueden presentar fracturas (vertebrales principalmente) sin necesidad de tener una densitometría alterada¹⁰¹.

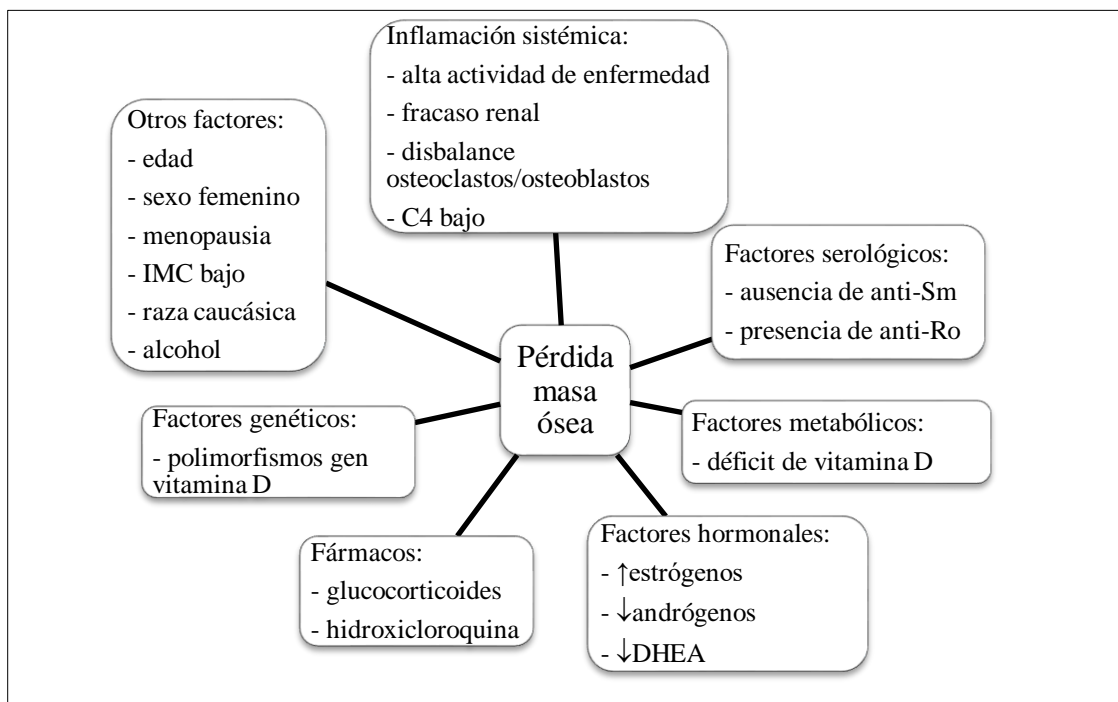


Ilustración 2. Etiología de la Osteoporosis en el LES. Adaptado de Bultink et al

1.1.8.2 Necrosis ósea avascular

La necrosis ósea avascular (NOA) se define como la muerte celular del hueso, secundario a la interrupción de flujo sanguíneo local, que lleva a dolor, destrucción ósea y pérdida de funcionalidad de la articulación afecta. Su incidencia varía según series (entre el 2% y el 50% de los pacientes con LES) y suele ocurrir dentro de los primeros 5 años de la enfermedad¹⁰³.

La causa de esta complicación es compleja, siendo el factor más ampliamente demostrado el uso de glucocorticoides, aunque todavía existe controversia sobre si este efecto depende de la dosis acumulada o de la de duración del tratamiento¹⁰³. Además, diferentes estudios han podido establecer algún tipo de relación entre la presencia de NOA en paciente con LES y los siguientes factores de la enfermedad¹⁰⁴: el fenómeno de Raynaud, la vasculitis, la afectación neurológica, la presencia de artritis y/o miositis, el tratamiento con fármacos citotóxicos, la tromboflebitis superficial, la afectación renal y la presencia de anticuerpos antifosfolípido, anti-Ro y anti-RNP. No obstante, es la actividad de la enfermedad el que se considera como factor de riesgo más importante para el desarrollo de esta complicación¹⁰⁵.

1.1.8.3 Infecciones

Las infecciones son una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes con LES, generando hasta el 25% de los fallecimientos¹⁰⁶.

Claramente aumentadas en este grupo respecto a la población general, se postulan varias circunstancias como responsables de esta situación. Así, la carga genética del paciente, los trastornos inmunológicos derivados de la enfermedad (leucopenia y otras alteraciones del sistema inmune) y la duración de la misma, la afectación renal o pulmonar, los fármacos utilizados y la presencia de anticuerpos antifosfolípido van a condicionar las características del sistema inmune de cada paciente afecto de LES¹⁰⁷.

En este sentido, el tratamiento con glucocorticoides durante los 3 meses previos constituye el principal factor de riesgo entre los fármacos (desde una dosis de 7.5mg/día o más); sin embargo, el uso de agentes inmunosupresores aislados sólo se ha encontrado como factor predisponente a infecciones graves en algunos estudios (infecciones diseminadas o con afectación de órgano mayor), sin haberse obtenido relación en otros, pero sí se asocia claramente con un mayor riesgo de infecciones banales (cistitis, herpes zoster localizado, etc.). En cambio, la hidroxiclороquina parece tener un efecto protector frente a las infecciones¹⁰⁷.

1.1.8.4 Tumores

El riesgo de tumores está claramente aumentado en pacientes con enfermedades autoinmunes, incluido el LES¹⁰⁸. Esta situación viene determinada por la propia fisiopatología de la enfermedad (carga inflamatoria, defectos inmunológicos) y los fármacos recibidos para tratarla, en conjunción con los factores generales de riesgo para desarrollar tumores (fumar, exposición a carcinogénicos, etc.).

En una revisión reciente publicada en 2015 se describen las características principales de los tumores hallados en pacientes con LES¹⁰⁹. Se revisaron 2.350 artículos a nivel mundial, eligiéndose finalmente 16 estudios de cohortes para ser analizados; en total, más de 58.000 pacientes con LES y cáncer fueron analizados. Se confirmó que los pacientes con LES presentan un riesgo aumentado para linfoma no-Hodgkin (LNH) y linfoma de Hodgkin (LH), leucemia y otros cánceres no-hematológicos, como queda reflejado en la tabla 5. Sin embargo, estos datos sobre pacientes con LES difieren con el patrón habitual descrito para la población general en España, según los datos de la SEOM publicados en 2016, siendo los tumores más frecuentes en nuestra población los localizados en colorrecto, próstata, pulmón, mama y vejiga¹¹⁰, como se muestra en la ilustración 3 (datos correspondientes a 2012).

Tabla 5. Tumores en pacientes con LES

TUMOR	RR	P
LH	3,26(2,17–4,88)	0,631
Leucemia	2,01(1,61–2,52)	0,979
Mieloma Múltiple	1,45(1,04–2,03)	0,787
Laringe	4,19(1,98–8,87)	0,363
Pulmón	1,59(1,44–1,76)	0,253
Hígado	3,21(1,70–6,05)	0,015
Ano	5,26(0,15–186,61)	0,012
Vagina/Vulva	3,67(2,80–4,81)	0,174
Vejiga	2,11(1,12–3,99)	0,000
Melanoma	0,65(0,50–0,85)	0,737
Cutáneo no-melanoma	1,51(1,12–2,03)	0,273
Tiroides	1,78(1,35–2,33)	0,639

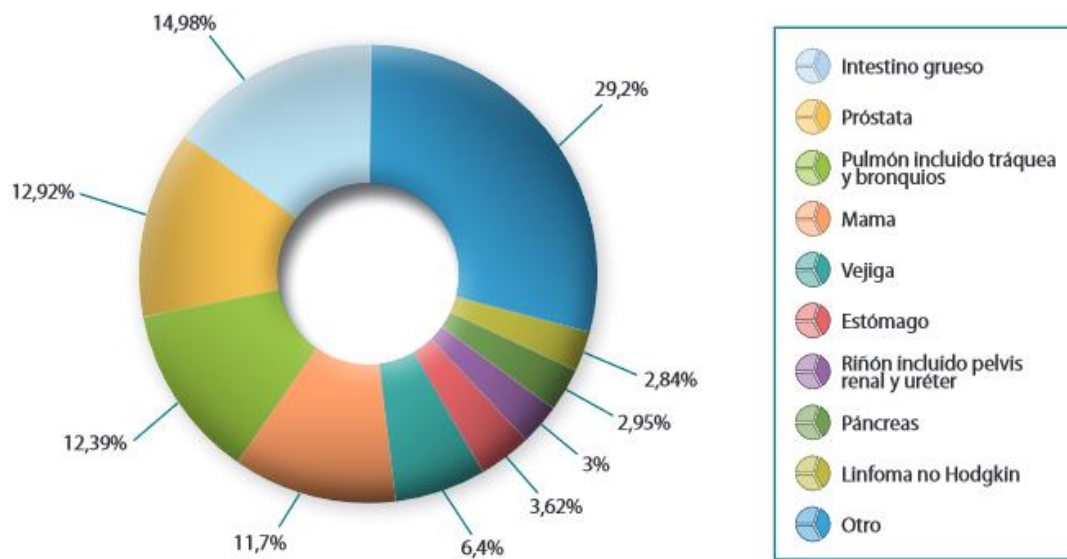


Ilustración 3. Incidencia de tumores en España en 2012(%)

1.1.8.5 Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) engloba a aquellas patologías que implican enfermedad en el corazón o en los vasos sanguíneos. Desde hace décadas es la principal causa de muerte en la población general de los países desarrollados, y también de morbi-mortalidad en los pacientes de LES¹¹¹. Así pues, dada la relevancia de la ECV en el LES, en el siguiente apartado se desglosará en profundidad esta comorbilidad. Ver apartado 1.1.9.

1.1.9 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR y LES

1.1.9.1 Arteriosclerosis

Reconocida desde hace años como una enfermedad inflamatoria crónica, la arteriosclerosis supone la formación local de placas de ateroma, que están compuestas por lípidos, tejido fibrótico calcificado, células vasculares, desechos celulares y cierta cantidad de células inmunitarias (tanto del sistema adaptativo como innato)¹¹². Es considerada una enfermedad de etiología multifactorial, donde entran en juego la genética del paciente y factores ambientales; de hecho, hasta un 10% de pacientes que presentan ECV estaban previamente sanos y sin presencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular (RCV)¹¹³.

En general, las enfermedades inflamatorias asocian de manera intrínseca un aumento del riesgo de eventos arterioescleróticos y de ECV prematura. Así, Dregan et al demostraron en 2014 que estos pacientes tienen un mayor riesgo de padecer coronariopatías y accidentes cerebrovasculares (ACV), lo que además está asociado con el grado de inflamación¹¹⁴. No obstante, existen otros factores relacionados con estas enfermedades que pueden contribuir de manera positiva o negativa sobre la afectación cardiovascular; así, por ejemplo, el tratamiento con glucocorticoides puede agravar el riesgo de ECV, mientras que el uso de metotrexate tendría un efecto protector sobre el mismo.

Particularmente en el LES, en las últimas décadas la ECV se ha convertido en la causa principal de mortalidad entre los pacientes con más de 5 años de evolución de enfermedad, seguida de las infecciones y la actividad elevada de la enfermedad¹¹¹. De hecho, se ha demostrado que estos pacientes tienen 2,66 veces más riesgo de tener un evento cardiovascular (CI 95%: 2,16; 3,16) que la población general, teniendo en cuenta los factores de RCV clásicos según estudio de Framingham¹¹⁵. Así, algunas de las conclusiones más relevantes de dicho estudio fueron:

- ECV más frecuente en menores de 40 años
- ECV relacionada con la actividad (SELENA-SLEDAI)
- ECV relacionada con tratamiento actual con glucocorticoides (≥ 20 mg/d)
- Riesgo IMA 2-10 veces mayor que en población general
- Riesgo IMA 50x en mujeres de 35 a 44 años
- RR 10,1 para IMA no fatal
- RR 17 para muerte por cardiopatía isquémica
- RR 7,9 para ACV

Por todo ello, a día de hoy el LES se considera como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de arteriosclerosis¹¹⁶. Además, se ha demostrado el papel fundamental del interferón tipo I en el desarrollo de esta complicación. Así pues, se han definido como factores de riesgo cardiovascular relacionados con la enfermedad (LES-ECV):

- Actividad clínica
- Título anti-dsDNA
- Nefritis lúpica
- Uso actual de glucocorticoides (> 20 mg/d implica riesgo 5x) y además la dosis actual representa mayor riesgo que la dosis acumulada

Otros estudios han aportado más datos que también relacionan claramente el LES y la ECV, como por ejemplo Mason et al en 2015. Algunos de los hallazgos más relevantes son¹¹⁷:

- Vasodilatación endotelial disminuida en >50% de pacientes
- Flujo coronario disminuido tras administración de adenosina, en pacientes con arterias de aspecto normal
- Defectos de perfusión miocárdica en hasta 40% de pacientes
- Desarrollo prematuro de placas de aterosclerosis en carótidas, que además parece relacionado con la actividad de la enfermedad.

Por otro lado, se ha observado que los pacientes con LES tienen mayor cantidad de factores clásicos de RCV que la población general¹¹⁸. De hecho, suelen padecer hipertensión, resistencia a la insulina y síndrome metabólico; al parecer, todo ello relacionado con la afectación renal y el uso de glucocorticoides.

En cuanto a las terapias habituales en el LES, se ha demostrado que la hidroxicloroquina es capaz de reducir los niveles de lípidos, el riesgo de trombosis, el tamaño de las placas de aterosclerosis, y aumentar la supervivencia¹¹⁹. El micofenolato mofetil, en modelos experimentales con ratones afectados de LES, es capaz de reducir el estrés oxidativo, el reclutamiento de células T_{CD4+} y disminuye la aterogénesis; mientras que en ensayos de personas con arterioesclerosis primaria y estenosis de carótida es capaz de reducir la activación de genes relacionados con la inflamación y la activación de las células T en las placas; por el contrario, el uso de glucocorticoides aumenta el RCV¹²⁰.

1.1.9.2 Factores clásicos de riesgo cardiovascular

Los factores clásicos de RCV incluyen edad, hipertensión (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia (DL), eventos vasculares previos (ACV o isquemia cardíaca), menopausia y tabaquismo. De ellos, los más prevalentes en pacientes con LES son hipertensión, dislipemia e hipercolesterolemia. En una revisión realizada por Schoenfeld et al. en 2013 se describen las principales características de los factores clásicos de RCV en pacientes con LES¹¹⁶:

- a) Edad: se ha intentado establecer una relación entre este parámetro y el RCV en pacientes con LES, pero los resultados de los estudios llevados a cabo han sido muy dispares. No obstante, se ha podido demostrar que los pacientes más jóvenes presentan un mayor riesgo relativo de ECV que los jóvenes sanos, pero el riesgo absoluto de ECV entre los pacientes de LES aumenta a medida que envejecen (2-3x).

- b) Hipertensión: en los últimos años múltiples estudios han demostrado una incidencia claramente aumentada de la HTA en pacientes de lupus¹²¹. Además, alguno de ellos ha podido cuantificar que la HTA o el tratamiento anti-hipertensivo aumenta 2 veces el riesgo de ECV en estos pacientes.
- c) Diabetes: ni la diabetes ni su tratamiento se habían podido confirmar como factor de riesgo independiente para ECV en pacientes con LES, hasta que en 2015 el grupo RELESSER publicó sus datos a este respecto, siendo el primer estudio que demuestra asociación entre DM y eventos cardiovasculares en pacientes con LES¹²². Sin embargo, resulta llamativo que en todos los estudios de ECV y LES en los que se incluyó la diabetes, sólo una pequeña proporción de pacientes con LES la padecía.
- d) Dislipemia: el estado inflamatorio del LES conlleva una alteración del metabolismo lipídico y, con ello, un riesgo aumentado de ECV. En diferentes estudios se ha demostrado esta relación, destacando que el colesterol total elevado supone un riesgo 1-2x de eventos cardiovasculares y, de la misma manera, el aumento de cifras de triglicéridos es predictivo de infarto de miocardio agudo (IMA) o angina.
- e) Tabaquismo: se ha establecido en $\geq 3x$ el riesgo de ECV según el número de cigarrillos que el paciente con LES consume. Asimismo, la mortalidad relacionada con el tabaquismo en estos pacientes presenta un RR 3,4 (95% IC 1,3-9,2).
- f) Síndrome metabólico: también aumentado entre esta población y cuya fisiopatología parece tener también una etiología inflamatoria, se considera un predictor independiente de morbilidad cardiovascular y mortalidad, que conlleva un RCV adicional a los factores por separado¹²³.
- g) Otros factores: la PCR y la homocisteína se han asociado con ECV en la población general. Se ha intentado establecer esta misma relación en pacientes con LES, lo que parece haberse confirmado en los pocos estudios realizados hasta la fecha.

1.1.9.3 LES como factor independiente de RCV

A día de hoy el LES se considera como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de arteriosclerosis. En la misma revisión realizada por Schoenfeld et al. se han establecido como factores independientes de RCV en el LES las siguientes circunstancias de la enfermedad¹¹⁶:

- a) Actividad de la enfermedad: diversos estudios han llegado a la conclusión de que una mayor actividad del LES (medida por SLEDAI) puede ser un factor pronóstico de ECV,

principalmente en forma de ACV e IMA, sobre todo cuando el tiempo de evolución de enfermedad es considerable (>7 años).

- b) Duración de la enfermedad: no se ha encontrado relación entre la duración del LES y un mayor riesgo de ECV.
- c) Afectación neuropsiquiátrica: varios estudios han podido establecer una relación directa entre esta afectación por LES y un aumento de ECV. No obstante, hay que tener en cuenta que se trata de una manifestación muy grave de la enfermedad, lo que conlleva el uso de fármacos más agresivos y a dosis mayores.
- d) AAFs: el SAF en sí mismo comporta un aumento del riesgo para ACV o IMA. De ahí que múltiples estudios hayan intentado establecer una relación entre la presencia de AAFs y el RCV como factor independiente; se ha encontrado un aumento 4x ECV entre los pacientes de LES que además presentan estos anticuerpos positivos.
- e) Fármacos: se han publicado estudios con resultados contradictorios sobre la influencia de los glucocorticoides en el RCV; sí se ha podido demostrar que empeoran el perfil lípido, la glucemia, el IMC y la presión arterial. Asimismo, el tratamiento con azatioprina también se ha asociado con un aumento del RCV. En cambio, y aunque por un mecanismo no aclarado, sabemos que la hidroxiclороquina tiene un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico y glucémico en pacientes con LES, además de aumentar su supervivencia y disminuir el RCV hasta en un 60%.

1.1.10 ESTUDIO RELESSER

Desde la Sociedad Española de Reumatología se planteó un estudio nacional multicéntrico para estudiar las características clínicas y biológicas de la enfermedad en España, denominado RELESSER (*Registro de Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Española de Reumatología*)². Hasta la fecha se han recogido datos de más de 4.000 pacientes y se han publicado 14 artículos en revistas indexadas y numerosas comunicaciones a congresos¹²⁴.

Como continuación de RELESSER, se amplió el estudio RELESSER-TRANS, cuyo objetivo principal es describir y caracterizar a los pacientes con LES controlados en los servicios de Reumatología de nuestro país, con el fin de estimar la prevalencia puntual y acumulada de determinadas características clínicas, evaluar la actividad puntual, la gravedad y el daño acumulado del LES mediante índices validados y examinar la frecuencia puntual y acumulada de comorbilidad, con especial interés en la de tipo cardiovascular. Se trata de un estudio descriptivo longitudinal multicéntrico de una cohorte de pacientes con LES, en el que

participan 45 hospitales españoles. A tal efecto, se ha realizado un registro transversal, de base hospitalaria, con recogida retrospectiva de la información registrada en los diferentes centros participantes, que incluye datos demográficos, manifestaciones clínicas frecuentes e infrecuentes (<1%), actividad, daño, gravedad, comorbilidad, tratamientos y mortalidad, totalizando 359 variables por paciente, con definiciones altamente estandarizadas. Para el estudio de las manifestaciones clínicas, se registran las que aparecen definidas según los criterios de LES de la ACR revisados de 1997. Para la evaluación de la enfermedad, se registran los datos de actividad según el índice SLEDAI, los datos de daño acumulado según SLICC/ACR, y para la gravedad de la enfermedad el índice de Katz. En cuanto a las comorbilidades, se registran datos de diabetes, dislipemia, hipertensión arterial, evento cardiovascular (incluye enfermedad arterial periférica, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular), neoplasia, linfoma, osteoporosis, depresión e infecciones severas. Para los tratamientos, se registran datos de medicamentos prescritos para el LES y las comorbilidades, atendiendo a dosis, frecuencia y temporalidad. También se registran datos sociodemográficos, cronología de la enfermedad y otros datos considerados de interés (antecedentes familiares de enfermedad sistémica autoinmune y, en su caso, *exitus* y fecha del mismo). Ver anexo V.

Finalizada ya la fase de recogida de datos transversal el estudio sigue adelante. Actualmente se está llevando a cabo la segunda fase del estudio (RELESSER-PROS)¹²⁵, que consiste en un proyecto prospectivo y longitudinal de aquellos pacientes seleccionados del proyecto RELESSER-TRANS, que representará la visita basal del estudio. Estos pacientes constituirán tres subcohortes: pacientes con LES de inicio (menos de 18 meses de evolución), pacientes con LES incompleto (sólo cumplen 3 criterios ACR) y pacientes con LES clínicamente quiescente y serológicamente activos (LCQSA). El objetivo del estudio es conocer la evolución del LES en relación a la aparición de nueva comorbilidad, manifestaciones de daño acumulado, número de ingresos hospitalarios y deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), así como los factores asociados a una evolución desfavorable, en las tres subcohortes de pacientes antes mencionadas. Se trata por tanto de un estudio observacional, longitudinal, prospectivo y multicéntrico, en el que colaboran 37 centros que ya participaron en RELESSER-TRANS.

1.2 EL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario es el encargado de defendernos contra los agentes patógenos y de eliminar células propias alteradas, como por ejemplo células malignas; su funcionalidad va a depender de la capacidad de sus células para situarse en tejidos específicos e interactuar entre sí de forma coordinada. Se caracteriza principalmente por la capacidad de discriminación entre lo propio y lo no-propio¹²⁶.

Este sistema se divide en dos subsistemas: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Se engloban dentro del primer grupo las barreras físicas del cuerpo (piel y mucosas), las células fagocíticas procedentes del linaje mielomonocítico, los linfocitos citolíticos *natural killer* (linfocitos NK), los constituyentes séricos (como las proteínas del complemento) y factores biológicos como la flora del tracto gastrointestinal o la piel; son los encargados del encuentro inicial entre el organismo y los patógenos. El segundo grupo, inmunidad adaptativa, está conformado por los linfocitos T y B¹²⁶. Ver ilustración 4.

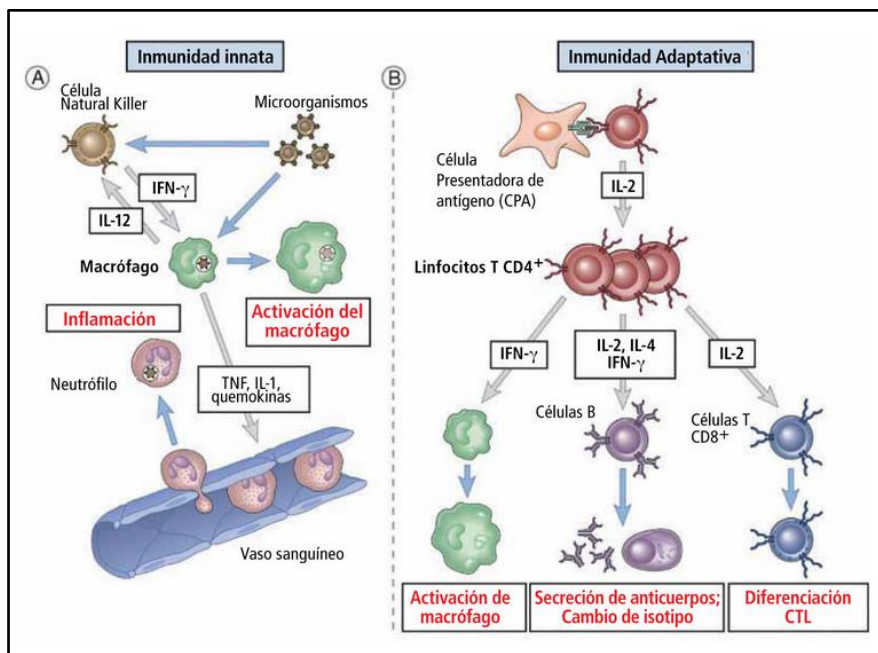


Ilustración 4. Inmunidad innata y adaptativa ¹²⁷

La inmunidad innata y la adaptativa interactúan entre sí, influyendo la una en la otra de manera directa o mediante moléculas que atraen o activan sucesivamente a diferentes componentes inmunitarios. La alteración en la función de cualquiera de estos sistemas condicionaría la aparición de enfermedades; en el caso de la inmunidad innata dando lugar a las enfermedades autoinflamatorias, mientras que si se altera la inmunidad adaptativa se desencadenará una enfermedad autoinmune.

1.2.1 COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario está compuesto por distintos tipos moléculas (citoquinas), proteínas, células, y por los órganos linfoides. Cada uno de ellos posee una función concreta enfocada a reconocer antígenos y/o reaccionar contra ellos, de manera exclusiva o combinada¹²⁸.

1.2.1.1 Órganos linfoides

Los órganos linfoides son el timo, el bazo, los ganglios linfáticos, el tejido linfoide asociado al tubo digestivo (GALT) y el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). Ver ilustración 5.

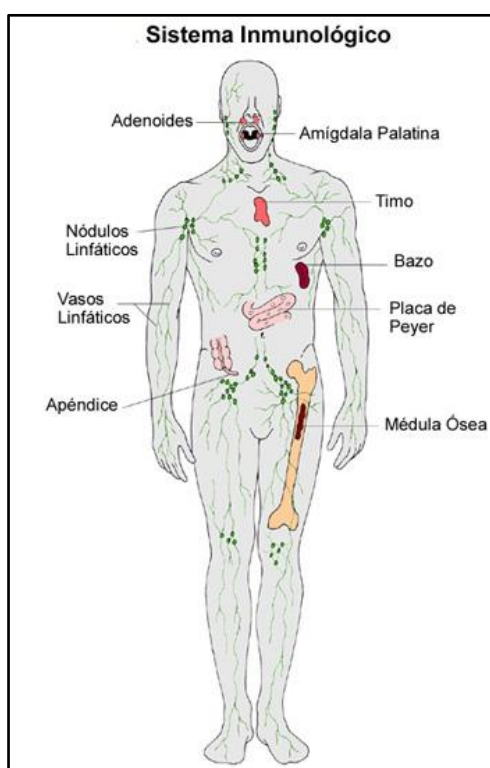


Ilustración 5. Órganos del sistema inmunitario¹²⁹

1.2.1.2 Células del sistema inmunitario

Las células del sistema inmunitario se clasifican en linfocitos T, linfocitos B y fagocitos; todos ellos conformados por diferentes subtipos (ver ilustración 6). Estas células, en el feto, se generan a través de las células madre del sistema inmunitario, que surgen del saco vitelino y colonizan la médula ósea, el bazo y el hígado; sin embargo, en el adulto, la médula ósea es su principal fuente de producción. En cuanto a su maduración, los linfocitos B maduran en la médula ósea, los linfocitos T en el timo y los monocitos en localizaciones periféricas.

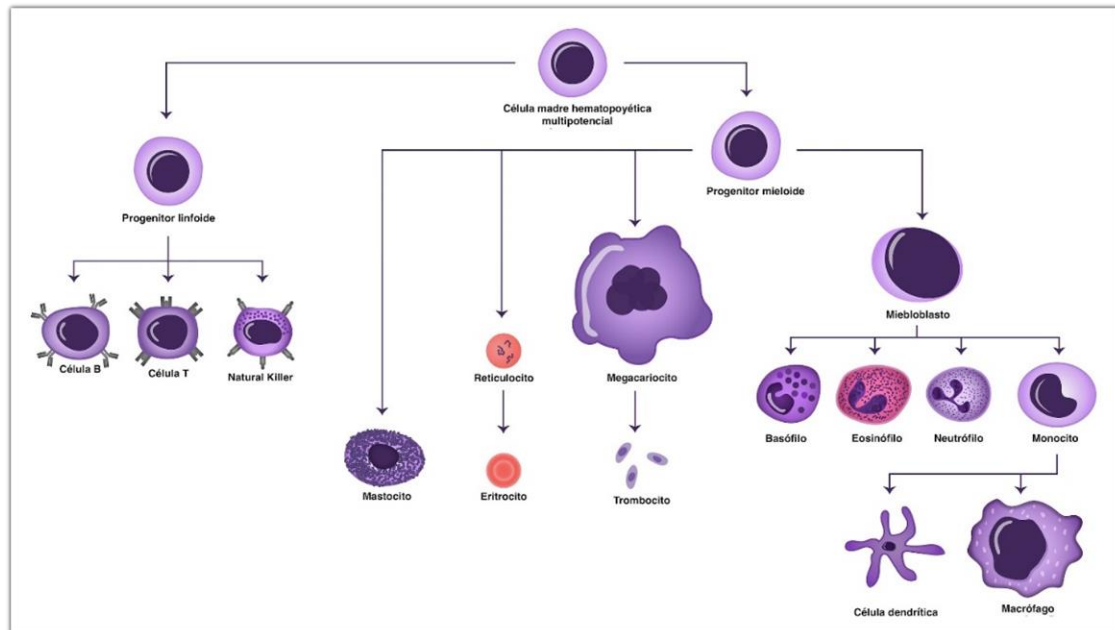


Ilustración 6. Células del sistema inmunológico ¹³⁰

1.2.1.3 Proteínas del sistema inmunitario: el complemento

El complemento es un sistema de proteínas que, integradas, están implicadas en la función de defensa frente a la infección o inflamación¹³¹. Consta de más de 30 proteínas séricas y de superficie celular que funcionan como receptores y como amplificadores de la respuesta a los anticuerpos. Dichas proteínas son sintetizadas por los hepatocitos y macrófagos. Junto con las moléculas del complemento, existen otras que colaboran en el mantenimiento y función de la inmunidad; tales como las citoquinas y los anticuerpos producidos por diferentes células inmunes.

1.2.1.4 Principales moléculas del sistema inmunitario

Son muchas las moléculas implicadas en la regulación de la respuesta inmune por su papel fundamental la comunicación intercelular. Sucintamente se mencionan a continuación los principales grupos moleculares implicados en la respuesta inflamatoria.

Por un lado, las moléculas de adhesión, que son proteínas que permiten el acercamiento y adhesión al endotelio y así la migración de leucocitos. En este grupo destacan las selectinas, integrinas y las moléculas de adhesión intercelular (ICAMs). Las selectinas son receptores de adhesión que forman una familia de glucoproteínas integrales de la membrana, que se unen selectivamente a otras proteínas de membrana de diferentes células. Las integrinas son

glicoproteínas de la superficie celular que participan mayoritariamente en la unión de las células con la matriz extracelular o en la unión célula-célula; alteraciones en su estructura se han relacionado con enfermedades autoinmunes, inflamatorias y cáncer. Las ICAMs son proteínas transmembrana presentes en leucocitos y células endoteliales; participan en el tráfico de linfocitos entre los órganos de producción, maduración y tejidos¹³².

Por otro lado, las citoquinas, que permiten la señalización entre diferentes células del sistema inmune. Las citoquinas son proteínas que ejercen su actividad a través de receptores específicos de superficie celular. Producidas por diversas células o tejidos, están implicadas en la regulación y función del sistema inmunitario, entre otras funciones biológicas. Así, las citoquinas con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora inhiben el crecimiento celular y suprimen la secreción de otras citoquinas; entre ellas se encuentran las interleuquinas (IL) 4, 10 y 13, que activan a los linfocitos B, a la vez que inhiben las respuestas inflamatorias. Entre las citoquinas con acción pro-inflamatoria destacan la IL1, IL6, la familia del TNF α , algunos miembros de la familia de las quimioquinas y el IFN γ , producido por linfocitos Th1 en las respuestas inmunes específicas y por células NK activadas¹³².

En apartados posteriores se desarrollarán las moléculas relacionadas con esta tesis doctoral.

1.2.2 INMUNIDAD INNATA

Constituye la primera línea de defensa del organismo frente a las agresiones. El sistema inmune innato reconoce los agentes patógenos gracias a los patrones moleculares de éstos, (por ejemplo ARN o polisacáridos) mediante receptores de reconocimiento de patrones, como los receptores tipo Toll (*Toll-like receptors* o TLR), los receptores tipo NOD (*NOD-like receptors* o NLR) y los tipo RIG-I (*RIG-I-like receptor* o RLR)^{133,134}. Está compuesto por las células dendríticas, las células NK, los eosinófilos, los basófilos y mastocitos, y el sistema del complemento. La unión entre el receptor y el patógeno activa las vías de señalización que iniciarán la cascada de la inflamación de este sistema.

La mayoría de TLRs pueden activar la vía de señalización del factor nuclear kappaB (NF- κ B), con la consecuente activación transcripcional de cientos de genes proinflamatorios, entre los que se incluyen los que codifican muchas citoquinas proinflamatorias, como la IL1, la IL6 o el TNF α , y quimioquinas como la IL8. Por otro lado, la activación de los NLR induce la formación de un complejo llamado “inflammasoma”, que procesa un subgrupo de citoquinas, determinando la secreción de IL1 e IL18¹³⁵.

El inflammasoma es un complejo multiproteico citoplasmático implicado en el inicio de la respuesta inflamatoria tras un estímulo intracelular; se trata de una plataforma de activación de la caspasa-1 característica de la inmunidad innata y que representa la reacción coordinada de respuesta dirigida a suprimir a microorganismos patógenos y a evitar el daño tisular estéril. Está formado por un receptor con dominio de oligomerización y unión a nucleótido (NLR) o AIM2, la proteína ASC y la caspasa-1. Esta plataforma molecular resulta en la generación de caspasas inflamatorias y en el procesamiento de las prointerleuquinas 1b y 18 hacia sus formas activas: las interleuquina 1b y 18 (IL1b e IL18)¹³⁶. De esta manera, la liberación de citoquinas proinflamatorias activa otros componentes del sistema inmune, donde las células dendríticas juegan un papel protagónico.

Así, en cuanto a las células que componen el sistema inmunitario innato, las células dendríticas se forman en la médula ósea y salen al exterior de la misma por el torrente sanguíneo, donde serán activadas al interactuar con algún agente patógeno, y entonces migrarán a los ganglios linfáticos y bazo para presentar los antígenos a los linfocitos T. Además, las células dendríticas producen varias citoquinas, destacando la IL12 y la IL23, que tienen la capacidad de activar y regular los linfocitos que, a su vez, producirán otra serie de sustancias como el interferón gamma (IFN- γ), necesario para activar las células dendríticas. Además, la activación de un determinado TLR en las células dendríticas determina el tipo de respuesta inmune más indicado para cada tipo de patógeno. Las células dendríticas plasmocitoides son las principales productoras de INF1, esenciales para defensa contra virus, pero el exceso de esta citoquina está relacionado con determinadas enfermedades reumáticas, como el LES¹³⁷. Ver ilustración 7.

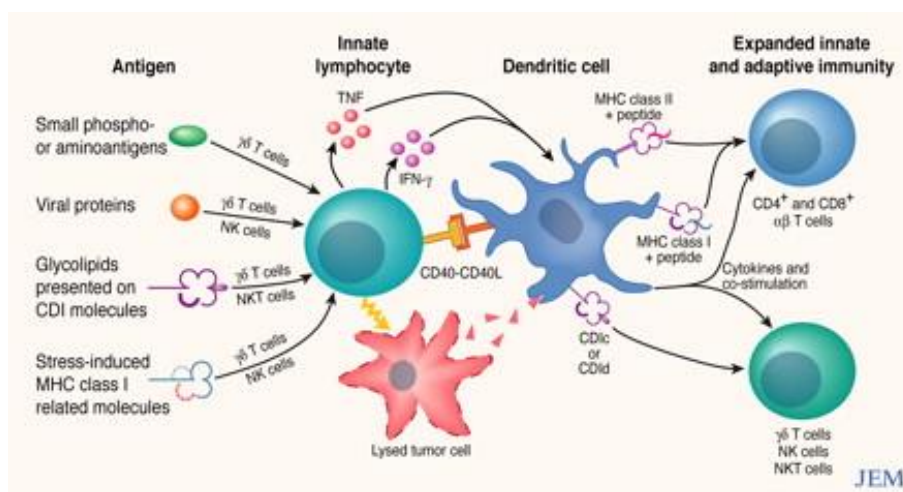


Ilustración 7. Proceso de activación de las células dendríticas¹³⁸

Las células NK son consideradas células citotóxicas ya que tienen la capacidad de atacar a células infectadas por virus o a células tumorales que carezcan de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Además, producen cantidades significativas de citoquinas, destacando el INF γ ¹³⁹.

Los eosinófilos segregan citoquinas que regulan las células B y T, y exhiben fuertes efectos sobre las superficies mucosas. Juegan un papel importante contra parásitos gastrointestinales, y son parte fundamental en la génesis de enfermedades alérgicas.

Los basófilos y mastocitos liberan histamina y tienen gran afinidad por el receptor IgE. Los primeros influyen en las células T CD4+ con la liberación de IL4 e IL13, y activan las células B por el ligando CD40. Los mastocitos, localizados en tejidos altamente vascularizados, expresan TLR, segregan toxinas que combaten patógenos, responden a los alérgenos y producen citoquinas que influyen en la actividad de los linfocitos TCD4+; por ello, además de en la génesis de alergia, también se han relacionado con el desarrollo de la artritis.

Finalmente, el complemento, dentro del sistema inmune innato, se considera un mecanismo de defensa humoral que, una vez activado, ocasiona un aumento de la permeabilidad vascular, el reclutamiento de células fagocíticas y la opsonización y lisis de bacterias. De manera basal en estado inactivo, puede activarse mediante tres vías diferentes dando así lugar a una reacción en cascada cuya finalidad será destruir la célula diana, promoviendo una respuesta inflamatoria que facilite el acceso de las células del sistema inmune al sitio donde estén localizados las células a eliminar¹³¹.

- a) Vía clásica: iniciada por inmunocomplejos formados por la unión de inmunoglobulina G (IgG) o inmunoglobulina M (IgM) a los antígenos, al producirse cambios alostéricos en el extremo Fc (fracción cristalizante de los anticuerpos).
- b) Vía alternativa: su activación comienza con la activación del enlace tioéster de C3, tras la unión a polisacáridos.
- c) Vía de las lectinas: variante de la clásica, se activa por medio de una proteína de unión a manosa (MBP), que detecta residuos de este azúcar en la superficie bacteriana, y activa al complejo C1qrs. Las esterasas asociadas a MBP actúan sobre C4. El resto de la vía es similar a la clásica.

Además, la cascada inflamatoria iniciada por la fijación del complemento, atrae a más fagocitos y mastocitos a los sitios de lesión tisular y propicia la producción de citoquinas que activan la respuesta inmune adaptativa. Otra función del complemento es la lisis directa de

microorganismos a través de la formación del complejo de ataque de membrana (MAC), formado por C5-C9. Diversos estudios han relacionado ciertas alteraciones genéticas en el sistema del complemento y de proteínas reguladoras del mismo con diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias, como el LES.

1.2.3 INMUNIDAD ADAPTATIVA

Si el sistema de la inmunidad innata no consigue controlar la agresión, se activará el sistema de la inmunidad adaptativa. El sistema inmune adaptativo está integrado por los linfocitos B, linfocitos T y el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). La característica principal de estas células es su capacidad para expresar receptores altamente específicos de antígenos únicos sobre sus membranas plasmáticas. Una vez activadas, producen una expansión clonal de la célula B o T en cuestión, dirigida específicamente contra el antígeno que generó la activación. En el caso de ser un antígeno propio, desencadenará una enfermedad autoinmune.

El CMH es una familia génica compuesta por más de 260 genes cuyos productos están implicados en la presentación de antígenos a los linfocitos T y en la diferenciación de lo propio y lo no-propio en el sistema inmunitario¹⁴⁰. Los genes del CMH conforman el denominado sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*), ya que estas proteínas se descubrieron como antígenos en los leucocitos, que podían detectarse con anticuerpos. Entre otros, agrupa un gran número de genes implicados en varias enfermedades, incluidas diferentes patologías reumáticas como el LES.

Las moléculas del CMH se expresan en todas las células, excepto en los glóbulos rojos y las células germinales principalmente. Se han identificado dos clases de moléculas CMH: CMH-I y CMH-II; las primeras presentan antígenos citoplásmicos o endógenos a las células T-CD8 citotóxicas. En cambio, las CMH-II presentan antígenos intravesiculares o exógenos. Además, se ha descrito también el CMH-III, localizado entre las regiones CMH-I y CMH-II, que aunque no comparta las funciones propias de CMH, también codifica para otras moléculas implicadas en la respuesta inmune¹⁴¹. Ver ilustración 8.

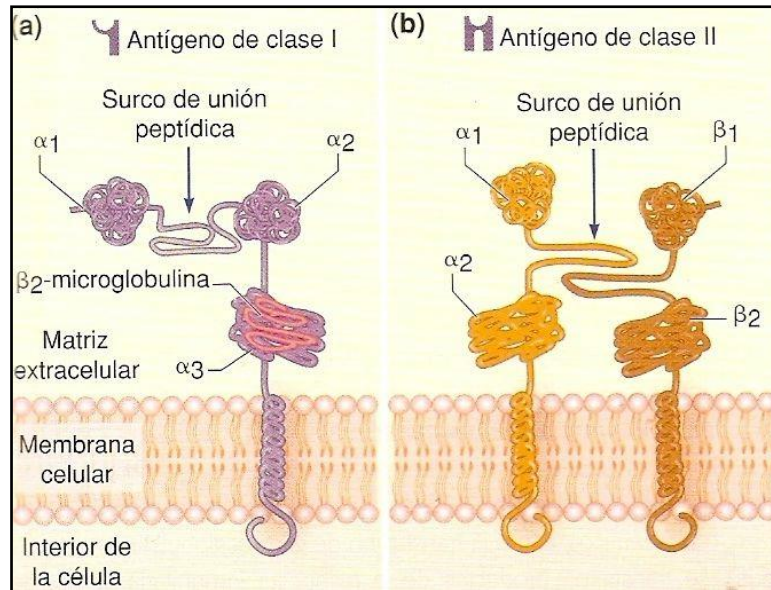


Ilustración 8. Estructura molecular del CMH: CMH-I (a) y CMH-II (b) ¹⁴²

Las moléculas del CMH-I se sintetizan y ensamblan en el retículo endoplásmico (RE), y tienen estructura de inmunoglobulina formada por dos proteínas: la cadena alfa (codificada por genes del locus HLA: HLA-A, HLA-B y HLA-C), que se asocia con la beta-2-microglobulina. La cadena α se subdivide en tres regiones ($\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$), que están expuestas extracelularmente y unidas a la membrana mediante la región transmembrana. El péptido antigénico se aloja en una hendidura que se forma entre las regiones $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de la cadena pesada, mientras el reconocimiento del CMH-I por parte del linfocito T citotóxico se hace en la cadena $\alpha 3$.

Las moléculas del CMH-II también se sintetizan y ensamblan en el RE y tienen estructura de glicoproteínas, pero a diferencia del grupo anterior, están formadas por dos cadenas, una α y una β , cada una con dos dominios: $\alpha 1$ y $\alpha 2$, $\beta 1$ y $\beta 2$. Cada cadena está unida a la membrana por una región transmembrana, y ambas cadenas están enfrentadas con los dominios 1 y 2 contiguos en el exterior celular. Se componen de dos cadenas (HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP). A diferencia de las de clase I, sólo pueden fijar péptidos extracelulares, ya que el complejo de clase II está asociado a una molécula de cadena invariable. Estas moléculas se expresan principalmente en las células presentadoras de antígeno (dendríticas, fagocíticas y en los linfocitos B), que son las que mostrarán los antígenos detectados como extraños a los linfocitos T colaboradores CD4+.

1.2.4 CÉLULAS CLAVE EN LA PATOGENIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1.2.4.1 Células dendríticas

Las células dendríticas son un tipo de células del sistema inmunitario innato, cuya característica principal es la capacidad de fagocitar patógenos que procesarán y mostrarán en su superficie para luego presentarlo a las células del sistema inmunitario adaptativo (células T y B)^{143,144}.

Derivan de las células hematopoyéticas, y para su maduración necesitan localizar patógenos en el medio que las rodea, lo que consiguen gracias sus receptores de superficie. Una vez maduras, las células dendríticas migran a los ganglios linfáticos, donde presentarán los antígenos procesados a los linfocitos T y B. De esta manera, actuando como células presentadoras de antígeno, ejercen de vínculo entre ambos sistemas.

Se han descrito varios tipos de células dendríticas: células de Langerhans (epidermis), células dendríticas intersticiales, células veliformes, células dendríticas interdigitantes, células dendríticas foliculares y células dendríticas plasmocitoides.

1.2.4.1.1 Células dendríticas plasmocitoides

Las células dendríticas plasmocitoides están localizadas en la sangre y órganos linfoides periféricos, y suponen menos del 1% de las células mononucleares en sangre^{143,144}. Éstas expresan los marcadores de superficie CD123 (receptor de IL-3), BDCA-2 (*blood dendritic cell antigen*), CD303, neuropilina-1 (CD304 o BDCA-4) y una pequeña cantidad de HLA-DR. Pero, a diferencia del resto de células dendríticas y monocitos, no expresan los marcadores CD11c y CD1a. Sin embargo, como parte del sistema inmunitario innato, expresan los receptores de tipo Toll 7 y 9, lo que les permite detectar ácidos nucleicos.

Una vez estimuladas y activadas, las células dendríticas plasmocitoides producen grandes cantidades de IFN tipo I (principalmente IFN-1 γ e IFN-1 β), lo que induce la diferenciación de las células B hacia células plasmáticas. Además, promueven la tolerancia inmunitaria mediante dos mecanismos. Por un lado, destruyen células T con capacidad de reconocer autoantígenos (tolerancia central) y, por otro, atacan a las células NK que hayan podido desarrollar dicha capacidad (tolerancia periférica).

1.2.4.2 Linfocito T

El proceso de maduración del linfocito T se explica a continuación¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Existen dos clases de linfocitos T: los colaboradores (*helpers*, CD4+) y los citotóxicos (CD8+). Los linfocitos T precursores (también llamados “dobles negativos” por carecer de marcadores CD4 y CD8, así como de un TCR maduro) se forman en la médula ósea a partir de células madre hematopoyéticas y migran al timo para su maduración, donde expresarán en superficie bien el marcador CD4 o bien el CD8, además del TCR, para finalmente desplazarse hasta los órganos linfoides periféricos. Los linfocitos T que carezcan de un TCR capaz de reconocer el CMH serán eliminados (“selección positiva”), de igual manera que si esta capacidad de reconocimiento es demasiado intensa, porque daría lugar a linfocitos T potencialmente autorreactivos (“selección negativa” o autotolerancia).

Los linfocitos T-colaboradores CD4+ se diferencian clásicamente en dos grupos, los Th1 y los Th2. Los linfocitos Th1 se diferencian gracias a la estimulación de la IL-12 producida por las células dendríticas y los macrófagos, y éstos linfocitos Th1 a su vez producen citoquinas relacionadas con la inmunidad mediada por células; como el IFN- γ , que potencia la capacidad de los macrófagos para destruir microorganismos ingeridos por éstos, favorece la expresión de CMH-I y suprime la expresión de Th2.

La diferenciación a linfocitos Th2 está estimulada por la IL4, e intervienen en la respuesta frente a alérgenos y parásitos. Los linfocitos Th2 a su vez producen IL4, que bloquea la activación de los macrófagos, inhibe los efectos de IFN- γ , favorece el crecimiento de mastocitos e induce a las células B a producir IgE. También produce IL5, que puede dar lugar a eosinofilia, IL10 que inhibe la presentación de antígenos por macrófagos y disminuye la expresión de moléculas CMH-I, e IL13 que producirá respuestas de tipo humoral y alérgico.

Por otro lado, los linfocitos T citotóxicos (CD8+) son células del sistema inmune que tras su activación se especializan en la destrucción de células propias infectadas por parásitos intracelulares (virus, bacterias, protozoos), así como de células cancerígenas. Para la destrucción de estas células reconocen las moléculas antigénicas procedentes de los patógenos, procesadas y presentadas en el CMH-I de dicha célula, y mediante el uso de perforinas crean los poros en la membrana celular por donde se introducirán granzimas (proteasas que activan la apoptosis de las células diana) que dan lugar a la lisis celular. También secretan Fas Ligando (Fas L), que fija el receptor Fas inductor de apoptosis a las células diana. Además, segregan citoquinas como el TNF- α y el IFN- γ , que atraerán fagocitos. Una característica fundamental

es que tras realizar su función, una pequeña cantidad de estos linfocitos T citotóxicos se convierte en linfocitos T de memoria CD8+, lo que permitirá en el futuro una respuesta rápida frente a los mismos antígenos; parece ser que en este proceso es fundamental el papel de la IL-2, IL-7 e IL-15.

En los últimos años se han reconocido otros grupos de linfocitos T CD4+ que producen otras citoquinas inflamatorias. Los denominados linfocitos Th-17 producen IL17, IL6, IL22, factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) y TNF- α . Su diferenciación está mediada por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), la IL6 y la IL23, pero son inhibidos por el IFN- γ y la IL4. La sobreproducción de IL17 por estos linfocitos Th17 puede inducir ciertas enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, y además parece estar relacionada con la defensa frente a bacterias extracelulares.

Otro grupo son los linfocitos T reguladores o supresores (Treg), cuyo papel es indispensable a nivel periférico para limitar la respuesta inflamatoria inhibiendo la proliferación de linfocitos T y su producción de citoquinas, lo que favorece la tolerancia a autoantígenos.

1.2.4.3 Linfocito B

De igual manera que los linfocitos T, en la edad adulta los linfocitos B se producen en la médula ósea, donde maduran gracias a la acción de diversas citoquinas y con un proceso de reordenamiento genético de las inmunoglobulinas y la formación de un receptor de antígeno (BCR) funcional. La presencia de un receptor de membrana denominado *Notch1* induce la diferenciación de células T mientras que la ausencia de dicho receptor induce el destino hacia la línea de linfocitos B. El proceso de maduración del linfocito B se explica a continuación^{148,149}.

Cuando un precursor de linfocitos B expresa inmunoglobulinas de superficie, puede responder a antígenos, pero la fijación de éstos al BCR no desencadena activación celular, sino que lleva a una respuesta celular que induce autotolerancia. De hecho el BCR tiene dos funciones: inicia las señales que activan los linfocitos B para que proliferen y también fijan e internalizan antígenos, que serán procesados y presentados por CMH-II a los linfocitos T-CD4+.

Una vez en los tejidos linfoides, los linfocitos B maduros reaccionarán con antígenos, que se clasifican en dos tipos: los timo-dependientes (TD) y los timo-independientes (TI). Los antígenos TD suelen proceder de proteínas solubles, y van a requerir de la colaboración de

linfocitos T mediado por CMH-II para la producción de anticuerpos, mientras que los antígenos TI no requieren de esa ayuda. Las respuestas TI (frente a polisacáridos) generan memoria pobre, inducen formación de centros germinales mínimos y desencadenan la secreción de IgG2.

En el bazo, los linfocitos B van a producir grandes cantidades de IgM. Algunos de los linfocitos B presentarán un proceso denominado “conmutación de isotipo”, lo que induciría la producción de otro tipo de inmunoglobulinas, como la IgG, IgA o IgE. Esto requiere de señales coestimuladoras directas de los LT, como interacciones CD40/ligando_CD40 o determinadas interleuquinas como la IL-4 (conmutación a IgE e IgG4), IL-6, IL10 (conmutación a IgG1, IgG3 e IgA), IL-21 y TGF- β (conmutación a IgA). Los linfocitos B con BCR de alta afinidad sobreviven, mientras que los de baja afinidad o aquéllos con un BCR autorreactivo son eliminados.

El paso de los linfocitos B a través del centro germinal produce la formación de precursores de células plasmáticas y linfocitos B de memoria. Las células plasmáticas, que segregan grandes cantidades de inmunoglobulinas, van a perder múltiples marcadores, manteniendo únicamente el CD38; además, poseen una vida media muy corta. Su producción va a depender de la acción de IL-12, IL10, IL-6 e IL-21. Por otro lado, los linfocitos B de memoria son células muy longevas, y su producción viene determinada por la unión CD40/ligando_CD40 (unión que, a su vez, inhibe la formación de células plasmáticas).

1.2.5 MOLÉCULAS CLAVE EN LA PATOGENIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1.2.5.1 Interleuquina 10

La interleuquina 10 (IL10) es una citoquina pleiotrópica con importantes propiedades inmunorreguladoras, cuya acción está mediada por el receptor de la IL10 (IL10-R).

Considerada una interleuquina antiinflamatoria por su actividad inhibitoria sobre macrófagos y células dendríticas, puede convertirse en proinflamatoria durante la respuesta inmune gracias a la acción que sobre ella puede ejercer el interferón¹⁵⁰. La IL10 es secretada en gran medida por los macrófagos, pero también por los linfocitos Th1 y Th2, las células dendríticas, linfocitos T citotóxicos, linfocitos B, monocitos y mastocitos, e incluso por células tumorales. Su secreción viene indicada por diferentes estímulos exógenos y endógenos¹⁵¹.

La IL10 inhibe la capacidad de los monocitos y macrófagos para presentar antígenos a los linfocitos T, mediante la inhibición de la expresión del CMH-II, de moléculas de

coestimulación como la CD80 y CD86, y de esta manera disminuye la expresión de IL1, IL6, IL8, IL12 y TNF- α . Por otro lado, en los linfocitos B previene la apoptosis, favorece la proliferación celular, está implicada en el cambio de clase de las inmunoglobulinas y es capaz de inducir la producción de autoanticuerpos. De esta manera, está implicada en la patofisiología de diferentes enfermedades y la susceptibilidad a padecerlas, así como la severidad con que cada individuo podrá desarrollarlas¹⁵¹. Su papel en el LES se describe en el punto 1.1.2.4.

1.2.5.2 Interferón- α

El interferón-1 α (INF1 α) es una proteína del sistema inmunitario clásicamente implicada en la respuesta innata frente a virus, pero de la que en las últimas décadas se ha comprobado su capacidad antiproliferativa in vivo y su potencial antiinflamatorio, haciendo del INF una molécula clave en la regulación de este sistema, participando también en la respuesta inmune adaptativa¹⁵². Así, su producción también puede obedecer a la estimulación por exposición a microorganismos y diversas sustancias, como determinadas interleuquinas (por ejemplo IL1 o IL2), el TNF- α , el CSF1, etc.

En humanos se han descrito tres tipos diferentes de interferón:

- Tipo I: alfa (más de 20 isoformas diferentes), beta, omega, épsilon y kappa
- Tipo II: gamma
- Tipo III: lambda (3 isoformas diferentes)

El interferón α y β comparten la afinidad por el mismo receptor e inducen mayor actividad antiviral que γ , siendo característico de este último una mayor capacidad inmunorreguladora. Además, el tipo de interferón producido depende tanto de la naturaleza de la célula productora como del estímulo que lo induce; de esta manera, los IFN tipo I son producidos por casi todos los tipos celulares tras la exposición a un virus de ARN de doble cadena, polipéptidos y algunas citoquinas, mientras que el IFN tipo II es producido fundamentalmente por los linfocitos T y células NK tras un estímulo inmunológico, antígenos de células T, etc. Su producción es inducida además por citoquinas, como la IL-1, IL-2, TNF y CSF.

Los interferones están implicados en la presentación de antígenos y la activación de células inmunes, gracias a que inducen la maduración y activación de células dendríticas, incrementan en ellas la expresión del CMH-I y II, citoquinas y receptores de citoquinas, así como de moléculas coestimuladoras. Además, estimulan la activación de linfocitos T citotóxicos y alargan su vida media, pero en los linfocitos B disminuyen el umbral de activación, aumentan

su diferenciación, la producción de anticuerpos y favorecen el cambio de isotipo de inmunoglobulinas. En la serie monocito-macrofágica estimulan la expresión del TLR1, 2, 3 y 7, incrementan su actividad microbicida y estimulan la expresión del óxido nítrico. Su papel en el LES se describe en el punto 1.1.2.4.

1.2.5.3 *B lymphocyte stimulator (BLyS)*

El estimulador de linfocitos B (*B lymphocyte stimulator, BLyS*), también conocido como BAFF, TALL-1, zTNF4 y THANK, pertenece a la familia del TNF (TFSF13B). Es producido y secretado principalmente por células de estirpe mieloide (macrófagos, monocitos y células dendríticas). Se trata de una proteína transmembrana cuya producción está regulada por los niveles de IFN, IL10 y el CD-40_ligando durante el proceso inflamatorio o durante una infección. A continuación se resume la función de BLyS¹⁵³.

Para realizar su función, BLyS se puede fijar a 3 tipos diferentes de receptores sobre la superficie de la célula B: BAFF-R, TACI (del inglés, *transmembrane activator-calcium modulator and cyclophilin ligand integrator*) y BCMA (del inglés, *B-cell maturation antigen*). BAFF-R es el receptor de más alta afinidad, presente en la superficie de células B y en las células T efectoras, y es un potente regulador de la supervivencia de células B maduras y de la producción de IgE, mientras que TACI es muy importante para el cambio de clase de inmunoglobulinas y la producción de IgA. BCMA es el receptor de más baja afinidad, y se encuentra en las células plasmáticas.

BLyS regula la supervivencia de las células B periféricas y su maduración, así como la producción de inmunoglobulinas y su cambio de clase. De esta manera, una producción excesiva de BLyS llevaría a la autorreactividad, mientras que cantidades bajas de esta proteína conllevarían defectos en la maduración de las células B y un déficit de inmunoglobulinas. Recientemente se ha comprobado que también tiene cierto papel como regulador de la función de las células T. Su papel en el LES se describe en el punto 1.1.2.4.

1.3 **ESTRÉS OXIDATIVO**

El estrés oxidativo se define como aquel estado de la célula en el cual se encuentra alterada la homeostasis óxido-reducción intracelular; es decir, el balance entre prooxidantes y antioxidantes¹⁵⁴. Este desbalance se produce a causa de una excesiva producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y/o por deficiencia en los mecanismos antioxidantes, conduciendo a daño celular. Dichas especies son capaces de interactuar con los fosfolípidos de las membranas celulares, los lípidos, los ácidos nucleicos o las proteínas, induciendo lesiones o modificaciones, pudiendo de esta manera llegar a romper la cadena de ácidos nucleicos o incluso a eliminar la función de una proteína. Ver tabla 6. No hay que olvidar que los compartimentos intracelulares tienen condiciones redox distintas; por ejemplo, el núcleo y las mitocondrias están más reducidos que el citoplasma y el retículo endoplásmico está más oxidado^{154,155}.

Tabla 6. Efectos del estrés oxidativo

ACCIÓN	CONSECUENCIA
Oxidación fosfolípidos	Peroxidación, citólisis
Oxidación lipoproteínas plasmáticas	Aterogénesis
Alteración estructura/función proteínas	Metabolo proteínas
Oxidación ácidos nucleicos	Desde alteraciones puntuales a ruptura de cadenas nucleotídicas (mutagénesis)

Entre las circunstancias que pueden producir daño oxidativo grave se encuentran las infecciones, los procesos inflamatorios, algunas anomalías metabólicas, ciertos fármacos, la exposición a radiaciones intensas o el contacto con determinados contaminantes ambientales (por ejemplo el humo del tabaco). Por otro lado, se ha demostrado que el estrés oxidativo está implicado en el envejecimiento y en hasta más de cien enfermedades en el ser humano, como la diabetes mellitus, la aterosclerosis, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y el cáncer. No obstante, existen determinadas reacciones fisiológicas perfectamente reguladas que se basan en este mecanismo de oxidación, como por ejemplo la oxidación de la glucosa, la regulación de la expresión génica e incluso sobre el sistema inmune induciendo el reclutamiento de células fagocíticas y la expresión de proteínas de adhesión¹⁵⁶

1.3.1 ESTADO REDOX

El oxígeno es utilizado por la mayoría de organismos para extraer energía de moléculas orgánicas, debido a las grandes cantidades de energía que pueden generarse, a su amplia disponibilidad y a su facilidad de distribución. Sin embargo, las ventajas del uso del oxígeno están ligadas a una propiedad peligrosa: el oxígeno puede aceptar electrones individuales para formar derivados inestables que se denominan “especies reactivas de oxígeno” (ERO); por ejemplo, el radical superóxido, el peróxido de hidrógeno, el radical hidroxilo y el oxígeno singlete. Ver tabla 7. Los antioxidantes son sustancias que reaccionan con las ERO con mayor facilidad que con otras biomoléculas y, por tanto, mitigan los efectos dañinos a los tejidos¹⁵⁴.

Tabla 7. Marcadores de estrés oxidativo

REACCIÓN	RESULTADO
Peroxidación lipídica	malondialdheido (MDA), isoprostanos, dienos conjugados/etano
Oxidación proteica	Formación de grupos carbonilo
Óxido-reducción celular	Relación GSSG/GSH
Modificación oxidativa del DNA	8-oxo-dG

Recordemos que un oxidante es una especie química que produce la oxidación de otra, el reductor; ahora bien, el oxidante para oxidar a otro compuesto tiene que robarle electrones, con lo que aumentará su carga negativa, esto es, disminuirá su número de oxidación y, por tanto, se reduce él mismo. El reductor, a la inversa, tiene que ceder electrones y, por tanto, se oxida. Así pues, la sustancia antioxidante es aquella que retrasa o inhibe de forma significativa la oxidación de un determinado sustrato. Engloba, a diferencia de los radicales libres, compuestos de naturaleza tanto enzimática como no-enzimática (otras moléculas)¹³⁶.

Entre los antioxidantes no-enzimáticos destacan:

- α -tocoferol (vitamina E): actúa sobre los peróxidos lipídicos, ya que es una sustancia liposoluble. Se encuentra en los aceites de semillas, cereales enteros y en los vegetales de hoja verde. Pertenece al grupo de los antioxidantes fenólicos, que se caracterizan porque los productos radicales de estas moléculas se estabilizan por resonancia y son relativamente estables
- ácido ascórbico (vitamina C): actúa sobre el radical superóxido, hidroxilo, etc. Es una molécula hidrosoluble que se presenta fundamentalmente como ascorbato. Elimina

varias EROs dentro de los compartimentos acuosos de las células y en los líquidos extracelulares. Además, su oxidación es reversible. El ascorbato protege a las membranas mediante dos mecanismos. En primer lugar, reaccionando con los radicales peroxilo que se forman en el citoplasma antes de que puedan alcanzar la membrana. En segundo lugar, el ascorbato potencia la actividad antioxidante de la vitamina E, regenerando el α -tocoferol a partir del radical. Luego se regenera el ascorbato por su reacción con el GSH

- carotenos α y β : actúan sobre el superóxido $O_2^{\cdot-}$. El β -caroteno se encuentra en las frutas y verduras de color amarillo-naranja y verde oscuro (zanahorias, patatas, brócoli, albaricoques, etc.). Pertenece al grupo de los carotenoides, que se caracterizan porque absorben parte de la energía luminosa que se utiliza para la fotosíntesis y los protegen frente a las ERO que se forman a intensidades luminosas elevadas. En los animales es el precursor del retinol (vitamina A) y un antioxidante importante de las membranas
- polifenoles y derivados: participan en la reducción de especies reactivas e inhiben la oxidación de lipoproteínas plasmáticas
- metaloproteínas (ceruloplasmina y transferrina): proteínas plasmáticas que captan metales de transición (cobre y hierro), y los mantienen fijados a ellas
- antioxidantes y aditivos químicos: BHT, etc.
- sustancias de bajo peso molecular como el GSH y el ácido úrico

En el grupo de los antioxidantes enzimáticos:

- superóxido dismutasa (SOD): pasa un radical $O_2^{\cdot-}$ a H_2O_2 :
 - SOD-1 (Cu/Zn-dismutasa): utiliza como grupo prostético el cobre o el zinc; actúa en el citosol
 - SOD-2 (Mn-dismutasa): utiliza el manganeso como grupo prostético; actúa en la mitocondria
 - SOD-3 (Fe-dismutasa): utiliza el hierro como grupo prostético; actúa fuera de la célula
- glutatión peroxidasa (GPx): degrada H_2O_2 (lo reduce para formar agua), y también los peróxidos lipídicos a grupos alcohol. Existen nueve glutatión peroxidases en diferentes localizaciones: riñón, tubo digestivo, hígado, cerebro, etc. Esta enzima cataliza la reducción de diversas sustancias por medio del reductor GSH, y éste se regenera a partir del GSSG mediante la glutatión reductasa
- catalasa: transforma H_2O_2 en oxígeno y agua

- otros antioxidantes secundarios que administran sustratos a estas enzimas o reparan el daño celular: glutatión reductasa, glucosa-6P-deshidrogenasa, quinona oxido reductasa (diaforasa) y los sistemas de reparación del DNA.

Vale la pena destacar que en individuos bien alimentados el consumo de cantidades excesivas de suplementos antioxidantes hace a las células del organismo más vulnerables al estrés oxidativo. En pequeñas cantidades, las ERO actúan como moléculas señalizadoras. Cuando las células experimentan estrés oxidativo (por ejemplo en procesos infecciosos o inflamatorios), las concentraciones de las ERO comienzan a aumentar. Al principio de este proceso las ERO oxidan y/o modifican de manera covalente los grupos sulfuro de los factores de transcripción, con lo que desencadenan la expresión de docenas de genes que refuerzan las defensas antioxidantes de la célula. Además de mayores concentraciones de catalasa, de SOD y de otras enzimas antioxidantes, se producen otras proteínas de estrés. Si la célula contiene cantidades excesivas de moléculas antioxidantes, obtenidas a través de suplementos alimenticios, los mecanismos de defensa activados por las ERO se verán afectados.

Así pues, para protegerse del estrés oxidativo los seres vivos han desarrollado varios mecanismos de defensa antioxidante. Como ya se ha mencionado anteriormente, estos mecanismos emplean diversas metaloenzimas y moléculas antioxidantes. En el ser humano las más relevantes son la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la catalasa¹⁵⁷.

1.3.2 GLUTATION

El glutatión (GSH) es el mayor antioxidante endógeno producido por las células¹⁵⁸. Su función antioxidante viene dada por su implicación en vías enzimáticas que el organismo humano ha desarrollado contra las ERO. La vía más importante es la de la glutatión peroxidasa (GPx) y la glutatión reductasa (GR). La GPx cataliza la reducción de peróxido de hidrógeno, que es producido por la superóxido dismutasa mediante la dismutación de aniones superóxido o de hidroperóxidos orgánicos. En condiciones de estrés oxidativo, el GSH es oxidado a GSSG, con lo que la ratio GSH/GSSG queda alterada. Además, se le atribuyen otras propiedades muy relevantes en el mantenimiento del nivel de estrés oxidativo¹⁵⁹:

1. neutralización de radicales libres y ERO, y mantenimiento de los antioxidantes exógenos, como las vitaminas C y E en sus formas reducidas (activas)
2. desintoxicación de xenobióticos y agentes carcinógenos (conjugación directa)

3. funcionamiento del sistema inmunológico: presentación de antígenos, proliferación de linfocitos, regulación de los procesos de apoptosis
4. reacciones metabólicas y bioquímicas: síntesis y reparación del ADN, síntesis de proteínas, transporte de aminoácidos, reacciones enzimáticas, metabolismo del azufre, señalización celular, etc.

Además de su producción endógena, otras fuentes de GSH son las carnes recién preparadas, las frutas y vegetales, y en menor medida los lácteos, los cereales y el pan.

1.3.3 TBARS

Son sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, que sirven como marcador de peroxidación lipídica y, por tanto, de estrés oxidativo. Mide el malonildialdehído (MDA) formado como producto principal de la degradación de hidroperóxidos generados por la oxidación de lípidos¹⁵⁷. Tras la reacción, se obtiene un producto de color rosa que puede ser medido mediante espectrofotómetro a 532-535 nm.

Por otro lado, la peroxidación lipídica (degeneración oxidativa de los ácidos grasos poliinsaturados) da lugar a la formación de aldehídos altamente reactivos como el MDA y el 4-hidroxinoneal (4-HNE), con capacidad de unión covalente a proteínas, condicionando de esta manera a su modificación estructural y, con ello, la alteración de su función biológica.

1.3.4 CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL: método TEAC

La capacidad antioxidante total (CAT) se define como la capacidad del sistema antioxidante para amortiguar los efectos de las sustancias oxidantes¹⁶⁰. La evaluación depende del fluido, tejido o célula en cuestión.

Las técnicas existentes para ser aplicadas en muestras biológicas valoran la habilidad de los compuestos antioxidantes (donantes de un electrón o de una molécula de hidrógeno) presentes en el fluido o célula, para reducir las especies oxidantes del sistema de ensayo. Además, hoy en día es posible medir la CAT en cualquier célula o fluido biológico. En plasma, la capacidad antioxidante viene determinada principalmente por la albúmina y el ácido úrico. Cuando se realiza en sangre total se evalúa también la capacidad de las enzimas antioxidantes (NADPH y glutatión). En las células se evalúa sobre todo los mecanismos antioxidantes enzimáticos, glutatión, NADPH y moléculas antioxidantes endógenas y exógenas.

Existen diferentes métodos para evaluar la actividad antioxidante. Uno de ellos consiste en medir la capacidad antioxidante total in vitro utilizando el método TEAC (del inglés, *Trolox Equivalent Antioxidant Capacity*), que se basa en la reducción, por medio de antioxidantes, del radical catiónico ABTS (2,2' azinobis 3-etilinfocito Benzotiazolin-6-sulfonato), obteniéndose una disminución de los valores de absorbancia (disminución del color); la pérdida de color ocurre de manera proporcional a la concentración. El Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico) es un análogo soluble de la vitamina E, comercializado por Hoffman-LaRoche. El método TEAC se utiliza para medir la fuerza antioxidante, medida en unidades llamadas *Trolox Equivalentes* (TE), de alimentos, bebidas y suplementos, así como en muestras biológicas. El ABTS es soluble en solventes acuosos y lipofílicos, resultando así un método apto para determinar la capacidad antioxidante hidrofílica y lipofílica de extractos y fluidos biológicos. Posee un espectro de absorción característico a varias longitudes de onda (645, 734 y 815 nm), utilizándose con mayor frecuencia 734 nm ya que en ella se minimizan las interferencias de otros componentes o la turbidez de la muestra. Durante la reacción, el ABTS es oxidado por los oxidantes (radicales peróxido u otros) a su forma de radical catión ABTS, que es de color intenso, y la capacidad antioxidante de los compuestos de prueba se mide como inhibición óptica complementaria a la absorbancia (disminución de color), al reaccionar directamente con el radical ABTS. Las ventajas de este método son su sencillez metodológica, la reproducibilidad y, lo más importante, la posibilidad de utilizarlo en diferentes medios para medir la capacidad antioxidante tanto hidrofílica como lipofílica¹⁶¹.

1.3.5 SUPERÓXIDO DISMUTASA

La superóxido dismutasa (SOD) es una enzima antioxidante que cataliza la dismutación del radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) a oxígeno (O_2) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), contribuyendo así a mantener un adecuado equilibrio redox¹⁶². Dicho radical se produce durante el metabolismo normal del oxígeno y, si no se controla adecuadamente, lleva a daño celular. El peróxido de hidrógeno también resulta dañino, aunque en menor medida, y es degradado por otras enzimas como la catalasa: $2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$

Como ya se ha comentado, en humanos existen 3 formas de la enzima; SOD1, SOD2 y SOD3, cuyos genes se hallan localizados en los cromosomas 21, 6 y 4 respectivamente (21q22.1, 6q25.3 y 4p15.3-p15.1).

1.4 JUSTIFICACION DEL INTERÉS DE LA INVESTIGACION PROPUESTA

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica que afecta al tejido conjuntivo, caracterizada por inflamación y daño de tejidos mediado por el sistema inmunitario, debido a la unión de anticuerpos a las células del organismo y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo.

Aunque existen diferentes herramientas para valorar la actividad de la enfermedad, todavía no existe un consenso unánime a nivel universal sobre qué índice ha de utilizarse, aunque sí encontramos recomendaciones de las sociedades científicas al respecto.

Por otro lado, numerosos estudios han hecho hincapié en el análisis de diversas moléculas como biomarcadores de la enfermedad, pero existen pocos trabajos que asocien estos valores a los índices más aceptados, así como con parámetros clínicos y de tratamientos propios de esta patología.

Disponer de información sobre los niveles de las moléculas inmunomoduladoras más conocidas hasta el momento en el LES, asociándolas con los índices y marcadores clásicos de actividad así como con niveles de estrés oxidativo, podría ser de utilidad tanto para monitorizar de forma más exacta la enfermedad, como para detectar precozmente exacerbaciones e incluso cuantificar la respuesta al tratamiento.

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

Los cambios en la actividad clínica y el daño acumulado en pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden ser monitorizados mediante la evaluación de las moléculas inmunomoduladoras interferón-1 α , BLyS e interleuquina 10. Por otro lado, la respuesta antioxidante también está relacionada con enfermedades de etiología inflamatoria, por lo que el análisis de la actividad superóxido dismutasa, niveles de glutatión o la capacidad antioxidante total pueden ser de utilidad para evaluar tanto la actividad clínica como el daño acumulado en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 *OBJETIVO PRINCIPAL*

Estudiar la relación entre la actividad clínica y el daño acumulado de la enfermedad, con los valores séricos de diferentes citoquinas y parámetros de respuesta antioxidante como biomarcadores de inflamación en el lupus eritematoso sistémico.

2.2.2 *OBJETIVOS SECUNDARIOS*

1. Analizar los valores séricos de IL10, IFN α y BLyS en una serie de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y en controles sanos.
2. Analizar los niveles séricos de SOD, GSH, GSSG y la capacidad antioxidante total en una serie de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y en controles sanos.
3. Evaluar la asociación entre los valores de las citoquinas IL10, INF1 α y BLyS, con parámetros clínicos y de actividad de la enfermedad.

Hipótesis y objetivos _____

4. Evaluar la asociación entre los valores de moléculas relacionadas con la respuesta antioxidante y la capacidad antioxidante total, con parámetros clínicos y de actividad de la enfermedad.
5. Estudiar la correlación entre los niveles séricos de las moléculas inmunomoduladoras IL10, INF1 α y BLyS, con los valores de moléculas relacionadas con la respuesta antioxidante y la capacidad antioxidante total.

3 MATERIAL Y METODOLOGÍA

3.1 MATERIAL

3.1.1 *DISEÑO DEL ESTUDIO Y MUESTREO*

Se realizó un estudio clínico de intervención con muestras biológicas, transversal, multicéntrico, con adquisición prospectiva de variables clínicas. La selección de pacientes y controles fue llevada a cabo mediante muestreo no probabilístico de conveniencia hasta alcanzar el tamaño muestral requerido ($n \geq 130$ y $n \geq 30$ respectivamente), según la metodología de Montecarlo en base a la variable principal, y según la población total atendida en ambos hospitales. Finalmente, se reclutaron 142 pacientes con diagnóstico de LES según criterios ACR-1997 o SLICC-2012 (al menos 4 criterios de 11), procedentes del servicio de Reumatología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia y de la sección de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, y 34 controles sanos voluntarios entre los trabajadores de ambos centros.

El estudio había sido previamente aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica (CEIB) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia en junio de 2014, y se ha llevado a cabo siguiendo los principios y recomendaciones de la Declaración de Helsinki. Todos los datos personales y clínicos de los pacientes incluidos fueron protegidos según la normativa vigente.

El reclutamiento se hizo entre noviembre de 2014 y diciembre de 2015. Vía telefónica se propuso a cada uno de los pacientes la participación en el proyecto de investigación, explicando brevemente el objetivo del mismo y en qué consistiría su participación. En caso de aceptar, se les asignaba una fecha de visita en el Hospital La Fe para la firma de consentimiento informado, realizar la evaluación clínica y cumplimentar los cuestionarios, tomar muestras de sangre y orina, así como registrar medidas antropométricas (ver apartado 3.1.4).

Asimismo se reclutaron 34 controles sanos, con características físicas y demográficas similares a la serie de pacientes. A dicha población control se le realizó una anamnesis dirigida a

descartar patología autoinmune y/o enfermedades relacionadas, al igual que una analítica completa para asegurar que los valores obtenidos estaban en el rango de la normalidad.

3.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Diagnóstico previo de LES según criterios ACR-1997 o SLICC-2012
2. Ser mayor de edad o acudir con al menos uno de los progenitores, quien firmaría junto al paciente la autorización a participar en el estudio
3. Firma previa del consentimiento informado

3.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con dificultades físicas para acudir al hospital
2. Sujetos que padeciesen otra enfermedad autoinmune sistémica, excepto síndrome de Sjögren o síndrome antifosfolípido asociado a LES

3.1.4 VARIABLES DEL ESTUDIO

Se consideran variables respuesta los niveles séricos de las tres moléculas inmunomoduladoras (INF-1 α , BLYS e IL10), así como los niveles séricos de respuesta antioxidante (TEAC, SOD, GSH y GSSG).

Como variables explicativas o predictoras se considerará la edad al diagnóstico y evolución de la enfermedad, la actividad clínica de la misma, el daño acumulado, el perfil autoinmune del paciente y las manifestaciones clínicas del mismo.

3.1.4.1 Variables demográficas y anamnesis

Tabla 8. Variables demográficas

	Sexo
Demográficas y anamnesis	Edad
	Edad al diagnóstico

3.1.4.2 Variables clínicas en pacientes (según RELESSER, ver anexo V)

Tabla 9. Variables clínicas

Manifestaciones constitucionales (sí/no)	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre (según definición SLEDAI) - Pérdida de peso y linfadenopatía/esplenomegalia (según el glosario BILAG)
Manifestaciones cutáneo-mucosas (sí/no)	<ul style="list-style-type: none"> - Erupción malar, lupus discoide, fotosensibilidad y úlceras orales (criterios ACR) - Otras erupciones y alopecia (definiciones SLEDAI) - Ulceración cutánea >6 meses (excluyendo trombosis), alopecia crónica cicatricial y cicatrices extensas o secuelas de paniculitis, excluyendo cuero cabelludo o pulpejos (glosario SLICC/ACR)
Manifestaciones articulares (sí/no)	<ul style="list-style-type: none"> - Artritis (criterios ACR) - Miositis (SLEDAI) - Atrofia muscular o debilidad, artritis deformante o erosiva, osteoporosis con fractura o colapso vertebral, necrosis avascular, osteomielitis y rotura tendinosa (glosario SLICC/ ACR)
Manifestaciones respiratorias (sí/no)	<ul style="list-style-type: none"> - Pleuritis (criterios ACR) - Alveolitis intersticial/neumonitis y hemorragia alveolar/vasculitis pulmonar (glosario BILAG) - Hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, “pulmón encogido”, fibrosis pleural e infarto pulmonar o resección quirúrgica por causa no maligna (glosario SLICC/ACR)
Manifestaciones cardíacas (sí/no)	<ul style="list-style-type: none"> - Pericarditis (criterios ACR) - Miocarditis, endocarditis de Libmann-Sachs y disfunción valvular (glosario BILAG) - Angina o bypass coronario, infarto de miocardio, cardiomiopatía (disfunción ventricular), enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6), pericarditis ≥6 meses o pericardiectomía, claudicación ≥6 meses, pérdida tisular pequeña (pulpejo de los dedos), pérdida tisular importante (dedo o extremidad), y trombosis venosa con tumefacción, ulceración o evidencia clínica de estasis venoso (glosario SLICC/ACR DI)
Manifestaciones vasculares (sí/no)	<ul style="list-style-type: none"> - Raynaud (episodios de vasoespasmo en relación con el frío con o sin pérdida tisular) - Gangrena digital (glosario SLICC/ACR)

	<ul style="list-style-type: none">- Trombosis venosa (glosario SLICC/ACR)- Vasculitis (definición del SLEDAI o presencia de púrpura palpable)
Manifestaciones renales (sí/no)	<ul style="list-style-type: none">- Nefritis lúpica (tipo histológico: según clasificación de la OMS: I, II, III, IV, V, VI)- Proteinuria y cilindros celulares (criterios ACR)- Hematuria y piuria (definiciones SLEDAI)- Aclaramiento de creatinina (estimado/ medido) <50%, proteinuria ≥ 3.5 g/24 horas y fallo renal terminal independientemente de diálisis o trasplante renal (glosario SLICC/ACR)
Manifestaciones neuropsiquiátricas (sí/no)	<ul style="list-style-type: none">- Convulsiones y psicosis (criterios ACR)- Síndrome orgánico cerebral y cefalea lúpica (definiciones SLEDAI)- Deterioro cognitivo (por ejemplo: déficit de memoria, dificultad para el cálculo, pobre concentración, dificultad en el lenguaje hablado o escrito...) o psicosis mayor, convulsiones que precisen tratamiento durante 6 meses, accidente cerebrovascular o resección quirúrgica (por causa no maligna), neuropatía craneal o periférica (excluyendo óptica) y mielitis transversa (glosario SLICC/ACR)
Manifestaciones oftalmológicas (sí/no)	<ul style="list-style-type: none">- Trastorno visual: cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudado seroso o hemorragias en las coroides o neuritis óptica (definición SLEDAI)- Catarata(s) en algún momento en cualquier ojo y cambios en la retina o atrofia óptica documentados con oftalmoscopio (glosario SLICC/ACR)
Manifestaciones gastrointestinales (sí/no)	<ul style="list-style-type: none">- Serositis abdominal y hepatitis lúpica (glosario BILAG)- Infarto o resección intestinal por debajo de duodeno, resección de bazo, hígado o vesícula de cualquier causa, insuficiencia mesentérica, peritonitis crónica, estenosis o cirugía gastrointestinal alta e insuficiencia pancreática que precise sustitución enzimática (glosario SLICC/ACR)
Manifestaciones hematológicas (sí/no)	<ul style="list-style-type: none">- Anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia y trombopenia (criterios ACR). Cifra de hemoglobina más baja, sin ferropenia coexistente- Púrpura trombótica trombocitopénica (glosario BILAG)

Manifestaciones serológicas (positivos/negativos/no determinados)	<ul style="list-style-type: none"> - ANA, anti-dsDNA, Ro, RNP, Sm y AAFs: AAC_IgM e IgG, AL y falsa serología luética (criterios ACR) - Presencia de anticuerpos anti-Ro, anti-La, anti-U1RNP y anti-beta2glicoproteína I IgM e IgG - Complemento bajo (SLEDAI)
Manifestaciones hormonales (sí/no)	<ul style="list-style-type: none"> - Fallo gonadal prematuro y diabetes mellitus (glosario SLICC/ACR)
Malignidad (sí/no)	<ul style="list-style-type: none"> - Definición SLICC/ACR
Asociación con otras enfermedades (sí/no)	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Sjögren: definido mediante Schirmer positivo con tinción corneal, gammagrafía compatible sin otra explicación, o biopsia glandular - Síndrome antifosfolípido (criterios de Sydney revisados) - Otra conectivopatía asociada (especificar): solo en caso de que cumpla criterios ACR de esa conectivopatía.
Manifestaciones no habituales (prevalencia en la literatura ≤5%)	<ul style="list-style-type: none"> - Hematológicas: neutropenia grave (<500 neutrófilos, confirmada, no atribuible a medicación), púrpura trombótica trombocitopénica, aplasia selectiva de células rojas, síndrome hemofagocítico - Cutáneo-mucosas (sí/no): pénfigo, otros: especificar - Osteo-articulares (sí/no) - Respiratorias (sí/no): pulmón encogido, hipertensión pulmonar, hemorragia alveolar, otros: especificar - Cardiacas (sí/no): miocarditis, otros: especificar - Vasculares: gangrena digital, otros: especificar - Renales (sí/no): nefritis intersticial, nefritis crioglobulinémica, microangiopatía trombótica - Neuropsiquiátricas (sí/no): mielitis transversa, otros: especificar - Oftalmológicas (sí/no): uveítis, otros: especificar - Gastrointestinales (sí/no): enteropatía pierde proteínas, otros: especificar - Endocrino-Metabólicas (sí/no) - Otras, especificar

3.1.4.3 Variables analíticas séricas (medición de niveles séricos con técnicas habituales del laboratorio)

- PCR

- VSG
- Hemograma: hemoglobina, hematíes, leucocitos (neutrófilos, linfocitos), plaquetas
- Factor reumatoide
- Anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anti-cardiolipinas IgG e IgM, anti-beta2-glicoproteína IgG e IgM)
- TTPa alargado
- Anti-dsDNA
- Anticuerpos antinucleares (ANA)
- Anticuerpos contra antígenos extractables (ENA): Ro, La, Sm y RNP
- C3 y C4
- Proteínas totales, albúmina, proteinograma
- Anormales y sedimento de orina
- 25-OH-vitamina D
- Creatinina
- Urea
- CK
- GOT, GPT, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalinas

3.1.4.4 Variable radiológica (anormalidades en la imagen)

- Afectación de parénquima pulmonar
- Afectación cardiaca

3.1.4.5 Variables de actividad de la enfermedad

- EVA paciente (ver anexo I)
- Índice SLEDAI (ver anexo II)
- Índice SLICC/ACR (ver anexo IV)

3.1.4.6 Variables de moléculas inmunomoduladoras (medición de niveles séricos, ver apartado 3.2.2)

- IFN-1 α
- BLyS
- IL10

3.1.4.7 Variables de respuesta antioxidante (medición de niveles séricos)

- TEAC
- SOD
- GSH
- GSSG

3.2 METODOLOGÍA

3.2.1 INCLUSIÓN DE PACIENTES Y CONTROLES. Estudio de la actividad y daño acumulado

A todos los pacientes se les realizó una anamnesis completa donde se recogieron las variables clínicas y de tratamiento, antecedentes personales y variables antropométricas predeterminadas. Ver anexo VI. Además, se realizaron de manera dirigida los cuestionarios SLEDAI y SLICC/ACR (ver anexos II y IV).

En la misma consulta se llevó a cabo la extracción de sangre periférica y recogida de muestra de orina, para la realización de la analítica completa. Además, de la muestra de sangre se separó un tubo para la obtención de suero.

En el caso de los controles sanos, se les realizó una evaluación clínica completa, e igualmente se les extrajo sangre periférica y se recogió una muestra de orina para poder hacer la misma evaluación analítica que a los pacientes con LES. También se aisló suero tras a extracción de sangre.

Finalmente, a los pacientes que carecían de una radiografía de tórax realizada como máximo 12 meses antes de la visita, se solicitó su realización en plazo no superior a 3 meses para poder evaluar así una eventual afectación a este nivel.

3.2.2 PROCESADO DE MUESTRAS Y DETERMINACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO

Tras la venopunción y recogida de cada muestra, uno de los tubos fue destinado para aislar suero. Dicho suero fue obtenido por centrifugación y almacenado en el laboratorio del hospital a -80°C hasta su posterior uso.

En las muestras de suero se determinaron niveles de INF1 α , BLyS e IL10 mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Para la determinación de las tres moléculas se siguieron las recomendaciones del fabricante (ver anexo VII) y se utilizaron los siguientes kits:

- INF1 α (*Human interferon α , CSB-E086364, Cusabio*)
- BLyS (*Human BAFF/BLyS/TNFSF13B, DBLYS0B, R&D Systems*)
- IL10 (*Human IL10 High Sensitivity ELISA Kit, 850.880.096, Diaclone*)

Las lecturas de absorbancia para cada una de las citoquinas se realizaron utilizando un espectrofotómetro lector de placas Multiskan (Ascent). Todas las muestras fueron medidas por duplicado.

También se determinaron los niveles séricos de glutatión (GSH) y glutatión disulfuro (GSSG) mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (UPLC-MS/MS) (*Acquity UPLC System*)¹⁶³. Las actividades séricas de la enzima superóxido dismutasa (SOD) y la capacidad antioxidante total (TEAC, *-Trolox Equivalent Antioxidant Capacity-*) se evaluaron también por ensayo inmunoenzimático, utilizando los kits *Superoxide Dismutase Assay Kit* y *Antioxidant Assay Kit* (*Cayman Chemicals*) y siguiendo las recomendaciones del fabricante, tal y como se indica en el anexo VIII. Todas las muestras se analizaron por duplicado.

3.2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se describen mediante la media, la mediana, la desviación típica y el primer y tercer cuartil en el caso de variables continuas, y mediante frecuencias relativas y absolutas en el caso de variables categóricas. De todas las determinaciones realizadas se han estimado intervalos de confianza al 95% incluyendo también intervalos de confianza para las varianzas. En el caso de las determinaciones de asociaciones entre distintas variables continuas, se han analizado mediante correlación de Pearson en el caso de relaciones lineales y mediante correlación de Spearman en el caso de relaciones no lineales. En el caso de la relación de una variable respuesta frente a diferentes variables predictoras, se han utilizado modelos de regresión lineal multivariante para variables cuantitativas, o regresión logística multivariante para variables categóricas. Los P-valor inferiores a 0,05 se han considerado estadísticamente significativos. Todos los análisis se han realizado mediante el software *R* (versión 3.2.2).

4 RESULTADOS

4.1 DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS DE LA SERIE ESTUDIADA

En primer lugar se registraron los datos generales de nuestra población de estudio, desde el punto de vista sociodemográfico.

A continuación, para el estudio clínico se registraron las manifestaciones clínicas al debut de la enfermedad, el daño acumulado desde el diagnóstico (definidos según los cuestionarios SLICC y SLEDAI), la presencia de otras comorbilidades (riesgo cardiovascular, enfermedades autoinmunes asociadas, síndrome antifosfolípido, cáncer), así como el historial obstétrico de las mujeres. También se registraron parámetros analíticos, inmunológicos, hematológicos y bioquímicos en el momento de la visita, así como los tratamientos activos.

4.1.1 *CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS*

En nuestra serie de pacientes, con un claro predominio de mujeres (n 134; 94,4%), la edad media al diagnóstico de la enfermedad fue de 33,29 años (13,53), mientras que en el momento de la visita fue de 49,13 años (12,84), con una media de 15,83 años (10,56) de evolución de enfermedad. El 94,4% de nuestra serie (n= 134) era de raza caucásica, el 5% de origen hispánico y <1% de raza india.

En cuanto al perfil laboral, sólo disponíamos de este dato en 130 pacientes, siendo los trabajos desempeñados muy heterogéneos. Registramos también el grado de discapacidad reconocido por el INSS $\geq 33\%$, en su caso. Ver tabla 10.

Tabla 10. Perfil laboral de pacientes según discapacidad

	Sí		No	
	n	%	%	%
n	39	30	91	70
Activo	19	48,7	69	75,83
Paro	3	7,69	4	4,4
Jubilado	5	12,82	18	19,8
Pensión	12	30,77	0	0

4.1.2 ANTECEDENTES MÉDICOS Y COMORBILIDADES

Se realizó un registro de los antecedentes médicos y comorbilidades de nuestros pacientes, con especial atención a los problemas crónicos y dentro de ellos a las enfermedades cardiovasculares y tumores, por ser la primera y segunda causa de muerte en la población general española, y la ECV la principal causa de mortalidad entre los pacientes con LES.

4.1.2.1 Análisis del riesgo cardiovascular

A continuación, en el gráfico 1 se muestra la prevalencia de los factores clásicos de riesgo cardiovascular en nuestra serie de pacientes. Se incluyó también la hiperuricemia.

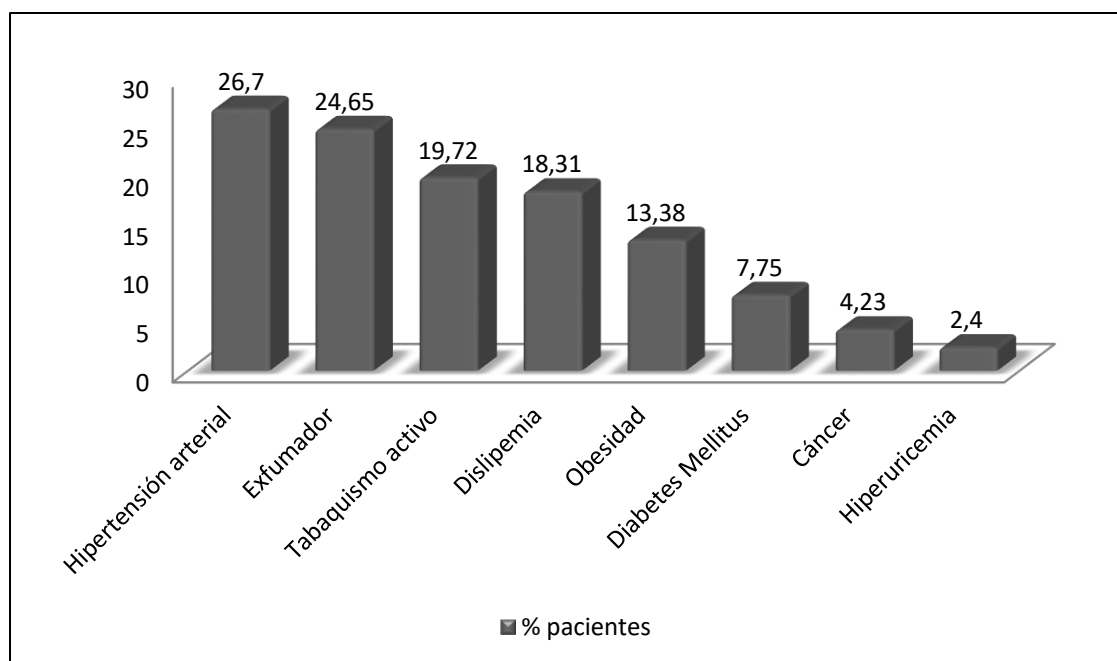


Gráfico 1. Factores de riesgo cardiovascular

Destaca la presencia de hipertensión arterial en casi un tercio de los pacientes, y el tabaquismo y la dislipemia en cerca de la quinta parte respectivamente, así como una incidencia de cáncer del 4,23%.

En relación a la composición corporal, el índice de masa corporal medio (IMC) en kg/m^2 en nuestro grupo de pacientes fue de 27,31 para hombres y 25,03 para mujeres, y el perímetro abdominal medio en ellos de 95,12cm y en ellas de 83,11 cm. Ver tabla 11.

Tabla 11. Índice de masa corporal en la población de estudio

	Ambos sexos	Hombres (n 8)	Mujeres (n 134)
Peso insuficiente (IMC <18,5)	5 (3,2%)	0	5 (3,73%)
Normopeso (IMC 18,5-24,9)	76 (53,52%)	1 (12,5%)	75 (55,97%)
Sobrepeso (IMC 25,0-29,9)	43 (30,28%)	6 (75%)	37 (27,61%)
Obesidad (IMC ≥30)	18 (12,68%)	1 (12,5%)	17 (12,68%)

Referente al consumo de tabaco, el 19,72% de nuestros pacientes reconocía ser fumador activo, y el 24,65% exfumador.

Atendiendo a los antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV), 20 de los 142 pacientes tenían historia de ECV previa, como se refleja en la tabla 12. La más frecuente fue la cardiopatía isquémica (englobándose en ella el infarto de miocardio agudo -IMA-, el síndrome coronario agudo -SCA- y la angina de pecho), seguida de valvulopatía, tromboembolismo pulmonar (TEP), accidente cerebrovascular (ACV), arritmia (incluye fibrilación auricular -FA-), insuficiencia venosa, trombosis venosa profunda (TVP), endocarditis y pericarditis.

Tabla 12. Antecedentes de enfermedad cardiovascular

Evento cardiovascular previo	n	%	% total
ECV			
Cardiopatía isquémica	6	30%	4,22%
Valvulopatía	3	15%	2,11%
Tromboembolismo pulmonar	3	15%	2,11%
Accidente cerebrovascular	2	10%	1,4%
Trombosis venosa profunda	2	10%	1,4%
Arritmia	1	5%	0,7%
Insuficiencia venosa	1	5%	0,7%
Endocarditis	1	5%	0,7%
Pericarditis	1	5%	0,7%
Pacientes sin ECV previa	122	-	-

En cuanto a la hiperuricemia, en nuestra población detectamos cifras elevadas de ácido úrico en sangre en el 2,4% de la serie, y sólo se estaban tratando a este respecto el 1,4% de los pacientes. No hemos podido establecer ninguna relación entre este dato y las manifestaciones del lupus.

4.1.2.2 Cáncer en el grupo de estudio

De los 142 pacientes, seis habían presentado algún tipo de cáncer, cuyas características clínicas se presentan a continuación en las tablas 13 y 14. Los tipos de neoplasia son heterogéneos, aunque todas de órgano sólido. No observamos relación entre el tipo de cáncer o el perfil de autoanticuerpos con el tiempo de evolución del LES.

Tabla 13. Tipo de cáncer en relación al LES (tiempo)

Caso	Sexo ^a	Edad al Dx LES†	Evolución LES†	Tipo de cáncer	Debut cáncer desde Dx LES†
LES15-016	M	17	30	OVARIO	21
LES15-028	H	47	18	TIMOMA	-2
LES15-040	M	40	18	LIPOSARCOMA	3
LES15-086	M	45	25	CDI MAMA	25
LES15-089	M	29	10	CIN-1	7
LES15-108	M	27	23	OVARIO	13

^a: H= hombre, M= mujer; †: en años; CDI: carcinoma ductal infiltrante; CIN-1: neoplasia intraepitelial cervical

Tabla 14. Tipo de cáncer en relación al LES (autoanticuerpos)

Caso	Edad al Dx	Evolución	Tipo cáncer	dsDNA	ANA	Ro	La	Sm	RNP
	LES†	LES†							
LES15-016	17	30	OVARIO	-	+	+	-	-	-
LES15-028	47	18	TIMOMA	-	-	-	-	-	-
LES15-040	40	18	LIPOSARCOMA	+	+	-	-	-	-
LES15-086	45	25	CDI MAMA	-	+	+	-	-	-
LES15-089	29	10	CIN-1	-	+	+	+	-	-
LES15-108	27	23	OVARIO	-	-	-	-	-	-

†: en años; CDI: carcinoma ductal infiltrante; CIN-1: neoplasia intraepitelial cervical

4.1.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA SERIE

En nuestra serie, como fármacos de uso más frecuente para tratar el LES destacan la hidroxicloroquina y los glucocorticoides (a cualquier dosis), prescritos en más del 50% de los pacientes. El desglose de tratamientos se muestra en el gráfico 2. No fue posible clasificar a los pacientes en función del tratamiento, dada la gran variabilidad de dosis, combinaciones y tiempo de evolución de enfermedad.

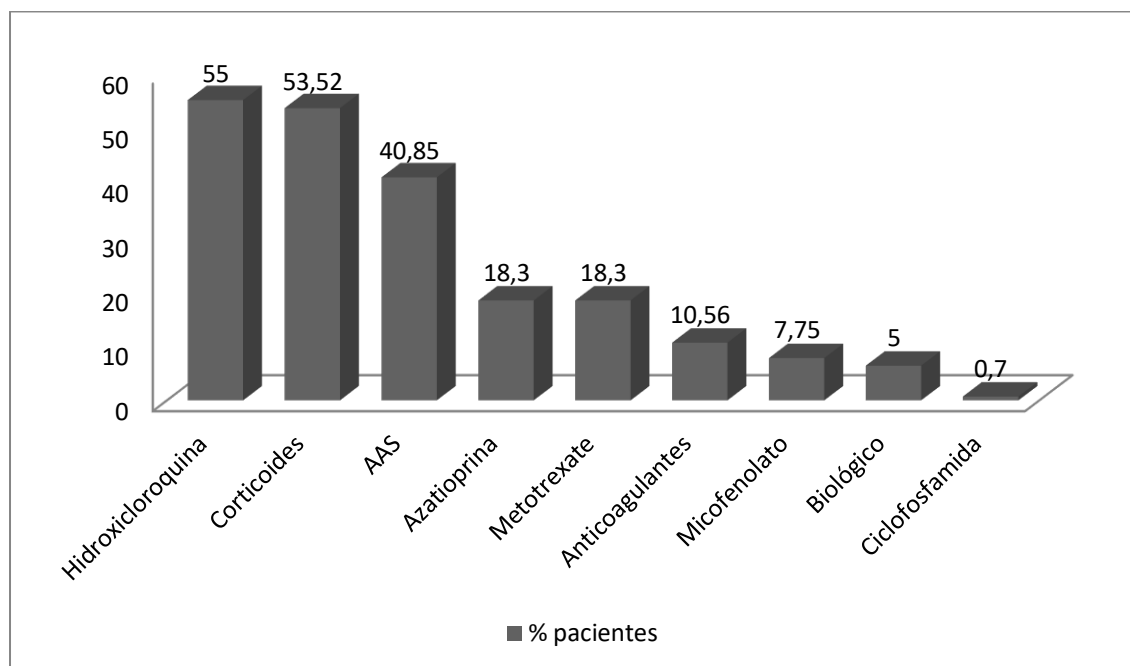


Gráfico 2. Tratamiento activo en el momento de la visita

De los pacientes en tratamiento con anticoagulantes (n= 15), el 40% además asociaban tratamiento concomitante con AAS (n= 6). Todos estos pacientes con doble tratamiento eran mujeres; de ellas, 3 tenían historia previa de aborto y 5 de ECV (dos cardiopatía isquémica, dos TEP y una FA). Por otro lado, sólo 7 pacientes del total de la serie estaban bajo tratamiento biológico. De éstos, 5 estaban recibían belimumab, 1 abatacept y 1 adalimumab.

4.1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS AL DEBUT DE LA ENFERMEDAD

En cuanto a las manifestaciones al inicio del LES, las más habituales fueron la afectación a nivel musculoesquelético y las lesiones cutáneas, observadas en un 76% y 40,85% respectivamente. Ver tabla 15.

Tabla 15. Debut de la enfermedad

Manifestación inicial	n (%)
Musculoesquelético	108 (76%)
Muco-cutáneo	58 (40,85%)
Hemograma	9 (6,35%)
Renal	7 (5%)
Raynaud	6 (4,22%)
Sjögren	4 (2,8%)

4.1.5 EVALUACIÓN CLÍNICA DE NUESTRA SERIE

4.1.5.1 Valoración de la actividad lúpica

La actividad de enfermedad fue medida utilizando el cuestionario SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), que se muestra en el anexo II.

Con el objetivo de sintetizar resultados, dividimos a los pacientes según el tiempo de evolución de enfermedad, en los siguientes grupos: menos de 1 año de evolución, entre 1 y 5 años de evolución, entre 5 y 10 años de evolución, entre 10 y 20 años de evolución, y más de 20 años de evolución. Ver gráfico 3.

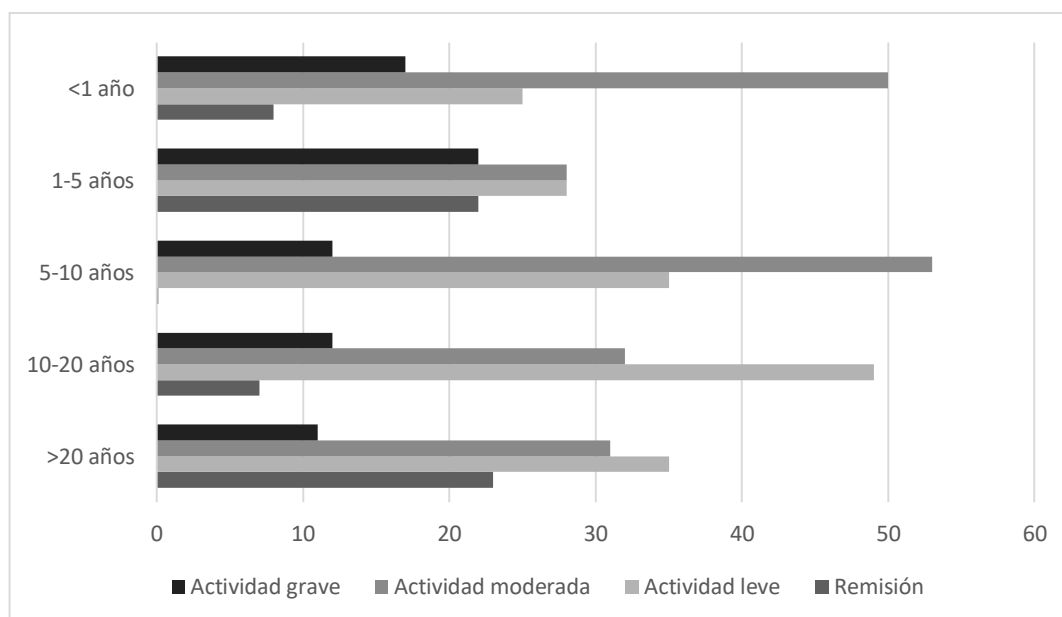


Gráfico 3. Actividad de la enfermedad según tiempo de evolución (SLEDAI)

En nuestra serie, la mayoría de pacientes con menos de un año de evolución presentan una actividad moderada, aunque en el 17% dicha actividad es grave. El grupo de pacientes con entre 1 y 5 años de evolución es el que mejor control de enfermedad presenta, obteniéndose la mayor proporción de pacientes en remisión, lo que contrasta con casi una cuarta parte de pacientes con actividad grave. Entre los 5 y 20 años de evolución, en la mayor parte de nuestra serie se registra una enfermedad que está activa, aunque en un grado leve-moderado. En el grupo de pacientes con 20 años de evolución o más, cerca de una cuarta parte se mantiene en remisión, aunque entorno al 60% persisten con una actividad leve-moderada y hasta un 11% con actividad grave.

Por otro lado, tratamos de estudiar las posibles diferencias entre pacientes con inicio tardío de la enfermedad y pacientes con debut en edad convencional, con respecto a las manifestaciones de debut y las actuales, así como con marcadores de autoinmunidad, daño acumulado y actividad. En nuestro estudio, el 12% de los pacientes presentó un inicio tardío de la enfermedad (debut > 50 años), con mayor incidencia de síndrome de Sjögren y fenómeno de Raynaud al debut (5,9% y 11,8% respectivamente) frente a los pacientes con edad de inicio convencional (2,4% y 4,1%). Sin embargo, en las manifestaciones actuales este grupo de inicio tardío presenta una incidencia menor de fenómeno de Raynaud, afectación renal y alteración del hemograma. Con respecto a la autoinmunidad, únicamente destaca que los títulos de ENA están disminuidos en el grupo de inicio tardío con respecto al grupo de pacientes de edad de inicio convencional. Además, el grupo de inicio tardío presenta una incidencia de eventos cardiovasculares 4 veces superior al grupo de edad de inicio convencional.

4.1.5.2 Valoración del daño acumulado y percepción del estado general

Para evaluar el daño acumulado en nuestra serie de pacientes utilizamos el cuestionario SLICC/ACR, cuyos resultados mostramos a continuación. De la misma manera que para valorar la actividad de la enfermedad, y con el objetivo de sintetizar resultados, dividimos a los pacientes según el tiempo de evolución de enfermedad, en los siguientes grupos: menos de 1 año de evolución, entre 1 y 5 años de evolución, entre 5 y 10 años de evolución, entre 10 y 20 años de evolución, y más de 20 años de evolución.

Además, para conocer la percepción de su propio estado general, pedimos a cada paciente que marcara en una escala visual analógica (EVA) cómo se encontraba respecto al LES en el momento de la visita, siendo 0 “muy bien” y 10 “muy mal”. Ver anexo I. La media en nuestros

Resultados

pacientes fue de 3,55 con una mediana de 3, lo que indica una valoración buena o muy buena del estado de su enfermedad. El 57% de nuestra serie marcó en la escala 4 puntos o menos.

De manera global, como se muestra en la tabla 16, los pacientes presentan muy bajo grado de daño acumulado, y además el estado general percibido por los pacientes es bueno, con independencia del tiempo de evolución de enfermedad; no obstante, los valores absolutos aislados por paciente oscilan entre 0 y 8 puntos.

Tabla 16. Daño acumulado según SLICC/ACR y tiempo de evolución. Relación con la puntuación EVA y el porcentaje de discapacidad otorgado por el INSS

Evolución	n	SLICC/ACR		EVA		Discapacidad INSS*
		media	mediana	media	mediana	
< 1 año	12	0,25	0	3,58	3,5	1 (8%)
1-5 años	18	1	0	4	4	2 (11%)
5-10 años	17	0,76	0	3,76	3	2 (12%)
10-20 años	43	1	1	3,15	3	13 (30%)
>20 años	52	1,69	1	3,36	2,5	24 (46%)

*INSS: Instituto Nacional de la Seguridad Social

Por último, analizamos la posible relación entre daño acumulado según órgano afecto y discapacidad reconocida por el Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS) en nuestros pacientes, clasificando para su estudio a los pacientes según si tenían algún grado de discapacidad reconocido o no (discapacidad $\geq 33\%$). En la tabla 17 se muestran las características clínicas de cada grupo. En este sentido, evidenciamos una correlación positiva entre el porcentaje de discapacidad reconocido y la puntuación en el índice SLICC/ACR. El sistema musculoesquelético es el más afectado en general sin diferencias notables entre los dos grupos. Sin embargo, sí se observan diferencias entre ambos, con una mayor afectación de sistema nervioso, serosas, renal y vasculitis en los pacientes con discapacidad. Además, a medida que aumentan los años de evolución, vemos que el porcentaje de pacientes con algún grado de discapacidad reconocido por nuestro Sistema Nacional de Salud (SNS) se incrementa, aunque dicho grado oscila entre el 33% y el 100%. Dicho en otras palabras, en nuestra serie de lupus, a mayor tiempo de evolución, mayor proporción de pacientes con discapacidad reconocida por el INSS, y mayor grado de la misma.

Tabla 17. Relación entre discapacidad reconocida por INSS y puntuación SLICC

	SIN DISCAPACIDAD	CON DISCAPACIDAD
n	98,00	42,00
% DISCAPACIDAD	0	53,14 ± 23,7
SLICC	0,75 ± 0,98	1,8 ± 1,10
EDAD AL DX	34,6 ± 14,8	30,7 ± 10,4
AÑOS DE EVOLUCIÓN	13,9 ± 10,7	20,7 ± 8,10
ANTI-dsDNA (UI/mL)	30,3 ± 63,8	26,02 ± 42,9
ANA POSITIVO (%)	78,57	85,71
P.F. ACTIVO (%)	67,35	45,24
P.F. EN PARO (%)	4,08	7,14
P.F. JUBILADO (%)	17,35	11,90
P.F. PENSIONISTA (%)	1,02	28,57
Af. SISTEMA NERVIOSO (%)	12,24	28,57
Af. MUSCULOESQUELETICA (%)	88,78	90,48
Af. MUCOCUTANEA (%)	72,45	76,19
Af. SEROSAS (%)	7,14	14,29
Af. CARDIOVASCULAR (%)	13,27	19,05
Af. HEMOGRAMA (%)	42,86	47,62
Af. RENAL (%)	13,27	19,05
RAYNAUD (%)	29,59	47,62
SAF (%)	7,14	11,90
SJÖGREN (%)	16,33	23,81
VASCULITIS (%)	1,02	4,76

P.F.: perfil laboral; Af: afectación

4.2 ESTUDIO ANALÍTICO CONVENCIONAL

4.2.1 ANALÍTICA BÁSICA

El resultado del estudio analítico básico de nuestra serie de pacientes se describe a continuación, en la tabla 18. Para cada una de las variables se expresa la media, desviación estándar, mediana y primer y tercer cuartil. No se encontró afectación simultánea de las 3 series en ningún paciente, aunque sí un paciente con afectación de la serie roja y de la serie blanca (ambas leves) pero con cifra de plaquetas normal.

Tabla 18. Estudio analítico convencional de nuestra serie de pacientes

		MEDIA (SD)	MEDIANA (1Q,3Q)
HEMOGRAMA	Hematíes (x103/ μ L)	4,45 (0,44)	4,42 (4,2; 4,71)
	Hemoglobina (g/dL)	13,24 (1,27)	13,3 (12,3; 14)
	Hematocrito (%)	40,39 (5,56)	40,2 (38,1; 42,4)
	VCM (fL)	90,05 (7,98)	91 (87; 94)
	Leucocitos (x10 ³ / μ L)	6,1 (2,84)	5,5 (4,23; 6,98)
	Linfocitos (x103/ μ L)	1,48 (0,76)	1,28 (0,99; 1,78)
	Neutrófilos (x103/ μ L)	3,96 (2,5)	3,61 (1,43; 4,67)
	Plaquetas (x103/ μ L)	237, 15 (88,94)	238 (190; 290)
FUNCION RENAL	Creatinina (mg/dL)	0,73 (0,25)	0,69 (0,62; 0,8)
	Filtrado glomerular (mL/minuto)	97,09 (18,79)	98 (89; 109)
TRANSAMINASAS	GOT (U/L)	25,37 (8,42)	24 (20; 28)
	GPT (U/L)	21,25 (12,52)	18 (14; 24)
	GGT (U/L)	26,8 (20,26)	20 (14; 30)
REACTANTES FASE AGUDA	PCR (mg/L)	5,15 (11,42)	2,3 (0,9; 4,62)
	VSG (mm/hora)	23,96 (20,94)	19 (9; 30,75)
COMPLEMENTO	C3 (mg/dL)	106,62 (29,41)	109 (83; 128)
	C4 (mg/dL)	17,86 (8,77)	17 (11; 23)

VCM: volumen corpuscular medio, GOT: aspartato aminotransferasa, GPT: transaminasa glutámico pirúvica, GGT: gamma glutamil transpeptidasa

4.2.2 ESTUDIO DE ACTIVIDAD ANALÍTICA CLÁSICA

A continuación se describen los parámetros analíticos que habitualmente son utilizados de para valorar la actividad del LES, conocidos como “biomarcadores clásicos de actividad clínica” (citopenias, consumo de complemento y títulos elevados de anti-dsDNA), además del perfil de autoinmunidad en nuestros pacientes.

4.2.2.1 Alteraciones en el hemograma

Teniendo en cuenta los parámetros del hemograma que se contemplan en el cuestionario SLEDAI para valorar la actividad del LES, siete de los pacientes presentaban leucopenia. De ellos, cinco de ellos puntuaron >4 en SLEDAI y cuatro puntuaron >6.

En cuanto a la disminución de plaquetas, sólo en dos pacientes se registró plaquetopenia. De éstos, sólo uno puntuó por encima de 4 en el cuestionario SLEDAI.

4.2.2.2 Complemento

En cuanto al consumo de complemento, se registraron 34 pacientes con consumo de C3, 56 pacientes con consumo de C4 y 31 pacientes con consumo simultáneo de C3 y C4. De los pacientes con consumo de complemento, el 80% presentaban una actividad leve-moderada según SLEDAI, y el 15% una actividad grave. Sin embargo, sólo 1 paciente presentaba consumo de complemento estando la enfermedad inactiva según SLEDAI (LCQSA).

4.2.2.3 Estudio de autoinmunidad

Analizando los criterios inmunológicos según SLICC-2012, el 86,6% de los pacientes presentaba ANA positivos, especificándose el desglose de ENAs positivos a continuación. Sin embargo, la presencia de anti-dsDNA se detectó en el 35% de la serie. El anticuerpo anti-Sm, estrechamente ligado a la afectación renal o del sistema nervioso central, fue detectado en el 6,3% de nuestra serie; de ellos, el 50% presentaba dichas manifestaciones (según los índices SLICC y/o SLEDAI). Ver tabla 19.

Tabla 19. Perfil de autoinmunidad de nuestra serie de pacientes

		n	%
ANA	+	123	86,6
ENA	dsDNA	50	35,21
	Ro	69	48,6
	La	25	17,6
	Sm	6	4,2
	RNP	14	9,8
AAF	+	50	35
	AL	31	21,83
	AAC_IgM	14	9,8
	AAC_IgG	20	13,5
	aB2-glic_IgM	11	7,7
	aB2glic_IgG	23	16,2

AAF: anticuerpos antifosfolípido

Finalmente, realizamos una descripción sobre la presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF) de nuestros pacientes. En nuestra serie, el 35% de sujetos presentaba alguno de éstos positivo (46 mujeres y 4 hombres). De ellos, más de la quinta parte tenía el anticoagulante lúpico (AL) positivo, siendo algo menor la proporción de pacientes con los otros anticuerpos antifosfolípido positivos, como se refleja en la tabla 19. En este subgrupo, ocho pacientes (16%) habían presentado algún evento cardiovascular previo a la visita del estudio, y 10 de las mujeres había tenido algún aborto (22% de las mujeres con algún AAF positivo). Sin embargo, sólo encontramos relación estadísticamente significativa entre el SAF y las manifestaciones vasculares propias de este síndrome, pero no con otras.

Analizando el subgrupo de 31 pacientes con AL positivo, 11 de ellos presentaron triple positividad; es decir, que tenían positivos los tres autoanticuerpos simultáneamente. De los 31 pacientes con AL+, 27 eran mujeres. De ellas, 7 habían tenido un aborto o más. La positividad del AL se asoció significativamente a mayor probabilidad de presentar manifestaciones clínicas vasculares (definidas según RELESSER), con una $P=0,041$; sin embargo, no encontramos relación significativa entre la positividad de estos anticuerpos y la presencia de abortos o de otras manifestaciones propias de este síndrome.

4.3 ANÁLISIS DE NUEVOS BIOMARCADORES EN EL LES

4.3.1 ANÁLISIS DE CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

Las concentraciones de $INF1\alpha$, IL10 y BLYS se determinaron mediante métodos colorimétricos. Para evaluar un eventual vínculo entre las citoquinas, se realizó un estudio de correlación, observándose que son independientes entre sí, ya que no se observó correlación estadísticamente significativa entre sus concentraciones, como se muestra en el gráfico 4.

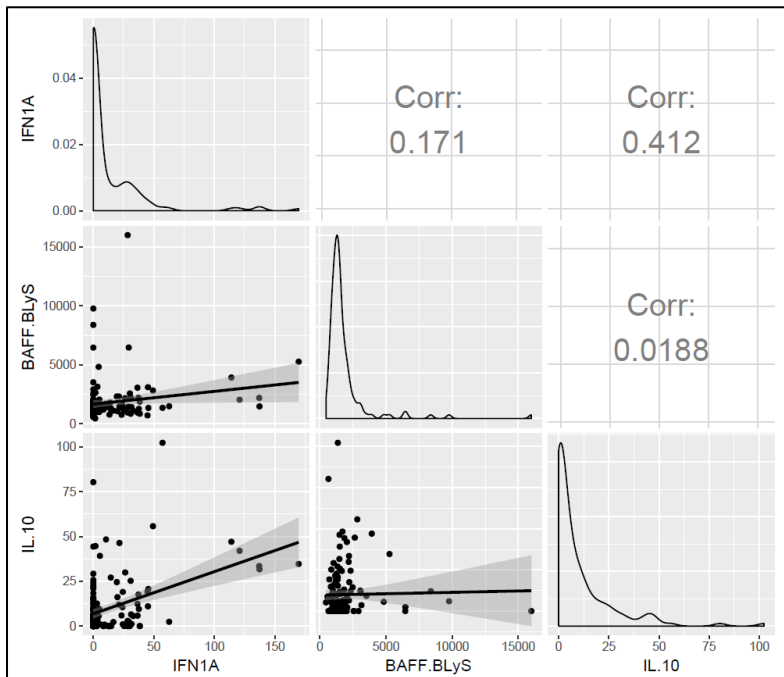


Gráfico 4. Estudio de correlación entre *INF-1 α* , *IL10* y *BLyS*

4.3.1.1 Interferón-1 α

Las concentraciones de *INF1 α* en pacientes y en controles sanos se muestran en la tabla 20.

Tabla 20. Concentraciones de Interferón-1 α

	INTERFERON-1 α		
	Media (DS)	Mediana (1Q, 3Q)	P-valor
Pacientes	13,39 (27,73)	0 (0; 18,71)	< 0,0001
Controles	0 (0)	0 (0; 0)	

Se realizó un estudio comparativo entre el grupo de controles sanos y pacientes. Las concentraciones de *INF1 α* fueron significativamente mayores ($P < 0,0001$) en pacientes con LES que en los controles sanos, como se ilustra en el gráfico 5.

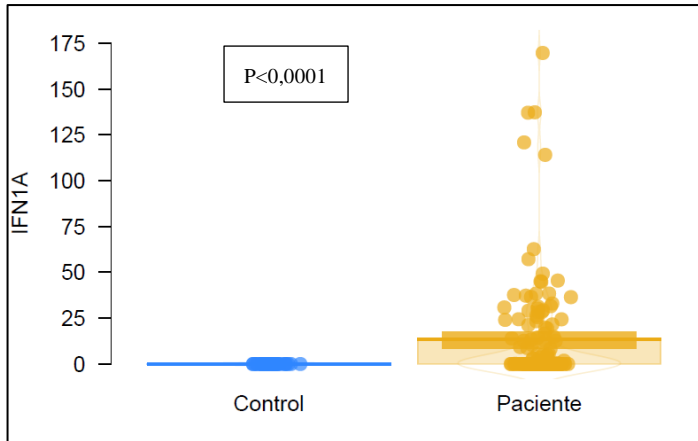


Gráfico 5. Concentraciones de $INF1\alpha$ en controles y pacientes

Analizando las concentraciones de $INF1\alpha$ en relación a los marcadores clásicos de actividad, se observó una asociación estadísticamente significativa entre concentraciones elevadas de $INF1\alpha$ y concentraciones disminuidas de C4 ($P= 0,002$), y a su vez con el consumo de complemento ($P= 0,003$). Ver gráfico 6.

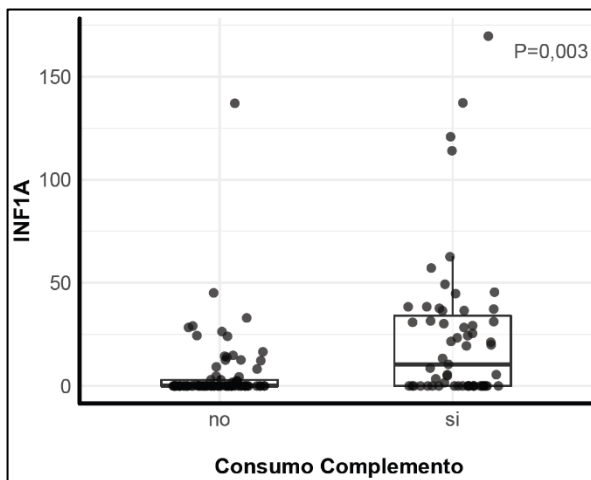


Gráfico 6. Asociación entre concentraciones de $INF1\alpha$ y consumo de complemento

Además, las concentraciones elevadas de $INF1\alpha$ se asociaron significativamente con títulos altos de anti-dsDNA ($P=0,003$). Además, se asociaron también con la presencia de anticuerpos antifosfolípido ($P=0,005$). Ver gráficos 7 y 8.

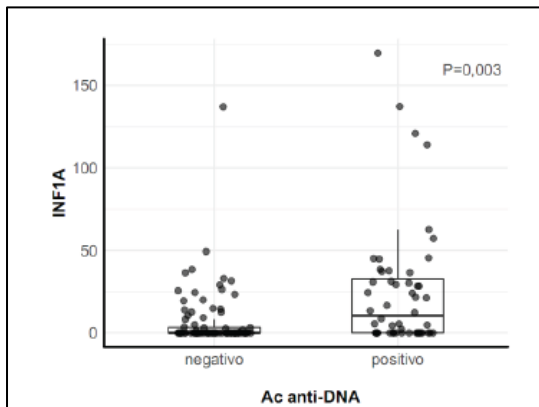


Gráfico 7. Relación entre las concentraciones de $INF1\alpha$ y título de anti-dsDNA

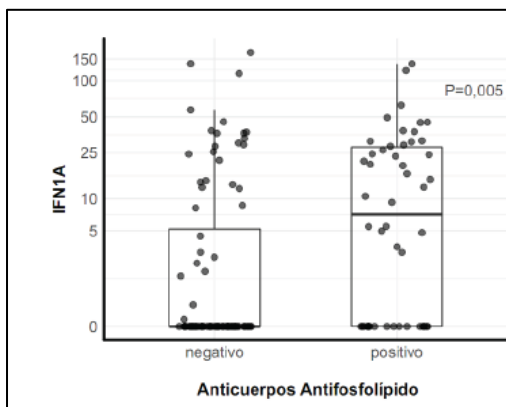


Gráfico 8. Relación entre las concentraciones de $INF1\alpha$ y anticuerpos AAFs

Sin embargo, las concentraciones de $INF1\alpha$ no se asociaron de manera significativa con la actividad clínica medida a través del índice SLEDAI. Tampoco se observó asociación con los valores de PCR o VSG.

Por otro lado, tratamos de analizar si existía alguna relación entre los valores altos de $INF1\alpha$ y las manifestaciones clínicas de la enfermedad definidas según RELESSER, y parece haber una tendencia a asociar otras enfermedades autoinmunes ($P= 0,012$) y a presentar manifestaciones respiratorias ($P= 0,018$).

4.3.1.2 BLyS

Las concentraciones de BLyS en pacientes con LES y en controles sanos se muestran a continuación, en la tabla 21.

Tabla 21. Concentraciones de BLyS

	BLyS		
	Media (DS)	Mediana (1Q, 3Q)	P-valor
Pacientes	1811,31 (1757,81)	1400 (1120,09; 1846,87)	0,034
Controles	1275,29 (316,19)	1214,29 (1017; 1476,21)	

Se realizó un estudio comparativo entre el grupo de controles sanos y pacientes. Las concentraciones de BLyS fueron mayores en pacientes con LES frente a los controles sanos (P= 0,034), como se ilustra en el gráfico 9.

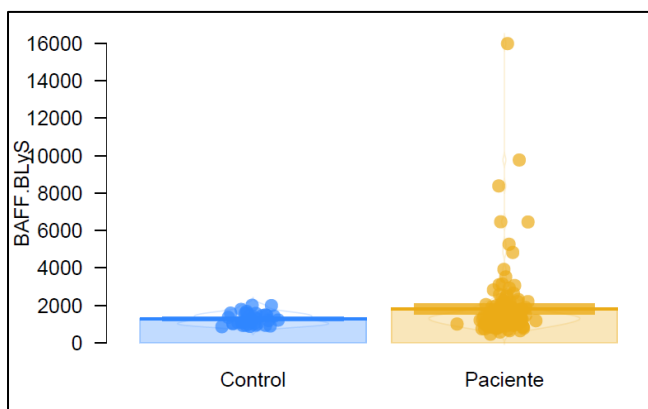


Gráfico 9. Concentraciones de BLyS en controles y pacientes

Analizando las concentraciones elevadas de BLyS en relación a los marcadores clásicos de actividad, no encontramos asociación significativa con los marcadores clásicos de actividad analítica ni con el índice SLEDAI. Tampoco se encontró asociación con concentraciones elevadas de VSG o PCR.

Por otro lado, tratamos de analizar si existía alguna relación entre las concentraciones elevadas de BLyS y las manifestaciones clínicas de la enfermedad definidas según RELESSER, y parece haber una tendencia presentar alteraciones hormonales (P=0,03) y del hemograma (P=0,01).

4.3.1.3 IL10

Las concentraciones de IL10 en pacientes con LES y en controles sanos se muestran a continuación, en la tabla 22.

Tabla 22. Concentraciones de IL10

	IL10		
	Media (DS)	Mediana (1Q, 3Q)	P-valor
Pacientes	9,99 (15,84)	3,65 (0; 12,45)	0,0001
Controles	1,2 (2,23)	0 (0; 1,68)	

Se realizó un estudio comparativo entre el grupo de controles sanos y pacientes. Las concentraciones de IL10 fueron mayores en pacientes con LES frente a los controles sanos ($P < 0,0001$), como se ilustra en el gráfico 10.

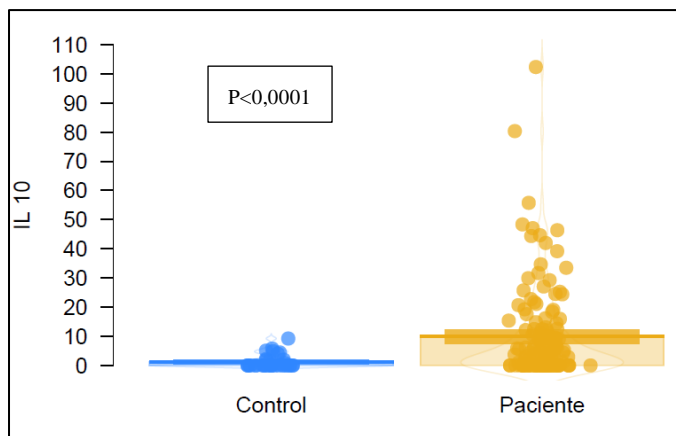


Gráfico 10. Niveles de IL10 en controles y pacientes

Analizando las concentraciones de IL10 en relación a los marcadores clásicos de actividad, se observó una asociación estadísticamente significativa entre concentraciones elevadas de IL10 y consumo de complemento ($P= 0,005$), así como una tendencia a presentar puntuación alta en el índice SLEDAI ($P=0,06$), tal y como se muestra en los gráficos 11 y 12. En cambio, no encontramos asociación con otras variables serológicas ni con la elevación de VSG o PCR.

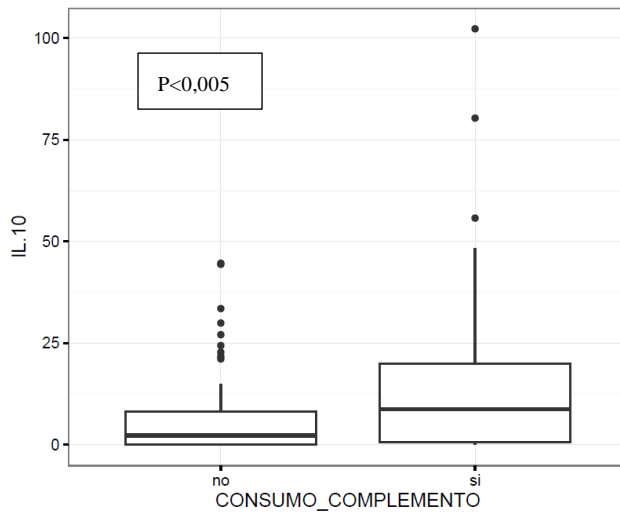


Gráfico 11. Relación entre concentraciones elevadas de IL10 y consumo de complemento

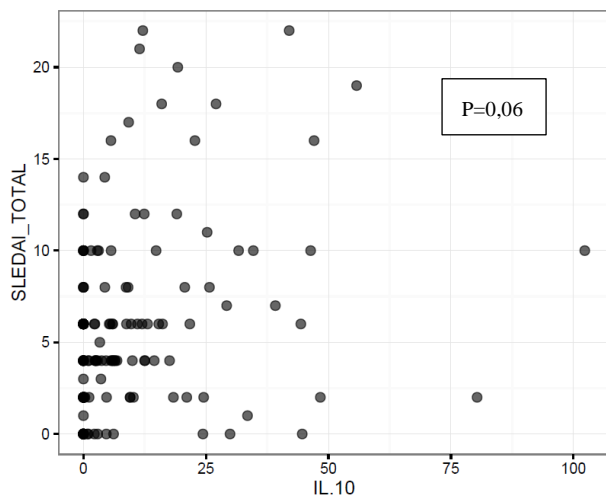


Gráfico 12. Relación entre concentraciones elevadas de IL10 y puntuación SLEDAI

Por otro lado, tratamos de analizar si existía alguna relación entre los valores altos de IL10 y las manifestaciones clínicas de la enfermedad definidas según RELESSER, encontrando asociación con la presencia de alteraciones en el hemograma ($P=0,01$) y una tendencia a presentar manifestaciones constitucionales ($P=0,05$).

4.3.2 ANÁLISIS DE PERFILES INDIVIDUALES DE CITOQUINAS

Una vez evaluada la relación de las concentraciones de las tres citoquinas proinflamatorias con los biomarcadores de actividad clínica y el cuestionario SLEDAI, nos planteamos analizar el perfil de citoquinas de nuestros pacientes. Para ello se estableció como punto de corte para clasificar entre concentraciones elevadas o disminuidas, la concentración de citoquinas superior a 2 veces la desviación +1 estándar del logaritmo del valor medio de la población control.

En nuestra serie obtuvimos unos valores de corte de 0 pg/ml para $\text{INF1}\alpha$, 1907,67 pg/mL para BLyS y 5,66 pg/mL para IL10. De este modo, los pacientes fueron clasificados según presentaran concentraciones elevadas o disminuidas de las citoquinas en base a este valor. En la tabla 23 se muestra el número de pacientes de cada grupo, y en el gráfico 13 su distribución según perfiles de cada citoquina.

Tabla 23. Clasificación de pacientes según valor de citoquinas

	Valor elevado	Valor disminuido
INF1α	62	80
BLyS	32	110
IL10	60	82

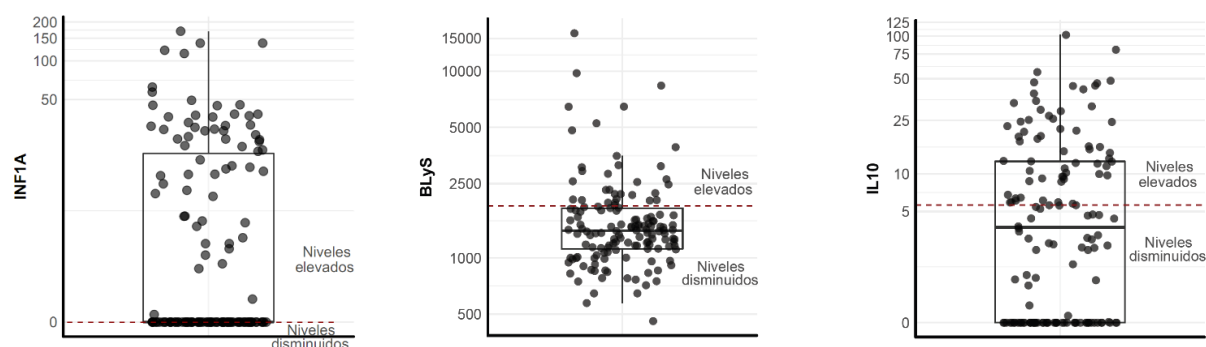


Gráfico 13. Distribución de pacientes según perfiles individuales de citoquinas

Resultados

De esta manera, y tras haber categorizado a los pacientes en función de si tienen cada citoquina elevada o disminuida según los resultados obtenidos en la población control, evaluamos su asociación con los marcadores clásicos de actividad clínica en el LES.

La primera citoquina estudiada fue el $\text{INF1}\alpha$. El 43,6% de los pacientes presentaba concentraciones elevadas de $\text{INF1}\alpha$, de los que el 37,1% presentaba una actividad clínica moderada o alta según el cuestionario SLEDAI, entendida ésta por una puntuación mayor o igual a 6. Del 56,4% de los pacientes con concentraciones bajas de $\text{INF1}\alpha$, sólo el 23,8% estaban activos según este mismo índice. Sin embargo, no encontramos asociación estadísticamente significativa entre el índice SLEDAI y el perfil elevado de $\text{INF1}\alpha$ ($P=0,072$), pero sí parece observarse una ligera tendencia a que los pacientes con $\text{INF1}\alpha$ elevado tengan valores de SLEDAI mayores que los pacientes con $\text{INF1}\alpha$ disminuido, como se muestra en el gráfico 14.

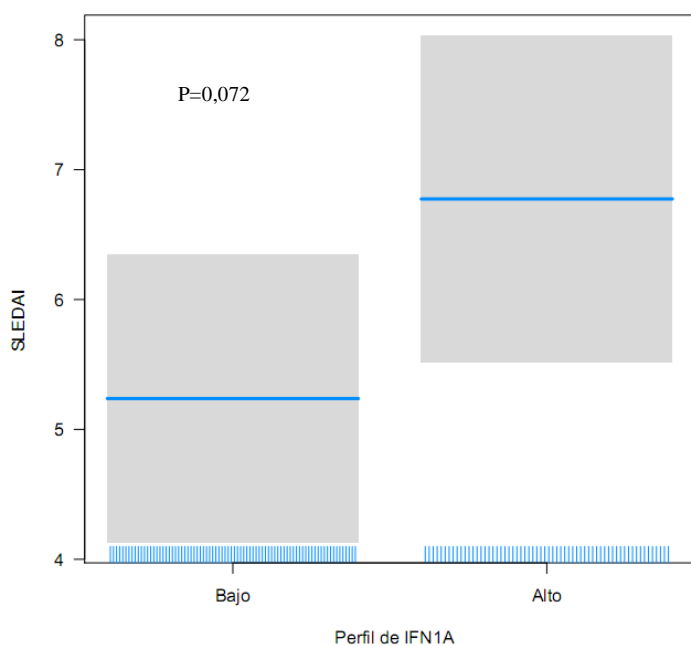


Gráfico 14. Asociación perfil $\text{INF1}\alpha$ elevado y actividad clínica (SLEDAI)

No obstante, el perfil elevado de $\text{INF1}\alpha$ sí se asoció de forma estadísticamente significativa a concentraciones elevadas de anti-DNA ($P=0,002$), como se muestra en el gráfico 15. Además, encontramos asociación entre este perfil y la positividad de AAF ($P=0,009$), como se puede ver en el gráfico 16.

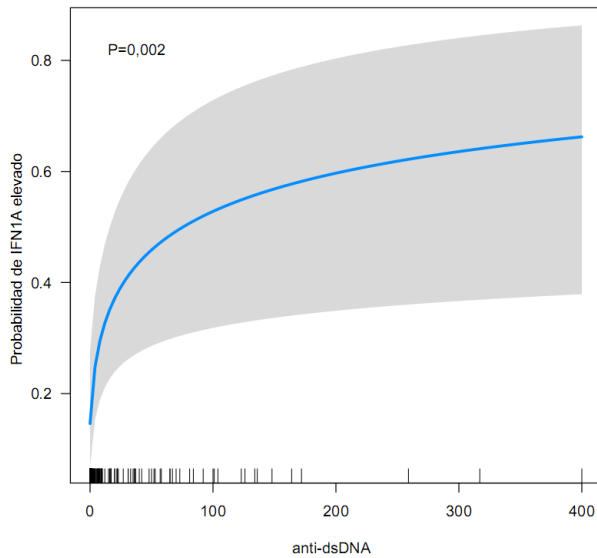


Gráfico 15. Asociación perfil *INF1α* elevado y títulos de anti-dsDNA

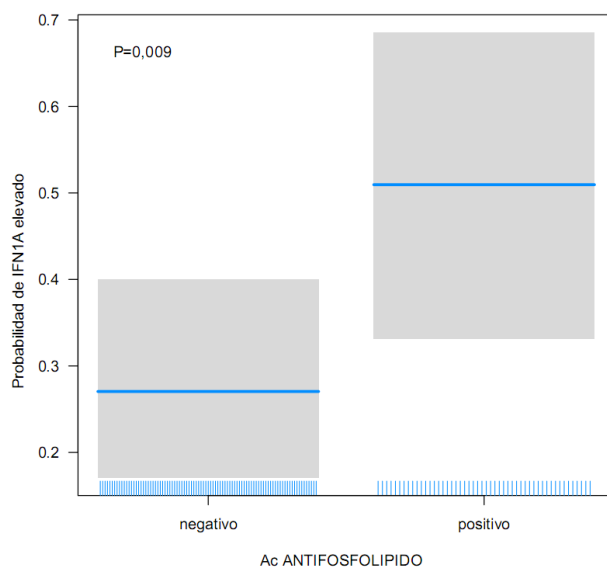


Gráfico 16. Asociación perfil *INF1α* elevado y títulos de anticuerpos antifosfolípido

En segundo lugar analizamos el perfil de B_{LyS} elevado, que se encontró en el 22,5% de pacientes. Diferenciando a los pacientes según valor alto de B_{LyS} de aquéllos con valor disminuido, no se observan diferencias estadísticamente significativas en la actividad clínica evaluada por SLEDAI. Sin embargo, sí se observa una mayor probabilidad de presentar títulos elevados de ANA ($P < 0,001$), como se muestra en el gráfico 17.



Gráfico 17. Asociación entre niveles de BLYS y título de ANAs

Por último consideramos el perfil IL10 alta. El 42,5% de los pacientes presentaba concentraciones elevadas de IL10. Diferenciando a los pacientes según perfil elevado o disminuido, los primeros se asociaban de forma muy significativa con la actividad clínica medida según SLEDAI ($P < 0,001$) y al consumo de complemento ($P = 0,001$). Ver gráficos 18 y 19.

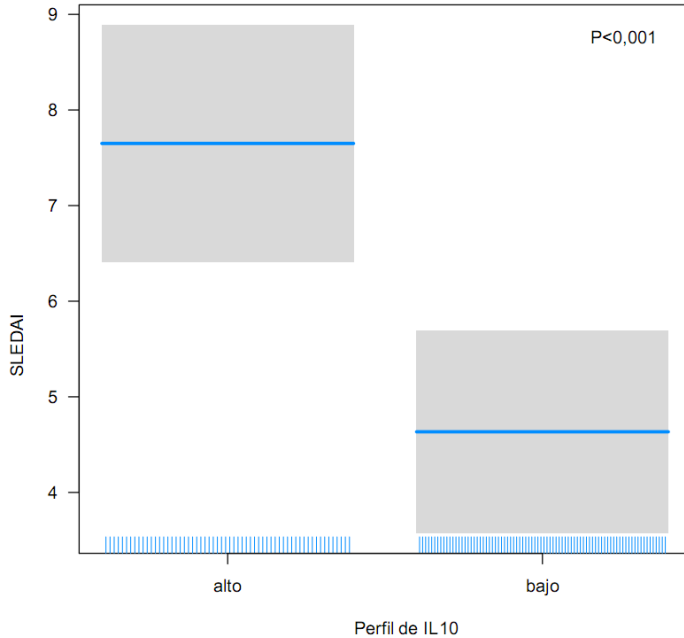


Gráfico 18. Relación entre perfil IL10 elevada y actividad clínica (SLEDAI)

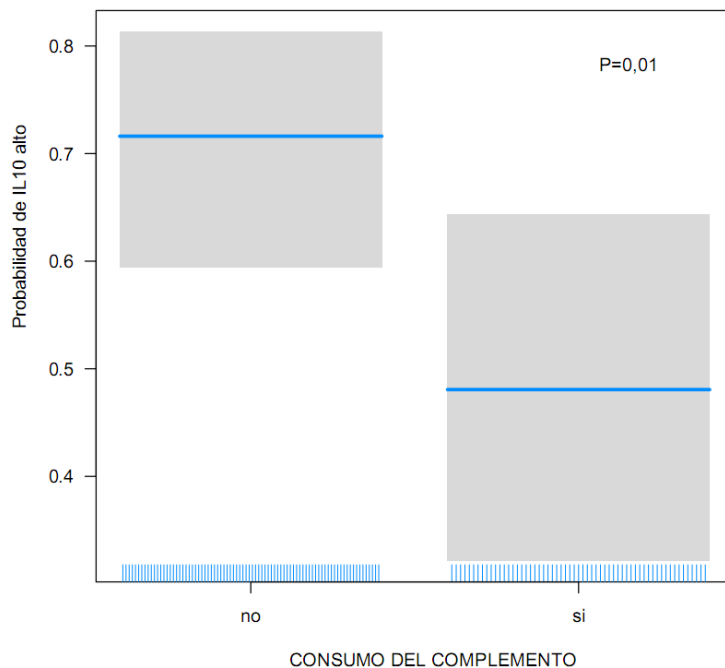


Gráfico 19. Asociación entre perfil IL10 elevada y consumo de complemento

Con respecto a las manifestaciones clínicas, tratamos de establecer una posible relación entre las mismas y el perfil de alguna de las citoquinas elevado. En este sentido, evidenciamos una relación estadísticamente significativa entre el perfil $INF1\alpha$ elevado y la probabilidad de presentar manifestaciones respiratorias ($P=0,022$). Con respecto al perfil BLYS elevado, observamos una relación estadísticamente significativa entre las concentraciones elevadas de esta citoquina y la probabilidad de presentar manifestaciones oftalmológicas ($P=0,03$), hormonales ($P=0,002$), comorbilidades ($P=0,001$) y citopenia ($P=0,001$), además de una tendencia a presentar manifestaciones vasculares ($P=0,059$). Por último, en el perfil de pacientes con IL10 elevada se observó una relación estadísticamente significativa entre las concentraciones elevadas de esta citoquina y la probabilidad de presentar citopenias ($P=0,0001$).

Para finalizar el estudio de los perfiles, en cuanto al daño acumulado no observamos asociación con ninguno de los perfiles y la puntuación del índice SLICC/ACR.

4.3.3 ANÁLISIS DE PERFILES COMBINADOS DE CITOQUINAS

Para describir los diferentes grupos de pacientes en función de su perfil de citoquinas, clasificamos a los pacientes en función de si tenían uno o varias citoquinas elevadas. El 31% de los pacientes no presentaba elevada ninguna de las tres citoquinas, y los diferentes perfiles combinados de citoquinas se muestran a continuación en la tabla 24, y de manera agrupada en el gráfico 20.

Tabla 24. Clasificación de los pacientes según perfil combinado de citoquinas

Perfil citoquinas	N (%)
INF1α(-)IL10(-)BLyS(-)	44 (31%)
INF1α(+)IL10(-)BLyS(-)	25 (17,6%)
INF1α(-)IL10(+)BLyS(-)	23 (16,2%)
INF1α(-)IL10(-)BLyS(+)	13 (9,1%)
INF1α(+)IL10(+)BLyS(-)	18 (12,7%)
INF1α(+)IL10(-)BLyS(+)	5 (3,5%)
INF1α(+)IL10(+)BLyS(+)	14 (9,9%)

(-): concentración baja, (+): concentración alta

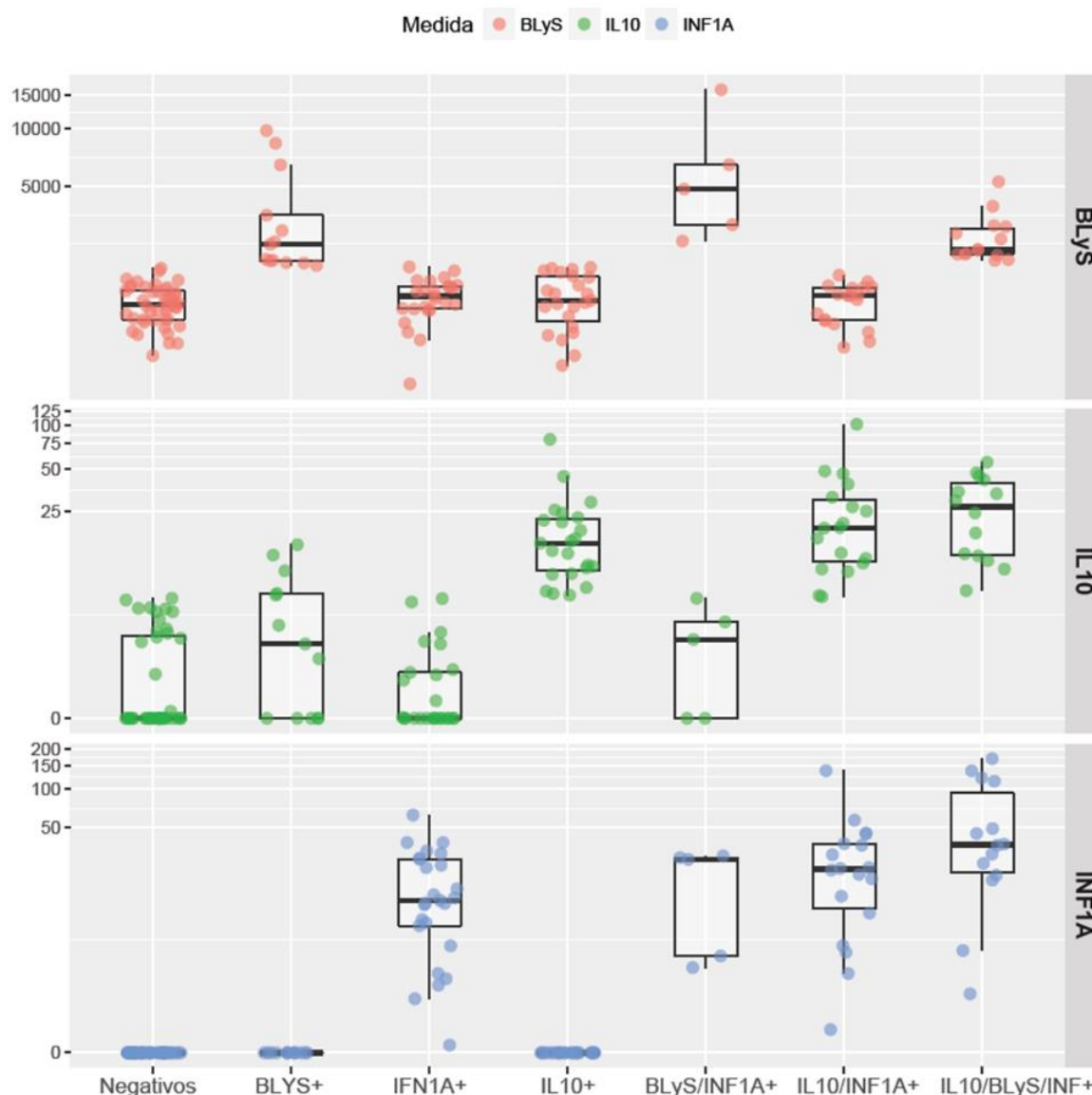


Gráfico 20. Perfiles de citoquinas agrupados

En base a los perfiles creados, y tomando como referencia el grupo de pacientes que no tiene elevada ninguna de las tres citoquinas, en nuestro estudio observamos una asociación muy significativa entre los pacientes con el perfil alto para $\text{INF1}\alpha/\text{IL10}$ y un incremento de la actividad medida por SLEDAI ($P < 0,001$), así como una tendencia al aumento de actividad en los pacientes con concentraciones altas de $\text{INF1}\alpha/\text{IL10}/\text{BLYS}$, a pesar de no presentar una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,058$). Ver gráfico 21.

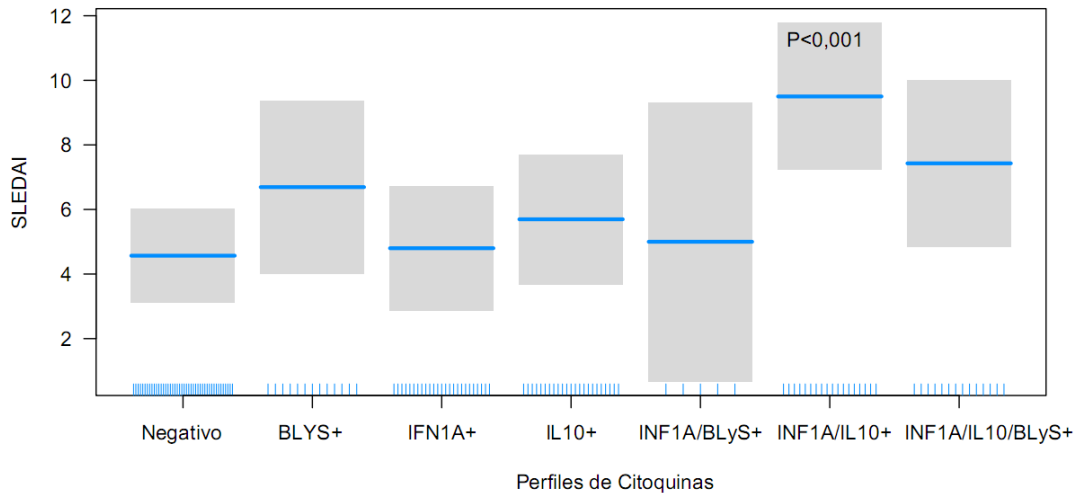


Gráfico 21. Asociación de los perfiles de citoquinas y actividad clínica (SLEDAI)

Con respecto al consumo del complemento, observamos que aquellos pacientes con perfil IL10/INF1 α elevado ($P<0,001$), o las tres citoquinas elevadas ($P=0,001$), tienen significativamente mayor probabilidad de consumo del complemento que los pacientes con las tres citoquinas disminuidas. Ver gráfico 22.

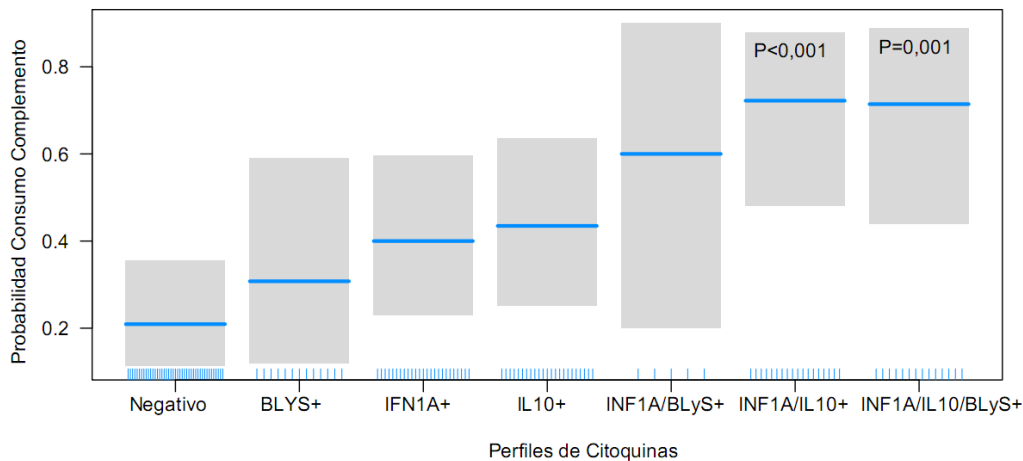


Gráfico 22. Asociación de los perfiles de citoquinas y consumo del complemento

También se observó una relación estadísticamente significativa entre la positividad de ANA con el perfil de las tres citoquinas simultáneamente elevadas ($P<0,001$). Los perfiles de las tres citoquinas elevadas ($P=0,002$), el de INF1 α /BLYS ($P=0,004$) y el de INF1 α /IL10 ($P=0,001$) se relacionaron de forma estadísticamente significativa con la positividad de anticuerpos anti-dsDNA, en relación a los pacientes con perfil negativo de las tres citoquinas, como se muestra en el gráfico 23.

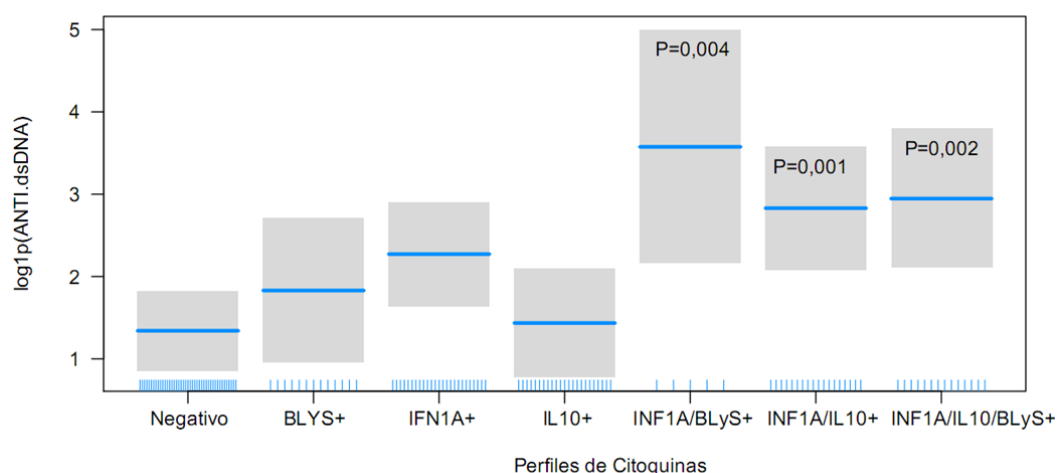


Gráfico 23. Asociación de los perfiles de citoquinas y positividad de anti-dsDNA

En relación al daño acumulado, no se observa asociación estadísticamente significativa entre los perfiles de citoquinas y el índice SLICC/ACR, aunque sí se aprecia una ligera tendencia a que los pacientes con concentraciones aumentadas de las tres citoquinas presenten valores más elevados en dicho índice respecto a los pacientes con perfil bajo de citoquinas ($P=0,059$), como se muestra en el gráfico 24.

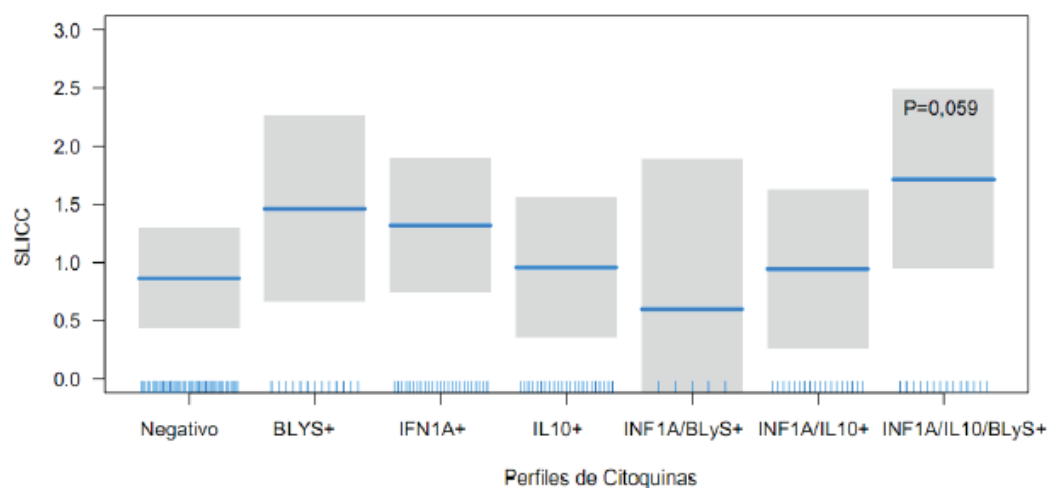


Gráfico 24. Relación entre el perfil de citoquinas y puntuación SLICC/ACR

Finalmente, no se observaron diferencias significativas entre las manifestaciones clínicas y los perfiles de citoquinas establecidos.

4.4 ANÁLISIS DE ESTRÉS OXIDATIVO

Para evaluar el estado de la respuesta antioxidante se determinaron mediante métodos colorimétricos los niveles de las moléculas SOD, TEAC, GSH y GSSG en pacientes y controles sanos, cuyos resultados se muestran en la tabla 25.

Tabla 25. Niveles séricos de las moléculas estudiadas

	PACIENTES CON LES		CONTROLES SANOS		P-valor
	Mean(SD)	Median (1Q, 3Q)	Mean(SD)	Median (1Q, 3Q)	
GSH	0,04 (0,02)	0,04 (0,03; 0,05)	0,05 (0,02)	0,04 (0,03; 0,06)	0,04
GSSG	0,05 (0,03)	0,04 (0,03; 0,06)	0,06 (0,03)	0,06 (0,04; 0,07)	0,003
GSH/GSSG	1,03 (0,42)	0,97 (0,72; 1,23)	0,88 (0,36)	0,81 (0,53; 1,21)	0,096
SOD	3,65 (1,78)	3,36 (2,17; 4,96)	2,73 (1,73)	2,01 (1,52; 4,08)	0,001
TROLOX	1,02 (0,32)	0,99 (0,78; 1,21)	1,21 (0,67)	1,18 (0,59; 1,92)	0,36

4.4.1 ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE SUPEROXIDO DISMUTASA EN PACIENTES CON LES

En nuestro estudio se observó que los niveles de SOD están elevados en pacientes respecto a controles sanos (P=0,001), como se muestra en el gráfico 25.

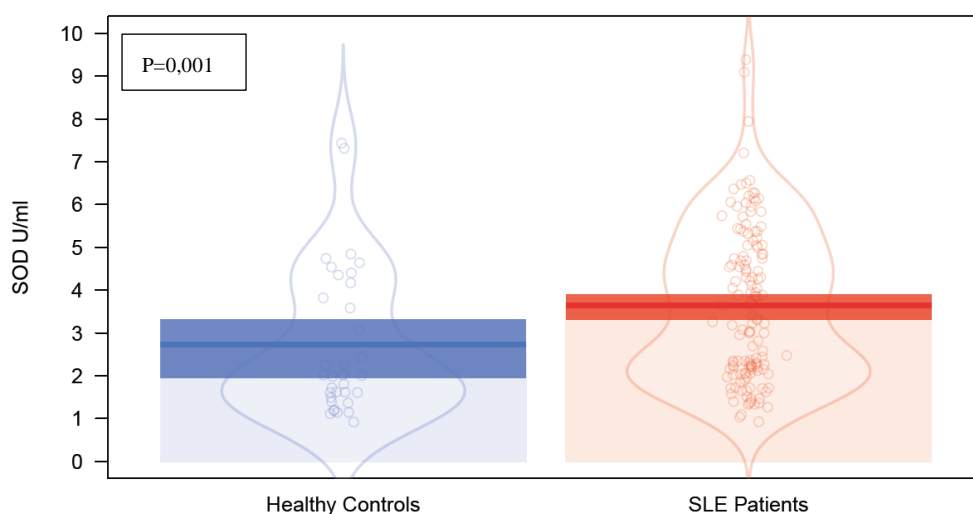


Gráfico 25. Niveles de SOD en controles y pacientes

Analizando los niveles séricos de dicha molécula ya en los pacientes con LES, se evidencia que aquellos pacientes con mayores niveles de SOD son los que tenían menos tiempo de evolución de enfermedad ($P=0,001$). Ver gráfico 26.

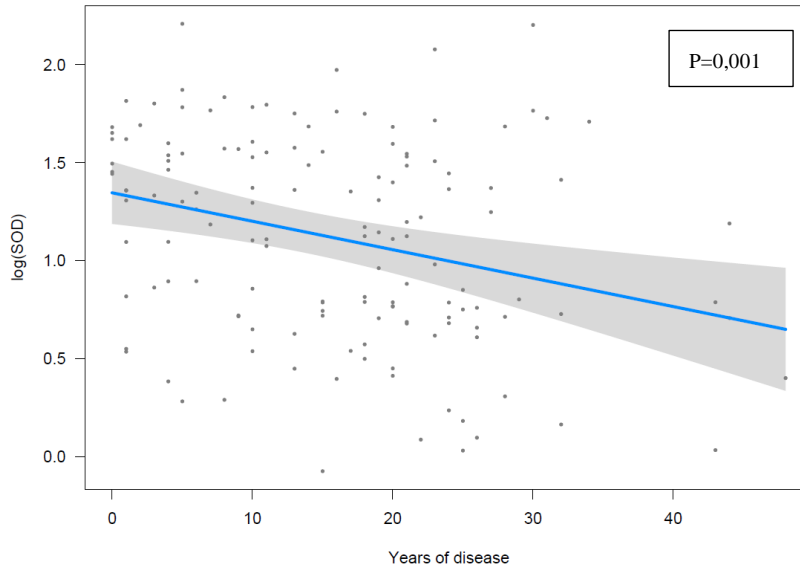


Gráfico 26. Relación entre tiempo de evolución del LES y niveles de SOD

En relación a las manifestaciones clínicas registradas en los pacientes, no se observó una asociación estadísticamente significativa con los niveles séricos de SOD. Sin embargo sí se evidenció una asociación entre los niveles elevados de SOD y el tratamiento con glucocorticoides ($P=0,046$).

Tampoco se detectó asociación estadísticamente significativa de los niveles de SOD y la actividad clínica medida por SLEDAI, ni con el consumo de complemento, el perfil autoinmune ni con el daño crónico medido por SLICC. De la misma manera, no se encontró relación con niveles de VSG o PCR.

4.4.2 ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL EN PACIENTES CON LES

Con respecto a los niveles de TEAC, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo de controles sanos, como se muestra en el gráfico 27.

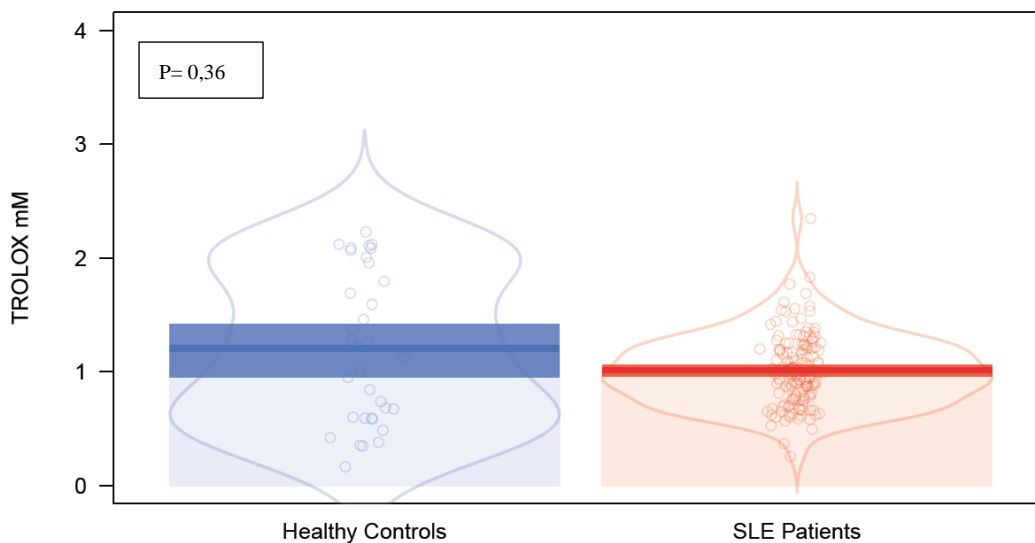


Gráfico 27. Niveles de TEAC en controles y pacientes

4.4.3 ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE GLUTATION EN PACIENTES CON LES

En nuestra serie se observa una disminución estadísticamente significativa de los niveles séricos tanto de la molécula GSH como de su forma reducida GSSG en pacientes con LES respecto a controles sanos ($P= 0,04$ y $P= 0,003$); sin embargo, el cociente de ambas moléculas no presenta diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($P=0,096$). Ver gráficos 28, 29 y 30.

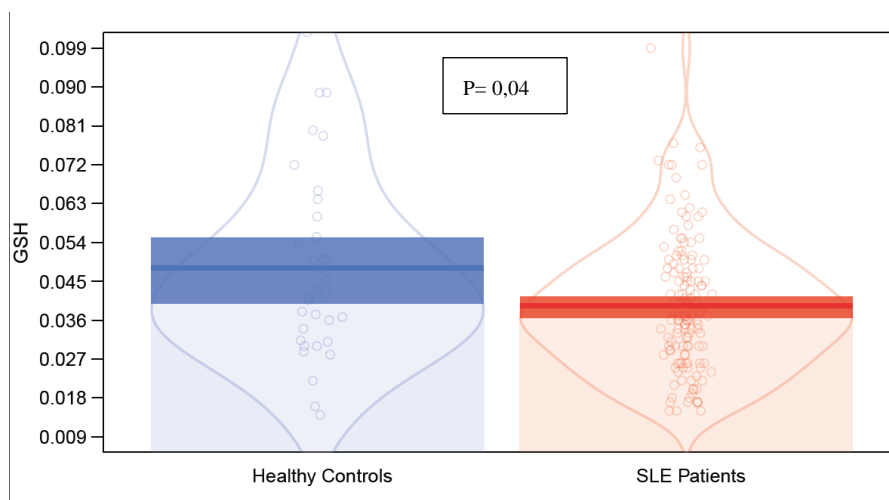


Gráfico 28. Niveles de GSH en controles y pacientes

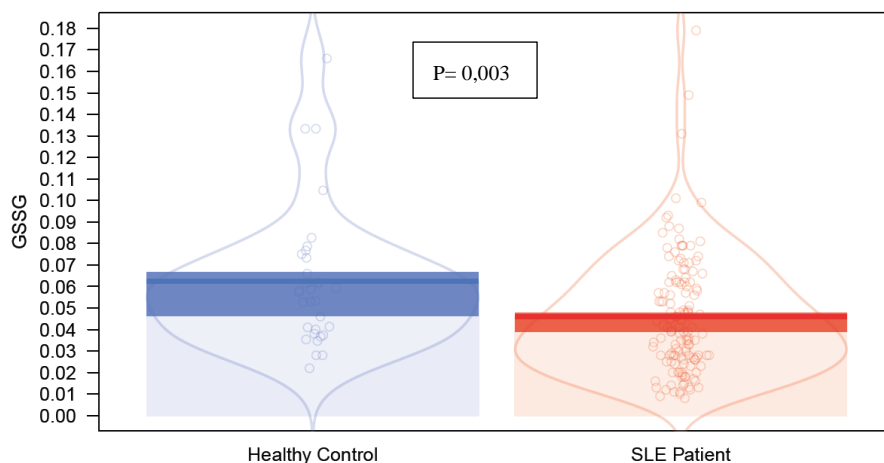


Gráfico 29. Niveles de GSSG en controles y pacientes

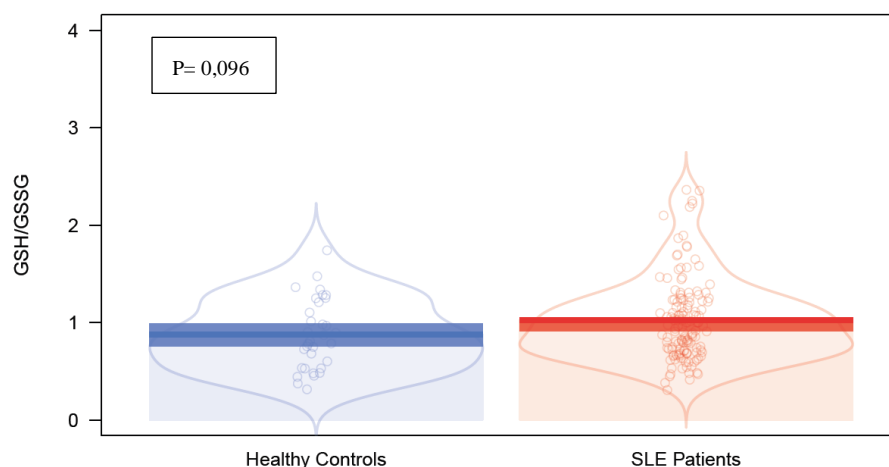


Gráfico 30. Relación GSH/GSSH en controles y pacientes

En cuanto a la evaluación clínica, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre niveles más bajos de GSH y GSSG con mayor cantidad de daño acumulado valorado con el índice SLICC/ACR ($P=0,015$ y $P=0,04$ respectivamente), como se muestra en los gráficos 31 y 32. Además, evaluando la ratio GSH/GSSG, se observó una relación estadísticamente significativa entre la presencia de estrés oxidativo y el daño acumulado ($P<0,0001$). Sin embargo, no se evidenciaron diferencias según la actividad de la enfermedad (SLEDAI), perfil autoinmune ni afectación concreta de órganos o sistemas, con los niveles de GSH o GSSG. No obstante, se observó una ligera diferencia en la ratio GSH/GSSG entre aquellos pacientes con algún ECV previo ($1 \pm 0,39$) frente a los que no lo habían padecido ($1,19 \pm 0,55$).

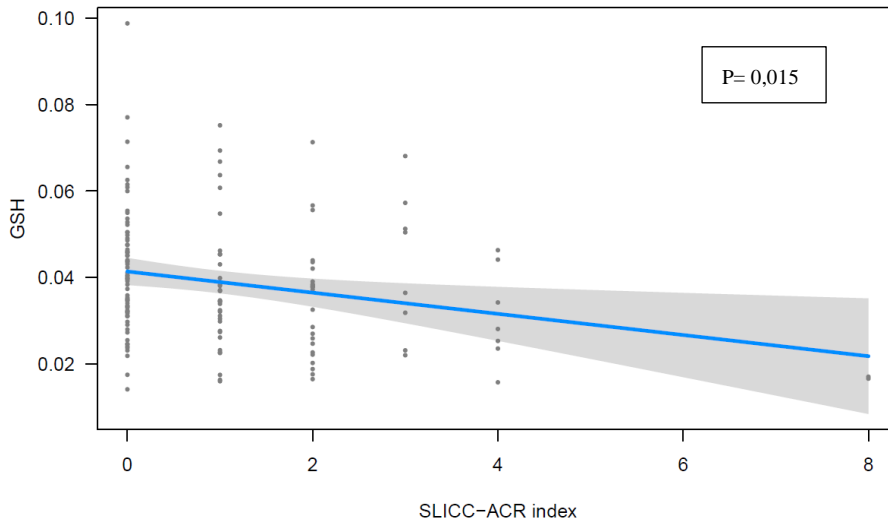


Gráfico 31. Relación entre niveles de GSH y puntuación SLICC/ACR

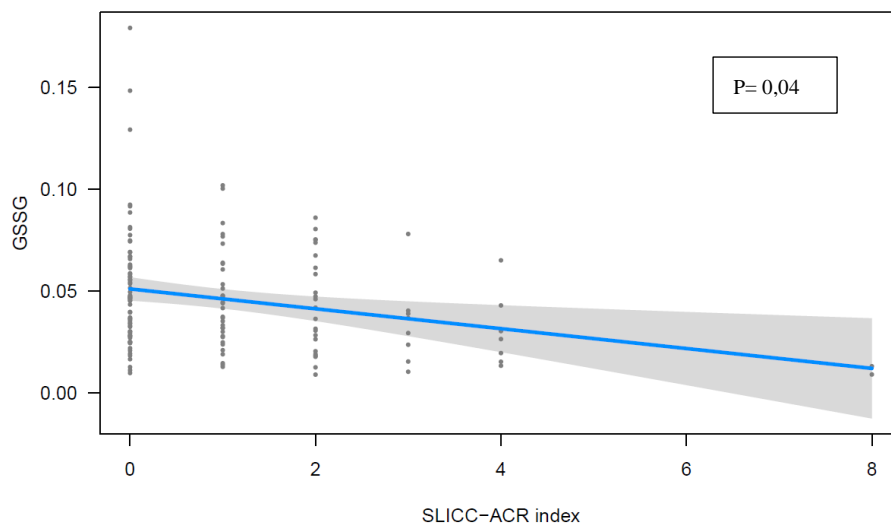


Gráfico 32. Relación entre niveles GSSG y puntuación SLICC/ACR

Por otro lado, sí se encontró relación entre los niveles disminuidos de GSH o GSSG y niveles elevados de PCR ($P= 0,038$), aunque no con la VSG, y niveles disminuidos de GSH se relacionaron también con una tendencia al consumo de complemento ($P= 0,08$). Además, se observó una asociación estadísticamente significativa entre los niveles disminuidos de GSH y GSSG con la positividad de los anticuerpos antifosfolípido ($P=0,01$ y $P=0,04$ respectivamente).

4.4.4 RELACIÓN ENTRE $INF1\alpha$, BlyS, IL10 Y EL ESTRÉS OXIDATIVO

Para finalizar el estudio, consideramos la posible relación entre las citoquinas estudiadas en nuestro trabajo y los niveles de estrés oxidativo. A este respecto, no se evidenció relación estadística (correlación) entre los niveles de las moléculas estudiadas en el análisis de respuesta antioxidante con las citoquinas evaluadas. Únicamente se encontró que los pacientes con niveles elevados de IL10 presentaban aumentado el cociente GSH/GSSG ($P= 0,004$), como se muestra en el gráfico 33.

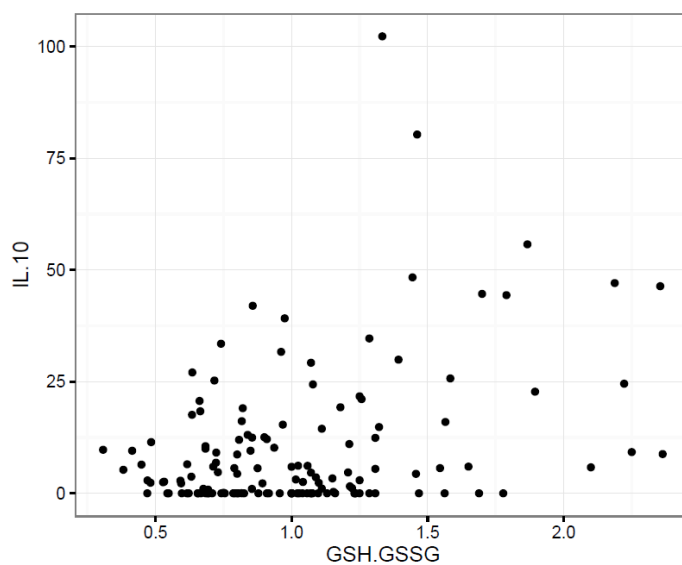


Gráfico 33. Asociación entre niveles elevados de IL10 y de GSH/GSSG

5 DISCUSIÓN

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA SERIE ESTUDIADA

El perfil de paciente en nuestra serie es el de una mujer joven, que debuta con LES hacia los 30 años de edad, y que en el momento de la visita presenta una edad media entorno a los 50 años, con 15 años de evolución de enfermedad. Las cifras son similares en ambos sexos. Estos datos se corresponden con los publicados en otras series, tanto nacionales como internacionales^{2,3,164}. Respecto a la raza, dadas las circunstancias de nuestro entorno, no hemos podido valorar la existencia de diferentes patrones interraciales, debido a la baja tasa de población no-caucásica en las áreas de influencia de ambos hospitales; por tanto, los datos de este estudio podrían no ser extrapolables a otras poblaciones.

En cuanto al perfil laboral de nuestra serie, sólo pudimos analizar estos datos en 130 pacientes. De ellos, el 30% tenían reconocido algún grado de discapacidad, entendiendo que nos referimos a personas con un grado de discapacidad igual o superior 33% y asimilados según el RD Legislativo 1/2013^{165,166}. Dentro de este grupo, 48,7% estaban en activo, el 7,69% en paro, el 12,82% jubilados y el 30,77% recibían pensión por su discapacidad. Este 30% de pacientes con alguna discapacidad reconocida resulta llamativo si lo comparamos con el 3,20% total de la Comunidad Valenciana según el INE en su último informe publicado para el año 2016¹⁶⁷; sin embargo, este dato podría estar sesgado debido a que en la fuente consultada no se especifica la edad de las personas ni el motivo de la discapacidad, y nuestro grupo está formado por mayores de edad salvo un caso. Además, cabe recordar que el LES en sí mismo no está reconocido como una enfermedad discapacitante por el Sistema Nacional de Salud de nuestro país, sino que para otorgar un grado de minusvalía a un paciente de LES se valora cómo afecta la enfermedad al trabajador y a su capacidad para trabajar. Sin embargo, en comparación con los datos españoles, el sistema musculoesquelético es el más afectado tanto en los pacientes con LES como en los de la población general con una discapacidad oficial, lo que coincide con nuestros propios resultados¹⁶⁸. Esto contrasta con el hecho de que entre los pacientes con LES y discapacidad hay una mayor proporción de órganos principales afectados que en los pacientes con LES sin discapacidad. A la luz de estos datos, podría ser interesante llevar a cabo en un futuro un análisis más detallado en cuanto al perfil laboral de los pacientes con LES así como

de la discapacidad que presentan; además, son muy escasos los datos publicados a este respecto, tanto a nivel nacional como internacional^{169,170}. Con respecto a los pacientes que se desempeñaban alguna actividad laboral, éstas son muy variadas.

Desde hace unos años en los pacientes con LES la principal causa de muerte son las enfermedades cardiovasculares, igual que en la población general española. Según el informe anual de salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad publicado en 2016 (cifras correspondientes al año 2015)¹⁷¹, dichas enfermedades fueron responsables del 30,5% del total de defunciones, seguido de los tumores (28,2%) y de las afecciones respiratorias (10,9%). Durante el periodo de reclutamiento para nuestro estudio, no hubo ninguna defunción en nuestra serie. Sin embargo, atendiendo a los factores clásicos de riesgo cardiovascular, la prevalencia de HTA entre nuestros pacientes es del 26,7%, mucho mayor a la de la población general según los registros de INE¹⁷² y del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad¹⁷³, donde cifran este dato en 18,5% para la población general mayor de 15 años en la Comunidad Valenciana. Este mismo informe cifra la dislipemia en la población general en 15,85%, mientras que en nuestra serie fue del 18,31%. Además, en nuestra serie, la presencia de obesidad y sobrepeso alcanzaba al 13,38% y 30,28% respectivamente, algo menor que la población general, a la que según el mismo informe del Ministerio afecta en un 17% y 36%. Sin embargo, la proporción de diabéticos en nuestra serie (7,75%) es similar a la de la población general de nuestra comunidad autónoma (8%) según los citados informes del INE y del Ministerio. En cuanto al tabaquismo, el informe del Ministerio cifra en el 27,6% de la población de la Comunidad Valenciana y un 23% en la población general en España, mientras que en nuestra serie afectaba al 19,72% (fumadores activos en el momento de la visita), aunque con un 24,65% de exfumadores. Con todo, tratamos de evaluar una posible relación entre la actividad clínica de la enfermedad y tiempo de evolución del LES y la ECV, observando que la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI parece apuntar a que mayores valores se correlacionarían con la presencia de ECV, aunque los años de evolución de la enfermedad no parecen tener influencia en los ECV. Este dato vendría a reforzar el hecho de que el LES se considera ya un factor independiente de riesgo cardiovascular^{121,174}. Además, y en relación a esto, en los últimos años se han publicado diversos trabajos epidemiológicos y de investigación que relacionan la hiperuricemia con el desarrollo futuro de insuficiencia renal, pérdida de función renal, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular y global¹⁷⁵⁻¹⁷⁸. El mecanismo propuesto es a través del daño endotelial. Aunque escasos todavía, ya hay resultados positivos con cifras de ácido úrico normales con respecto a enlentecimiento

de pérdida de función renal, disminución de presión arterial y de los eventos cardiovasculares¹⁷⁹. Referente a su papel en el LES, son anecdóticos los datos publicados, pero podría tener su papel como un componente más del síndrome metabólico, la nefritis lúpica o incluso en la afectación del sistema nervioso central por la enfermedad¹⁸⁰⁻¹⁸². En los países occidentales la prevalencia de la hiperuricemia se estima en el 10%¹⁸³, cifra más de 4 veces superior a la de nuestra serie (2,4%).

Por otro lado, la tasa de cáncer entre nuestros pacientes fue del 4,23%. Este porcentaje supone que la incidencia de cáncer es el doble a la de la población general española, cifrado en el 2,12%¹⁸⁴. Además, los tipos de cáncer encontrados en nuestra serie son heterogéneos y no se corresponden con el patrón descrito para población general de nuestro país según los datos publicados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en la fecha de realización de nuestro estudio¹¹⁰, ni para los tipos de cáncer más frecuentes en pacientes con LES¹⁰⁹, siendo éstos, en orden decreciente según el riesgo relativo, linfoma no-Hodgkin, leucemia, laringe, pulmón, hígado, vagina/vulva y tiroides. En este sentido, no sería prudente establecer conclusiones a este respecto, dada la discordancia de datos; sin embargo, por el mismo motivo, sería muy interesante realizar nuevos estudios con respecto al cáncer en los pacientes con LES.

Finalmente valoramos las pautas de tratamiento de nuestros pacientes, siendo la hidroxicloroquina y los glucocorticoides los fármacos más frecuentemente utilizados, presentes en más del 50% de nuestra serie, al igual que en otras¹⁸⁵. Esto contrasta con las últimas tendencias internacionales y recomendaciones EULAR⁴⁹, que abogan por reducir o incluso suprimir la terapia esteroidea debido a los efectos nocivos que acarrea a medio y largo plazo, como el incremento del riesgo cardiovascular, del daño acumulado e incluso de mortalidad¹⁸⁶. Dada la heterogeneidad en los tratamientos, tanto en lo que respecta a dosis como a posibles combinaciones y tiempo de evolución de enfermedad, no realizamos análisis estadístico a este respecto, ya que probablemente los datos no habrían tenido potencia estadística suficiente.

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN LA SERIE ESTUDIADA

En nuestra serie la manifestación de debut más frecuente fue la afectación musculoesquelética (artralgias, artritis), presente en el 76% de nuestros pacientes, seguido de síntomas mucocutáneos en el 40,85%. El resto de manifestaciones ocurrieron en menos del 10% de los

pacientes como primera manifestación de la enfermedad. Estos datos se corresponden con los descritos para otras series nacionales^{1,164} e internacionales^{187,188}.

Con respecto al tiempo de evolución, se observa una concordancia entre nuestra serie de pacientes con LES y las series ya descritas en la bibliografía, donde la afectación del sistema musculoesquelético y/o la piel se produce al inicio de la enfermedad o incluso como manifestación de debut^{1,47}. En esta misma línea, evidenciamos datos muy similares con respecto a las manifestaciones clínicas de debut entre nuestra serie de pacientes con LES de inicio tardío y las series ya descritas en la bibliografía, donde el síndrome de Sjögren se presenta en mayor proporción en estos pacientes⁶⁰. Por otro lado, no podemos discernir si la mayor proporción de eventos cardiovasculares en este grupo es debida a características propias del LES de inicio tardío, o a otros factores relacionados con la edad.

Tras consultar diversas fuentes, y teniendo en cuenta el volumen elevado de pacientes y el tiempo que lleva revisar las historias clínicas, hacer una evaluación física durante la visita y cumplimentar los cuestionarios, concluimos que debíamos seleccionar cuidadosamente los índices a evaluar, decantándonos finalmente por un índice compuesto que evaluara la actividad del LES (SLEDAI) y otro que evaluara el daño acumulado (SLICC/ACR)^{64,189}.

En cuanto a la actividad de enfermedad, la mediana en nuestros pacientes fue de 5 (3,9), lo que indica una actividad leve en el global de la serie, con un puntaje mínimo de 0 y máximo de 22. En nuestro estudio, a diferencia de otros publicados en los últimos años^{190,191}, no hemos clasificado a los pacientes según el grado de actividad, sino que hemos descrito la intensidad de la misma según el tiempo de evolución de la enfermedad. Por tanto, no podemos establecer patrones claros, pero sí obtener datos descriptivos de un momento concreto, lo que serviría para comparar diferentes poblaciones de pacientes con LES. Además, estos datos son interesantes dada la historia natural de la enfermedad, caracterizada un una actividad clínica que fluctúa en el tiempo, pudiendo estar ausente durante períodos variables o manifestarse como brotes o exacerbaciones, acumulándose daños en el curso de la misma. Es por ello que los pacientes con LES precisan una monitorización estandarizada y objetiva con instrumentos validados para determinar, con la mayor exactitud posible, tanto el grado de actividad como la lesión provocada. Sin embargo, para evaluar la afectación por órganos o sistemas lo ideal habría sido poder utilizar el índice BILAG, pero no fue posible disponer de la herramienta informática apropiada. Además, teniendo en cuenta que nuestro estudio es de corte transversal, tampoco fue posible valorar los brotes de la enfermedad en este trabajo.

Con respecto al daño acumulado, en nuestra serie observamos que a mayor tiempo de evolución de enfermedad, mayor daño acumulado, hecho que parece lógico partiendo de la base de que el lupus es una enfermedad crónica y con tendencia a manifestarse de manera órgano-específica. Llama la atención que la percepción de la calidad de vida de nuestra serie no se correlaciona con el daño acumulado por la enfermedad; vemos pues que el deterioro de un órgano o sistema no necesariamente merma la calidad de vida de nuestros pacientes. Por lo tanto, la percepción del estado general en nuestros pacientes no dependería del tiempo de evolución de enfermedad, ni del daño acumulado por la misma. Sin embargo, sí hay una correlación positiva en el trinomio tiempo de evolución-discapacidad-grado de discapacidad, puesto que a mayor evolución, mayor discapacidad y en mayor grado.

En otro orden de cosas, analizando los criterios inmunológicos según SLICC-2012, el 86,6% de los pacientes presentaba ANA positivos, mientras que la presencia de anti-dsDNA se detectó en el 35% de la muestra. Estas cifras son algo inferiores a las publicadas en otras series¹; este dato, junto con los derivados del cuestionario SLEDAI, podría sugerir un buen control de la enfermedad en nuestros pacientes, ya que es sabido que los niveles de anticuerpos fluctúan con la misma.

La presencia de algún anticuerpo antifosfolípido positivo en nuestra serie fue del 35%, similar la prevalencia estimada de dichos anticuerpos en pacientes con LES¹⁹². Considerando las manifestaciones vasculares y obstétricas atribuibles al síndrome antifosfolípido, el 16% y 22% respectivamente las había presentado en este subgrupo. Esta incidencia es menor que la estimada en otras series para eventos cardiovasculares, donde se cifra en casi el 40%, pero es similar para las pérdidas fetales¹⁹³. Sin embargo, lo más acertado sería valorar el riesgo trombótico en cada paciente, teniendo en cuenta el lupus, los factores de riesgo cardiovascular y su perfil autoinmune. Además, hay que tener en cuenta que la sola presencia de AAF positivos (uno o más) no es suficiente para el desarrollo de eventos trombóticos, sino que hay otros factores predisponentes (de tipo inflamatorio o no) que junto a dichos anticuerpos, pueden provocar que un paciente desarrolle SAF⁵². En 2016 se publicó un cuestionario validado para calcular el riesgo trombótico en pacientes con AAF positivos¹⁹⁴, denominado *GAPSS* (de sus siglas en inglés, *Global Antiphospholipid Syndrome Score*), derivado de la combinación de factores de riesgo independiente de trombosis y pérdidas gestacionales, teniendo en cuenta el perfil de AAF, los factores clásicos de riesgo cardiovascular y el perfil autoinmune de cada paciente; no hemos procedido a realizar el cálculo en nuestra serie, ya que no era el objetivo de este estudio.

5.3 RELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE IL10, INF1 α , BLYS Y LA PRESENCIA DE ESTRÉS OXIDATIVO, CON LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y CON LA AFECTACIÓN POR ÓRGANOS Y SISTEMAS

En relación al estudio de citoquinas, en nuestro trabajo los niveles de INF1 α , IL10 y BLYS se encontraron significativamente más elevados en pacientes que en controles. Estas cifras corroboran los datos ya conocidos sobre la función proinflamatoria de estas tres citoquinas y su papel protagónico en la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico^{37,39,44,45}. Sin embargo, no encontramos relación entre los niveles de estas tres citoquinas proinflamatorias y los marcadores clásicos de inflamación (VSG y PCR). Este dato vendría a reforzar el valor relativo que tienen la VSG y la PCR para valorar la actividad clínica global en el LES, ya que estos parámetros pueden permanecer elevados incluso cuando el paciente está en remisión y, por supuesto, durante una infección¹. Sin embargo, existen publicaciones que otorgan cierta relevancia a la elevación tanto de la VSG como de la PCR en cuanto a la actividad del LES por órganos o sistemas (principalmente serositis, artritis y nefropatía lúpica)⁸⁰⁻⁸². Sería por tanto muy interesante poder disponer de más datos a este respecto.

Resulta llamativo que en nuestros pacientes no hayamos encontrado correlación significativa entre los niveles séricos de INF1 α , IL10 y BLYS, ya que las génesis de las tres moléculas está imbricada entre sí fisiológicamente, las tres están elevadas en los pacientes con LES y las tres se han relacionado en otros estudios de pacientes de LES, como ya se ha comentado previamente. No obstante, al analizar cada una de estas tres citoquinas por separado en función de los datos de actividad del lupus en nuestros pacientes, también observamos que no son equivalentes, ya que cada una de ellas tiende a asociarse con un parámetro concreto de actividad lúpica ya validado, bien clínico o bien analítico. Así, niveles elevados de INF1 α suelen asociarse con actividad analítica (consumo de complemento y positividad de autoanticuerpos ANA y anti-dsDNA), mientras que las cifras altas de IL10 se correlacionan muy significativamente con la actividad clínica medida con el cuestionario SLEDAI, así como con el consumo de complemento.

Por otro lado, en cuanto a las manifestaciones clínicas, se observa una asociación significativa entre niveles elevados de BLYS con la presencia de citopenias y con las manifestaciones hormonales (definidas según RELESSER). Müller et al demostraron recientemente una relación significativa entre la presencia de niveles elevados de BLYS con obesidad y diabetes tipo 2¹⁹⁵. En cuanto a las citopenias, existen datos en modelos murinos que demuestran que el

exceso de BLyS no impide la eliminación selectiva de linfocitos autorreactivos¹⁹⁶. En los pacientes con niveles elevados de IL10 se asocia la presencia de citopenias. Y en los pacientes con niveles elevados de INF1 α se observa cierta tendencia a asociar otras enfermedades autoinmunes, lo que no debe sorprendernos, teniendo en cuenta el papel de esta molécula en el funcionamiento del sistema inmunológico. Sí se observa cierta predilección de órgano diana, tanto en forma de daño agudo (actividad clínica) como de daño crónico para cada una de las tres moléculas, aunque no con la significación estadística suficiente como para poder establecer un patrón.

En cuanto a los perfiles de pacientes, estudios recientes respaldan la existencia de diferentes subfenotipos en el LES con respecto al perfil de autoanticuerpos, o incluso cómo ciertas citoquinas pueden impulsar la progresión de la enfermedad, lo que ha dado lugar a los denominados grupos de autoanticuerpos e "inmunotipos"¹⁹⁷⁻²⁰³. De esta manera, si se pudiera establecer modelos de predicción para el diagnóstico y la actividad de la enfermedad utilizando perfiles de pacientes, esta clasificación permitiría predecir la evolución o incluso la intensidad de la actividad clínica del LES. Así, Oke et al publican en 2017 un estudio en el que evidencian diferentes fenotipos de la enfermedad según niveles de interferones, tanto a nivel de actividad clínica como de daño acumulado¹⁹⁷. En nuestro caso, demostramos que el perfil elevado de citoquinas más común es INF1 α entre las tres estudiadas, y con respecto al índice de actividad SLEDAI se observa que el perfil alto de INF1 α /IL10 se relaciona con actividad clínica más elevada, así como una tendencia al aumento de actividad en los pacientes con niveles altos de INF1 α /IL10/BLyS, lo que apuntaría al papel efector de estas citoquinas en el comienzo de la enfermedad, como se ha sugerido en anteriores estudios^{198,204}. Además, en nuestro estudio, los perfiles con dos o tres citoquinas elevadas se relacionaron con la positividad de ANA, especialmente con anti-dsDNA, y con el consumo de complemento. Por tanto, podríamos aseverar que existe una correlación estadísticamente significativa entre los perfiles elevados de INF1 α , IL10 y BLyS con actividad de la enfermedad de LES medida con métodos tradicionales. En relación al daño acumulado, en nuestro estudio no se observa asociación significativa entre los perfiles de citoquinas y el índice SLICC/ACR, aunque el perfil de las tres citoquinas elevadas presenta mayor puntuación. Sin embargo, y a diferencia de estudios previos, nuestro caso no se observaron diferencias significativas entre las manifestaciones clínicas y los perfiles de citoquinas establecidos

Para finalizar el estudio, procedemos al análisis del estrés oxidativo. En primer lugar, en nuestra serie, los niveles de SOD son mayores en pacientes con LES respecto a controles sanos, aunque

el nivel de dicha molécula disminuye con el tiempo de evolución de la enfermedad, lo que contrasta con la falta de asociación estadística entre este dato y la actividad del LES medida por SLEDAI o por los biomarcadores clásicos, o con el daño crónico medido por SLICC. Tampoco pudimos establecer una asociación entre los valores de SOD y el perfil autoinmune de los pacientes. Estos resultados son discordantes con los descritos en otros estudios recientes, donde se han encontrado niveles disminuidos de SOD en pacientes con lupus^{29,33}. El motivo de tal discrepancia nos es desconocido, y no es el objetivo del presente trabajo, aunque podría obedecer a varios factores, entre ellos a que el tiempo de evolución medio en nuestra muestra de pacientes es de tan solo 15 años, a que en general la enfermedad en nuestro grupo está bien controlada, o incluso al tipo de dieta de nuestros pacientes, que se presume diferente al de los otros grupos por el simple hecho de vivir en la cuenca mediterránea. Asimismo es destacable que el número de pacientes es bastante elevado en nuestro estudio, a diferencia de otros con un número de casos más reducido, lo que también podría jugar un papel relevante en el momento de hacer cálculos. No obstante, sí hemos encontrado que a mayor tiempo de evolución, menor cantidad de SOD en pacientes con LES; este dato sí se ajusta a los publicados en otros estudios. Así pues, del estudio de niveles de SOD podría deducirse que, al inicio de la enfermedad, los pacientes con LES tienen una capacidad antioxidante mayor que en controles, pero que dicha capacidad se agota con el tiempo, aunque sin ninguna relación con la actividad de la enfermedad o el daño crónico causado por ésta o los fármacos utilizados durante la misma. Al inicio de la enfermedad, y según se ha demostrado, en el LES existen abundantes radicales libres intracelulares, que son capaces de inducir la síntesis de citoquinas que participan y modulan las respuestas inflamatorias con la creación de radicales superóxido²⁹; sería pues, lógico, pensar que el organismo reacciona aumentando su síntesis de SOD en un intento de atenuar o aplacar los radicales libres al inicio de la enfermedad, perdiendo con el tiempo dicha facultad de respuesta antioxidante.

En segundo lugar, con respecto a la capacidad antioxidante total medida utilizando el método TEAC, en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo de controles sanos. En la bibliografía revisada hasta la fecha no hemos encontrado estudios que avalen o se contrapongan a este hecho. Por tanto, que no existan diferencias entre pacientes y controles podría implicar que los niveles de vitamina E son adecuados en ambos grupos (lo que podría ser debido fundamentalmente a la dieta mediterránea presumida culturalmente, o incluso a que el 42% de la muestra presenta IMC>25), o bien que este método no es apropiado para valorar la capacidad antioxidante total, dado que

en nuestro estudio el resto de marcadores de estrés oxidativo sí se han encontrado diferencias estadísticamente significativas que demuestran un mayor nivel de estrés oxidativo en pacientes de lupus que en controles sanos, y además, en otros trabajos que utilizan otros métodos diferentes al Trolox sí se ha encontrado que la capacidad antioxidante en lupus es menor que en controles^{32,205}. También podría ser debida a que el Trolox es un método bastante inespecífico y el resultado puede verse influenciado por la reacción del ácido tiobarbitúrico con otros compuestos como azúcares, aminoácidos, bilirrubina y albúmina, o incluso con una eventual hemólisis en las muestras, pudiendo por tanto producir interferencia en la medida¹⁵⁷.

Para finalizar, detectamos niveles séricos de GSH y GSSG estadísticamente menores en pacientes que en controles. Este dato traduciría un mayor nivel de estrés oxidativo en pacientes con lupus eritematoso sistémico, apoyando otros estudios publicados hasta la fecha donde también se evidencia una disminución de niveles en pacientes con respecto a controles^{206,207}, sugiriendo una disminución de la síntesis de GSH o del aumento de su consumo, ante un estado redox aumentado en el LES. Además, en nuestro estudio, niveles disminuidos de estas moléculas se asociaron significativamente con puntuaciones mayores en el cuestionario SLICC, con niveles elevados de PCR y con la positividad de anticuerpos antifosfolípido; este último dato va en consonancia con el papel del estrés oxidativo en el síndrome antifosfolípido^{53,54}. De la misma manera, niveles disminuidos de GSH se asociaron significativamente con el consumo de complemento. Estos sugerirían una posible relación causal y la implicación de mayores niveles de estrés oxidativo en la patogénesis y severidad del lupus eritematoso sistémico, como también se ha demostrado en estudios previos³², a pesar de que en el nuestro no hallamos relación estadísticamente significativa de las cifras de GSH y/o GSSG con la puntuación en el índice SLEDAI, ni tampoco con el perfil autoinmune de nuestros pacientes.

Por tanto, para concluir con el análisis de estrés oxidativo, en nuestro estudio se observan valores más elevados de SOD, pero más bajos de GSH y GSSG en pacientes que en controles, lo que sugiere que la respuesta antioxidante está aumentada en pacientes con LES. Esto se traduciría en un mayor nivel de estrés oxidativo en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, en los pacientes con más años de evolución de la enfermedad, los niveles séricos de SOD no son tan elevados, lo que podría ser debido a un estado crónico de inflamación que disminuya la respuesta antioxidante del individuo. No obstante, el daño acumulado por la enfermedad sí se relaciona significativamente con el estrés oxidativo, a pesar de que la capacidad antioxidante total es similar entre nuestros pacientes y controles. De esta manera, la

determinación de la respuesta antioxidante en pacientes con LES podría ser útil para evaluar la cronicidad de la enfermedad, así como para intentar establecer nuevos objetivos terapéuticos dirigidos al origen de la misma, neutralizando o limitando la generación de radicales libres.

5.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. Se trata de un estudio transversal, con un tiempo de reclutamiento de 12 meses, lo que ha limitado la posibilidad de extraer datos prospectivos de la evolución, así como poder establecer diferentes patrones clínicos o analíticos en función de la evolución de la enfermedad. Sin embargo, el estudio pormenorizado de las historias clínicas sí permitió un análisis retrospectivo de los mismos.
2. Puesto que la prevalencia de razas no-caucásicas es muy baja en la zona de influencia de nuestros hospitales (<6%), desconocemos si estos datos serían extrapolables a otras poblaciones.
3. Los umbrales de normalidad para los niveles de citoquinas se calcularon en base a los niveles obtenidos en los controles sanos; el incremento de este grupo podría favorecer un ajuste más sensible en los niveles de normalidad que se proponen.
4. No se recopiló información sobre periodos de tratamiento y dosis acumuladas de cada uno de los fármacos administrados en cada caso, y por tanto no se consideró la influencia potencial de los fármacos ni sus dosis sobre las concentraciones de las citoquinas estudiadas.
5. Haber analizado multitud de variantes ha condicionado una mayor exigencia estadística en los resultados. Es por ello que en los análisis estadísticos realizados se ha utilizado el P-valor ajustado como valor de significatividad.

6 CONCLUSIONES

1. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan niveles séricos aumentados de las moléculas inmunomoduladoras IL10, INF1- α y BLyS, en comparación con los niveles observados en controles sanos.
2. Existe una asociación estadísticamente significativa entre niveles séricos elevados de IL10 y la actividad clínica en el lupus eritematoso sistémico, medida tanto con marcadores clásicos analíticos como con cuestionarios estandarizados. Sin embargo concentraciones elevadas de INF1 α sólo se asocian con los marcadores analíticos de actividad, y concentraciones elevadas de BLyS con los títulos elevados de ANA. Por tanto, la IL10, independientemente del valor del resto de citoquinas estudiadas, sería el mejor biomarcador de actividad clínica en el lupus eritematoso sistémico.
3. Se han identificado diferentes perfiles de pacientes según las concentraciones de las tres citoquinas estudiadas, siendo los perfiles con dos o más citoquinas elevadas los que se asocian con actividad clínica medida con métodos tradicionales.
4. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan niveles séricos aumentados de SOD en comparación con los de controles sanos. Por el contrario, niveles de GSH y GSSG son significativamente menores en los pacientes con respecto a los controles sanos, aunque el cociente GSH/GSSG no presenta diferencias entre ambos grupos. La capacidad antioxidante total tampoco presenta diferencias entre ambos grupos.
5. Los niveles de los biomarcadores de respuesta antioxidante analizados no se asocian con la actividad clínica del lupus eritematoso sistémico, medida tanto con marcadores clásicos analíticos como con cuestionarios estandarizados. Sin embargo, la capacidad de respuesta antioxidante determinada por los valores de GSH y GSSG disminuye en función del mayor daño acumulado.
6. No se observa relación estadísticamente significativa entre los niveles de las moléculas inmunomoduladoras IL10, INF-1 α y BLyS, con las concentraciones de SOD, GSH, GSSG o la capacidad antioxidante total, en los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Vela Casasempere P, Bernabeu Gonzalvez M.P., Pedraz Penalva T. Capítulo 6. Lupus Eritematoso Sistémico. En: Enfermedades Reumáticas Actualización SVR. Valencia: IBÁÑEZ&PLAZA ASOCIADOS S.L.; 2013. p. 1043-81.
2. Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, García de Yébenes MJ, et al. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. *Reumatol Clínica* [Internet]. enero de 2014 [citado 29 de febrero de 2016];10(1):17-24. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X13001071>
3. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. febrero de 2010;39(4):257-68.
4. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308-18.
5. Rúa-Figueroa I, Erausquin C. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. *Semin Fund Esp Reum*. 2008;9:219-34.
6. Bernatsky S, Boivin J-F, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. agosto de 2006;54(8):2550-7.
7. OMS | Enfermedades cardiovasculares [Internet]. WHO. [citado 6 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
8. Enríquez-Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Rev Med E Investig* [Internet]. 1 de enero de 2013 [citado 6 de abril de 2016];01(01):8-16. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medicina-e-investigacion-353-articulo-fisiopatologia-del-lupus-eritematoso-sistemico-90165398>
9. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* [Internet]. julio de 2003 [citado 6 de abril de 2016];56(7):481-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1769989/>
10. Gualtierotti R, Biggioggero M, Penatti AE, Meroni PL. Updating on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. noviembre de 2010;10(1):3-7.
11. Calvo-Alén J, Mata C, Aurrecoechea E. Utilización de terapias hiperestrogénicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clínica* [Internet]. septiembre de 2010 [citado 14 de abril de 2016];6(5):264-7. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X10000616>
12. Kassi E, Moutsatsou P. Estrogen receptor signaling and its relationship to cytokines in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:317452.

13. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. Primer on the Rheumatic Diseases. Chapter 15: Systemic Lupus Erythematosus. En: 13.^a ed. Springer; 2008. p. 303-28.
14. Jeffries MA, Sawalha AH. Epigenetics in systemic lupus erythematosus: leading the way for specific therapeutic agents. *Int J Clin Rheumatol* [Internet]. agosto de 2011 [citado 25 de septiembre de 2017];6(4):423-39. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3241218/>
15. Barbhaiya M, Costenbader KH. Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. mayo de 2014;23(6):588-95.
16. Francis L, Perl A. Infection in systemic lupus erythematosus: friend or foe? *Int J Clin Rheumatol* [Internet]. 1 de febrero de 2010 [citado 15 de abril de 2016];5(1):59-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2830655/>
17. Hsu TC, Tsay GJ. Human parvovirus B19 infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. febrero de 2001;40(2):152-7.
18. Hemauer A, Beckenlehner K, Wolf H, Lang B, Modrow S. Acute parvovirus B19 infection in connection with a flare of systemic lupus erythematosides in a female patient. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. septiembre de 1999;14(1):73-7.
19. Nawata M, Seta N, Yamada M, Sekigawa I, Lida N, Hashimoto H. Possible triggering effect of cytomegalovirus infection on systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2001;30(6):360-2.
20. Perl A. Role of endogenous retroviruses in autoimmune diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. febrero de 2003;29(1):123-43, vii.
21. Clatworthy MR, Willcocks L, Urban B, Langhorne J, Williams TN, Peshu N, et al. Systemic lupus erythematosus-associated defects in the inhibitory receptor FcγRIIb reduce susceptibility to malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 24 de abril de 2007;104(17):7169-74.
22. Praprotnik S, Sodin-Semrl S, Tomsic M, Shoenfeld Y. The curiously suspicious: infectious disease may ameliorate an ongoing autoimmune destruction in systemic lupus erythematosus patients. *J Autoimmun*. marzo de 2008;30(1-2):37-41.
23. Sawalha AH, Schmid WR, Binder SR, Bacino DK, Harley JB. Association between systemic lupus erythematosus and *Helicobacter pylori* seronegativity. *J Rheumatol*. agosto de 2004;31(8):1546-50.
24. Amital H, Govoni M, Maya R, Meroni PL, Ori B, Shoenfeld Y, et al. Role of infectious agents in systemic rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. febrero de 2008;26(1 Suppl 48):S27-32.
25. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev*. noviembre de 2010;10(1):46-50.
26. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach J-F. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* [Internet]. abril de 2010 [citado 2 de marzo de 2016];160(1):1-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2841828/>

27. Mu Q, Zhang H, Luo XM. SLE: Another Autoimmune Disorder Influenced by Microbes and Diet? *Front Immunol* [Internet]. 30 de noviembre de 2015 [citado 2 de marzo de 2016];6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4663251/>
28. Frostegård J, Svenungsson E, Wu R, Gunnarsson I, Lundberg IE, Klareskog L, et al. Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations. *Arthritis Rheum.* enero de 2005;52(1):192-200.
29. Al-Shobaili HA, Rasheed Z. Immunological studies of oxidized superoxide dismutase in patients with systemic lupus erythematosus. Correlation with disease induction and progression. *Saudi Med J.* noviembre de 2012;33(11):1177-84.
30. Oré R, Valdivieso R, Suárez S, Huerta D, Núñez M, Durand J. Marcadores de estrés oxidativo en hipertensión leve. *An Fac Med* [Internet]. diciembre de 2007 [citado 13 de abril de 2016];68(4):351-5. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-55832007000400010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
31. Wu T, Xie C, Han J, Ye Y, Weiel J, Li Q, et al. Metabolic Disturbances Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS ONE* [Internet]. 19 de junio de 2012 [citado 12 de julio de 2017];7(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3378560/>
32. Wang G, Pierangeli SS, Papalardo E, Ansari GAS, Khan MF. Markers of Oxidative and Nitrosative Stress in Systemic Lupus Erythematosus: Correlation with Disease Activity. *Arthritis Rheum* [Internet]. julio de 2010 [citado 13 de abril de 2016];62(7):2064-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2935652/>
33. Shah D, Wanchu A, Bhatnagar A. Interaction between oxidative stress and chemokines: possible pathogenic role in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Immunobiology.* septiembre de 2011;216(9):1010-7.
34. Munoz LE, van Bavel C, Franz S, Berden J, Herrmann M, van der Vlag J. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* mayo de 2008;17(5):371-5.
35. Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. Anticuerpos antinucleares. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2010 [citado 23 de octubre de 2016];6(4):224–230. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X09002435>
36. Llorente L, Richaud-Patin Y, Wijdenes J, Alcocer-Varela J, Maillot MC, Durand-Gasselin I, et al. Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw.* diciembre de 1993;4(6):421-7.
37. Arora V, Verma J, Marwah V, Kumar A, Anand D, Das N. Cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus: a study on northern Indian subjects. *Lupus.* mayo de 2012;21(6):596-603.
38. Rönnelid J, Tejde A, Mathsson L, Nilsson-Ekdahl K, Nilsson B. Immune complexes from SLE sera induce IL10 production from normal peripheral blood mononuclear cells by an FcγRII dependent mechanism: implications for a possible vicious cycle maintaining B cell hyperactivity in SLE. *Ann Rheum Dis.* enero de 2003;62(1):37-42.
39. Rönnblom L, Alm GV, Eloranta M-L. The type I interferon system in the development of lupus. *Semin Immunol.* abril de 2011;23(2):113-21.

40. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, Brandtzaeg P, Jahnsen FL. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- alpha/beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. *Am J Pathol.* julio de 2001;159(1):237-43.
41. Fiore N, Castellano G, Blasi A, Capobianco C, Loverre A, Montinaro V, et al. Immature myeloid and plasmacytoid dendritic cells infiltrate renal tubulointerstitium in patients with lupus nephritis. *Mol Immunol.* enero de 2008;45(1):259-65.
42. Tucci M, Quatraro C, Lombardi L, Pellegrino C, Dammacco F, Silvestris F. Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: role of interleukin-18. *Arthritis Rheum.* enero de 2008;58(1):251-62.
43. Sanz I. Rationale for B cell targeting in SLE. *Semin Immunopathol* [Internet]. mayo de 2014 [citado 11 de abril de 2016];36(3):365-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4077421/>
44. Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune WJ, Chevrier M, Ryel J, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1 de agosto de 2008 [citado 13 de mayo de 2017];58(8):2453-9. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.23678/abstract>
45. Stohl W, Metyas S, Tan S-M, Cheema GS, Oamar B, Xu D, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: Longitudinal observations. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1 de diciembre de 2003 [citado 11 de abril de 2016];48(12):3475-86. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.11354/abstract>
46. Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Jiménez-Alonso J, Khamashta MA. Recomendaciones sobre el uso de belimumab en el lupus eritematoso sistémico. *Guía de Práctica Clínica GEAS-SEMI. Rev Clínica Esp* [Internet]. enero de 2013 [citado 11 de abril de 2016];213(1):42-58. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014256512004407>
47. Microsoft Word - GPC LES version completa - Guia_GPC_LES_MSSSI_2015.pdf [Internet]. [citado 5 de julio de 2017]. Disponible en: http://www.seqc.es/docs/Comisiones/Inmunologia/Guia_GPC_LES_MSSSI_2015.pdf
48. Longo L, Javier F. Artropatía de Jaccoud: algo más que lupus. *Semin Fund Esp Reumatol* [Internet]. 1 de abril de 2011 [citado 15 de diciembre de 2018];12(2):36-41. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-artropatia-jaccoud-algo-mas-que-S1577356611000078>
49. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* diciembre de 2010;69(12):2074-82.
50. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *The Lancet* [Internet]. 30 de octubre de 2010 [citado 22 de marzo de 2017];376(9751):1498-509. Disponible en: [http://thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60709-X/abstract](http://thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60709-X/abstract)
51. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gesele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* [Internet]. 1 de

- febrero de 2010 [citado 22 de marzo de 2017];8(2):237-42. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x/abstract>
52. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. junio de 2011 [citado 22 de marzo de 2017];7(6):330-9. Disponible en: <http://www.nature.com/nrrheum/journal/v7/n6/full/nrrheum.2011.52.html>
53. Stanisavljevic N, Stojanovich L, Marisavljevic D, Djokovic A, Dopsaj V, Kotur-Stevuljevic J, et al. Lipid peroxidation as risk factor for endothelial dysfunction in antiphospholipid syndrome patients. *Clin Rheumatol*. octubre de 2016;35(10):2485-93.
54. Lopez-Pedraza C, Aguirre-Zamorano MÁ, Pérez-Sánchez C. Mechanisms of atherosclerosis and cardiovascular disease in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. New therapeutic approaches. *Med Clin (Barc)*. 22 de agosto de 2017;149(4):160-9.
55. Gladman DD, Urowitz MB, Keystone EC. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus. *Am J Med* [Internet]. 1 de febrero de 1979 [citado 2 de octubre de 2017];66(2):210-5. Disponible en: [http://www.amjmed.com/article/0002-9343\(79\)90529-1/abstract](http://www.amjmed.com/article/0002-9343(79)90529-1/abstract)
56. Martínez Ramírez R, Morel Ayala Z, Mendieta Zerón S, Faugier Fuentes E, Maldonado Velázquez R. Lupus eritematoso sistémico en una lactante de 6 meses. *Reumatol Clínica* [Internet]. 1 de diciembre de 2008 [citado 8 de marzo de 2016];4(6):251-2. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/lupus-eritematoso-sistemico-una-lactante/articulo/S1699258X08755475/>
57. untitled - lupus.pdf [Internet]. [citado 8 de marzo de 2016]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/lupus.pdf>
58. de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, dos Santos FC, Klumb EM, Carrasco MG, et al. Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune Dis* [Internet]. 2015 [citado 7 de marzo de 2016];2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4515284/>
59. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2017;9:37-53.
60. Stefanidou S, Gerodimos C, Benos A, Galanopoulou V, Chatziyannis I, Kanakoudi F, et al. Clinical expression and course in patients with late onset systemic lupus erythematosus. *Hippokratia* [Internet]. 2013 [citado 7 de marzo de 2016];17(2):153-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743621/>
61. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. agosto de 2012 [citado 29 de febrero de 2016];64(8):2677-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3409311/>
62. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. septiembre de 1997;40(9):1725.

63. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. julio de 2010;69(7):1269-74.
64. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clínica [Internet]*. 1 de septiembre de 2014 [citado 9 de marzo de 2016];10(5):309-20. Disponible en: <http://www.reumatologiainclinica.org/es/ndices-compuestos-evaluar-actividad-enfermedad/articulo/S1699258X14000539/>
65. J S Smolen VS. Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in SLE: consensus on a preliminary core set of outcome domains. *J Rheumatol*. 1999;26(2):504-7.
66. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. junio de 1992;35(6):630-40.
67. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. julio de 2005;44(7):902-6.
68. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcón GS, Belmont HM, Brey RL, Brunetta P, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus*. abril de 2011;20(5):453-62.
69. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 21 de junio de 2005;142(12 Pt 1):953-62.
70. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatol Oxf Engl*. junio de 2009;48(6):673-5.
71. Thumboo J, Lee HY, Fong KY, Chan SP, Chapman CA, Leong KH, et al. Accuracy of medical record scoring of the SLICC/ACR damage index for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(5):358-62.
72. Crow MK, Olfieriev M, Kirou KA. Targeting of Type I Interferon in Systemic Autoimmune Diseases. *Transl Res J Lab Clin Med [Internet]*. febrero de 2015 [citado 2 de marzo de 2016];165(2):296-305. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4306610/>
73. Sanz I, Lee FE-H. B cells as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. junio de 2010;6(6):326-37.
74. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest [Internet]*. 1 de mayo de 2009 [citado 17 de septiembre de 2015];119(5):1066-73. Disponible en: <http://www.jci.org/articles/view/38010>
75. Cheng Y, Yan S, Zhao W, Huang Q, Lian L, Wei W. The effect of BLyS on the activity of peripheral B lymphocytes mediated by BLyS receptors in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Clin Lab Invest*. marzo de 2013;73(2):141-7.

76. Park YB, Lee SK, Kim DS, Lee J, Lee CH, Song CH. Elevated interleukin-10 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. junio de 1998;16(3):283-8.
77. Lacki JK, Leszczynski P, Kelemen J, Müller W, Mackiewicz SH. Cytokine concentration in serum of lupus erythematosus patients: the effect on acute phase response. *J Med*. 1997;28(1-2):99-107.
78. Perl A. Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. noviembre de 2013;9(11):674-86.
79. Lozovoy M a. B, Simão ANC, Morimoto HK, Iryioda TMV, Panis C, Reiche EMV, et al. Hypertension is associated with serologically active disease in patients with systemic lupus erythematosus: role of increased Th1/Th2 ratio and oxidative stress. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(1):59-62.
80. Stojan G, Fang H, Magder L, Petri M. Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity. *Lupus* [Internet]. julio de 2013 [citado 13 de mayo de 2017];22(8). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703841/>
81. Dima A, Opris D, Jurcut C, Baicus C. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. octubre de 2016;25(11):1173-9.
82. Bertoli A, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón G. Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic US Cohort (LUMINA): LXI. Value of C-Reactive Protein as a Marker of Disease Activity and Damage. *J Rheumatol* [Internet]. diciembre de 2008 [citado 13 de mayo de 2017];35(12):2355. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2818030/>
83. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de septiembre de 2014 [citado 13 de mayo de 2017];73(9):1601-6. Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/73/9/1601>
84. Autoanticuerpos como biomarcadores de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico [Internet]. [citado 13 de mayo de 2017]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol53_2_14/med09214.htm
85. Andrejevic S, Jeremic I, Sefik-Bukilica M, Nikolic M, Stojimirovic B, Bonaci-Nikolic B. Immunoserological parameters in SLE: high-avidity anti-dsDNA detected by ELISA are the most closely associated with the disease activity. *Clin Rheumatol* [Internet]. 1 de noviembre de 2013 [citado 13 de mayo de 2017];32(11):1619-26. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-013-2330-3>
86. Pisetsky DS. Anti-DNA antibodies--quintessential biomarkers of SLE. *Nat Rev Rheumatol*. febrero de 2016;12(2):102-10.
87. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H-J, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int*. 19 de junio de 2015;112(25):423-32.
88. Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez del Aguila MDM, et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus*. septiembre de 2008;17(9):849-59.

89. Wasko MCM, Hubert HB, Lingala VB, Elliott JR, Luggen ME, Fries JF, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 11 de julio de 2007;298(2):187-93.
90. Jiménez Palop M. Antipalúdicos: actualización de su uso en enfermedades reumáticas. *Reumatol Clínica* [Internet]. julio de 2006 [citado 9 de marzo de 2016];2(4):190-201. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X06730455>
91. Duxbury B, Combescure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus* [Internet]. 1 de diciembre de 2013 [citado 15 de enero de 2019];22(14):1489-503. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0961203313509295>
92. Askanase A, Byron M, Keyes-Elstein L, Cagnoli P, McCune WJ, Chatham WW, et al. Treatment of Lupus Nephritis with Abatacept: The Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* [Internet]. noviembre de 2014;66(11):3096-104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528976/>
93. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Abatacept for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(4):493-9.
94. Margiotta DPE, Basta F, Batani V, Afeltra A. Belimumab and low-doses of mycophenolate mofetil as induction therapy of class IV lupus nephritis: case series and literature review. *BMC Nephrol* [Internet]. 7 de marzo de 2018 [citado 15 de diciembre de 2018];19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5842533/>
95. Fontana F, Alfano G, Leonelli M, Cerami C, Ligabue G, Spinella A, et al. Efficacy of Belimumab for active lupus nephritis in a young Hispanic woman intolerant to standard treatment: a case report. *BMC Nephrol* [Internet]. 20 de octubre de 2018 [citado 15 de diciembre de 2018];19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196012/>
96. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. noviembre de 2012;71(11):1833-8.
97. Ortiz G, Efraín M, Peñaranda P, Fernando L, Muñoz-Grajales C, Hernández M, et al. Plasmaféresis y recambio terapéutico de plasma en enfermedades autoinmunes: indicaciones, complicaciones y desenlaces. Descripción de una serie de casos. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2017];139-45. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-plasmaferesis-recambio-terapeutico-plasma-enfermedades-S0121812314701628>
98. Padró ML. Vitamina D. Salud ósea y mucho más. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2007 [citado 13 de abril de 2016];3(5):197-199. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2430517&orden=139611&info=link>
99. Sangüesa Gómez C, Flores Robles BJ, Andréu JL. Salud ósea, vitamina D y lupus. *Reumatol Clínica* [Internet]. julio de 2015 [citado 13 de abril de 2016];11(4):232-6. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X14002125>
100. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. agosto de 2010;10(4):482-96.

101. Bultink IEM. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* [Internet]. 1 de enero de 2012 [citado 14 de abril de 2016];64(1):2-8. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20568/abstract>
102. Carli L, Tani C, Spera V, Vagelli R, Vagnani S, Mazzantini M, et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* [Internet]. 19 de enero de 2016;3(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4731833/>
103. Gontero RP, Bedoya ME, Benavente E, Roverano SG, Paira SO. Osteonecrosis en lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clínica* [Internet]. mayo de 2015 [citado 14 de abril de 2016];11(3):151-5. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X14001259>
104. Fajardo-Hermosillo LD, López-López L, Nadal A, Vilá LM. Multifocal osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *BMJ Case Rep* [Internet]. 16 de abril de 2013 [citado 14 de abril de 2016];2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645777/>
105. Fialho SCMS, Bonfá E, Vitule LF, D'Amico E, Caparbo V, Gualandro S, et al. Disease activity as a major risk factor for osteonecrosis in early systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(4):239-44.
106. Kamen DL. How can we reduce the risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus? *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):129.
107. Enberg G M, Kahn Ch M, Goity F C, S V, Valentina M, Zamorano R J, et al. Infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Médica Chile* [Internet]. octubre de 2009 [citado 15 de abril de 2016];137(10):1367-74. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872009001000014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
108. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. mayo de 2005;52(5):1481-90.
109. Cao L, Tong H, Xu G, Liu P, Meng H, Wang J, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Malignancy Risk: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 17 de abril de 2015 [citado 15 de abril de 2016];10(4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4401738/>
110. LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf [Internet]. [citado 11 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf
111. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Curr Rheumatol Rep*. abril de 2016;18(4):21.
112. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 21 de abril de 2005 [citado 18 de abril de 2016];352(16):1685-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra043430>

113. JAMA Network | JAMA | Major Risk Factors as Antecedents of Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease Events [Internet]. [citado 18 de abril de 2016]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=197129>
114. Dregan A, Charlton J, Chowienczyk P, Gulliford MC. Chronic Inflammatory Disorders and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Coronary Heart Disease, and Stroke A Population-Based Cohort Study. *Circulation* [Internet]. 9 de febrero de 2014 [citado 18 de abril de 2016];130(10):837-44. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/130/10/837>
115. Magder LS, Petri M. Incidence of and Risk Factors for Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Epidemiol* [Internet]. 15 de octubre de 2012 [citado 18 de abril de 2016];176(8):708-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3571250/>
116. Sinicato NA, Cardoso PA da S, Appenzeller S. Risk Factors in Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. febrero de 2013 [citado 18 de abril de 2016];9(1):15-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584302/>
117. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J* [Internet]. 21 de febrero de 2015 [citado 2 de marzo de 2016];36(8):482-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4340364/>
118. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Bae S-C, Sanchez-Guerrero J, et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* [Internet]. agosto de 2013 [citado 18 de abril de 2016];72(8):1308-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3711497/>
119. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE--mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. abril de 2012;8(4):214-23.
120. van Leuven SI, van Wijk DF, Volger OL, de Vries J-PPM, van der Loos CM, de Kleijn DVP, et al. Mycophenolate mofetil attenuates plaque inflammation in patients with symptomatic carotid artery stenosis. *Atherosclerosis*. julio de 2010;211(1):231-6.
121. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 1 de agosto de 2013 [citado 18 de abril de 2016];43(1):77-95. Disponible en: <http://www.semarthritisrheumatism.com/article/S0049017212002843/abstract>
122. Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore)*. julio de 2015;94(29):e1183.
123. Mok CC, Poon WL, Lai JPS, Wong CK, Chiu SM, Wong CK, et al. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1):42-9.
124. RelesSER [Internet]. SER. 2015 [citado 5 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.ser.es/proyecto-relesseser/>

125. Plataforma RELESSER-PROS de la SER [Internet]. [citado 5 de julio de 2017]. Disponible en: <https://relessor.ser.es/relessorPROS.aspx>
126. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. Primer on the Rheumatic Diseases. Chapter 4: Molecular and Cellular Basis of Immunity and Immunological Diseases. En: Primer on the Rheumatic Diseases. 13.^a ed. Springer; 2008. p. 94-107.
127. Paola TP. Visión panorámica del sistema inmune. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. [citado 28 de marzo de 2017];446-57. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>
128. Componentes del sistema inmunitario - Inmunología y trastornos alérgicos [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 5 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.msmanuals.com/es-es/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/biolog%C3%ADa-del-sistema-inmunitario/componentes-del-sistema-inmunitario>
129. Madrid P. CIENCIAS EN EL CALVÍN: DEFENSAS DEL ORGANISMO. INMUNOLOGÍA [Internet]. CIENCIAS EN EL CALVÍN. 2014 [citado 28 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://cienciasenelcalvin.blogspot.com.es/2014/05/defensas-del-organismo-inmunologia.html>
130. Visión general de las células del sistema inmunitario | MiSistemaInmune [Internet]. [citado 28 de marzo de 2017]. Disponible en: about:reader?url=http%3A%2F%2Fwww.misistemainmune.es%2Fvision-general-de-las-celulas-del-sistema-inmunitario%2F
131. Walport MJ. Complement. N Engl J Med [Internet]. 2001 [citado 5 de julio de 2017];344(14):1058-66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200104053441406>
132. León Regal M, Alvarado Borges A, de Armas García J, Miranda Alvarado L, Varens Cedeño J, Cuesta del Sol J. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares: cifras alarmantes. Rev Finlay [Internet]. marzo de 2015 [citado 2 de octubre de 2017];5(1):47-62. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2221-24342015000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
133. Creagh EM, O'Neill LAJ. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. Trends Immunol [Internet]. 1 de agosto de 2006 [citado 5 de julio de 2017];27(8):352-7. Disponible en: [http://www.cell.com/trends/immunology/abstract/S1471-4906\(06\)00172-4](http://www.cell.com/trends/immunology/abstract/S1471-4906(06)00172-4)
134. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen Recognition and Innate Immunity. Cell [Internet]. 24 de febrero de 2006 [citado 5 de julio de 2017];124(4):783-801. Disponible en: [http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(06\)00190-5](http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(06)00190-5)
135. Ogura Y, Sutterwala FS, Flavell RA. The Inflammasome: First Line of the Immune Response to Cell Stress. Cell [Internet]. 25 de agosto de 2006 [citado 5 de julio de 2017];126(4):659-62. Disponible en: [http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(06\)01012-9](http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(06)01012-9)
136. Suárez R, Buelvas N. El inflammasoma: mecanismos de activación. Investig Clínica [Internet]. 2015 [citado 25 de septiembre de 2017];56(1):74-99. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372937695009>

137. Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defense. *Immunity*. septiembre de 2006;25(3):373-81.
138. Münz C, Steinman RM, Fujii S. Dendritic cell maturation by innate lymphocytes: coordinated stimulation of innate and adaptive immunity. *J Exp Med* [Internet]. 18 de julio de 2005 [citado 25 de septiembre de 2017];202(2):203-7. Disponible en: <http://jem.rupress.org/content/202/2/203>
139. Brigl M, Bry L, Kent SC, Gumperz JE, Brenner MB. Mechanism of CD1d-restricted natural killer T cell activation during microbial infection. *Nat Immunol*. diciembre de 2003;4(12):1230-7.
140. Kelley J, Trowsdale J. Features of MHC and NK gene clusters. *Transpl Immunol*. agosto de 2005;14(3-4):129-34.
141. Charles A Janeway J, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. The major histocompatibility complex and its functions. 2001 [citado 25 de septiembre de 2017]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27156/>
142. 8Franco8. El Sistema Inmunitario [Megapost] [Internet]. 2011 [citado 28 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.taringa.net/posts/ciencia-educacion/12058242/El-Sistema-Inmunitario-Megapost.html>
143. Kim J-M, Park S-H, Kim H-Y, Kwok S-K. A Plasmacytoid Dendritic Cells-Type I Interferon Axis Is Critically Implicated in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 23 de junio de 2015 [citado 12 de abril de 2016];16(6):14158-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4490545/>
144. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* [Internet]. 1998 [citado 5 de julio de 2017];392(6673):245-52. Disponible en: <https://www.nature.com/nature/journal/v392/n6673/full/392245a0.html>
145. Laky K, Fowlkes BJ. Receptor signals and nuclear events in CD4 and CD8 T cell lineage commitment. *Curr Opin Immunol*. abril de 2005;17(2):116-21.
146. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*. junio de 2006;24(6):677-88.
147. Kronenberg M, Rudensky A. Regulation of immunity by self-reactive T cells. *Nature*. 2 de junio de 2005;435(7042):598-604.
148. Edwards JCW, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. mayo de 2006;6(5):394-403.
149. Kalia V, Sarkar S, Gourley TS, Rouse BT, Ahmed R. Differentiation of memory B and T cells. *Curr Opin Immunol*. junio de 2006;18(3):255-64.
150. Sharif MN, Tassioulas I, Hu Y, Mecklenbräuker I, Tarakhovskiy A, Ivashkiv LB. IFN- α Priming Results in a Gain of Proinflammatory Function by IL-10: Implications for Systemic Lupus Erythematosus Pathogenesis. *J Immunol* [Internet]. 15 de mayo de 2004 [citado 7 de abril de 2016];172(10):6476-81. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/172/10/6476>

151. Trifunović J, Miller L, Debeljak Ž, Horvat V. Pathologic patterns of interleukin 10 expression – A review. *Biochem Medica* [Internet]. 15 de febrero de 2015 [citado 2 de marzo de 2016];25(1):36-48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4401305/>
152. Ramos-Bello D, Ramos-Niembro F. Interferón: 50 años después (1957-2007). *Gac Méd Méx* 2008 1441 65. 2008;144(1):55-65.
153. Lied GA, Berstad A. Functional and Clinical Aspects of the B-Cell-Activating Factor (BAFF): A Narrative Review. *Scand J Immunol*. Enero de 2011;73(1):1-7.
154. McKee T, Mckee JR. *Bioquímica. Las bases moleculares de la vida*. 4ª edición. MCGRAW-HILL / INTERAMERICANA DE MEXICO; 880 p.
155. Viada Pupo E, Gómez Robles L, Marrero C, Reyna I. Estrés oxidativo. *Correo Científico Méd* [Internet]. marzo de 2017 [citado 25 de marzo de 2018];21(1):171-86. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1560-43812017000100014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
156. Scialò F, Fernández-Ayala DJ, Sanz A. Role of Mitochondrial Reverse Electron Transport in ROS Signaling: Potential Roles in Health and Disease. *Front Physiol*. 2017;8:428.
157. Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans [Internet]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017 [citado 14 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/6501046/>
158. GLUTATIÓN: UNA MOLÉCULA PARA TODO [Internet]. [citado 29 de febrero de 2016]. Disponible en: <https://cienciacebas.wordpress.com/2013/07/04/antioxidant-defense-mechanisms-i-non-enzymatic-mechanisms/>
159. Hernandezlab. Antioxidant defense mechanisms (I): Non-enzymatic mechanisms [Internet]. *antioxidantsgroup*. 2013 [citado 5 de abril de 2016]. Disponible en: <https://antioxidantsgroup.wordpress.com/2013/07/04/antioxidant-defense-mechanisms-i-non-enzymatic-mechanisms/>
160. Escorza MAQ, Salinas JVC. La capacidad antioxidante total. Bases y aplicaciones. *Rev Educ Bioquímica* [Internet]. 2009 [citado 13 de abril de 2016];28(3):89–101. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2009/reb093d.pdf>
161. Moniruzzaman M, Khalil MI, Sulaiman SA, Gan SH. Advances in the Analytical Methods for Determining the Antioxidant Properties of Honey: A Review. *Afr J Tradit Complement Altern Med* [Internet]. 2 de octubre de 2011 [citado 13 de abril de 2016];9(1):36-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3746522/>
162. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med*. 1 de agosto de 2002;33(3):337-49.
163. Carretero A, León Z, García-Cañaveras JC, Zaragoza A, Gómez-Lechón MJ, Donato MT, et al. In vitro/in vivo screening of oxidative homeostasis and damage to DNA, protein, and lipids using UPLC/MS-MS. *Anal Bioanal Chem*. septiembre de 2014;406(22):5465-76.

164. Rúa-Figueroa Í, Richi P, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. Comprehensive Description of Clinical Characteristics of a Large Systemic Lupus Erythematosus Cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) With Emphasis on Complete Versus Incomplete Lupus Differences: Medicine (Baltimore) [Internet]. enero de 2015 [citado 15 de marzo de 2017];94(1):e267. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201501010-00007>
165. BOE.es - Documento consolidado BOE-A-2013-12632 [Internet]. [citado 17 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2013/11/29/1/con>
166. Certificado de Discapacidad (antiguamente llamado de Minusvalía) | Discapnet [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.discapnet.es/Areas-tematicas/nuestros-derechos/preguntas-y-respuestas/certificado-de-discapacidad-antiguamente-llamado-de-minusvalia#2>
167. TablaPx_DiscapacidadCV-14-16 [Internet]. [citado 31 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t22/p320/base_2015/serie/I0/&file=07010.px
168. Informe Olivenza 2017.pdf [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.cermi.es/sites/default/files/docs/novedades/Informe%20Olivenza%202017.pdf>
169. Macejová Z, Záriková M, Oetterová M. Systemic lupus erythematosus--disease impact on patients. Cent Eur J Public Health. septiembre de 2013;21(3):171-3.
170. Elfving P, Puolakka K, Rantalaiho V, Kautiainen H, Virta LJ, Kaipainen-Seppänen O. Impact of early systemic lupus erythematosus on work disability--results from the Finnish nationwide register 2000-2007. Clin Rheumatol. mayo de 2018;37(5):1413-6.
171. Inf_Anuar_SNS_2015.1.pdf [Internet]. [citado 16 de marzo de 2017]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/Inf_Anuar_SNS_2015.1.pdf
172. Microsoft Word - ENSE 2011-2012 DEFINITIVA_1.doc - np770.pdf [Internet]. [citado 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np770.pdf>
173. SaludSistemaSanitario_100_Tablas1.pdf [Internet]. [citado 17 de marzo de 2017]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/SaludSistemaSanitario_100_Tablas1.pdf
174. Sciatti E, Cavazzana I, Vizzardi E, Bonadei I, Fredi M, Taraborelli M, et al. Systemic lupus erythematosus and endothelial dysfunction: a close relationship. Curr Rheumatol Rev. 25 de noviembre de 2018;
175. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. BMC Med [Internet]. 2017 [citado 7 de julio de 2017];15:123. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0890-9>
176. Perticone M, Tripepi G, Maio R, Cimellaro A, Addesi D, Baggetta R, et al. Risk reclassification ability of uric acid for cardiovascular outcomes in essential hypertension. Int J Cardiol. 13 de mayo de 2017;

177. Falsetti L, Capeci W, Tarquinio N, Viticchi G, Silvestrini M, Catozzo V, et al. Serum Uric Acid, Kidney Function and Acute Ischemic Stroke Outcomes in Elderly Patients: A Single-Cohort, Perspective Study. *Neurol Int* [Internet]. 27 de marzo de 2017 [citado 7 de julio de 2017];9(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391511/>
178. Pillinger MH, Bangalore S, Klein AB, Baumgartner S, Morlock R. Cardiovascular Disease and Gout: Real-World Experience Evaluating Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Health Care Utilization. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2017 [citado 7 de julio de 2017];23(6):677-83. Disponible en: <http://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2017.23.6.677>
179. Minguela Pesquera JI, Hernando Rubio A, Gallardo Ruiz I, Martínez Fernández I, García Ledesma P, Muñoz González RI, et al. La hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular y renal. *Diálisis Traspl* [Internet]. abril de 2011 [citado 20 de octubre de 2016];32(2):57-61. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S188628451100018X>
180. Hyperuricemia in systemic lupus erythematosus: is it associated with the neuropsychiatric manifestations of the disease? [Internet]. [citado 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2255502115000693>
181. Correlation of asymptomatic hyperuricaemia and serum uric acid levels with arterial stiffness in women with systemic lupus erythematosus without cl... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179170>
182. Levels of uric acid may predict the future development of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a seven-year follow-up study. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26306740>
183. V.A. PREVALENCIA E INCIDENCIA | Guía de Gota de la SERGuía de Gota de la SER [Internet]. [citado 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://gota.ser.es/epidemiologia/v-1-prevalencia-e-incidencia/>
184. TablaPx [Internet]. [citado 11 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?type=pcaxis&path=/t22/e308/meto_05/modulo/base_2011/2011/I0/&file=01001.px
185. Jordan N, D’Cruz D. Current and emerging treatment options in the management of lupus. *ImmunoTargets Ther* [Internet]. 2 de marzo de 2016 [citado 17 de marzo de 2017];5:9-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4970629/>
186. Bruce IN, O’Keeffe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* [Internet]. septiembre de 2015 [citado 17 de marzo de 2017];74(9):1706-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4552899/>
187. Zoma A. Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):851-3.
188. COJOCARU M, COJOCARU IM, SILOSI I, VRABIE CD. Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Mædica* [Internet]. octubre de 2011 [citado 14 de mayo de 2017];6(4):330-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3391953/>

189. Strand V, Gladman D, Isenberg D, Petri M, Smolen J, Tugwell P. Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. *Outcome Measures in Rheumatology*. *Lupus*. 2000;9(5):322-7.
190. Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Fortin PR, Bae SC, Gordon C, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res [Internet]*. 1 de enero de 2012 [citado 14 de mayo de 2017];64(1):132-7. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20648/abstract>
191. Györi N, Giannakou I, Chatzidionysiou K, Magder L, van Vollenhoven RF, Petri M. Disease activity patterns over time in patients with SLE: analysis of the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med [Internet]*. 8 de febrero de 2017 [citado 14 de mayo de 2017];4(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5307372/>
192. Petri M. Epidemiology of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *J Autoimmun [Internet]*. 2000 [citado 7 de julio de 2017];15(2):145-51. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841100904098>
193. Ünlü O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol [Internet]*. junio de 2016 [citado 7 de julio de 2017];3(2):75-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042235/>
194. Thrombotic risk assessment in antiphospholipid syndrome: the role of new antibody specificities and thrombin generation assay - art%3A10.1186%2Fs12948-016-0043-2.pdf [Internet]. [citado 28 de octubre de 2016]. Disponible en: http://download.springer.com/static/pdf/171/art%253A10.1186%252Fs12948-016-0043-2.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fclinicalmolecularallergy.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2Fs12948-016-0043-2&token2=exp=1477651070~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F171%2Fart%25253A10.1186%25252Fs12948-016-0043-2.pdf*~hmac=76cfefd31c14759398e2fb07ed985a5e534927cdb390b8ed46c9e833ec03a47
195. Müller N, Schulte DM, Hillebrand S, Türk K, Hampe J, Schafmayer C, et al. B Lymphocyte Stimulator (BLyS) is expressed in human adipocytes in vivo and is related to obesity but not to insulin resistance. *PloS One*. 2014;9(4):e94282.
196. Nikbakht N, Migone T-S, Ward CP, Manser T. Cellular competition independent of BAFF/B lymphocyte stimulator results in low frequency of an autoreactive clonotype in mature polyclonal B cell compartments. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 de julio de 2011;187(1):37-46.
197. Oke V, Brauner S, Larsson A, Gustafsson J, Zickert A, Gunnarsson I, et al. IFN- λ 1 with Th17 axis cytokines and IFN- α define different subsets in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Res Ther [Internet]*. 15 de junio de 2017 [citado 12 de enero de 2019];19(1):139. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1344-7>
198. Pacheco Y, Barahona-Correa J, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Rojas M, Rodríguez Y, et al. Cytokine and autoantibody clusters interaction in systemic lupus erythematosus. *J Transl Med [Internet]*. 25 de noviembre de 2017;15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5702157/>
199. Jurencák R, Fritzler M, Tyrrell P, Hiraki L, Benseler S, Silverman E. Autoantibodies in pediatric systemic lupus erythematosus: ethnic grouping, cluster analysis, and clinical correlations. *J Rheumatol*. febrero de 2009;36(2):416-21.

200. Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmun Rev.* junio de 2012;11(8):593-5.
201. Li PH, Wong WHS, Lee TL, Lau CS, Chan TM, Leung AMH, et al. Relationship between autoantibody clustering and clinical subsets in SLE: cluster and association analyses in Hong Kong Chinese. *Rheumatol Oxf Engl.* febrero de 2013;52(2):337-45.
202. Artim-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, Ertan S, Pehlivan Ö, Kamali S, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol.* julio de 2014;41(7):1304-10.
203. Tan JHT, Hoh SF, Win MTM, Chan YH, Das L, Arkachaisri T. Childhood-onset systemic lupus erythematosus in Singapore: clinical phenotypes, disease activity, damage, and autoantibody profiles. *Lupus.* agosto de 2015;24(9):998-1005.
204. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst A-M, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl* [Internet]. abril de 2017;56(Suppl 1):i55-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5410978/>
205. Gaál K, Tarr T, Lőrincz H, Borbás V, Seres I, Harangi M, et al. High-density lipoprotein antioxidant capacity, subpopulation distribution and paraoxonase-1 activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lipids Health Dis.* 22 de marzo de 2016;15:60.
206. Bae S-C, Kim S-J, Sung M-K. Impaired antioxidant status and decreased dietary intake of antioxidants in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* [Internet]. 1 de noviembre de 2002 [citado 14 de julio de 2017];22(6):238-43. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-002-0241-8>
207. Wu T, Xie C, Han J, Ye Y, Weiel J, Li Q, et al. Metabolic Disturbances Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS ONE* [Internet]. 19 de junio de 2012 [citado 17 de julio de 2017];7(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3378560/>

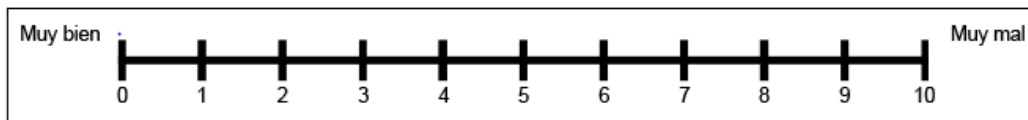
8 ANEXOS

ANEXO I.- Escala EVA

SIP: _____

FECHA: _____

EVA (paciente):



ANEXO II.- Cuestionario SLEDAI

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI
(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: ___/___/___

NOMBRE: _____

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematies/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

ANEXO III.- Cuestionario BILAG

BILAG (British Isles Lupus Assessment Group index)

Patient _____

Date _____

All features must be attributable to SLE and refer the last four weeks compared with the prior visit's disease activity.
Indicate and score which features are present: 0 = Not Present, 1 = Improving, 2 = Same, 3 = Worse, 4 = New or Recurrence.

General – MUST BE SLE RELATED		Neurological - MUST BE SLE RELATED	
1. Pyrexia (documented)	0 1 2 3 4	24. Deteriorating level of consciousness	0 1 2 3 4
2. Weight Loss – unintentional >5%	0 1 2 3 4	25. Acute psychosis, delirium, confusion	0 1 2 3 4
3. Lymphadenopathy/Splenomegaly	0 1 2 3 4	26. Seizures	0 1 2 3 4
4. Fatigue/Malaise/Lethargy	0 1 2 3 4	27. Stroke or stroke syndrome	0 1 2 3 4
5. Anorexia/hausea/vomiting	0 1 2 3 4	28. Aseptic Meningitis	0 1 2 3 4
Mucocutaneous - MUST BE SLE RELATED		29. Mononeuritis multiplex	0 1 2 3 4
6. Maculopapular eruption – severe, active, (bullous)	0 1 2 3 4	30. Ascending or transverse myelitis	0 1 2 3 4
7. Maculopapular eruption – mild	0 1 2 3 4	31. Peripheral or cranial neuropathy	0 1 2 3 4
8. Active discoid lesions – generalized /extensive	0 1 2 3 4	32. Disc swelling/cytoid bodies	0 1 2 3 4
9. Active discoid lesions – localized including lupus profundus	0 1 2 3 4	33. Chorea	0 1 2 3 4
10. Alopecia (severe, active)	0 1 2 3 4	34. Cerebellar ataxia	0 1 2 3 4
11. Alopecia (mild)	0 1 2 3 4	35. Headache severe, unremitting	0 1 2 3 4
12. Panniculitis (severe)	0 1 2 3 4	36. Organic depressive illness	0 1 2 3 4
13. Angioedema	0 1 2 3 4	37. Organic brain syndrome including Pseudotumor cerebri	0 1 2 3 4
14. Extensive mucosal ulceration	0 1 2 3 4	38. Episodic migranous headaches	0 1 2 3 4
15. Small mucosal ulcers	0 1 2 3 4	Musculoskeletal - MUST BE SLE RELATED	
16. Malar erythema	0 1 2 3 4	39. Definite myositis (Bohan & Peter)	0 1 2 3 4
17. Subcutaneous nodules	0 1 2 3 4	40. Severe Polyarthritis with loss of function	0 1 2 3 4
18. Perniotic Skin Lesions	0 1 2 3 4	41. Arthritis	0 1 2 3 4
19. Periungual erythema	0 1 2 3 4	42. Tendonitis	0 1 2 3 4
20. Swollen fingers	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	43. Mild chronic myositis	0 1 2 3 4
21. Sclerodactyly	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	44. Athralgia	0 1 2 3 4
22. Calcinosis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	45. Myalgia	0 1 2 3 4
23. Telangiectasia	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	46. Tendon contractures and fixed deformity	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
		47. Aseptic necrosis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

Cardiovascular & Respiratory - MUST BE SLE RELATED		Renal - MUST BE SLE RELATED		(√) if SLE Related
48. Pleuropericardial pain	0 1 2 3 4	68. Systolic Blood Pressure (Enter value)	_____ mm-Hg	<input type="checkbox"/>
49. Dyspnea	0 1 2 3 4	69. Diastolic Blood Pressure (Enter value)	_____ mm-Hg	<input type="checkbox"/>
50. Cardiac Failure	0 1 2 3 4	70. Accelerated Hypertension	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/>
51. Friction Rub	0 1 2 3 4	71. Urine dipstick (Enter value) (- = 0) (+ = 1) (++) = 2) (+++ = 3)		<input type="checkbox"/>
52. Effusion (pericardial or pleural)	0 1 2 3 4	72. Urinary protein (Record a or b) a. 24 hr urinary protein b. Urine protein-creatinine ratio	a. _____ g b. _____ mm/mmol	<input type="checkbox"/>
53. Mild or intermittent chest pain	0 1 2 3 4	73. Proteinuria (Record a or b) a. Newly documented proteinuria of > 1g/24 hours b. Newly documented protein-creatinine ratio of >100mg/mmol	a. <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No b. <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
54. Progressive CXR changes – lung fields *If Not Done,√ NO on EDC BILAG	<input type="checkbox"/> Yes OR Circle: No / Not Done	74. Nephrotic Syndrome	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/>
55. Progressive CXR changes – heart size *If Not Done,√ NO on EDC BILAG	<input type="checkbox"/> Yes OR Circle: No / Not Done	75. Creatinine (serum) (Enter value)	_____ mg/dl	<input type="checkbox"/>
56. ECG evidence of pericarditis or Myocarditis *If Not Done,√ NO on EDC BILAG	<input type="checkbox"/> Yes OR Circle: No / Not Done	76. Creatinine clearance/GFR (Enter value)	_____ ml/min	<input type="checkbox"/>
57. Cardiac dysrhythmias including tachycardia >100 in the absence of fever *If Not Done,√ NO on EDC BILAG	<input type="checkbox"/> Yes OR Circle: No / Not Done	77. Active urinary sediment	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/>
58. Pulmonary function fall by 20% *If Not Done,√ NO on EDC BILAG	<input type="checkbox"/> Yes OR Circle: No / Not Done	78. Histological evidence of active Nephritis - within 3 months	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
59. Cytohistological evidence of inflammatory lung disease *If Not Done,√ NO on EDC BILAG	<input type="checkbox"/> Yes OR Circle: No / Not Done	86. Evidence of circulating anticoagulant	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
Vascular - MUST BE SLE RELATED		Hematology - MUST BE SLE RELATED		
60. Major cutaneous vasculitis incl. ulcers	0 1 2 3 4	79. Hemoglobin (g/dl) (Enter value)	_____ g/dl	<input type="checkbox"/>
61. Major abdominal crisis due to vasculitis	0 1 2 3 4	80. Total white cell count (x 10 ⁹ /L) (Enter value)	_____ x 10 ⁹ /L	<input type="checkbox"/>
62. Recurrent thromboembolism excluding strokes	0 1 2 3 4	81. Neutrophils (x 10 ⁹ /L) (Enter value)	_____ x 10 ⁹ /L	<input type="checkbox"/>
63. Raynaud's	0 1 2 3 4	82. Lymphocytes (x 10 ⁹ /L) (Enter value)	_____ x 10 ⁹ /L	<input type="checkbox"/>
64. Livido reticularis	0 1 2 3 4	83. Platelets (x 10 ⁹ /L) (Enter value)	_____ x 10 ⁹ /L	<input type="checkbox"/>
65. Superficial phlebitis	0 1 2 3 4	84. Evidence of active hemolysis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/>
66. Minor cutaneous vasculitis (naifold vasculitis, digital vasculitis)	0 1 2 3 4	85. Coombs test positive	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
67. Thromboembolism (excl. stroke) (first episode)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	86. Evidence of circulating anticoagulant	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	

ANEXO IV.- Cuestionario SLICC/ACR

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus

Fecha: __/__/__

Nombre: _____

Item	Score	Puntuación
<i>Ocular</i> (ambos ojos, por evaluación clínica)		
Catarata ¹	1	
Cambios en la retina o atrofia óptica ²	1	
<i>Neuropsiquiátrico</i>		
Afectación cognitiva ³ (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor ⁴	1	
Convulsiones ⁵ que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1	
ACV ⁶ (score 2 si >1)	1(2)	
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica) ⁷	1	
Mielitis transversa ⁸	1	
<i>Renal</i>		
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1	
Proteinuria >3,5 grs/24 horas	1	
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis O trasplante)	3	
<i>Pulmonar</i>		
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1	
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1	
Pulmón encogido (Rx)	1	
Fibrosis pleural (Rx)	1	
Infarto pulmonar (Rx)	1	
Resección por causa distinta de neoplasia	1	
<i>Cardiovascular</i>		
Angina o <i>bypass</i> coronarios	1	
Infarto de miocardio (score 2 si >1)	1(2)	
Miocardopatía (disfunción ventricular)	1	
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1	

¹ **Catarata:** Opacidad de la lente en cualquier ojo, permanente, ya sea primaria o bien secundaria al tratamiento esteroideo, documentada por oftalmoscopio.

² **Cambios en la retina:** Documentados por examen oftalmoscópico, puede ser un defecto en la visión o ceguera legal. **Atrofia óptica:** Documentada por examen oftalmoscópico.

³ **Afectación cognitiva:** Déficit de memoria, documentada por examen clínico o por tests neurocognitivos aceptados.

⁴ **Psicosis mayor:** Habilidad alterada para un normal equilibrio debido a razones psiquiátricas. Severa alteración en la percepción de la realidad, caracterizada por los siguientes hechos: ilusiones, alucinaciones (auditivas o visuales), incoherencias, marcada pérdida en la asociación, contenido pobre en el pensamiento, pensamiento ilógico, raro, desorganizado o comportamiento catatónico.

⁵ **Convulsiones:** Descarga eléctrica paroxística ocurrida en el cerebro y que produce alteraciones físicas características que incluyen movimientos tónicos y clónicos o ciertas alteraciones en el comportamiento. Sólo las convulsiones que requieran tratamiento durante 6 meses serán tomadas como daño.

⁶ **ACV:** Accidente cerebrovascular que produce clínica focal como paresia, debilidad, etc.

⁷ **Neuropatía:** Daño o afectación de un nervio craneal o periférico, excluyendo el nervio óptico, que produzca afectación motor o sensitiva.

⁸ **Mielitis transversa:** Debilidad o pérdida de la sensibilidad de las extremidades inferiores con pérdida del control del esfínter urinario o anal

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus

Item	Score	Puntuación
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
<i>Sistema vascular periférico</i>		
Claudicación durante 6 meses	1	
Ulceración con pérdida de partes blandas	1	
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros). Score 2 si >1 localización	1(2)	
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o éstasis venoso)	1	
<i>Gastrointestinal</i>		
Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si >1	1(2)	
Insuficiencia mesentérica	1	
Peritonitis crónica	1	
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1	
<i>Musculoesquelético</i>		
Atrofia muscular o debilidad	1	
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1	
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1	
Necrosis avascular. Score 2 si >1	1(2)	
<i>Cutáneo</i>		
Alopecia crónica cicatricial	1	
Cicatrices extensas	1	
Úlceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1	
<i>Fallo gonadal prematuro</i>	1	
<i>Diabetes (indistintamente del tratamiento)</i>	1	
<i>Malignidad (excluyendo displasia) score 2 si >1</i>	1(2)	
Total		
<p>Daño: Cambio irreversible, no relacionado con la actividad inflamatoria, ocurrido desde el diagnóstico de LES, verificado por la valoración clínica y presente al menos durante 6 meses, a menos que fuese secundario a otro proceso. Los episodios repetidos deben ocurrir con al menos 6 meses de intervalo para puntuar 2. La misma lesión no puede ser puntuada 2 veces.</p>		

ANEXO V.- Cuestionario RELESSER

ANEXO I: Criterios de LES de la ACR revisados (1997)

El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) se basa en la presencia de al menos 4 de los 11 criterios establecidos por la ACR, ya sea de forma secuencial o simultánea, durante cualquier intervalo de observación. Estos criterios fueron publicados en 1982 por el comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del *American College of Rheumatology* (ACR), y revisados en 1997 y son:

1. Erupción malar: eritema fijo, plano o elevado, situado sobre las eminencias malares con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
2. Erupción discoide: placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; pueden aparecer cicatrices atróficas sobre las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad: erupción cutánea debida a una reacción inusual a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. Ulceras orales: ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.
5. Artritis: afectación no erosiva de dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis:
 - a. Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o roce auscultado por un médico o evidencia de derrame pleural
 - b. Pericarditis: documentada por electrocardiograma, roce o evidencia de derrame pericárdico.
7. Afectación renal:
 - a. Proteinuria persistente mayor de 0,5 g/día o superior a 3+ si no se realiza determinación cuantitativa
 - b. Cilindros celulares: pueden ser de hematíes, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. Trastorno neurológico:
 - a. Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas que puedan justificarlas, como uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico
 - b. Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas que puedan justificarlas, por ejemplo: uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.
9. Alteraciones hematológicas:
 - a. Anemia hemolítica con reticulocitosis
 - b. Leucopenia: menos de 4.000/mm³ al menos en dos ocasiones

- c. Linfopenia: menos de 1.500/mm³ al menos en dos ocasiones
 - d. Trombocitopenia: menos de 100.000/mm³ en ausencia de fármacos que la puedan justificar.
10. Trastorno inmunológico:
- a. Título anormal de anticuerpos anti DNA nativo
 - b. Presencia de anticuerpos anti antígeno nuclear Sm.
 - c. Anticuerpos antifosfolípidos positivos basado en: nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM; resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar o falso positivo en pruebas serológicas de sífilis que persiste por lo menos durante 6 meses y que se confirma por pruebas de inmovilización de *Treponema pallidum* o por test de FTA-absorción.
11. Anticuerpos antinucleares: título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos asociados con el síndrome de lupus inducido por fármacos.

ANEXO II: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI). Modificación SELENA

ver ANEXO II

ANEXO III: Definiciones BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*)

- Pérdida de peso: pérdida de peso inintencionada de >5% en un mes (debida al lupus y no a una dieta o enfermedad concomitante).
- Linfadenopatía/esplenomegalia: ganglios linfáticos con diámetro mayor de 1 cm.
- Alveolitis intersticial/neumonitis: se requieren hallazgos radiológicos de infiltración alveolar que no es debida a infección o a hemorragia. DLCO reducida a <70% de lo normal o una caída >20% si era previamente anormal.
- Hemorragia/vasculitis pulmonar: inflamación de la vasculatura pulmonar con hemoptisis y/o disnea y/o hipertensión pulmonar. Se requiere diagnóstico radiológico y/o histológico que lo apoye.
- Miocarditis: inflamación del miocardio con enzimas cardíacas elevadas y/o cambios ECG.
- Endocarditis no infecciosa: inflamación no infecciosa del endocardio o de las válvulas cardíacas.
- Nueva disfunción valvular: nueva disfunción valvular cardíaca debida a miocarditis o endocarditis (inflamación no infecciosa del endocardio o de las válvulas cardíacas).

- Serositis abdominal: serositis abdominal que no se presenta como un abdomen agudo.
- Hepatitis lúpica: transaminasas elevadas (excluyendo hepatotoxicidad por fármacos y hepatitis virales). Ausencia de autoanticuerpos específicos de hepatitis autoinmune (por ejemplo: anti-musculo liso, anti-citosol hepático) y/o biopsia con apariencia de hepatitis crónica activa. Hepatitis típicamente lobular sin necrosis “en sacabocados”.
- Púrpura trombótica trombocitopénica: síndrome clínico de anemia hemolítica microangiopática y trombopenia en ausencia de cualquier otra causa identificable.

ANEXO IV. Índice de daño SLICC/ACR para el LES

ver ANEXO IV

ANEXO V: Criterios de Sydney revisados de síndrome antifosfolipídico

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295-306.

El síndrome antifosfolipídico (SAF) está presente si se cumplen al menos uno de los siguientes criterios clínicos y al menos uno de los siguientes criterios de laboratorio*

Criterios clínicos:

1. Trombosis vascular[†]
2. Uno o más episodios clínicos[‡] de trombosis[§] arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe ser confirmada mediante criterios objetivos validados (hallazgos inequívocos de estudios de imagen apropiados o histopatología). Para la confirmación histopatológica, la trombosis debería estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared vascular.
3. Morbilidad durante el embarazo
 - a) Una o más muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal a las 10 o más semanas de gestación con morfología fetal normal documentada mediante ultrasonidos o mediante examen directo del feto, o bien
 - b) Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a 1) eclampsia o pre-eclampsia grave de acuerdo a las definiciones estándar o 2) hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria^{**}, o bien

- c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de la décima semana de gestación, habiéndose excluido anomalías anatómicas u hormonales maternas y causas cromosómicas en la madre y el padre.

En estudios de poblaciones de pacientes que tienen más de un tipo de morbilidad durante el embarazo, se aconseja fuertemente estratificar los grupos de sujetos de acuerdo a a, b o c.

Criterios de laboratorio

Se recomienda encarecidamente a los investigadores que clasifiquen a los pacientes con SAF en una de las siguientes categorías: I, más de un criterio de laboratorio presente (cualquier combinación); IIa, solo presente el anticoagulante lúpico; IIb, solo presentes los anticuerpos anticardiolipina; IIc, solo presentes los anticuerpos anti- β 2 glycoprotein-I.

1. Anticoagulante lúpico (AL) presente en plasma en 2 o más ocasiones separadas al menos 12 semanas, detectado de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (Subcomité Científico de anticoagulante lúpico/anticuerpos dependientes de fosfolípidos).

2. Anticuerpos anticardiolipina (AAC) de isotipo Ig G y/o Ig M en suero o plasma, presentes en títulos medios o altos (>40 GPL o MPL o >percentil 99) en 2 o más ocasiones separadas al menos 12 semanas, medidos por un ELISA estandarizado.

3. Anticuerpos anti- β 2 glicoproteína 1 de isotipo Ig G y/o Ig M en suero o plasma (en título >percentil 99) presentes en 2 o más ocasiones separadas al menos 12 semanas, medidos por un ELISA estandarizado, siguiendo los procedimientos recomendados.

* La clasificación de SAF debería evitarse si hay menos de 12 semanas o más de 6 años entre el test antifosfolípido y la manifestación clínica.

† Factores heredados o adquiridos predisponentes para trombosis no son motivos para excluir pacientes de ensayos clínicos de SAF. Sin embargo, deberían reconocerse 2 subgrupos de pacientes con SAF de acuerdo a: a) la presencia y b) la ausencia de factores de riesgo adicionales para trombosis. Tales casos incluirían: edad (>55 años en hombres y >65 años en mujeres) y la presencia de cualquiera de los factores de riesgo establecidos para enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitas, LDL colesterol elevado, HDL colesterol bajo, consumo de cigarrillos, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, índice de masa corporal $\geq 30\text{Kg/m}^2$, microalbuminuria, tasa de filtrado glomerular estimada <60ml/min), trombofilias heredadas, anticonceptivos orales, síndrome

nefrótico, malignidad, inmovilización y cirugía. Por ello, los pacientes que cumplen criterios deberían ser estratificados de acuerdo a todas las causas que contribuyen a la trombosis.

‡ Un episodio trombótico en el pasado podía ser considerado como un criterio clínico en caso que la trombosis sea probada con medios diagnósticos apropiados y que no se encuentre un diagnóstico alternativo o causa de trombosis.

§ La trombosis venosa superficial no se incluye dentro de los criterios clínicos.

** Los hallazgos generalmente aceptados de insuficiencia placentaria incluyen: (i) tests de vigilancia fetal anormales o no tranquilizantes, por ejemplo: un test no estresante no reactivo, sugestivo de hipoxemia fetal, (ii) análisis de las ondas velocimétricas por flujo doppler anormal sugestivo de hipoxemia fetal, por ejemplo: flujo al final de la diástole ausente en la arteria umbilical, (iii) oligohidramnios, por ejemplo: un índice de fluido amniótico de 5cms o menos o (iv) un peso al nacer menor del percentil 10 para la edad gestacional.

ANEXO VI.- Cuestionario de anamnesis

SIP: _____

FECHA: _____

DEBUT LES:

- EDAD DEBUT (año debut):
- MANIFESTACIÓN DEBUT:

BIOMETRÍA:

- SEXO: M H
- EDAD: _____ FECHA NACIMIENTO: _____
- DESARROLLO SEXUAL (mujeres):
 - MENARQUIA: _____
 - MENOPAUSIA: _____
 - G: ___ P: ___ C: ___ A: ___
- PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____
- PERÍMETRO ABDOMINAL: _____
- FUMADOR: SI NO EXFUMADOR
- TA: _____ / _____ FC: _____
- TRATAMIENTOS:
 - anti-HTA: Sí No
 - ADO: Sí No --- INSULINA: Sí No
 - HIPOLIPEMIANTE: Sí No
 - HIPOURICEMIANTE: Sí No
 - SUPLEMENTO VITAMINA D: Sí No
 - SUPLEMENTO VITAMÍNICO (antioxidante): Sí No → Cuál: _____
- ACTIVO: SI NO JUBILADO PENSIONISTA → LES: Sí No

ANEXO VII.- Protocolos de determinación de las moléculas inmunomoduladoras mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA)

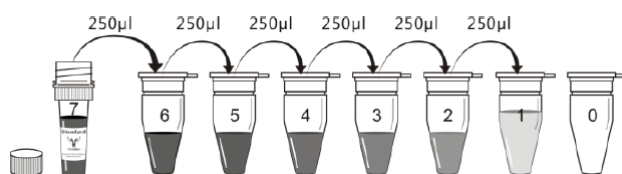
INF α (Human Interferon α (IFN- α) Cat No. CSB-E08636h, CUSABIO)

REACTIVOS:

- **Biotin antibody (1x):** diluir 1 μ l de Biotin antibody en 99 μ l de **Biotin-antibody Diluent**.
- **HRP-avidin (1x):** diluir 1 μ l de HRP-avidin en 99 μ l de **HRP-avidin Diluent**.
- **Wash buffer (1x):** 20 ml Wash buffer (25x)+ 500 ml Wash Buffer
- **Standard:** diluirlo con 1mL de **Sample Diluent**.

CURVA STANDARD:

TUBO	[INF1 α] pg/mL	ul SAMPLE DILUENT
S0	0	250
S1	12,5	250
S2	25	250
S3	50	250
S4	100	250
S5	200	250
S6	400	250
S7	800	



Tube	S7	S6	S5	S4	S3	S2	S1	S0
pg/ml	800	400	200	100	50	25	12.5	0

ENSAYO INF α :

1. Cargar en cada pocillo 100 ul de Curva standard/muestra y cubrir con el adhesivo.
2. Incubar 2 horas a 37°C
3. Eliminar el líquido
4. Añadir 100 ul de Biotin-antibody (1x) a cada pocillo, cubrir con el adhesivo e incubar 1 hora a 37°C.
5. Aspira el sobrenadante lavar tres veces con 200 ul de Wash Buffer
6. Añadir 100 ul de HRP-avidin (1x) a cada pocillo, cubrir con el adhesivo e incubar 1 hora a 37°C.
7. Aspira el sobrenadante lavar cinco veces con 200 ul de Wash Buffer
8. Añadir 90 ul de TMB Substrate a cada pocillo. Cubrir la placa e incubar 15-30 minutos a 37°C en oscuridad.
9. Añadir 50 ul de Stop Solution a cada pocillo y mezclar bien
10. Leer la placa primero a 450 nm y después a 540-570 nm.

IL10 (Human IL10 High Sensitivity ELISA Kit, Cat No. 850.880.096, DIACLONE)**REACTIVOS:****- Biotinylated anti-IL10:**

Number of wells required	Biotinylated Antibody (µl)	Biotinylated Antibody Diluent (µl)
16	40	1060
32	80	2120
48	120	3180
96	240	6360

- Streptavidin-HRP Solutions 1 y 2:

Number of wells required	Streptavidin-HRP solution 1 (Step 5)		Streptavidin-HRP solution 2 (Step 11)	
	Streptavidin-HRP (µl)	Streptavidin-HRP Diluent (ml)	Streptavidin-HRP (µl)	Streptavidin-HRP Diluent (ml)
16	10	1.990	32	1.900
32	20	3.980	64	3.800
48	30	5.970	96	5.700
96	60	11.940	192	11.400

- Amplifier:

Number of wells required	Amplifier (µl)	Amplification Diluent (ml)
16	20	1.980
32	40	3.960
48	60	5.940
96	120	11.880

- **Wash buffer (1x):** 10 ml Wash buffer (200x)+ 2000 ml agua desionizada
- **Standard Diluent Human Serum**
- **Standard:** reconstituir con **Standard Diluent Human Serum** según especifica el vial.

CURVA STANDARD:

TUBO	[IL10] pg/mL	µl -Standard	µl - Standard Diluent Human Serum
S0	0	0	200
S1	1,56	200 de S2	200
S2	3,12	200 de S3	200
S3	6,25	200 de S4	200
S4	12,5	200 de S5	200
S5	25	200 de S6	200
S6	50	400	

ENSAYO IL10:

1. Cargar en cada pocillo 100 µl de **Curva standard/muestra**.
2. Incubar 1 hora a temperatura ambiente y en agitación suave
3. Eliminar el sobrenadante y lavar 3 veces con 300 µl de Washing Solution 1x.
4. Añadir 50 µl de **Biotinylated anti-IL10** a cada pocillo.
5. Incubar 1 hora a temperatura ambiente y en agitación suave
6. Eliminar el sobrenadante y lavar 3 veces con 300 µl de Washing Solution 1x.
7. Añadir 100 µl de **Streptavidina-HRP Solution 1** a cada pocillo.
8. Incubar 20 minutos a temperatura ambiente y en agitación suave.
9. Eliminar el sobrenadante y lavar 3 veces con 300 µl de Washing Solution 1x.
10. Añadir 100 µl de **Amplifier** a cada pocillo.
11. Incubar 15 minutos a temperatura ambiente y en agitación suave.
12. Eliminar el sobrenadante y lavar 3 veces con 300 µl de Washing Solution 1x.
13. Añadir 100 µl de **Streptavidina-HRP Solution 2** a cada pocillo.
14. Incubar 20 minutos a temperatura ambiente y en agitación suave.
15. Eliminar el sobrenadante y lavar 3 veces con 300 µl de Washing Solution 1x.
16. Añadir 100 µl de **TMB Substrate Solution** (listo para usar) a cada pocillo.
17. Incubar 10-20 minutos a temperatura ambiente en oscuridad.
18. Añadir 100 µl de **H₂SO₄: Stop Reagent** a cada pocillo y mezclar bien.
19. Leer la placa primero a 450 nm y después a 610-650 nm.

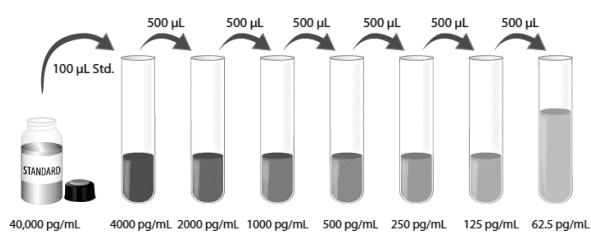
BAFF/BLyS (Human BAFF/BLyS/TNFSF13B) Cat No. DBLYS0B, R&D Systems)

REACTIVOS:

- **Substrate solution:** mezclar en volúmenes iguales los **Color Reagent A y B**
- **Calibrator Diluent RD6Q:** diluir 8 ml de Calibrator Diluent RD6Q en 8 mL de agua desionizada
- **Wash buffer (1x):** 20 ml Wash buffer concentrate + 500 ml Agua desionizada
- **Standard:** diluirlo primero con 1ml de agua desionizada.

CURVA STANDARD:

TUBO	[BLyS] pg/mL	CALIBRATOR DILUENT RD6Q (1:2)
S0	0	500
S1	62,5	500
S2	125	500
S3	250	500
S4	500	500
S5	1000	500
S6	2000	500
S7	4000	500



ENSAYO BAFF/BLyS:

1. Cargar en cada pocillo 100 µl de Assay Diluent RD1-111.
2. Añadir 50 µl de Curva standard/muestras en cada pocillo
3. Incubar 3 horas a temperatura ambiente en agitación a 500 rpm.
4. Eliminar el líquido mediante aspiración y lavar 4 veces con 400 µl de Wash Buffer.
5. Añadir 200 µl de BAFF/BLyS Conjugate a cada pocillo, cubrir con el adhesivo e incubar 1 hora a temperatura ambiente en agitación a 500 rpm.
6. Eliminar el líquido mediante aspiración y lavar 4 veces con 400 µl de Wash Buffer.
7. Añadir 200 µl de Substrate Solution a cada pocillo, cubrir con el adhesivo e incubar 30 minutos a temperatura ambiente en oscuridad.
8. Añadir 50 ul de Stop Solution a cada pocillo y mezclar bien
9. Leer la placa primero a 450 nm y después a 540-570 nm.

ANEXO VIII.- Protocolos de determinación de los biomarcadores de respuesta antioxidante mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA)

VALORACIÓN ACTIVIDAD SUPERÓXIDO DISMUTASA (SOD) (Superoxide dismutase assay Kit 96 well. Item No. 706002, Cayman Chemicals)

1. Preparación de reactivos:

- Assay Buffer: 2 ml Assay Buffer stock (10X) + 18 ml H₂O milliQ
- Sample Buffer: 1 ml Sample Buffer stock + 9 ml H₂O milliQ
- Radical Detector: 22.5 ul stock + 9 ml Assay Buffer diluido
- SOD estándar: listo para usar
- Xanthina Oxidasa: 20 ul stock + 800 ul Sample Buffer diluido

2. Preparar la curva patrón: 5 ul SOD stock + 100 ul Sample Buffer diluido

A: 0 ul SOD stock + 100 ul Sample Buffer diluido

B: 2 ul SOD stock + 98 ul Sample Buffer diluido

C: 4 ul SOD stock + 96 ul Sample Buffer diluido

D: 8 ul SOD stock + 92 ul Sample Buffer diluido

E: 12 ul SOD stock + 88 ul Sample Buffer diluido

F: 16 ul SOD stock + 84 ul Sample Buffer diluido

G: 20 ul SOD stock + 80 ul Sample Buffer diluido

3. Mantener todo a TA excepto la Xanthine Oxidasa y el SOD estándar

4. Montar la placa:

10 ul de curva/muestra

200 ul Radical Detector

20 ul Xanthine Oxidase

Blanco:

10 ul curva/muestra

200 ul Radical Detector

20 ul Sample Buffer

5. Agitar la placa unos segundos y tapar

6. Incubar en agitación 30 minutos a TA

7. Leer a 440y 460 nm

PREPARACIÓN ASSAY BUFFER ADICIONAL:

➤ **Composición:** 50 mM Tris-HCl, PH 8.0; 0.1 mM DTPA; 0.1 mM Hypoxanthine (Estable un mes a -20°C)

Preparación:

- 20 ul DTPA 0.1 M
- 20 ul Hypoxanthine 0.1 M
- 1 ml Tris-HCl 1 M PH 8.0
- 18.960 ml H₂O

DTPA 0.1M:

$m = M * L * Mr = 0.1M * (1 * 10^{-3})L * 393035 = 0.0393g$ DTPA → Disolver en 1 ml de NaOH 1M

Hypoxanthine 0.1 M:

$m = M * L * Mr = 0.1M * (1 * 10^{-3})L * 136.11 = 0.013611g$ DTPA → Disolver en 1 ml de NaOH 1M

DETERMINACIÓN CAPACIDAD ANTIOXIDANTE (TEAC): Cayman Chemicals
 Catalog. No. 709001

Preparación de reactivos

Antioxidant assay buffer (1X) (Tampón fosfato potásico 5 mM pH 7.4 con NaCl 0.9 % y glucose 0.1%)

Diluir 3 mL en 27 mL de agua MilliQ.

Cromógeno

Estos viales contienen ABTS liofilizado. Reconstituir un vial en 6 mL de agua MilliQ

Metmioglobina

Reconstituir el vial con 600 uL e assay buffer y mezclar.

Trolox

Reconstituir el vial con 1 mL de agua MilliQ.

Peróxido de hidrógeno

Este vial contiene una solución de H₂O₂ 8.82 M. Diluir 10 uL de H₂O₂ en 990 uL de agua MilliQ. Hacer una segunda dilución con 20 uL de la primera y 3.98 mL de H₂O milliQ (concentración final 441 uM).

Protocolo

Preparación de la curva patrón:

Concentración Trolox (mM)	Tubo	Trolox reconstituido (uL)	Assay buffer (uL)
0	A	0	100
0.045	B	3	97
0.090	C	6	94
0.135	D	9	91
0.18	E	12	88
0.225	F	15	85
0.330	G	22	78

Montar la placa:

Añadir 40 uL de H₂O₂ para que comience la reacción. Tapar la placa e incubar la placa a temperatura ambiente 5 min. Leer a 750 y 405 nm.

ANEXO IX.- Valores de referencia de nuestro laboratorio (Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia)

Hemograma	Serie roja	Hematíes: 3,9 – 5,2 x10 ⁶ /μL Hemoglobina: 12,0 – 16,0 g/dL Hematocrito: 35,0 – 46,0 % VCM: 80-97 fL
	Serie blanca	Leucocitos: 3,5 – 10,5 x10 ³ /μL Linfocitos: 1,0 – 3,0 x10 ³ /μL Neutrófilos: 1,9 – 7,3 x10 ³ /μL
	Serie plaquetar	Plaquetas: 150 – 400 x10 ³ /μL

Hemostasia	T. protrombina: 14,5 – 18,2 segundos Índice de QuicK: 70 – 100% INR: __ T. Tromboplastina parcial activado: 25,3 – 38,0 segundos
-------------------	---

Bioquímica especializada	25-hidroxi-vitamina D	Deficiencia: <20 ng/mL Insuficiencia: 20 – 30 ng/mL Suficiencia: >30 ng/mL
---------------------------------	-----------------------	--

	Valor absoluto		%
Proteinograma	Albúmina	__ g/dL	55,8 – 66,1
	Alfa-1-globulina	__ g/dL	2,9 – 4,9
	Alfa-2-globulina	__ g/dL	7,1 – 11,8
	Beta-globulina	__ g/dL	8,4 – 13,1
	Gamma-globulina	__ g/dL	11,1 – 18,8

Bioquímica	Glucosa: 76 – 110 mg/dL	
	Urea: 10 – 50 mg/dL	
	Creatinina: 0,51 – 0,95 ,g/dL	
	Filtrado glomerular (CKD-EPI): 90 – 130 ml/min	
	Ácido úrico: 2,6 – 6 mg/dL	
	HDL-col (directo)	Factor de riesgo para enfermedad coronaria: <40 Factor protector para enfermedad coronaria: >59
	Colesterol total: 0 – 200 mg/dL	Sin factores de riesgo de enfermedad coronaria: recomendado <160 Con factores de riesgo de enfermedad coronaria: recomendado <130 Con enfermedad coronaria, diabetes o equivalente: recomendado <100
	LDL-col (calculado)	
	Triglicéridos	Normal: <150 mg/dL Límite alto: 150 – 199 mg/dL Altos: >199 mg/dL
	Bilirrubina total: 0,1 – 1,1 mg/dL	
	GOT/AST: 0 – 31 U/L	
	GPT/ALT: 0 – 31 U/L	
	GGT: 7 – 32 U/L	
	CK: 0 – 145 U/L	
	Proteínas totales: 6,6 – 8,7 g/dL	
	Albúmina: 3,5 – 5,0 g/dL	
	Calcio: 8,5 – 10,5 mg/dL	
	Fósforo inorgánico: 2,7 – 4,5 mg/dL	
	Factor reumatoide: 0 – 15 mg/dL	

Autoinmunidad	ANA: patrón citoplásmico, homogéneo, nuclear, nucleolar, NuMA-polo de huso, mixto	Screening (ELISA)*	Negativo Positivo
		Dilución (IFI)	1/X
	ENA (ELISA): incluye anti-RNP, anti-Sm, anti-Ro (SSA), anti-La (SSB)	Negativo: <10 UI/mL Dudoso: 10 - 15 UI/mL Positivo: >15 UI/mL	
	Anti-DNA	Negativo: <10 UI/mL Dudoso: 10 - 15 UI/mL Positivo: >15 UI/mL	
	Anticuerpos antifosfolípido**	AL ACA-IgG: 0 – 15 GPL ACA-IgM: 0 – 15 MPL B2 GPI-IgG: 0 – 15 SG U/mL B2 GPI-IgM: 0 – 15 SM U/mL	Positivo Negativo

* incluye los autoanticuerpos: dsDNA, Sm, Rib-P, PCNA, UI-RNP, SS-A/Ro, SS-B/La, Scl-70, CENP-B, Fibrilarina, RNA Pol III, Jo-1, Mi-2 y PM-Scl

** AL: anticoagulante lúpico, ACA: anticardiolipinas, B2 GPI: anti-beta2 glicoproteína

Inmunología	Complemento	C3: 83 – 177 mg/dL C4: 15 – 45 mg/dL
--------------------	-------------	---

Reactantes de fase aguda	VSG: 0 – 30 mm/hora PCR: 0 – 8 mg/L
---------------------------------	--

Orina (anormales y sedimento)	Densidad: 1010 – 1030 g/L pH: 4,8 – 7,4 Glucosa: negativo Cuerpos cetónicos: negativo Urobilinógeno: normal. Bilirrubina: negativo Proteínas: negativo Nitritos: negativo Leucocitos: negativo Hematíes: negativo Sedimento: negativo
--	---

ANEXO X.- Comunicaciones a congresos derivadas de este trabajo:



REVISTA DE LA SVR

XIX Congreso de la Sociedad Valenciana de Reumatología

Rev. Sociedad Val. Reuma. 2016, 6;3:10-46

6. DIFERENCIAS EN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEGÚN EL PATRÓN DE AUTOINMUNIDAD EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (04)

Feced Olmos C¹, Fernández Matilla M^{2,3}, Grau García E^{1,2}, Poveda Marin G^{1,2}, Labrador Sánchez E¹, Ortiz Sanjuán FM^{1,2}, Fernández-Llanio Comella N⁴, Arévalo Ruales K¹, Negueroles Albuixech R¹, Ivorra Cortés J^{1,3}, Frago Gil J¹, Martínez Cordellat I¹, Valero Sanz JL¹, Chalmeta Verdejo P¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C^{1,2}, Nájera Herranz C¹, Castellano Cuesta JA⁴, Hervás Marín D⁵, Fornés Ferrer V³, Román Ivorra JA^{1,3}

¹Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

²Grupo de Investigación de Reumatología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia.

³Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia. Valencia.

⁴Servicio de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ⁵Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Objetivos: Analizar las diferencias entre las manifestaciones actuales, así como marcadores de autoinmunidad, daño acumulado y actividad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) según el patrón de anticuerpos anti-DNAc.

Material y métodos: Estudio prospectivo transversal de pacientes con diagnósti-

co de LES según criterios SLICC 2012 procedentes de los Servicios de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova y del HUP La Fe. En todos los pacientes se ha realizado una analítica con parámetros de autoinmunidad, y se han recogido datos clínicos y de actividad. El análisis bioestadístico de los datos se realizó mediante el software R versión 3.2.3., utilizando modelos de regresión lineal simple, binomial y logística.

Resultados: Se han estudiado 140 pacientes diagnosticados de LES, con una edad media al diagnóstico de 33,39±13,63 y un promedio de 10,05±11,42 años de evolución. El 37,8% de los pacientes presenta valores de anticuerpo anti-DNAc superior a 10 UI/mL. En este grupo de pacientes hay una mayor incidencia de afectación renal y menor presencia de Síndrome de Sjögren (25,5% y 9,8% frente a 9% y 23,6%). Además, estos pacientes muestran un mayor índice de actividad que aquellos con anti-DNAc negativo (SLEDAI medio de 7,94 frente a 5,7) y positividad de ANAs en mayor proporción (92,2% frente a 74,2%). Además se observa una asociación directa estadísticamente significativa entre el título de ANAs y los valores de anti-DNAc (P=0,04). Sin embargo no se observan diferencias significativas en el daño acumulado medido por SLICC entre ambos grupos.

Conclusiones: Tal y como se describe en otras series, los pacientes con positividad de anti-DNAc presentan una mayor incidencia de afectación renal.

7. ESTRÉS OXIDATIVO AUMENTADO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON MAYOR DAÑO ACUMULADO (05)

Grau García E^{1,2}, Fernández Matilla M^{2,3}, Poveda Marín G^{1,2}, de la Rubia Navarro M¹, Feced Olmos C¹, Labrador Sánchez E¹, Ortiz Sanjuán FM^{1,2}, Fernández-Llanio Comella N⁴, Hervás Marín D⁵, Fornés Ferrer V³, Rodrigo Nicolás R⁶, Arévalo Ruales K¹, Negueroles Albuixech R¹, Ivorra Cortés J^{1,3}, Fragio Gil J¹, Martínez Cordellat P¹, Valero Sanz JL¹, Chalmeta Verdejo P¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C^{1,2}, Nájera Herranz C¹, Castellano Cuesta JA⁴, Román Ivorra JA^{1,3}

¹Servicio de Reumatología. HUP La Fe. Valencia. ²Grupo de Investigación de Reumatología. IIS La Fe. Valencia. ³Facultad de Medicina. UCV. Valencia. ⁴Servicio de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ⁵Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia. ⁶Grupo de Investigación en Biomedicina Molecular, Celular y Genómica. CIBERER. IIS La Fe. Valencia

Objetivos: Evaluación de la influencia del estrés oxidativo como factor de riesgo cardiovascular adicional a los factores clásicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

Material y métodos: Estudio prospectivo transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012 procedentes de los Servicios de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova y del HUP La Fe. En todos los pacientes se ha analizado la concentración en suero de GS-Nem (GSH) y GSSG mediante UPLC-MS/MS (Acquity UPLC System). Se han tomado además individuos sanos como control negativo, a los cuales se les ha realizado la misma determina-

ción. En los pacientes también se ha realizado una analítica completa, se han recogido datos clínicos, biométricos y de tratamiento mediante entrevista personal. El análisis bioestadístico de los datos se realizó mediante el software R versión 3.2.3., utilizando modelos de regresión lineal simple, binomial y logística.

Resultados: Se han estudiado 140 pacientes diagnosticados de LES, el 95% mujeres, con una edad media al diagnóstico de 33,39±13,63 y un promedio de 10,05±11,42 años de evolución. Se ha utilizado la ratio GSH/GSSG para valorar el estrés oxidativo, siendo este valor mayor en los pacientes que en los controles sanos (P=0,005).

Se ha observado una relación estadísticamente significativa entre la presencia de estrés oxidativo y el daño acumulado valorado mediante SLICC-ACR (P<0,0001). No se observan diferencias según la actividad de la enfermedad, perfil autoinmune ni afectación concreta por órganos o sistemas. Sin embargo, se muestra una ligera diferencia en la ratio GSH/GSSG entre aquellos pacientes que han presentado un ECV (1 ± 0,39) y los que no han presentado ECV (1,19 ± 0,55). Tampoco se observan diferencias en los niveles de estrés oxidativo en base al tratamiento con ácido fólico o a la administración de terapias biológicas.

Conclusiones: Observamos un aumento de estrés oxidativo en nuestros pacientes con LES en comparación a controles sanos. Los datos sugieren una elevación del estrés oxidativo en los pacientes con un mayor daño acumulado, lo cual está en consonancia con la presencia de comorbilidades graves en estos pacientes. Parece existir una ligera tendencia al aumento de estrés oxidativo valorado con la ratio GSH/GSSG en individuos con LES y afectación cardiovascular, pero son necesarios más estudios independientes que confirmen este hecho.

9. RELACIÓN ENTRE DAÑO ACUMULADO Y DISCAPACIDAD RECONOCIDA POR EL INSS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (07)

Grau García E^{1,2}, Fernández Matilla M^{2,3}, Poveda Marín G^{1,2}, Feced Olmos C¹, Labrador Sánchez E¹, Ortiz Sanjuán FM^{1,2}, Fernández-Llanio Comella N⁴, Hervás Marín D⁵, Fornés Ferrer V³, Arévalo Ruales K¹, Negueroles Albuixech R¹, Ivorra Cortés J^{1,3}, Fragio Gil J¹, Martínez Cordellat P¹, Valero Sanz JL¹, Chalmeta Verdejo P¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C^{1,2}, Nájera Herranz C¹, Castellano Cuesta JA⁴, Román Ivorra JA^{1,3}

¹Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. ²Grupo de Investigación de Reumatología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ³Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia. Valencia. ⁴Servicio de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ⁵Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Objetivos: Valorar la relación entre daño acumulado según órgano afecto y discapacidad reconocida por el INSS en pacientes con LES.

Material y métodos: Estudio prospectivo transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012 procedentes de los Servicios de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova y del HUP La Fe. En todos los pacientes se ha recogido datos clínicos y demográficos mediante entrevista personal y cumplimentación del índice SLICC-ACR.

Resultados: Se han estudiado 140 pacientes diagnosticados de LES, el 95% mujeres, con una edad media al diagnóstico de 33,39±13,63 y un promedio de 10,05±11,42 años de evolución.

En la tabla se recogen las características clínicas de cada grupo.

Conclusiones: Se evidencia una correlación positiva entre el porcentaje de discapacidad reconocido y la puntuación obtenida en el índice SLICC-ACR. El sistema musculoesquelético es el más afectado en general sin diferencias notables entre los dos grupos. Sin embargo, si se observan diferencias entre ambos, con una mayor afectación de sistema nervioso, serosas, renal y vasculitis en los pacientes con discapacidad.

	Sin discapacidad	Con discapacidad
N	98,00	42,00
% discapacidad	0	53,14±23,7
SLICC	0,75±0,98	1,8± 1,10
Edad al DX	34,6±14,8	30,7±10,4
Años de evolución	13,9±10,7	20,7±8,10
Anti-DNAc (UI/ml)	30,3±63,8	26,02±42,9
ANA positivo (%)	78,57	85,71
Perfil laboral activo (%)	67,35	45,24
Perfil laboral en paro (%)	4,08	7,14
Perfil laboral jubilado (%)	17,35	11,90
Perfil laboral pensionista (%)	1,02	28,57
Afectación sistema nervioso (%)	12,24	28,57
Afectación musculoesquelética (%)	88,78	90,48
Afectación mucocutánea (%)	72,45	76,19
Afectación serosas (%)	7,14	14,29
Afectación cardiovascular (%)	13,27	19,05
Afectación hemograma (%)	42,86	47,62
Alteración renal (%)	13,27	19,05
Raynaud (%)	29,59	47,62
SAF (%)	7,14	11,90
Sjögren (%)	16,33	23,81
Vasculitis (%)	1,02	4,76

10. DISCREPANCIAS ENTRE LOS VALORES SÉRICOS DE VIT D Y LA SUPLEMENTACIÓN EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. IMPACTO EN LA ENFERMEDAD (08)

Labrador Sánchez E¹, Fernández Matilla M^{2,3}, Grau García E^{1,3}, Poveda Marín G^{1,2}, Feced Olmos C¹, Ortiz Sanjuán FM^{1,2}, Fernández-Llanio Comella N⁴, Arévalo Ruales K¹, Negueroles Albuixech R¹, Ivorra Cortés J^{1,3}, Frago Gil J¹, Martínez Cordellat I¹, Valero Sanz JL¹, Chalmeta Verdejo I¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C^{1,2}, Nájera Herranz C¹, Castellano Cuesta JA⁴, Hervás Marín D⁴, Fornés Ferrer V¹, Román Ivorra JA^{1,3}

¹Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

²Grupo de Investigación en Reumatología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ³Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia. Valencia.

⁴Servicio de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ⁵Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Objetivos: Evaluación de los niveles de 25OH-vitamina D en pacientes con LES y la relación con su suplementación, y análisis del impacto de los mismos en la afectación de diferentes órganos o sistemas.

Material y métodos: Estudio prospectivo transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012 procedentes de los Servicios de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova y del HUP La Fe. En todos los pacientes se ha reali-

zado una analítica completa, y se han recogido datos clínicos, biométricos y de tratamiento. El análisis bioestadístico de los datos se realizó mediante el software R versión 3.2.3., utilizando modelos de regresión lineal simple, binomial y logística.

Resultados: Se han estudiado 136 pacientes diagnosticados de LES, el 95% mujeres, con una edad media al diagnóstico de 30,46±13,63 y un promedio de 10,8±10,5 años de evolución. Se observa un valor medio de vitamina D de 26,53±12,53 ng/mL, donde el 60,3% presentan valores inferiores a 30 ng/mL. Se ha observado que existe un 26,5% de pacientes que a pesar de la prescripción de suplemento de vitamina D, no alcanzan los valores normales (tabla).

	Hipovitaminosis D (ng/mL) Media ± DS	Vitamina D normal (ng/mL) Media ± DS
Sin suplemento Vit D	19,55±5,26	34,7±5,05
Con suplemento Vit D	20,88±6,21	41,54±11,42

Se observa una tendencia positiva entre presencia de hipovitaminosis D y afectación de serosas.

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes observamos una tasa elevada de hipovitaminosis D, a pesar de la prescripción de suplementos. La hipovitaminosis D parece correlacionarse con afectación de serosas, pero son necesarios más estudios y una mayor serie muestral para su confirmación.

14. EVALUACIÓN DEL DAÑO ACUMULADO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO COMO POSIBLE NUEVO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR (19)

Fernández Matilla M^{1,2,3}, Grau García E^{1,3}, Poveda Marín G^{1,3}, de la Rubia Navarro M¹, Feced Olmos C¹, Labrador Sánchez E¹, Ortiz Sanjuán FM^{1,2}, Fernández-Llanio Comella N⁴, Hervás Marín D⁵, Fornés Ferrer V⁵, Arévalo Ruales K³, Negueroles Albuixech R¹, Ivorra Cortés J³, Frago Gil J¹, Martínez Cordellat I¹, Valero Sanz JL¹, Chalmeta Verdejo I¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C^{1,2}, Nájera Herranz C¹, Castellano Cuesta JA⁴, Román Ivorra JA^{2,3}

¹Grupo de Investigación de Reumatología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia. Valencia.

³Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

⁴Servicio de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ⁵Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Objetivos: Valorar el riesgo cardiovascular de los pacientes con LES y su posible modificación en base al daño acumulado y la actividad de la enfermedad.

Material y métodos: Estudio prospectivo transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012 procedentes de los Servicios de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova y del HUP La Fe. En todos los pacientes se ha realizado una analítica completa, y se han recogido datos clínicos, biométricos y de tratamiento. El análisis bioestadístico de los datos se realizó mediante el software R versión 3.2.3., utilizando modelos de regresión lineal simple, binomial y logística.

Resultados: Se han estudiado 140 pacientes diagnosticados de LES, el 95% mujeres, con una edad media al diagnóstico de 33,39±13,63 y un promedio de 10,05±11,42 años de evolución. El 15% de los pacientes presentó un ECV. En este grupo de observa un aumento de factores clásicos de riesgo cardiovascular frente al grupo que no ha manifestado ECV.

Se observa una relación estadísticamente significativa entre valores elevados del índice SLICC-ACR (P<0,001), dislipemia (P=0,04), diabetes (P=0,02) y la presencia de ECV en nuestros pacientes. Además aunque no se obtiene un resultado estadísticamente significativo, se observa una tendencia a la asociación de ECV con la presencia de HTA, niveles elevados de colesterol LDL sérico, y valores elevados del índice de actividad SLENA-SLEDAI.

Por otro lado, a pesar de no obtener significación estadística, se observa una marcada diferencia entre los niveles de anti-cardiolipina IgM y la beta2-glicoproteína IgM, siendo estos mayores en el grupo de pacientes con ECV.

Conclusiones: La tasa de ECV en nuestra serie de pacientes es del 15%, claramente superior a la tasa de ECV de población general del 8,53%. Se confirma el peso de los factores clásicos de riesgo cardiovascular como desencadenantes de ECV, no obstante el daño acumulado medido por SLICC-ACR tiene un peso determinante en el riesgo cardiovascular en nuestros pacientes. Por ello podría proponerse como un factor adicional de riesgo cardiovascular. Por otro lado, la actividad de la enfermedad medida por SLENA-SLEDAI parece tener una tendencia que apunta a que mayores valores se correlacionarían con ECV, aunque los años de evolución de la enfermedad no parecen tener influencia en los ECV. Sin embargo, son necesarios otros estudios independientes para poder confirmar estas hipótesis.

15. EVALUACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS ACTUALES Y AL DEBUT DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (20)

Fernández Matilla M^{1,2}, Grau García E^{1,3}, Poveda Marín G^{1,3}, Feced Olmos C¹, Labrador Sánchez E¹, Ortiz Sanjuán FM^{1,2}, Fernández-Llanio Comella N⁴, Hervás Marín D⁵, Fornés Ferrer V⁵, Arévalo Ruales K³, Negueroles Albuixech R¹, Ivorra Cortés J³, Frago Gil J¹, Martínez Cordellat I¹, Valero Sanz JL¹, Chalmeta Verdejo I¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C^{1,2}, Nájera Herranz C¹, Castellano Cuesta JA⁴, Román Ivorra JA^{2,3}

¹Grupo de Investigación de Reumatología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia. Valencia.

³Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

⁴Servicio de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ⁵Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Objetivos: Análisis de la influencia del tiempo de evolución y la edad del paciente en las manifestaciones clínicas actuales y al debut de la enfermedad en pacientes con LES.

Material y métodos: Estudio prospectivo transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012 procedentes de los Servicios de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova y del HUP La Fe. En todos los pacientes se ha realizado una analítica completa, y se han recogido datos clínicos, biométricos y de tra-

tamiento. El análisis bioestadístico de los datos se realizó mediante el software R versión 3.2.3., utilizando modelos de regresión lineal simple, binomial y logística.

Resultados: Se han estudiado 140 pacientes diagnosticados de LES, el 95% mujeres, con una edad media al diagnóstico de 33,39±13,63 y un promedio de 10,05±11,42 años de evolución. En la tabla se recogen las manifestaciones clínicas al debut de la enfermedad.

Se observan diferencias estadísticamente significativas en la afectación del sistema musculoesquelético (P=0,008), y la presencia de vasculitis (P=0,01) en pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad. Asimismo, también hay una relación directa entre afectación cardiovascular (P=0,002) y renal (P=0,03) en pacientes más jóvenes. Por último, alteraciones en el hemograma se correlacionan tanto con pacientes jóvenes (P=0,0009) como con menor tiempo de evolución (P=0,02).

Conclusiones: Se observa una concordancia entre nuestra serie de pacientes con LES y las series ya descritas en la bibliografía, donde afectación renal se produce a edades más tempranas, y la afectación del sistema musculoesquelético se produce al inicio de la enfermedad y/o como manifestación de debut.

Manifestación debut	(%)
MSQ	73,6
Cutáneo	39,3
Renal	5
Alteración hemograma	7,9
Sjögren	2,9
Raynaud	5
Otros	27,1

16. DESCRIPCIÓN DE UNA SERIE DE LUPUS DE INICIO TARDÍO (21)

Fernández Matilla M^{1,2}, Grau García E^{1,3}, Poveda Marín G^{1,3}, Feced Olmos C¹, Labrador Sánchez E¹, Ortiz Sanjuán FM^{1,3}, Fernández-Llanio Comella N⁴, Hervás Marín D⁵, Fornés Ferrer V⁵, Arévalo Ruales K⁵, Negueroles Albuixech R⁵, Ivorra Cortés J⁵, Fragió Gil J⁵, Martínez Cordellat P⁵, Valero Sanz JL⁵, Chalmeta Verdejo P⁵, González Puig L⁵, Alcañiz Escandell C^{1,4}, Nájera Herranz C⁵, Castellano Cuesta JA⁴, Román Ivorra JA^{2,3}

¹Grupo de Investigación de Reumatología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia. Valencia.

³Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

⁴Servicio de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ⁵Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Objetivos: Estudiar las diferencias entre las manifestaciones al inicio de la enfermedad y las actuales, así como marcadores de autoinmunidad, daño acumulado y actividad entre pacientes de inicio tardío y pacientes con debut a edad convencional.

Material y métodos: Estudio prospectivo transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012 procedentes de los Servicios de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova y del HUP La Fe. En todos los pacientes se

ha realizado una analítica con parámetros de autoinmunidad, y se han recogido datos clínicos y de actividad.

Resultados: Se han estudiado 140 pacientes diagnosticados de LES, el 95% mujeres, con una edad media al diagnóstico de 33,39±13,63 y un promedio de 10,05±11,42 años de evolución. El 12% de los pacientes presenta un inicio tardío de la enfermedad (debut >50 años). En este grupo de pacientes hay una mayor incidencia de Síndrome de Sjögren y Fenómeno de Raynaud al debut (5,9% y 11,8% respectivamente) frente a los pacientes con edad de inicio convencional (2,4% y 4,1%). Sin embargo, en las manifestaciones actuales este grupo presenta una incidencia menor de Fenómeno de Raynaud, así como afectación renal y alteración del hemograma.

Se observa una mayor proporción de Síndrome de Sjögren en los pacientes de inicio tardío, aunque los niveles de ENAs están disminuidos respecto al grupo de pacientes de edad de inicio convencional. Por otro lado, el grupo de inicio tardío presenta una incidencia de eventos cardiovasculares 4 veces superior al grupo de edad de inicio convencional.

Conclusiones: Se observa una concordancia en las manifestaciones clínicas de debut entre nuestra serie de pacientes con LES de inicio tardío y las series ya descritas en la bibliografía, donde el Síndrome de Sjögren se presenta en mayor proporción en estos pacientes. Por otro lado, no podemos discernir si la mayor proporción de eventos cardiovasculares en este grupo es debida a características propias del LES de inicio tardío, o a otros factores relacionados con la edad.

17. INCIDENCIA DE NEOPLASIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (22)

Fernández Matilla M^{1,2}, Grau García E^{1,3}, Poveda Marín G^{1,3}, Feced Olmos C¹, Labrador Sánchez E¹, Ortiz Sanjuán FM^{1,3}, Fernández-Llanio Comella N⁴, Hervás Marín D⁵, Fornés Ferrer V⁵, Arévalo Ruales K⁵, Negueroles Albuixech R⁵, Ivorra Cortés J⁵, Fragió Gil J⁵, Martínez Cordellat P⁵, Valero Sanz JL⁵, Chalmeta Verdejo P⁵, González Puig L⁵, Alcañiz Escandell C^{1,4}, Nájera Herranz C⁵, Castellano Cuesta JA⁴, Román Ivorra JA^{2,3}

¹Grupo de Investigación de Reumatología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia. Valencia.

³Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

⁴Servicio de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ⁵Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

Objetivos: Analizar la incidencia de cáncer en una serie de pacientes diagnosticados

de LES, así como las características clínicas de los mismos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012 procedentes de los Servicios de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova y del HUP La Fe. En todos los pacientes se han recopilado clínicos y de actividad de la enfermedad.

Resultados: Se han estudiado 140 pacientes diagnosticados de LES, el 95% mujeres, con una edad media al diagnóstico de 33,39±13,63 y un promedio de 10,05±11,42 años de evolución.

Seis pacientes (4,3%) han presentado algún tipo de cáncer, cuyas características clínicas se presentan en la tabla.

Conclusiones: El porcentaje de pacientes con LES que ha desarrollado un cáncer es del 4,3%, lo cual es ligeramente mayor de la incidencia en población general, que es del 2,12%. Los tipos de cáncer encontrados son heterogéneos y no se corresponden con el patrón habitual descrito para población general.

Sexo	Edad al Dx LES	Años evolución LES	Tipo cáncer	Fecha DX cáncer	Años debut cáncer desde DX LES	Anti-DNA	ANAs	Anti-RO	Anti-LA	Anti-SM	Anti-RNP
♀	17	30	Adenocarcinoma ovario	01/01/06	21	-	+	+	-	-	-
♂	47	18	Timoma	04/03/96	-2	-	-	-	-	-	-
♀	40	18	Liposarcoma	01/01/00	3	+	+	-	-	-	-
♀	45	25	Carcinoma ductal infiltrante mama izda	16/12/14	25	-	+	+	-	-	-
♀	29	10	Neoplasia intraepitelial cervical (CIN-1)	01/01/13	7	-	+	+	+	-	-
♀	27	23	Neoplasia de ovario	01/01/06	13	-	-	-	-	-	-



Reumatol Clin. 2016;12(Espec Cong):27-254



Reumatología Clínica

www.reumatologiainclinica.org

PÓSTERS EXHIBIDOS

XLII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

Barcelona, 18-21 de mayo de 2016

295. EVALUACIÓN DEL DAÑO ACUMULADO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO COMO POSIBLE NUEVO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

M. Fernández Matilla^{1,2}, E. Grau García^{1,3}, G. Poveda Marín^{1,3}, C. Feced Olmos³, E. Labrador Sánchez³, F.M. Ortiz Sanjuán^{1,3}, N. Fernández-Llano Comella⁴, D. Hervás Marín⁵, V. Fornès Ferrer³, K. Arévalo Ruales³, R. Negueroles Albuixech³, J. Ivorra Cortés^{2,3}, J. Frago Gil³, I. Martínez Cordellat³, J.L. Valero Sanz³, I. Chalmeta Verdejo³, L. González Puig³, C. Alcañiz Escandell^{1,3}, C. Nájera Herranz³, J.A. Castellano Cuesta⁴ y J.A. Román Ivorra^{2,3}

¹Grupo de Investigación de Reumatología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia. ³Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. ⁴Servicio de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ⁵Unidad de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia.

Introducción: La principal causa de mortalidad en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad cardiovascular (ECV). La aterosclerosis acelerada que ocurre en el LES se considera uno de los mecanismos fundamentales de este aumento de la mortalidad CV. Entre los factores que contribuyen al proceso de la aterosclerosis acelerada se incluyen factores de riesgo CV clásicos, factores inflamatorios y específicos del LES. Es por ello que en los pacientes lúpicos se hace necesaria la estimación del riesgo CV (RCV) y, de este modo, desarrollar estrategias para modificarlo. **Objetivos:** Valorar el riesgo cardiovascular de los pacientes con LES y su posible modificación en base al daño acumulado y la actividad de la enfermedad.

Métodos: Estudio prospectivo transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012 procedentes de los servicios de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova y del HUP La Fe. En todos los pacientes se ha realizado una analítica completa, y se han recogido datos clínicos, biométricos y de tratamiento. El análisis bioestadístico de los datos se realizó mediante el software R versión 3.2.3., utilizando modelos de regresión lineal simple, binomial y logística.

Resultados: Se han estudiado 140 pacientes diagnosticados de LES, el 95% mujeres, con una edad media al diagnóstico de 33,39 ± 13,63

y un promedio de 10,05 ± 11,42 años de evolución. El 15% de los pacientes presentó un ECV. En este grupo se observa un aumento de factores clásicos de riesgo cardiovascular frente al grupo que no ha manifestado ECV. Se observa una relación estadísticamente significativa entre valores elevados del índice SLICC-ACR ($p < 0,001$), dislipemia ($p = 0,04$), diabetes ($p = 0,02$) y la presencia de ECV en nuestros pacientes. Además, aunque no se obtiene un resultado estadísticamente significativo, se observa una tendencia a la asociación de ECV con la presencia de HTA, niveles elevados de colesterol LDL sérico, y valores elevados del índice de actividad SLENA-SLEDAI. Por otro lado, a pesar de no obtener significación estadística, se observa una marcada diferencia entre los niveles de anti-cardiolipina IgM y la beta2-glicoproteína IgM, siendo estos mayores en el grupo de pacientes con ECV.

Conclusiones: La tasa de ECV en nuestra serie de pacientes es del 15%, claramente superior a la tasa de ECV de población general del 8,53%. Se confirma el peso de los factores clásicos de riesgo cardiovascular como desencadenantes de ECV; no obstante, el daño acumulado medido por SLICC-ACR tiene un peso determinante en el riesgo cardiovascular en nuestros pacientes. Por ello podría proponerse como un factor adicional de riesgo cardiovascular. Por otro lado, la actividad de la enfermedad medida por SLENA-SLEDAI parece tener una tendencia que apunta a que mayores valores se correlacionarían con ECV, aunque los años de evolución de la enfermedad no parecen tener influencia en los ECV. Sin embargo, son necesarios otros estudios independientes para poder confirmar estas hipótesis.

306. ESTRÉS OXIDATIVO AUMENTADO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON MAYOR DAÑO ACUMULADO

E. Grau García^{1,2}, M. Fernández Matilla^{2,3}, G. Poveda Marín^{1,2}, C. Feced Olmos¹, E. Labrador Sánchez¹, F.M. Ortiz Sanjuán^{1,2}, N. Fernández-Llanio Comella⁴, D. Hervás Marín⁵, V. Fornés Ferrer⁶, R. Rodrigo Nicolás⁶, K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortés^{1,2}, J. Frago Gil¹, I. Martínez Cordellat¹, J.L. Valero Sanz¹, I. Chalmeta Verdejo¹, L. González Puig¹, C. Alcañiz Escandell^{1,2}, C. Nájera Herranz¹, J.A. Castellano Cuesta⁴ y J.A. Román Ivorra^{1,2}

¹Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ²Grupo de Investigación de Reumatología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. ³Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia. ⁴Servicio de Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. ⁵Unidad de Bioestadística. ⁶Grupo de Investigación en Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, CIBERER, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.

Introducción: El estrés oxidativo está aumentado en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), y contribuye al desequilibrio del sistema inmune, la activación anómala de procesos apoptóticos, producción de autoanticuerpos y al desarrollo de comorbilidades graves, tales como la afectación cardiovascular.

Objetivos: Evaluación de la influencia del estrés oxidativo como factor de riesgo cardiovascular adicional a los factores clásicos en pacientes con LES.

Métodos: Estudio prospectivo transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012 procedentes de los servicios de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova y del HUP La Fe. En todos los pacientes se ha analizado la concentración en suero de GS-Nem (GSH) y GSSG, mediante UPLC-MS/MS (Acquity UPLC System). Se han tomado además individuos sanos como control negativo, a los cuales se les ha realizado la misma determinación. En los pacientes también se ha realizado una analítica completa, se han recogido datos clínicos, biométricos y de tratamiento mediante entrevista personal. El análisis bioestadístico de los datos se realizó mediante el software R versión 3.2.3., utilizando modelos de regresión lineal simple, binomial y logística.

SLICC-ACR ($p < 0,0001$). No se observan diferencias según la actividad de la enfermedad, perfil autoinmune ni afectación concreta por órganos o sistemas. Sin embargo, se muestra una ligera diferencia en la ratio GSH/GSSG entre aquellos pacientes que han presentado un ECV ($1 \pm 0,39$) y los que no han presentado ECV ($1,19 \pm 0,55$). Tampoco se observan diferencias en los niveles de estrés oxidativo en base al tratamiento con ácido fólico o a la administración de terapias biológicas.

Conclusiones: Observamos un aumento de estrés oxidativo en nuestros pacientes con LES en comparación a controles sanos. Los datos sugieren una elevación del estrés oxidativo en los pacientes con un mayor daño acumulado, lo cual está en consonancia con la presencia de comorbilidades graves en estos pacientes. Parece existir una ligera tendencia al aumento de estrés oxidativo valorado con la ratio GSH/GSSG en individuos con LES y afectación cardiovascular, pero son necesarios más estudios independientes que confirmen este hecho.

311. DISCREPANCIAS ENTRE LOS VALORES SÉRICOS DE VITAMINA D Y LA SUPLEMENTACIÓN EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. IMPACTO EN LA ENFERMEDAD

E. Labrador Sánchez¹, M. Fernández Matilla^{2,3}, E. Grau García^{1,2}, G. Poveda Marín^{1,2}, C. Feced Olmos¹, F.M. Ortiz Sanjuán^{1,2}, N. Fernández-Llanio Comella⁴, D. Hervàs Marín⁵, V. Fornès Ferrer⁵, K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortés^{1,3}, J. Frago Gil¹, I. Martínez Cordellat¹, J.L. Valero Sanz¹, I. Chalmeta Verdejo¹, L. González Puig¹, C. Alcañiz Escandell^{1,2}, C. Nájera Herranz¹, J.A. Castellano Cuesta⁴ y J.A. Román Ivorra^{1,3}

¹Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ²Grupo de Investigación de Reumatología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. ³Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia. ⁴Servicio de Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. ⁵Unidad de Bioestadística, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.

Introducción: La vitamina D tiene un papel importante como regulador de la inmunidad, y está implicada en la fisiopatología de enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES). Niveles insuficientes de vitamina D están relacionados con un desequilibrio autoinmune. Existe cierta controversia acerca de si su suplementación podría influir en la evolución de la enfermedad.

Objetivos: Evaluación de los niveles de 25OH-vitamina D en pacientes con LES y la relación con su suplementación, y análisis del impacto de los mismos en la afectación de diferentes órganos o sistemas.

Métodos: Estudio prospectivo transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios ACR procedentes de los servicios de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova y del HUP La Fe. En todos los pacientes se ha realizado una analítica completa, y se han recogido datos clínicos, biométricos y de tratamiento. El análisis bioestadístico de los datos se realizó mediante el software R versión 3.2.3., utilizando modelos de regresión lineal simple, binomial y logística.

Resultados: Se han estudiado 136 pacientes diagnosticados de LES, el 95% mujeres, con una edad media al diagnóstico de $30,46 \pm 13,63$

y un promedio de $10,8 \pm 10,5$ años de evolución. Se observa un valor medio de vitamina D de $26,53 \pm 12,53$ ng/mL, donde el 60,3% presentan valores inferiores a 30 ng/mL. Se ha observado que existe un 26,5% de pacientes que a pesar de la prescripción de suplemento de vitamina D, no alcanzan los valores normales (tabla). Se observa una tendencia positiva entre presencia de hipovitaminosis D y afectación de serosas.

	Hipovitaminosis D (ng/mL) media (DE)	Vitamina D normal (ng/mL) media (DE)
Sin suplemento vit D	19,55 (5,26)	34,7 (5,05)
Con suplemento vit D	20,88 (6,21)	41,54 (11,42)

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes observamos una tasa elevada de hipovitaminosis D, a pesar de la prescripción de suplementos. La hipovitaminosis D parece correlacionarse con afectación de serosas, pero son necesarios más estudios y una mayor serie muestral para su confirmación.

314. RELACIÓN ENTRE DAÑO ACUMULADO Y DISCAPACIDAD RECONOCIDA POR EL INSS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

E. Grau García^{1,2}, M. Fernández Matilla^{2,3}, G. Poveda Marín^{2,3}, C. Feced Olmos¹, E. Labrador Sánchez¹, F.M. Ortiz Sanjuán^{1,2}, N. Fernández-Llanio Comella⁴, D. Hervás Marín⁵, V. Fornés Ferrer⁶, K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortés^{1,2}, J. Frago Gil¹, I. Martínez Cordellat¹, J.L. Valero Sanz¹, I. Chalmeta Verdejo¹, L. González Puig¹, C. Alcañiz Escandell^{1,2}, C. Nájera Herranz¹, J.A. Castellano Cuesta⁴ y J.A. Román Ivorra^{1,2}

¹Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ²Grupo de Investigación de Reumatología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. ³Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia. ⁴Servicio de Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. ⁵Unidad de Bioestadística, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta especialmente a mujeres

jóvenes durante la segunda y tercera década de la vida, y que puede alterar diferentes órganos y sistemas, siendo el más frecuente el aparato locomotor. Los eventos atribuidos al LES, y los no atribuidos a la enfermedad, impactan negativamente sobre la calidad de vida, desempleo, discapacidad y mortalidad. Estudios recientes muestran que un 3,8% de pacientes tienen comorbilidades y 59,2% de ellos cobran pensiones por discapacidad. En España la valoración de la discapacidad y la asignación de dicha pensión es competencia del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS).

Objetivos: Valorar la relación entre daño acumulado según órgano afecto y discapacidad reconocida por el INSS en pacientes con LES.

Métodos: Estudio prospectivo transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012 procedentes de los servicios de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova y del HUP La Fe. En todos los pacientes se ha recogido datos clínicos y demográficos mediante entrevista personal y cumplimentación del índice SLICC-ACR.

Resultados: Se han estudiado 140 pacientes diagnosticados de LES, el 95% mujeres, con una edad media al diagnóstico de 33,39 ± 13,63 y un promedio de 10,05 ± 11,42 años de evolución. En la tabla se recogen las características clínicas de cada grupo.

	Sin discapacidad INSS	Con discapacidad INSS
n	98	42
% discapacidad media INSS	0	53,14
SLICC-ACR media (DE)	0,75 (0,98)	1,8 (1,1)
Edad al diagnóstico media (DE)	34,6 (14,8)	30,7 (10,4)
Años de evolución media (DE)	13,9 (10,7)	20,7 (8,1)
Anti-DNAc (UI/ml) media (DE)	30,3 (63,8)	26,02 (42,9)
ANAs positivo %	78,57	85,71
Perfil laboral activo %	67,35	45,24
Perfil laboral en paro %	4,08	7,14
Perfil laboral jubilado %	17,35	11,9
Perfil laboral pensionista	1,02	28,57
Afectación sistema nervioso %	12,24	28,57
Afectación musculoesquelética %	88,78	90,48
Afectación mucocutánea %	72,45	76,19
Afectación serosas %	7,14	14,29
Afectación cardiovascular %	13,27	19,05
Afectación hemograma %	42,86	47,62
Afectación renal %	13,27	19,05
Raynaud %	29,59	47,62
SAF %	7,14	11,9
Sjögren %	16,33	23,81
Vasculitis %	1,02	4,76

Conclusiones: Se evidencia una correlación positiva entre el porcentaje de discapacidad reconocido y la puntuación obtenida en el índice SLICC-ACR. El sistema musculoesquelético es el más afectado en general sin diferencias notables entre los dos grupos. Sin embargo, si se observan diferencias entre ambos, con una mayor afectación de sistema nervioso, serosas, renal y vasculitis en los pacientes con discapacidad.

317. DIFERENCIAS EN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEGÚN EL PATRÓN DE AUTOINMUNIDAD EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

C. Feced Olmos¹, M. Fernández Matilla^{2,3}, E. Grau García^{1,2}, G. Poveda Marín², E. Labrador Sánchez¹, F.M. Ortiz Sanjuán^{1,2}, N. Fernández-Llanio Comella⁴, D. Hervás Marín⁵, V. Fornés Ferrer⁶, K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortés^{1,2}, J. Frago Gil¹, I. Martínez Cordellat¹, J.L. Valero Sanz¹, I. Chalmeta Verdejo¹, L. González Puig¹, C. Alcañiz Escandell^{1,2}, C. Nájera Herranz¹, J.A. Castellano Cuesta⁴ y J.A. Román Ivorra^{1,2}

¹Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ²Grupo de Investigación de Reumatología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. ³Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia. ⁴Servicio de Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. ⁵Unidad de Bioestadística, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.

Introducción: La presencia de autoanticuerpos frente a antígenos nucleares (ANA) y antígenos citoplásmicos está íntimamente ligada al lupus eritematoso sistémico (LES). Menos del 60% de los pacientes presentan anticuerpos frente a DNA de doble cadena (DNAc), pero éstos son más específicos y se asocian con la afectación renal y, en ocasiones, con la actividad de la enfermedad.

Objetivos: Analizar las diferencias entre las manifestaciones actuales, así como marcadores de autoinmunidad, daño acumulado y actividad en pacientes con LES según el patrón de anticuerpos anti-DNAc.

Métodos: Estudio prospectivo transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012 procedentes de los servicios de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova y del HUP La Fe. En todos los pacientes se ha realizado una analítica con parámetros de autoinmunidad, y se han recogido datos clínicos y de actividad. El análisis bioestadístico de los datos se realizó mediante el software R versión 3.2.3., utilizando modelos de regresión lineal simple, binomial y logística.

Resultados: Se han estudiado 140 pacientes diagnosticados de LES, con una edad media al diagnóstico de 33,39 ± 13,63 y un promedio de 10,05 ± 11,42 años de evolución. El 37,8% de los pacientes presenta valores de anticuerpo anti-DNAc superior a 10 UI/mL. En este grupo de pacientes hay una mayor incidencia de afectación renal y menor presencia de síndrome de Sjögren (25,5% y 9,8% frente a 9% y 23,6%). Además, estos pacientes muestran un mayor índice de actividad que aquellos con anti-DNAc negativo (SLEDAI medio de 7,94 frente a 5,7) y positividad de ANAs en mayor proporción (92,2% frente a 74,2%). Además se observa una asociación directa estadísticamente significativa entre el título de ANAs y los valores de anti-DNAc (p = 0,04). Sin embargo, no se observan diferencias significativas en el daño acumulado medido por SLICC entre ambos grupos.

Conclusiones: Tal y como se describe en otras series, los pacientes con positividad de anti-DNAc presentan una mayor incidencia de afectación renal.

318. EVALUACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS ACTUALES Y AL DEBUT DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

M. Fernández Matilla^{1,2}, E. Grau García^{1,3}, G. Poveda Marín^{1,3}, C. Feced Olmos³, E. Labrador Sánchez³, F.M. Ortiz Sanjuán^{1,3}, N. Fernández-Llano Comella⁴, D. Hervás Marín⁵, V. Fornés Ferrer⁵, K. Arevalo Ruales⁵, R. Negueroles Albuixech³, J. Ivorra Cortés^{2,3}, J. Frago Gil³, I. Martínez Cordellat³, J.L. Valero Sanz³, I. Chalmeta Verdejo³, L. González Puig³, C. Alcañiz Escandell^{1,3}, C. Nájera Herranz³, J.A. Castellano Cuesta⁴ y J.A. Román Ivorra^{2,3}

¹Grupo de Investigación de Reumatología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. ²Facultad de Medicina, Universidad Católica

de Valencia. ³Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ⁴Servicio de Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. ⁵Unidad de Bioestadística, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia.

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta especialmente a mujeres jóvenes durante la segunda y tercera década de la vida, y que puede alterar diferentes órganos y sistemas, siendo el más frecuente el aparato locomotor.

Objetivos: Análisis de la influencia del tiempo de evolución y la edad del paciente en las manifestaciones clínicas actuales y al debut de la enfermedad en pacientes con LES.

Métodos: Estudio prospectivo transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012 procedentes de los servicios de Reumatología del Hospital Arnau de Vilanova y del HUP La Fe. En todos los pacientes se ha realizado una analítica completa, y se han recogido datos clínicos, biométricos y de tratamiento. El análisis bioestadístico de los datos se realizó mediante el software R versión 3.2.3., utilizando modelos de regresión lineal simple, binomial y logística.

Resultados: Se han estudiado 140 pacientes diagnosticados de LES, el 95% mujeres, con una edad media al diagnóstico de $33,39 \pm 13,63$ y un promedio de $10,05 \pm 11,42$ años de evolución. En la tabla se recogen las manifestaciones clínicas al debut de la enfermedad. Se observan diferencias estadísticamente significativas en la afectación del sistema musculoesquelético ($p = 0,008$), y la presencia de vasculitis ($p = 0,01$) en pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad. Asimismo, también hay una relación directa entre afectación cardiovascular ($p = 0,002$) y renal ($p = 0,03$) en pacientes más jóvenes. Por último, alteraciones en el hemograma se correlacionan tanto con pacientes jóvenes ($p = 0,0009$) como con menor tiempo de evolución ($p = 0,02$).

Manifestación de debut	%
Musculoesquelética	73,6
Cutánea	39,3
Renal	5
Alteración hemograma	7,9
Sjögren	2,9
Raynaud	5
Otros	27,1

Conclusiones: Se observa una concordancia entre nuestra serie de pacientes con LES y las series ya descritas en la bibliografía, donde afectación renal se produce a edades más tempranas, y la afectación del sistema musculoesquelético se produce al inicio de la enfermedad y/o como manifestación de debut.



E. Grau Garcia^{1,2}, M. Fernández Matilla², G. Poveda Marín¹, C. Feced Olmos¹, E. Labrador Sánchez¹, F.M. Ortiz Sanjuan¹, N. Fernández-Llanio³, D. Hervás Marín⁴, V. Fornés Ferrer⁴, R. Rodrigo Nicolás⁵, K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortés¹, J. Fragio Gil¹, I. Martínez Cordellat¹, J. Valero Sanz¹, I. Chalmeta Verdejo¹, L. González Puig¹, C. Alcañiz Escandell¹, C. Nájera Herranz¹, J. Castellano Cuesta³, J. Román Ivorra¹. ¹Rheumatology Department, HUP la Fe; ²Rheumatology Research Group, IIS la Fe; ³Rheumatology Department, Hospital Arnau de Vilanova; ⁴Biostatistics Unit; ⁵CIBERER, IIS la Fe, Valencia, Spain

Background: Oxidative stress is increased in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients, and contributes to the immune system imbalance, abnormal activation of apoptotic processes, autoantibodies production and the development of serious complications, such as cardiovascular comorbidities.

Objectives: To evaluate the influence of oxidative stress as an additional factor to the classical cardiovascular risk ones, in SLE patients.

Methods: Cross-sectional prospective study of SLE patients according to the SLICC-2012 criteria, coming from the Rheumatology Service of Arnau de Vilanova Hospital and La Fe Hospital. In all patients we analyzed the serum concentration of GS-Nem (GSH) and GSSG by UPLC-MS/MS (Acquity UPLC System). We have also taken healthy individuals as negative controls, who had the same blood-test. In patients was also made a complete blood-test, and clinical, treatment and biometric data were collected by personal interview. Biostatistical analysis was performed by the R software version 3.2.3., using a simple, binominal and logistic lineal regression.

Results: A total of 140 patients were evaluated; (95% women) with 33.39±13.63 year-old average at the diagnosis time with a 10.05± 11.42 year-evolution of SLE. We used GSH/GSSG ratio to assess the oxidative stress rate, being this value higher in patients than in healthy controls (P=0.005). We observed a statistically significant relationship between the presence of oxidative stress and accumulated damage assessed by SLICC-ACR (P<0.0001). No differences according to the disease activity, specific autoimmune profile or by organ or systems affected. However, we found a slight difference in the GSH/GSSG ratio among patients who have had a CVD (1±0.39) and those who have not suffered CVD (1.19±0.55). No differences in the levels of oxidative stress are observed according to treatment with folic acid or the administration of biological therapies.

Conclusions: We observed increased levels of oxidative stress in our SLE patients compared to healthy controls. Data suggest a rise of oxidative stress in patients with a greater cumulative damage, which is consistent with the presence of severe comorbidities in these patients. It seems to be a slight tendency to increased oxidative stress levels measured with GSH/GSSG ratio in patients with SLE and cardiovascular involvement, but more independent studies are needed to confirm it.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.3183

Citation: Ann Rheum Dis2016;75(Suppl2): 942

Session: SLE, Sjögren's and APS - etiology, pathogenesis and animal models

[AB0443] RELATION BETWEEN ACCUMULATIVE DAMAGE AND DISABILITY RECOGNIZED BY THE INSS* IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

E. Grau Garcia^{1,2}, M. Fernández Matilla², G. Poveda Marín¹, C. Feced Olmos¹, E. Labrador Sánchez¹, F.M. Ortiz Sanjuan¹, N. Fernández-Llanio³, D. Hervás Marín⁴, V. Fornés Ferrer⁴, K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortés¹, J. Fragio Gil¹, I. Martínez Cordellat¹, J. Valero Sanz¹, I. Chalmeta Verdejo¹, L. González Puig¹, C. Alcañiz Escandell¹, C. Nájera Herranz¹, J. Castellano Cuesta³, J. Román Ivorra¹. ¹Rheumatology Dept., HUP La Fe; ²Rheumatology Research Group, IIS la Fe; ³Rheumatology Dept., Hospital Arnau de Vilanova; ⁴Biostatistics Unit, IIS La Fe, Valencia, Spain

Background: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multisystemic and autoimmune disease that specially affects young women during the second and third decade, and is able to injure different organs and or systems, being the most common one affected the musculoskeletal system. Events attributed to SLE itself and other related to the disease may impact negatively in the quality of life, unemployment, disability and mortality. Recent data show that 3.8% of SLE patients have comorbidities and 59.2% of them were receiving a disability pension. In Spain, the evaluation of disability and the assignation of the mentioned pension is given by the National Social Security Institute of Spain (INSS: Instituto Nacional de la Seguridad Social).

Objectives: To assess the relationship between cumulative damage regarding to the affected organ and the percentage of disability recognized by the INSS in SLE patients in Spain.

Methods: Cross-sectional prospective study of SLE patients according to the SLICC-2012 criteria, from the Rheumatology Service of Arnau de Vilanova Hospital and La Fe Hospital. We collected clinical and demographic data through personal interview and the SLIC-ACR questionnaire.

Results: A total of 140 patients were evaluated; of them, 95% were women with 33.39±13.63 year-old average at the diagnosis time with a 10.05±1.42 year-evolution of SLE. Clinical characteristics of each group are described in the table.

	Without disability	With disability
N	98.00	42.00
Disability (%)	0	53.14±23.7
SLICC	0.75±0.98	1.8±1.10
Age at SLE diagnosis	34.6±14.8	30.7±10.4
SLE evolution (years)	13.9±10.7	20.7±8.10
Nervous system damage (%)	12.24	28.57
Musculoskeletal damage (%)	88.78	90.48
Mucocutaneous damage (%)	72.45	76.19
Serositis (%)	7.14	14.29
Cardiovascular damage (%)	13.27	19.05
Cytopenia (%)	42.86	47.62
Renal damage (%)	13.27	19.05
Raynaud's (%)	29.59	47.62
Antiphospholipid synd. (%)	7.14	11.90
Sjögren synd. (%)	16.33	23.81
Vasculitis (%)	1.02	4.76

Conclusions: We observed a positive correlation between percentage of recognized disability and the SLICC-ACR index score. Musculoskeletal system is, in general, the most affected one, without differences between both groups; but we found a higher proportion of damage in nervous system, renal and vasculitis in patients with a recognized disability.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.4100

Citation: Ann Rheum Dis2016;75(Suppl2): 1058

Session: SLE, Sjögren's and APS - clinical aspects (other than treatment)

[AB0444] EVALUATION OF CUMULATIVE DAMAGE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS AS A NEW CARDIOVASCULAR RISK FACTOR

M. Fernández Matilla¹, E. Grau García^{1,2}, G. Poveda Marín², C. Feced Olmos², E. Labrador Sánchez², F.M. Ortiz Sanjuan², N. Fernández-Llanio³, D. Hervás Marín⁴, V. Fornés Ferrer⁴, K. Arévalo Ruales², R. Negueroles Albuixech², J. Ivorra Cortés², J. Fragio Gil², I. Martínez Cordellat², J. Valero Sanz², I. Chalmeta Verdejo², L. González Puig², C. Alcañiz Escandell², C. Nájera Herranz², J. Castellano Cuesta³, J. Román Ivorra². ¹Rheumatology Research Group, IIS la Fe; ²Rheumatology Department, HUP la Fe; ³Rheumatology Department, Hospital Arnau de Vilanova; ⁴Biostatistics Unit, IIS la Fe, Valencia, Spain

Background: The first cause of mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is cardiovascular disease (CVD). Accelerated atherosclerosis that occurs in SLE is considered one of the fundamental mechanisms of the increase of cardiovascular mortality in this group of patients. Among the factors that contribute to the accelerated atherosclerosis process, we include the classical CVD risk factors, as well as the inflammatory and specific SLE factors.

Objectives: To assess the CVR in SLE patients and the possibility of modifying it based on the accumulative damage and the disease activity.

Methods: Cross-sectional prospective study of SLE patients according to the SLICC-2012 criteria, from the Rheumatology Service of Arnau de Vilanova Hospital and La Fe Hospital. All patients had a complete blood-test with autoimmunity markers, and clinical, biometrics and treatment data were collected. Biostatistical analysis was performed with the R software version 3.2.3.

Results: 140 patients were evaluated; (95% women) with 33.39±13.63 year-old average at the diagnosis time with a 10.05±11.42 year-evolution of SLE. 15% of patients had had some kind of CVD; in them, we observe an increase of the classical cardiovascular risk factors comparing to the group who hadn't had any CVD manifestation.

We found a statistically significant association between high scores in the SLICC-ACR index (P<0.001), dyslipemia (P=0.04), diabetes (P=0.02) and the presence of CVD in our patients. In addition, though it didn't get statistical significance, we observed a tendency to the association between CVD with the presence of hypertension, high levels of LDL-cholesterol and high scores in the SELENA-SLEDAI activity index.

Finally, and also without statistical significance, we observed a marked difference between levels of IgM anticardiolipin and IgM beta2-glicoprotein, finding higher levels in the group of patients that had suffered any manifestation of CVD.

Conclusions: The CVD rate among our group of patients is 15%, clearly higher than the general Spanish population (8.53%). We confirm the weight of classical cardiovascular risk factors as a trigger of CVD in SLE; however, the accumulative damage of the disease calculated with the SLIC-ACR index has a determinant paper in the cardiovascular risk of our patients. Therefore it could be proposed as an additional factor of cardiovascular risk in SLE patients.

On the other hand, the disease activity calculated with the SELENA-SLEDAI index seems to have a tendency of correlation between higher scores and the presence of CVD, though the years of disease evolution don't seem to influence in CVD. Nevertheless, more independent studies are needed to confirm this hypothesis.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.4119

Citation: Ann Rheum Dis 2016;75(Suppl2): 1058

Session: SLE, Sjögren's and APS - clinical aspects (other than treatment)

[AB0480] CANCER INCIDENCE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

M. Fernández Matilla¹, E. Grau Garcia^{1,2}, G. Poveda Marín², C. Feced Olmos², E. Labrador Sánchez², F.M. Ortiz Sanjuan², N. Fernández-Llanio³, D. Hervás Marín⁴, V. Fornés Ferrer⁴, K. Arévalo Ruales², R. Negueroles Albuixech², J. Ivorra Cortés², J. Fragio Gil², I. Martínez Cordellat², J. Valero Sanz², I. Chalmeta Verdejo², L. González Puig², C. Alcañiz Escandell², C. Nájera Herranz², J. Castellano Cuesta³, J. Román Ivorra². ¹Rheumatology Research Group, IIS la Fe; ²Rheumatology Dept., HUP la Fe; ³Rheumatology Dept., Hospital Arnau de Vilanova; ⁴Biostatistics Unit, IIS la Fe, Valencia, Spain

Background: In the latest study published by the SEOM (Spanish Society of Medical Oncology) in 2012, the most prevalent types of cancers in Spanish women are breast, colorectal, corpus uteri, lung and ovary. In addition, in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients a higher incidence of cancer has been described, about 15–20% higher. Today, there is some controversy around the activity on SLE or even drugs employed such as cyclophosphamide could be an extra risk factor for cancer development in these patients. In fact, there are not many studies regarding cancer incidence in SLE.

Objectives: To analyze the cancer incidence in a series of SLE patients, as well as their clinical characteristics.

Methods: Cross-sectional retrospective study of SLE patients according to the SLICC-2012 criteria, coming from the Rheumatology Service of Arnau de Vilanova Hospital and La Fe Hospital. In all patients clinical and disease activity data were collected, using personal interview and medical history.

Results: A total of 140 patients were evaluated; of them, 95% were women with 33.39±13.63 year-old average at the diagnosis time with a 10.05±11.42 year-evolution of SLE. Of them, 6 patients (4.3%) have had some type of cancer, whose clinical characteristics are presented in the table.

Table 1

Case	Gender	SLE-onset age	SLE evolution (years)	Cancer type
1	Female	17	30	Ovarian adenocarcinoma
2	Male	47	18	Thymoma
3	Female	40	18	Liposarcoma right leg
4	Female	45	25	Invasive ductal carcinoma left breast
5	Female	29	10	Cervical intraepithelial neoplasia (CIN-1)
6	Female	27	23	Ovarian tumor

Time from SLE-onset to cancer diagnosis (years)	Anti-dsDNA	ANAs	Anti-RO	Anti-LA	Anti-SM	Anti-RNP
21	-	+	+	-	-	-
-2	-	-	-	-	-	-
3	+	+	-	-	-	-
25	-	+	+	-	-	-
7	-	+	+	+	-	-
13	-	-	-	-	-	-

Conclusions: The percentage of SLE patients who have developed any type of cancer was 4.3%, which doubles the rate for Spanish general population (2.12%). The types of found cancer are heterogeneous and don't correspond to the usual pattern described for general population in our country.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.4134

Citation: Ann Rheum Dis2016;75(Suppl2): 1070

Session: SLE, Sjögren's and APS - clinical aspects (other than treatment)

[AB0481] DESCRIPTION OF A LATE-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS COHORT

M. Fernández Matilla¹, E. Grau García², G. Poveda Marín², C. Feced Olmos², E. Labrador Sánchez², F.M. Ortiz Sanjuan², D. Hervás Marín³, N. Fernández-Llanio⁴, V. Fornés Ferrer³, K. Arévalo Ruales², R. Negueroles Albuixech², J. Ivorra Cortés², J. Fragio Gil², I. Martínez Cordellat², J. Valero Sanz², I. Chalmeta Verdejo², L. González Puig², C. Alcañiz Escandell², C. Nájera Herranz², J. Castellano Cuesta⁴, J. Román Ivorra². ¹Rheumatology Research Group, IIS la Fe; ²Rheumatology Department, HUP la Fe; ³Biostatistics Unit, IIS la Fe; ⁴Rheumatology Department, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain

Background: The late-onset Systemic Lupus Erythematosus (SLE) has been defined as that one beginning after 50 years old, and supposes around 6–18% of the SLE patients. According to the literature, the most common clinical manifestations are interstitial lung disease, serositis, Sjögren's syndrome and cytopenias. Though the illness activity is lower in these patients, this population usually stands with more accumulative damage and has a higher mortality than the early-onset SLE patients.

Objectives: To study the differences between the late-onset SLE patients and the conventional-onset ones, regarding to the debut and actual manifestations, biomarkers of autoimmunity, accumulative damage and disease activity.

Methods: Cross-sectional prospective study of SLE patients according to the SLICC-2012 criteria, coming from the Rheumatology Service of Arnau de Vilanova Hospital and La Fe Hospital in Valencia, Spain. All patients had a complete blood-test with autoimmunity markers, and clinical and activity data were collected using the SLICC-ACR and SELENA-SLEDAI questionnaires.

Results: A total of 140 patients were evaluated; (95% were women) with 33,39±13,63 year-old average at the diagnosis time with a 10,05±11,42 year-evolution of SLE. Of them, 12% had a late-onset of the disease (diagnosis at >50 years old). In this group of patients we found a higher incidence of SS and Raynaud's phenomenon as the initial symptom (5,9% and 11,8% respectively), compared to the early-onset patients (2,4% and 4,1%). However, regarding to the actual manifestations, this group has a lower incidence of Raynaud's, as well as renal damage or cytopenias. We observe a higher proportion of SS between the late-onset group, although the ENAs levels are lower than in the early-onset group. In addition, the late-onset group has an incidence of cardiovascular events 4 times higher than the early-onset one.

Conclusions: We observe a concordance between the debut symptoms in our late-onset series and other series described previously in the literature, where SS presents with a higher proportion in these

patients. On the other hand, we cannot distinguish if the higher proportion of cardiovascular events in this groups is due to the late-onset SLE characteristics itself, or to other factors regarding to the older age.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.4145

Citation: Ann Rheum Dis2016;75(Suppl2): 1070

Session: SLE, Sjögren's and APS - clinical aspects (other than treatment)

[AB0482] EVALUATION OF CURRENT AND AT THE ONSET CLINICAL MANIFESTATIONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

M. Fernández Matilla¹, E. Grau García², G. Poveda Marín², C. Feced Olmos², E. Labrador Sánchez², F.M. Ortiz Sanjuan², D. Hervás Marín³, N. Fernández-Llanio⁴, V. Fornés Ferrer³, K. Arévalo Ruales², R. Negueroles Albuixech², J. Ivorra Cortés², J. Fragio Gil², I. Martínez Cordellat², J. Valero Sanz², I. Chalmeta Verdejo², L. González Puig², C. Alcañiz Escandell², C. Nájera Herranz², J. Castellano Cuesta⁴, J. Román Ivorra². ¹Rheumatology Research Group, IIS la Fe; ²Rheumatology Department, HUP la Fe; ³Biostatistics Unit, IIS la Fe; ⁴Rheumatology Department, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain

Background: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multisystemic autoimmune disease that specially affects young women during the second and third decade, and is able to injure different organs and or systems, being the most common one affected the musculoskeletal system.

Objectives: To analyse the influence of the time of evolution and age of the patient in the current clinical manifestations and the debut of the disease in patients with SLE.

Methods: Cross-sectional prospective study of SLE patients according to the SLICC-2012 criteria, coming from the Rheumatology Service of Arnau de Vilanova Hospital and La Fe Hospital. All patients had a complete blood-test with autoimmunity markers, and clinical, biometrics and treatment data were also collected from the personal interview and the medical history. Biostatistical analysis was performed using the *R* software version 3.2.3., using a simple, binomial and logistic lineal regression.

Results: A total of 140 patients were evaluated; of them, (95% were women) with 33.39±13.63 year-old average at the diagnosis time with a 10.05±11.42 year-evolution of SLE. We can find the clinical manifestations at the onset disease on the table.

Onset manifestation	(%)	Onset manifestation	(%)
Musculoskeletal	73.8	Sjogren synd.	2.9
Skin	39.3	Raynaud's	5
Kidney	5	Other	27.1
Cytopenia	7.9		

We observe statistically significant differences in the musculoskeletal system involvement ($P=0.008$), and in the presence of vasculitis ($P=0.01$) in patients with a shorter time of disease evolution. There is also a direct relationship between cardiovascular ($P=0.002$) and renal ($P=0.03$) affection in younger

patients. Finally, cytopenias are correlated both in young patients ($P=0.0009$) as well as with a shorter time of evolution ($P=0.02$).

Conclusions: We observe a concordance between our SLE series and those already described at the literature, where renal involvement occurs at younger ages, and the musculoskeletal system involvement occurs early in disease or even as the onset symptom.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.5044

Citation: Ann Rheum Dis2016;75(Suppl2): 1071

Session: SLE, Sjögren's and APS - clinical aspects (other than treatment)



4. LA HIPOMETILACIÓN Y LA BAJA HIDROXIMETILACIÓN DEL ADN SE ASOCIAN CON BAJA RESPUESTA ANTIOXIDANTE EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Grau García E¹, Feced Olmos C¹, Fernández Matilla M¹, Labrador Sánchez E¹, Ortiz-Sanjuán FM¹, Fernández-Llanio Cornella N², Arévalo Ruales K¹, Negueros Albuixech R¹, Ivorra Cortés J¹, Frago Gil JJ¹, Martínez Cordellat P¹, González Mazario R¹, Chalmeta Verdejo I¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C¹, Nájera Herranz C¹, Cánovas Olmos I¹, Vicens Bernabeu E¹, Oller Rodríguez JE¹, Castellano Cuesta JA², Fornés Ferrer V³, Hervás Marín D³, Román Ivorra JA¹

¹Servicio de Reumatología. HUP La Fe. Valencia. ²Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ³Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia

Objetivos: Analizar la asociación entre el nivel de desmetilación e hidroximetilación con la respuesta antioxidante, así como su implicación con la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico (LES).

Material y métodos: Estudio observacional transversal de 142 pacientes con LES según criterios SLICC 2012 y 34 controles sanos. Los niveles de 5-metilcitosina (5-mC), 5-hidroximetilcitosina (5-hmC), superóxido dismutasa (SOD) y capacidad antioxidante total (TAC) se analizaron por métodos colorimétricos. La concentración sérica de glutatión (GSH) y disulfuro de glutatión (GSSG) por UPLC-MS/MS. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa. El análisis bioestadístico se realizó con el software R versión 3.3.2.

Resultados: Se observa una correlación entre los niveles de 5-mC y 5-hmC ($P < 0,001$), siendo ambos menores en pacientes que en controles sanos ($P = 0,024$ y $P < 0,001$). Los niveles de GSH y GSSG fueron menores en pacientes que en con-

troles ($P = 0,033$ y $P = 0,003$), pero el cociente GSH/GSSG no mostró diferencias entre ambos grupos. Los niveles de SOD están aumentados en pacientes ($P = 0,001$), pero la TAC no variaba entre ambos grupos. A mayor desmetilación del ADN en pacientes y controles se asocia una menor TAC ($P = 0,005$ y $P = 0,01$). En pacientes, a mayor desmetilación y menor hidroximetilación del ADN, el aumento de SOD es menor ($P < 0,001$ y $P = 0,007$). Además, los mayores niveles de SOD y TAC se dan en los casos con mayor desmetilación y menos hidroximetilación ($P = 0,001$ y $P < 0,001$). No se observa relación entre los niveles de 5-mC y 5-hmC y los niveles de GSH, GSSG y el cociente GSH/GSSG. Pacientes con mayor desmetilación muestran una tendencia a presentar manifestaciones vasculares (según RELESSER) ($P = 0,041$), y aquellos con menor hidroximetilación presentaban más manifestaciones mucocutáneas (según RELESSER) ($P = 0,015$). Además, la positividad del anticoagulante lúpico se asocia a mayor desmetilación y menor hidroximetilación ($P = 0,009$ y $P = 0,001$). Los niveles disminuidos de GSH y GSSG se asocian a mayor daño acumulado, según el índice SLICC-ACR ($P = 0,01$ y $P = 0,005$), y los niveles disminuidos de SOD se asocian a una larga evolución de la enfermedad ($P = 0,001$).

Conclusiones: Observamos una mayor desmetilación y una menor hidroximetilación del ADN en pacientes con LES frente a controles, lo que se asocia al aumento de la actividad SOD. También una mayor desmetilación indica menor TAC. La alteración en los procesos de desmetilación se relaciona con alteraciones en la respuesta antioxidante en los pacientes. El aumento en la respuesta antioxidante podría deberse al efecto de la cronicidad en el estado inflamatorio de los pacientes. Estos resultados indican que los procesos epigenéticos estarían implicados en la fisiopatología del LES.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido financiado por la GVA (GV15/83).

5. ELEVACIÓN DE INTERFERÓN 1 ALFA E IL10 COMO BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD CLÍNICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Grau García E¹, Fernández Matilla M², Feced Olmos C³, Labrador Sánchez E¹, Ortiz Sanjuán FM¹, Fernández-Llanio Cornella N², Tovar Sugreñes E¹, Chalmeta Verdejo I¹, Arévalo Ruales K¹, Negueroles Albuixech R¹, Ivorra Cortés J¹, Fragio Gil JJ¹, Martínez Cordellat I¹, González Mazario R¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C¹, Nájera Herranz C¹, Cánovas Olmos I¹, Vicens Bernabeu E¹, Oller Rodríguez JE¹, Castellano Cuesta JA², Fornés Ferrer V³, Hervás Marín D⁴, Román Ivorra JA^{1,2}

¹Servicio de Reumatología. HUP La Fe. Valencia. ²Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ³Facultad de Medicina. UCV. Valencia. ⁴Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia

Objetivos: Analizar la asociación entre niveles de INF1A, IL10 y BLYS y la actividad clínica en el lupus eritematoso sistémico (LES).

Material y métodos: Estudio observacional transversal de 142 pacientes diagnosticados de LES según criterios SLICC 2012 y 34 controles sanos. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Los niveles de INF1A, IL10 y BAFF/BLYS se determinaron por métodos colorimétricos estableciéndose el valor de corte para los niveles altos en dos veces la desviación típica más uno del logaritmo del valor medio de la población control. El análisis bioestadístico se realizó con el software R versión 3.3.2.

Resultados: En los pacientes con LES se observan valores de IL10, BLYS e

INF1A estadísticamente superiores a los controles sanos ($P < 0,001$, $P = 0,005$ y $P = 0,043$ respectivamente), con unos valores medios en pacientes de $13,39 \pm 27,73$ pg/mL de INF1A; $9,99 \pm 15,84$ pg/mL de IL10 y $1811,31 \pm 1757,81$ pg/mL de BLYS. La actividad clínica media evaluada por SLEDAI fue de $5,91 \pm 5,06$.

Los niveles de INF1A están relacionados significativamente con los niveles de IL-10 ($P = 0,001$) y con los de BLYS ($P = 0,034$). En base a este resultado se categorizan los pacientes en función del nivel alto o bajo para las tres moléculas: 44 INF1a(-)IL10(-)BLYS(-); 61 INF1a(+)IL10(-)BLYS(-); 5 INF1a(+)IL10(-)BLYS(+); 18 INF1a(+)IL10(+)BLYS(-); 14 INF1a(+)IL10(+)BLYS(+).

Los pacientes con niveles altos de INF1A e IL10 muestran un aumento significativo de la actividad clínica ($P < 0,0001$), y en menor medida en el caso de pacientes con niveles altos de las tres citoquinas. Los pacientes con niveles altos de INF1A-IL10 y de INF1A-IL10-BLYS presentan un mayor consumo del complemento ($P < 0,001$ y $P = 0,001$ respectivamente) y títulos altos de anti-dsDNA ($P = 0,001$ y $P = 0,002$ respectivamente). El grupo con niveles altos de INF1A-BLYS presenta valores altos de anti-dsDNA ($P = 0,004$) y positividad de ENAs ($P < 0,001$). El grupo de pacientes con niveles altos de INF1A-IL10-BLYS presentan positividad de ANAs ($P < 0,001$) y anticuerpos antofosfolípido ($P = 0,004$). No se observan diferencias significativas entre las manifestaciones clínicas y los perfiles de INF1A-IL10-BLYS establecidos.

Conclusiones: En nuestra cohorte observamos que el 69% de los pacientes tiene elevada al menos una de las citoquinas consideradas, siendo el INF1A la que mayormente se eleva. Sin embargo, la elevación de IL10, con independencia de si se eleva INF1A o BLYS, es la que más se asocia a la actividad clínica de la enfermedad.

6. NIVELES ELEVADOS DE BLYS SE ASOCIAN CON LINFOPENIA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Grau García E¹, Feced Olmos C³, Labrador Sánchez E¹, Ortiz-Sanjuán FM¹, Fernández Matilla M², Fernández-Llanio Cornella N², Chalmeta Verdejo I¹, Arévalo Ruales K¹, Negueroles Albuixech R¹, Ivorra Cortés J¹, Fragio Gil JJ¹, Martínez Cordellat I¹, González Mazario R¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C¹, Nájera Herranz C¹, Cánovas Olmos I¹, Vicens Bernabeu E¹, Oller Rodríguez JE¹, Castellano Cuesta JA², Fornés Ferrer V³, Hervás Marín D⁴, Román Ivorra JA¹

¹Servicio de Reumatología. HUP La Fe. Valencia. ²Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ³Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia

Objetivos: Estudiar la asociación entre los niveles séricos de BLYS y la actividad clínica en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), así como con sus manifestaciones clínicas.

Material y métodos: Estudio observacional transversal de 142 pacientes diagnosticados de LES según criterios SLICC 2012, y 34 controles sanos. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Los niveles de BLYS se determinaron por métodos colorimétricos. El análisis bioestadístico se realizó

mediante el software R versión 3.3.2.

Resultados: El 94,4% de los pacientes fueron mujeres, con una edad media al diagnóstico de $33,29 \pm 13,53$ años y un promedio de $15,82 \pm 10,56$ años de evolución de la enfermedad. La actividad media según el índice SLEDAI fue de $5,91 \pm 5,06$ y el daño acumulado medio según el índice SLICC fue de $1,06 \pm 1,42$. Los niveles de BLYS fueron mayores en pacientes que en controles sanos ($P = 0,034$). El 22,5% de los pacientes presentaban niveles elevados de BLYS.

Los niveles elevados de BLYS se correlacionaban significativamente con la presencia de anticuerpos ANAs ($P = 0,0006$), pero no se observa relación con títulos altos de anti-dsDNA o consumo del complemento. Las manifestaciones clínicas (definidas según RELESSER) que se asocian de forma significativa a niveles altos de BLYS son la linfopenia ($P = 0,001$), y las manifestaciones hormonales ($P = 0,002$). No se observan diferencias significativas ni en la actividad clínica evaluada por SLEDAI ni en el daño acumulado medido por SLICC.

Conclusiones: El 22,5% de los pacientes con LES presentan niveles elevados de BLYS, y el 7% presentaba niveles altos y además un índice SLEDAI > 6. La sobreexpresión de BLYS se relaciona con la positividad de ANAs y con la presencia de linfopenia y diabetes. No encontramos evidencias estadísticamente significativas de la relación entre los niveles de BLYS y la actividad clínica de los pacientes con LES.

7. NIVELES ELEVADOS DE IL10 EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO SE ASOCIAN CON MAYOR ACTIVIDAD CLÍNICA

Grau García E¹, Labrador Sánchez E¹, Ortiz-Sanjuán FM¹, Fernández Matilla M², Feced Olmos C³, Fernández-Llanio Cornella N², Chalmeta Verdejo I¹, Arévalo Ruales K¹, Negueroles Albuixech R¹, Ivorra Cortés J¹, Fragio Gil JJ¹, Martínez Cordellat I¹, González Mazario R¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C¹, Nájera Herranz C¹, Cánovas Olmos I¹, Vicens Bernabeu E¹, Oller Rodríguez JE¹, Castellano Cuesta JA², Fornés Ferrer V³, Hervás Marín D⁴, Román Ivorra JA¹

¹Servicio de Reumatología. HUP La Fe. Valencia. ²Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ³Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia

Objetivos: Analizar la relación entre los niveles séricos de IL10 y la actividad clínica, así como con las manifestaciones clínicas de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

Material y métodos: Estudio observacional transversal de 142 pacientes diagnosticados de LES según criterios SLICC 2012, y 34 controles sanos. A todos los

individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Los niveles de IL10 se determinaron por métodos colorimétricos.

El análisis bioestadístico se realizó con el software R versión 3.3.2.

Resultados: El 94,4% de los pacientes fueron mujeres, con una edad media al diagnóstico de $33,29 \pm 13,53$ años y un promedio de $15,82 \pm 10,56$ años de evolución de la enfermedad. La actividad media según el índice SLEDAI fue de $5,91 \pm 5,06$ y el daño acumulado medio según el índice SLICC fue de $1,06 \pm 1,42$. Los niveles de IL10 fueron mayores ($P < 0,0001$) en pacientes con LES frente a los controles sanos. El 42,5% de los pacientes presentaban niveles elevados de IL10. Los pacientes con niveles altos de IL10 presentaban mayor actividad clínica según SLEDAI ($P < 0,0001$) y mayor consumo de complemento ($P = 0,001$). Las manifestaciones clínicas (definidas según RELESSER) que se asocian de forma significativa a niveles altos de IL10 son las linfopenias ($P = 0,0001$).

Conclusiones: En nuestro estudio el 42,5% de los pacientes presentan niveles elevados de IL10, y observamos una gran relación la actividad de la enfermedad y el consumo del complemento. Además los niveles elevados de IL10 si se asocian con la presencia de linfopenia.

8. PERFIL DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CLASIFICADO SEGÚN NIVELES SÉRICOS DE INTERFERÓN I ALFA

Grau García E¹, Chalmeta Verdejo I¹, Fernández Matilla M², Feced Olmos C¹, Labrador Sánchez E¹, Ortiz-Sanjuán FM¹, Fernández-Llanio Cornella N², Arévalo Ruales K¹, Negueroles Albuixech R¹, Ivorra Cortés J¹, Frago Gil JJ¹, Martínez Cordellat I¹, González Mazario R¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C¹, Nájera Herranz C¹, Cánovas Olmos I¹, Vicens Bernabeu E¹, Oller Rodríguez JE¹, Castellano Cuesta JA², Fornés Ferrer V³, Hervás Marín D¹, Román Ivorra JA¹

¹Servicio de Reumatología. HUP La Fe. Valencia. ²Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ³Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia

Objetivos: Estudiar la asociación entre los niveles séricos de INF1A y la actividad clínica en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), así como con sus manifestaciones clínicas.

Material y métodos: Estudio observacional transversal de 142 pacientes diagnosticados de LES según criterios SLICC 2012, y 34 controles sanos de características demográficas similares a la cohorte de pacientes. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Los niveles de INF1A se determinaron por métodos colorimétricos. El análisis bioestadístico se realizó con el software R versión 3.3.2.

Resultados: El 94,4% de los pacientes fueron mujeres, con una edad media al diagnóstico de 33,29±13,53 años y un promedio de 15,82±10,56 años de evolución de la enfermedad. La actividad media según el índice SLEDAI fue de 5,91±5,06 y el daño acumulado medio según el índice SLICC fue de 1,06±1,42.

Los niveles de INF1A fueron significativamente mayores (P<0,0001) en pacientes que en controles sanos. El 43,6% con LES presentaban niveles elevados de INF1A, de los que el 37,1% tenían actividad clínica (SLEDAI>6); del 56,4% de los pacientes con niveles bajos de INF1A, sólo un 23,8% estaban activos según el mismo índice.

Los manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas en pacientes con niveles altos de INF1A (definición según RELESSER) fueron: serológicas (96,8%), mucocutáneas (61,3%), articulares (59,7%), vasculares (43,5%), hematológicas (32,3%), renales (17,7%), neuropsiquiátricas (17,6%), cardíacas (16,1%), respiratorias (12,9%), oftalmológicas (11,3%), hormonales (fallo gonadal prematuro y diabetes mellitus) (8,1%), gastrointestinales (4,8%), y neoplásicas (1,6%).

Además, los niveles elevados de INF1A se correlacionaban significativamente con la presencia de anticuerpos antifosfolípido (P=0,009) y con títulos altos de anti-dsDNA (P=0,002), y muestra una tendencia también al consumo del complemento.

Conclusiones: En nuestro estudio, casi la mitad de los pacientes presentan niveles elevados de INF1A, que se correlaciona con datos clínicos de actividad de la enfermedad como títulos altos de anti DNA y consumo de complemento, pero no con el índice de actividad SLEDAI. Sin embargo, no tenemos evidencia estadística para determinar un perfil clínico asociado a los títulos altos de esta citoquina.

9. UTILIDAD DEL ANÁLISIS DE LAS SUBUNIDADES ANTI-RO52 KDa Y ANTI-RO60 KDa EN LA DETECCIÓN DE FALSOS NEGATIVOS PARA ANTI-RO

Grau García E¹, Labrador Sánchez E¹, Fernández Matilla M², Ortiz-Sanjuán FM¹, Feced Olmos C¹, Fernández-Llanio Cornella N², Chalmeta Verdejo I¹, Arévalo Ruales K¹, Negueroles Albuixech R¹, Ivorra Cortés J¹, Frago Gil JJ¹, Martínez Cordellat I¹, González Mazario R¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C¹, Nájera Herranz C¹, Cánovas Olmos I¹, Vicens Bernabeu E¹, Oller Rodríguez JE¹, Castellano Cuesta JA², Fornés Ferrer V³, Hervás Marín D¹, Giménez-Romero D¹, Román Ivorra JA¹

¹Servicio de Reumatología. HUP La Fe. Valencia. ²Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ³Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia. ⁴Departamento de Física-Química. Universitat de València. Valencia

Objetivos: Identificar en pacientes con LES la presencia de falsos negativos de anticuerpos anti-Ro mediante el análisis por separado de alta sensibilidad de las subunidades anti-Ro52KDa y anti-Ro60KDa, así como definir las diferencias fisiopatológicas de este grupo de pacientes.

Material y métodos: Estudio observacional transversal de pacientes diagnosticados de LES según criterios SLICC 2012. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Los niveles de anti-Ro se han determinado mediante métodos colorimétricos con un límite de detección de 1U/mL. Las subunidades anti-Ro52KDa y anti-Ro60KDa se determinaron con métodos colorimétricos de alta sensibilidad. Los niveles de INF1A, IL10 y BAFF/BLyS se determinaron por métodos colorimétricos. El análisis bioestadístico de se realizó con el software R versión 3.3.2.

Resultados: De un total de 142 pacientes, se seleccionaron 69 pacientes que presentaron valores negativos para anti-Ro (2,34±4,17 U/mL). De estos 69 casos, 51 fueron negativos para las subunidades anti-Ro52KDa y anti-Ro60KDa. Sin embargo en 18 casos al menos una de las dos subunidades obtuvo valores superiores a 20 pg/mL (ver tabla).

Los pacientes con niveles altos de ambas subunidades simultáneamente presentan mayor actividad clínica que los pacientes negativos para anti-Ro (75% pacientes activos frente a 41,2%). Sin embargo no se observan diferencias significativas en

el daño acumulado (según SLICC) entre los pacientes negativos para anti-Ro y sus subunidades, y los que presentan niveles altos de alguna de las subunidades anti-Ro. Se analizaron los niveles de las citoquinas INF1A, IL10 y BLyS en los 4 grupos de pacientes, observándose que los pacientes negativos tenían valores significativamente más bajos de INF1A que el resto (8,26±14,87 pg/mL y 26,62±40,71 pg/mL respectivamente P=0,04). Además, se observa que son los pacientes con anti-Ro 52KDa elevado los que realmente presentan los valores altos de INF1A (anti-Ro 52+/anti-Ro60- 23,5±47,6pg/mL INF1A y anti-Ro 52+/anti-Ro60+ 36,4±37,9pg/mL INF1A).

	Negativos N=51	Anti-RO52KDa Positivos N=8	Anti-RO60KDa Positivos N=2	Anti-RO52KDa y Anti-RO60KDa Positivos N=8
Anti-RO [U/mL] Media (DS)	1,92 (3,11)	1,65 (3,2)	0,5 (0,71)	6,15 (8,37)
Anti-RO52 KDa [pg/mL] Media (DS)	1,26 (1,89)	147,24 (74,25)	1,05 (0,89)	196,82 (50,06)
Anti-RO 60 KDa [pg/mL] Media (DS)	1,73 (2,71)	6,3 (7,01)	120,96 (111,78)	145,22 (76,69)

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes negativos para anti-Ro se ha detectado un 26% de falsos positivos al analizar las dos subunidades de Ro por separado. En los casos con niveles altos de alguna subunidad de Ro encontramos niveles de INF1A significativamente superiores a los pacientes seronegativos, lo que apoya el hecho de que son realmente un grupo diferente. Además, los niveles de INF1A pueden ser la causa de las diferencias observadas en la actividad clínica de los dos grupos de pacientes.

10. NIVELES DISMINUIDOS DE INTERFERÓN I ALFA E IL10 EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON AUTOANTICUERPOS POSITIVOS Y BAJA ACTIVIDAD/REMISIÓN

Grau García E¹, Ortiz-Sanjuán FM¹, Fernández Matilla M², Fedec Olmos C³, Labrador Sánchez E⁴, Fernández-Llanio Cornella N⁵, Chalmeta Verdejo F¹, Arévalo Ruales K¹, Negueroles Albuixech R¹, Ivorra Cortés J¹, Frago Gil JJ¹, Martínez Cordellat F¹, González Mazario R¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C¹, Nájera Herranz C¹, Cánovas Olmos F¹, Vicens Bernabeu E¹, Oller Rodríguez JE¹, Castellano Cuesta JA¹, Fornés Ferrer V¹, Hervás Marín D¹, Román Ivorra JA¹

¹Servicio de Reumatología. HUP La Fe. Valencia. ²Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ³Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia

Objetivos: Analizar las diferencias en las manifestaciones clínicas y el nivel de citoquinas de pacientes con LES y autoanticuerpos positivos y/o descenso de complemento y con baja actividad/remisión, frente a pacientes clínicamente activos.

Material y métodos: Estudio observacional transversal de pacientes diagnosticados de LES según criterios SLICC 2012. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Los niveles de INF1A, IL10 y BAFF/BLYS se determinaron por métodos colorimétricos. El análisis bioestadístico se realizó mediante el software R versión 3.3.2.

Resultados: De un total de 142 pacientes, se seleccionaron 130 casos con autoanticuerpos positivos y/o consumo de complemento, donde 91 pacientes tienen actividad baja/remisión (SLEDAI<6) y 39 están clínicamente activos (SLEDAI>6). Se observa que los pacientes en baja actividad o remisión tienen un menor daño acumulado evaluado por SLICC (P=0,041), menor título de anti-dsDNA (P=0,006) y un menor consumo del complemento (P=0,003), respecto a aquellos que están clínicamente activos. No se observan diferencias entre ambos grupos en los años de evolución de la enfermedad. Encontramos una asociación significativa entre valores muy disminuidos de las citoquinas IL10 e INF1A y los pacientes inactivos (P<0,001 y P=0,019 respectivamente). No se evidencian diferencias en los niveles de BLYS entre ambos grupos.

Por último, sí se observan diferencias entre ambos grupos en las manifestaciones clínicas de los pacientes (definidas según RELESSER), de forma que los pacientes con actividad baja o en remisión tienen menos manifestaciones mucocutáneas, articulares, renales, neuropsiquiátricas y hematológicas (P=0,014, P=0,004, P<0,001, P=0,002 y P=0,008 respectivamente).

Conclusiones: En nuestro grupo de pacientes con positividad de autoanticuerpos y actividad baja o en remisión se observa una disminución de los niveles de IL10 e INF1A en relación a los que sí tienen actividad clínica. Ello indicaría que las diferencias entre los niveles de citoquinas no se deben a la presencia de autoanticuerpos, sino que existen otros mecanismos implicados en la producción de citoquinas, que estarían a su vez implicados en el mantenimiento de la remisión clínica.

16. ANÁLISIS DE LAS MANIFESTACIONES DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Fernández Matilla M¹, Grau García E², Fedec Olmos C³, Labrador Sánchez E⁴, Ortiz Sanjuán FM¹, Fernández-Llanio Comella N⁵, Chalmeta Verdejo F¹, Arévalo Ruales K¹, Negueroles Albuixech R¹, Ivorra Cortés J¹, Frago Gil JJ¹, Martínez Cordellat F¹, González Mazario R¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C¹, Nájera Herranz C¹, Cánovas Olmos F¹, Vicens Bernabeu E¹, Oller Rodríguez JE¹, Castellano Cuesta JA¹, Fornés Ferrer V¹, Hervás Marín D¹, Román Ivorra JA²

¹Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ²Servicio de Reumatología. HUP La Fe. Valencia. ³Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la presencia de autoanticuerpos, como los anticuerpos antifosfolípido que pueden encontrarse hasta en un 30% de los pacientes. Estos anticuerpos están muy relacionados con eventos trombóticos. Las manifestaciones clínicas del SAF pueden afectar a cualquier órgano o sistema, siendo las más frecuentes los problemas obstructivos, eventos cardiovasculares y manifestaciones hematológicas entre otros. Este síndrome puede aparecer aislado (SAF primario) o asociado a otras patologías autoinmunes, infecciones, neoplasias o al uso de ciertos fármacos (SAF secundario).

Objetivos: Analizar las características clínicas de pacientes con LES y anticuer-

pos antifosfolípido positivos.

Metodología: Estudio transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. El análisis bioestadístico de los datos obtenidos se realizó mediante el software R versión 3.3.2.

Resultados: En 138 pacientes se analizaron los anticuerpos antifosfolípido: anti-coagulante lúpico, ac-anticardiolipina y ac-beta2glicoproteína. El 66,7% de ellos fue negativo para los tres anticuerpos. El anticoagulante lúpico (AL) fue el más común, siendo positivo en el 22,5% de los pacientes. Los ac-anticardiolipina y ac-beta2glicoproteína fueron positivos en el 19,5% y 20,2% de los casos.

11 pacientes presentaban los tres anticuerpos positivos, 14 de ellos tenían al menos dos anticuerpos positivos, y 21 tenían un solo anticuerpo positivo.

Observamos que la positividad del AL se asocia a mayor probabilidad de presentar manifestaciones clínicas vasculares (definidas según RELESSER). No se encuentra una relación significativa entre la positividad de estos anticuerpos y la presencia de abortos o las manifestaciones hematológicas.

Conclusiones: En nuestra cohorte de pacientes con LES, las manifestaciones más frecuentes y estadísticamente significativas del SAF asociado fueron las vasculares. No encontramos relación estadísticamente significativa entre la presencia de SAF y el resto de sus manifestaciones habituales.

17. INFLUENCIA DE LA PRESENCIA DE FACTOR REUMATOIDE POSITIVO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Fernández Matilla M¹, Grau García E², Fedec Olmos C³, Labrador Sánchez E⁴, Ortiz Sanjuán FM¹, Fernández-Llanio Comella N⁵, Chalmeta Verdejo F¹, Arévalo Ruales K¹, Negueroles Albuixech R¹, Ivorra Cortés J¹, Frago Gil JJ¹, Martínez Cordellat F¹, González Mazario R¹, González Puig L¹, Alcañiz Escandell C¹, Nájera Herranz C¹, Cánovas Olmos F¹, Vicens Bernabeu E¹, Oller Rodríguez JE¹, Castellano Cuesta JA¹, Fornés Ferrer V¹, Hervás Marín D¹, Román Ivorra JA²

¹Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ²Servicio de Reumatología. HUP La Fe. Valencia. ³Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica donde es común presentar artralgiyas con o sin artritis no erosiva de pequeñas articulaciones de manos. El LES se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos, y hay casos donde también se observa positividad del factor reumatoide (FR), que se detecta hasta en un tercio de los casos. El FR es característico de la artritis reumatoide, la cual es una enfermedad inflamatoria crónica que suele afectar a las pequeñas articulaciones de manos y pies, conduciendo a la erosión y destrucción articular.

Objetivo: Determinar el papel de la positividad del factor reumatoide en los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Material y método: Estudio prospectivo transversal de cohortes de pacientes con

diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012, procedentes de los servicios de Reumatología del HUP La Fe y del Hospital Arnau de Vilanova. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Los grupos fueron categorizados en función de la positividad del FR.

El análisis bioestadístico de los datos obtenidos se realizó mediante el software R versión 3.2.5.

Resultados: De una población total de 132 pacientes con LES, 22 (17%) presentaban FR positivo y 110 (83%) eran negativos para FR. La edad media de los pacientes en el grupo de FR negativo y FR positivo fue similar (48,61 años y 51,73 años respectivamente), siendo 19 pacientes FR positivos menores de 65 años.

En ambos grupos hay un predominio de inicio de la enfermedad con manifestaciones articulares (75% en FR- y 81% en FR+), pero no se encuentran diferencias en las manifestaciones clínicas articulares (58,2% en FR- y 50% en FR+). En relación a la autoinmunidad si parece haber una tendencia mayor a que los pacientes con FR+ tengan positividad de ENAs sobre los FR- (81,8% y 50% respectivamente).

No se observan diferencias en cuanto a actividad clínica de la enfermedad medida por SLEDAI ni en el consumo de complemento. Tampoco difería significativamente el daño acumulado medido por el índice SLICC.

Conclusión: No se observan diferencias entre los pacientes con FR+ y FR- en las manifestaciones al debut, evolución o pronóstico de la enfermedad.

18. RELACIÓN ENTRE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y EL TRATAMIENTO ACTIVO DE LA ENFERMEDAD

Fernández Matilla M¹, Grau García E², Feced Olmos C³, Labrador Sánchez E¹, Ortiz Sanjuán FM¹, Fernández-Llanio Comella N¹, Chalmeta Verdejo F, Arévalo Ruales K², Negueroles Albuixech R², Ivorra Cortés J, Frago Gil JJ, Martínez Cordellat F, González Mazario R², González Puig L², Alcañiz Escandell C², Nájera Herranz C², Cánovas Olmos F, Vicens Bernabeu E², Oller Rodríguez JE², Castellano Cuesta JA¹, Fornés Ferrer V¹, Hervás Marín D¹, Román Ivorra JA²

¹Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. ²Servicio de Reumatología. HUP La Fe. Valencia. ³Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de curso y pronóstico variables, caracterizada por periodos de relativa quiescencia y otros de exacerbación de los síntomas, donde pueden afectarse uno o varios órganos. La propia complejidad de la enfermedad hace que los fármacos que se utilizan sean variados y su elección depende del grado de actividad y severidad de la enfermedad.

Objetivos: Descripción de los fármacos empleados en una serie de pacientes con LES para el control de su enfermedad en base a su actividad clínica.

Material y método: Estudio descriptivo de pacientes con diagnóstico de LES

según criterios SLICC 2012. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y de tratamiento.

Resultados: Se han estudiado 142 pacientes diagnosticados de LES (el 94,4% mujeres) con una edad media al diagnóstico de 33,32 años, y un promedio de 15,83 años de evolución de enfermedad. De total de pacientes, un 54,9% llevaban tratamiento activo con hidroxicloroquina (HCQ), el 53,5% glucocorticoides (GC), el 18,3% Azatioprina (AZA), el 18,3% metotrexate (MTX), 7,7% micofenolato de mofetil (MF), 6,3% terapias biológicas y el 0,7% ciclofosfamida (CFM).

En relación a los GC, destaca su uso como tratamiento habitual, ya que con independencia del grado de actividad por SLEDAI la mitad de los pacientes está siendo tratada con GC (9 casos con SLEDAI=0; 28 casos con SLEDAI 1-5, 28 casos con SLEDAI 6-10 y 13 casos con SLEDAI>11).

Como FAMES no biológicos, en nuestra cohorte encontramos habitualmente la HCQ, y en menor medida la AZA y el MTX. En los pacientes con LES en terapias biológicas, se observa un correcto control de la actividad de la enfermedad, puesto que se observan valores de SLEDAI correspondientes a una actividad leve-moderada.

Conclusiones: Los corticoides siguen siendo un pilar fundamental para el control de la enfermedad. A mayor actividad del LES, mayor proporción de pacientes precisa esteroides.



Reumatol Clin. 2017;13(Spec Cong):29-252



Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org

92. PERFIL DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CLASIFICADO SEGÚN NIVELES SÉRICOS DE INTERFERÓN 1 ALFA

E. Grau García¹, I. Chalmeta Verdejo¹, M. Fernández Matilla², C. Feced Olmos¹, E. Labrador Sánchez¹, F.M. Ortiz-Sanjuán¹, N. Fernández-Llanio Comella², K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortés¹, J.J. Frago Gil¹, I. Martínez Cordellat¹, R. González Mazarío³, L. González Puig¹, C. Alcañiz Escandell¹, C. Nájera Herranz¹, I. Cánovas Olmos¹, E. Vicens Bernabèu¹, J.E. Oller Rodríguez¹, J.A. Castellano Cuesta², V. Fornès Ferrer², D. Hervàs Marin³ y J.A. Román Ivorra¹

¹Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ²Sección de Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. ³Unidad de Bioestadística, IIS La Fe, Valencia.

Introducción: El papel del interferón tipo I, y en concreto del interferón 1alfa (IFN1alfa), ha sido establecido en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Niveles elevados de esta citoquina, se han correlacionado con una mayor actividad clínica, así como con biomarcadores de activación inmune como las fracciones C3 y C4 del complemento y los autoanticuerpos anti ds-DNA.

Objetivos: Determinar los niveles séricos de IFN1alfa en una cohorte de pacientes con LES y correlacionarlos con la actividad clínica y sus manifestaciones clínicas.

Métodos: Estudio observacional transversal con adquisición prospectiva de datos de pacientes diagnosticados de LES según criterios SLICC 2012, y controles sanos de características demográficas similares a la cohorte de pacientes. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Los niveles de IFN1alfa se determinaron por métodos colorimétricos. El análisis bioestadístico de los datos obtenidos se realizó mediante el software R versión 3.3.2.

Resultados: De un total de 142 pacientes con LES, el 94,4% fueron mujeres con una edad media al diagnóstico de $33,29 \pm 13,53$ años y un promedio de $15,82 \pm 10,56$ años de evolución de la enfermedad. La actividad media según el índice SLEDAI fue de $5,91 \pm 5,06$ y el daño acumulado medio según el índice SLICC fue de $1,06 \pm 1,42$. Los niveles de IFN1alfa fueron significativamente mayores ($p < 0,0001$) en paciente con LES frente a los controles sanos. El 43,6% con LES presentaban niveles elevados de IFN1alfa, de los que el 37,1% tenían actividad clínica (SLEDAI > 6); del 56,4% de los pacientes con niveles bajos de IFN1alfa, sólo un 23,8% estaban activos según el mismo índice. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas en pacientes con niveles elevados de IFN1alfa (definición según RELESSER) fueron: serológicas (96,8%), mucocutáneas (61,3%), articulares (59,7%), vasculares (43,5%), hematológicas (32,3%), renales (17,7%), neuropsiquiátricas (17,6%), cardíacas (16,1%), respiratorias (12,9%), oftalmológicas (11,3%), hormonales (fallo gonadal prematuro y diabetes mellitus) (8,1%), gastrointestinales (4,8%), y neoplásicas (1,6%). Además, los niveles elevados de IFN1alfa se correlacionaban significativamente con la presencia de anticuerpos antifosfolípido ($p = 0,009$) y con títulos altos de anti-dsDNA ($p = 0,002$), y muestra una tendencia también al consumo del complemento.

Conclusiones: En nuestro estudio, casi la mitad de los pacientes presentan niveles elevados de IFN1alfa, que se correlaciona con datos clínicos de actividad de la enfermedad como títulos altos de anti DNA y consumo de complemento, pero no con el índice de actividad SLEDAI. Sin embargo, no tenemos evidencia estadística para determinar un perfil clínico asociado a los títulos altos de esta citoquina.

96. LA DISMINUCIÓN DE LA HIDROXIMETILACIÓN DEL ADN Y LA HIPOMETILACIÓN SE ASOCIAN CON BAJA RESPUESTA ANTIOXIDANTE EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

E. Grau García¹, C. Feced Olmos¹, M. Fernández Matilla², E. Labrador Sánchez¹, F.M. Ortiz-Sanjuán¹, N. Fernández-Llano Comella², K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortés¹, J.J. Frago Gil¹, I. Martínez Cordellat¹, R. González Mazarío¹, I. Chalmeta Verdejo¹, L. González Puig¹, C. Alcañiz Escandell¹, C. Nájera Herranz¹, I. Cánovas Olmos¹, E. Vicens Bernabèu¹, J.E. Oller Rodríguez¹, J.A. Castellano Cuesta², V. Fornès Ferrer³, D. Hervàs Marín⁴, L. Olivares González⁴, R. Rodrigo Nicolás⁴ y J.A. Román Ivorra¹
¹Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ²Sección de Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. ³Unidad de Bioestadística, IIS La Fe, Valencia. ⁴Grupo de Biomedicina Molecular, Celular y Genómica, IIS La Fe, Valencia. CIBERER.

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) se caracteriza por el aumento de la desmetilación del ADN. Un paso intermedio en la desmetilación es la hidroximetilación del ADN, que oxida la 5-metilcitosina (5-mC) a 5-hidroximetilcitosina (5-hmC), la cual activa la expresión génica. Los fenómenos de inflamación se asocian a estrés oxidativo, el cual también se ha relacionado in vitro con cambios en la hidroximetilación.

Objetivos: Analizar la asociación entre el nivel de desmetilación e hidroximetilación con la respuesta antioxidante, así como su posible implicación con la fisiopatología del LES.

Métodos: Estudio observacional transversal con adquisición prospectiva de datos de 142 pacientes con LES según criterios SLICC 2012. Los niveles de 5-mC, 5-hmC, de superóxido dismutasa (SOD) y de la capacidad antioxidante total (TAC) se analizaron mediante métodos colorimétricos, y la concentración sérica de glutatión (GSH) y disulfuro de glutatión (GSSG) mediante UPLC-MS/MS. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. El análisis bioestadístico se realizó con el software R versión 3.3.2.

Resultados: Se observa una correlación entre los niveles de 5-mC y 5-hmC ($r = 0,68$; $p < 0,0001$), siendo ambos menores en pacientes que en controles sanos ($p = 0,024$ para 5-mC y $p < 0,0001$ para 5-hmC). Los niveles de GSH y GSSG también fueron menores en pacientes que en controles ($p = 0,033$ y $p = 0,003$), aunque el cociente GSH/GSSG no mostró diferencias entre ambos grupos. Los niveles de SOD están aumentados en pacientes ($p = 0,001$), pero la TAC no variaba entre ambos grupos. Se observa que mayor desmetilación del ADN en pacientes y controles se asocia con menor TAC ($p = 0,005$ y $p = 0,01$). En pacientes, a mayor desmetilación y menor hidroximetilación del ADN, el aumento de SOD es menor ($p < 0,001$ y $p = 0,007$ respectivamente). Además, analizando la interacción entre desmetilación e hidroximetilación, se observa que los mayores niveles de SOD y TAC se dan en los casos con menos desmetilación y menos hidroximetilación ($p = 0,001$ y $p < 0,001$). No se observa relación entre los niveles de 5-mC y 5-hmC y los niveles de GSH, GSSG y el cociente GSH/GSSG. Pacientes con mayor desmetilación muestran una tendencia a presentar manifestaciones clínicas vasculares (definidas según RELESSER) ($p = 0,041$), y aquellos con menor hidroximetilación mostraban una tendencia a presentar manifestaciones clínicas mucocutáneas (definidas según RELESSER) ($p = 0,015$). Además, la positividad del anticoagulante lúpico se asocia con mayor desmetilación y menor hidroximetilación ($p = 0,009$ y $p = 0,001$). Los niveles disminuidos de GSH y GSSG se asocian a mayor daño acumulado, según el índice SLICC-ACR ($p = 0,01$ y $p = 0,005$), y los niveles disminuidos de SOD se asociaban a una larga evolución de la enfermedad ($p = 0,001$).

Conclusiones: Mayor desmetilación del ADN se asocia a más probabilidad de manifestaciones vasculares (lo que se ve apoyado por su relación con la positividad del anticoagulante lúpico) y menor hidroximetilación se asocia a mayor probabilidad de manifestaciones mucocutáneas. Todo ello indica que estos procesos epigenéticos estarían implicados en la fisiopatología del LES. Observamos una elevada desmetilación y una menor hidroximetilación del ADN en pacientes con LES frente a controles sanos, lo que se asocia al aumento de la actividad SOD. También una mayor desmetilación indica menor TAC. La alteración en los procesos de desmetilación se relaciona con alteraciones en la respuesta antioxidante en los pacientes. Además el aumento en la respuesta antioxidante podría deberse al efecto de la cronicidad en el estado inflamatorio de los pacientes.

Agradecimientos: este trabajo ha sido financiado por la GVA (proyecto GV15/83).

142. UTILIDAD DEL ANÁLISIS DE LAS SUBUNIDADES ANTI-RO52 KDa Y ANTI-RO60 KDa EN LA DETECCIÓN DE FALSOS NEGATIVOS PARA ANTI-RO

E. Grau García¹, E. Labrador Sánchez¹, M. Fernández Matilla², F.M. Ortiz Sanjuán³, C. Feced Olmos³, N. Fernández-Llanio Comella², K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortés¹, J.J. Frago Gil¹, I. Martínez Cordellat³, R. González Mazarío¹, I. Chalmeta Verdejo¹, L. González Puig¹, C. Alcañiz Escandell¹, C. Nájera Herranz¹, I. Cánovas Olmos¹, E. Vicens Bernabèu¹, J.E. Oller Rodríguez¹, J.A. Castellano Cuesta², V. Fornès Ferrer², D. Hervás Marín³, D. Giménez-Romero⁴ y J.A. Román Ivorra¹

¹Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ²Sección de Reumatología, Hospital Amau de Vilanova, Valencia. ³Unidad de Bioestadística, IIS La Fe, Valencia. ⁴Departamento de Física-Química, Universitat de València, Valencia.

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por una desregulación en la producción de citoquinas proinflamatorias, activación linfocitaria y producción de autoanticuerpos. Uno de los autoanticuerpos sobreexpresados es el anticuerpo frente al antígeno Ro, una ribonucleoproteína asociada a un ARN pequeño, constituida por dos polipéptidos de 52 y 60 kDa cuyos epitopos son principalmente de tipo conformacional. El método de detección de los anticuerpos anti-Ro es un ELISA con un límite de detección normalmente de 1 U/mL. Sin embargo, es posible obtener falsos negativos, que podrían identificarse mediante el análisis individual de las subunidades 52 KDa y 60 KDa del antígeno Ro.

Objetivos: Identificar la presencia de falsos negativos de anticuerpos anti-Ro mediante el análisis por separado de alta sensibilidad de las subunidades anti-Ro52KDa y anti-Ro60KDa, así como definir las diferencias fisiopatológicas de este grupo de pacientes.

Métodos: Estudio observacional transversal con adquisición prospectiva de datos de pacientes diagnosticados de LES según criterios

SLICC 2012. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Los niveles de anti-Ro se han determinado mediante métodos colorimétricos con un límite de detección de 1 U/mL. Las subunidades anti-Ro52KDa y anti-Ro60KDa se determinaron con métodos colorimétricos de alta sensibilidad. Los niveles de INF1A, IL10 y BAFF/BlyS se determinaron por métodos colorimétricos. El análisis bioestadístico de los datos obtenidos se realizó mediante el software R versión 3.3.2.

Resultados: De un total de 142 pacientes, 69 pacientes que presentaron valores negativos para anti-Ro (2,34 U/mL). De estos 69 casos, 51 fueron negativos para las subunidades anti-Ro52KDa y anti-Ro60KDa. Sin embargo en 18 casos al menos una de las dos subunidades obtuvo valores superiores a 20 pg/mL (tabla). Los pacientes con niveles altos de ambas subunidades simultáneamente presentan mayor actividad clínica que los pacientes negativos para anti-Ro (75% pacientes activos frente a 41,2%). Sin embargo no se observan diferencias significativas en el daño acumulado (según SLICC) entre los pacientes negativos para anti-Ro y sus subunidades, y los que presentan niveles altos de alguna de las subunidades anti-Ro. Se analizaron los niveles de las citoquinas INF1A, IL10 y BlyS en los 4 grupos de pacientes, observándose que los pacientes negativos tenían valores significativamente más bajos de INF1A que el resto de pacientes (8,26 pg/mL y 26,62 pg/mL respectivamente $p = 0,04$). Además, se observa que son los pacientes con anti-Ro 52KDa elevado los que realmente presentan los valores elevados de INF1A (anti-Ro 52+/anti-Ro60- 23,5 pg/mL INF1A y anti-Ro 52+/anti-Ro60+ 36,4 pg/mL INF1A).

	Negativos (N = 51)	Anti-RO52KDa positivos (N = 8)	Anti-RO60KDa positivos (N = 2)	Anti-RO52KDa y Anti-RO60KDa positivos (N = 8)
Anti-RO [U/mL] Media (DE)	1,92 (3,11)	1,65 (3,2)	0,5 (0,71)	6,15 (8,37)
Anti-RO52 KDa [pg/mL] Media (DE)	1,26 (1,89)	147,24 (74,25)	1,05 (0,89)	196,82 (50,06)
Anti-RO 60 KDa [pg/mL] Media (DE)	1,73 (2,71)	6,3 (7,01)	120,96 (111,78)	145,22 (76,69)

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes seronegativos para anti-Ro se ha detectado un 26% de falsos positivos al analizar las dos subunidades de Ro por separado. Además, estos pacientes seropositivos presentan niveles de INF1A significativamente superiores a los pacientes seronegativos, lo que podría ser la razón de las diferencias observadas a su vez en la actividad clínica de los dos grupos de pacientes.

146. ANÁLISIS DE LAS MANIFESTACIONES DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

M. Fernández Matilla¹, E. Grau García², C. Fedec Olmos², E. Labrador Sánchez², F.M. Ortiz Sanjuán², N. Fernández-Llanio Comella¹, I. Chalmeta Verdejo², K. Arévalo Ruales², R. Negueroles Albuixech², J. Ivorra Cortés², J.J. Frago Gil², I. Martínez Cordellat², R. González Mazario², L. González Puig², C. Alcañiz Escandell², C. Nájera Herranz², I. Cánovas Olmos², E. Vicens Bernabèu², J.E. Oller Rodríguez², J.A. Castellano Cuesta¹, V. Fornès Ferrer², D. Hervàs Marin² y J.A. Román Ivorra²

¹Sección de Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.

²Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

³Unidad de Bioestadística, IIS La Fe, Valencia.

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la presencia de autoanticuerpos, como los anticuerpos antifosfolípido que pueden encontrarse hasta en un 30% de los pacientes. Estos anticuerpos están muy relacionados con eventos trombóticos. Las manifestaciones clínicas del SAF pueden afectar a cualquier órgano o sistema, siendo las más frecuentes los problemas obstétricos, eventos cardiovasculares y manifestaciones hematológicas entre otros. Este síndrome puede aparecer aislado (SAF primario) o asociado a otras patologías autoinmunes, infecciones, neoplasias o al uso de ciertos fármacos (SAF secundario).

Objetivos: Analizar las características clínicas de pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípido positivos.

Métodos: Estudio transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. El análisis bioestadístico de los datos obtenidos se realizó mediante el software R versión 3.3.2.

Resultados: En 138 pacientes se analizaron los anticuerpos antifosfolípido: anticoagulante lúpico, ac-anticardiolipina y ac-beta2glicoproteína. El 66,7% de ellos fue negativo para los tres anticuerpos. El anticoagulante lúpico (AL) fue el más común, siendo positivo en el 22,5% de los pacientes. Los ac-anticardiolipina y ac-beta2glicoproteína fueron positivos en el 19,5% y 20,2% de los casos. 11 pacientes presentaban los tres anticuerpos positivos, 14 de ellos tenían al menos dos anticuerpos positivos, y 21 tenían un solo anticuerpo positivo. Observamos que la positividad del AL se asocia a mayor probabilidad de presentar manifestaciones clínicas vasculares (definidas según RELESSER). No se encuentra una relación significativa entre la positividad de estos anticuerpos y la presencia de abortos o las manifestaciones hematológicas.

Conclusiones: En nuestra cohorte de pacientes con LES, las manifestaciones más frecuentes y estadísticamente significativas del SAF asociado fueron las vasculares. No encontramos relación estadísticamente significativa entre la presencia de SAF y el resto de sus manifestaciones habituales.

396. LOS NIVELES ELEVADOS DE INTERFERÓN 1 ALFA E IL10 EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO SE ASOCIAN CON MAYOR ACTIVIDAD CLÍNICA

E. Grau García¹, M. Fernández Matilla², C. Fedec Olmos¹, E. Labrador Sánchez¹, F.M. Ortiz-Sanjuán¹, N. Fernández-Llanio Comella², E. Tovar Sugreñes³, K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortés¹, J.J. Frago Gil¹, I. Martínez Cordellat¹, R. González Mazario¹, I. Chalmeta Verdejo¹, L. González Puig¹, C. Alcañiz Escandell¹, C. Nájera Herranz¹, I. Cánovas Olmos¹, E. Vicens Bernabèu¹, J.E. Oller Rodríguez¹, J.A. Castellano Cuesta², V. Fornès Ferrer⁴, D. Hervàs Marin⁴ y J.A. Román Ivorra¹⁻³

¹Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

²Sección de Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.

³Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia.

⁴Unidad de Bioestadística, IIS La Fe, Valencia.

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por alteraciones en el sistema inmune a nivel celular y molecular, incluyendo la desregulación en la producción de citoquinas y la activación linfocitaria. Entre las citoquinas, el INF1A es una de las moléculas centrales en la etiopatogénesis del LES, siendo responsable de la diferenciación de monocitos a células dendríticas e indirectamente de la producción de citoquinas proinflamatorias como IL10. Por otro lado, el factor estimulador de linfocitos B (BlyS) está relacionado con la producción de autoanticuerpos, exacerbaciones y actividad en el LES, y su expresión está regulada por IL10 e INF1A en otras citoquinas.

Objetivos: Analizar los niveles de INF1A, IL10 y BlyS y su relación con la actividad clínica en el LES.

Métodos: Estudio observacional transversal de 142 pacientes diagnosticados de LES según criterios SLICC 2012 y 34 controles sanos. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Los niveles de INF1A, IL10 y BAFF/BlyS se determinaron por métodos colorimétricos, estableciéndose el valor de corte para los niveles altos en dos veces la desviación típica más uno del logaritmo del valor medio de la población control. El análisis bioestadístico se realizó con el software R versión 3.3.2.

Resultados: En los pacientes con LES obtenemos unos niveles de las tres citoquinas significativamente mayores que en controles sanos. Los niveles altos de IL10 se asociaban a actividad clínica (SLEDAI > 6) ($p < 0,0001$), consumo del complemento ($p = 0,001$) y a la presencia de linfopenia ($p = 0,0001$). Los niveles altos de INF1A se asociaron a títulos altos de anti-DNA ($p = 0,002$) y anticuerpos antifosfolípido ($p = 0,009$), mientras que los niveles altos de BlyS se asociaron a la presencia de ANAs ($p = 0,0006$) y linfopenia ($p = 0,001$). Observamos que los niveles de las tres citoquinas presentan cierta correlación, por lo que categorizamos los pacientes en función del nivel alto o bajo para las tres moléculas: 44 INF1A(-)IL10(-)BlyS(-); 61 INF1A(+)IL10(-)BlyS(-); 5 INF1A(+)IL10(-)BlyS(+); 18 INF1A(+)IL10(+)BlyS(-); 14 INF1A(+)IL10(+)BlyS(+). Hay una clara asociación significativa entre los pacientes con el perfil alto para INF1A-IL10 y un incremento de la actividad clínica ($p < 0,0001$). Los pacientes con niveles altos de INF1A-IL10 y de INF1A-IL10-BlyS presentan una relación significativa con el consumo del complemento ($p < 0,001$ y $p = 0,001$ respectivamente) y con títulos altos de anti-dsDNA ($p = 0,001$ y $p = 0,002$ respectivamente). El grupo con niveles altos de INF1A-BlyS se asocia a valores altos de anti-dsDNA ($p = 0,004$) y a la positividad de ENAs ($p < 0,001$). El grupo de pacientes con las tres moléculas con niveles altos además se asocia a positividad de ANAs ($p < 0,001$) y anticuerpos antifosfolípido ($p = 0,004$). No se observan diferencias significativas entre las manifestaciones clínicas y los perfiles de INF1A-IL10-BlyS establecidos.

Conclusiones: En nuestra cohorte observamos que el 69% de los pacientes tiene elevada al menos una de las citoquinas consideradas, siendo el INF1A la citoquina que mayormente se eleva. La elevación simultánea de IL10 e INF1A se asocia con parámetros de actividad clínica. Sin embargo, la elevación de IL10, con independencia de si se acompaña de la elevación de los otros dos biomarcadores, es mejor marcador de actividad clínica que INF1A.



AB0493 (2017). BLYS UPREGULATION IS RELATED TO LYMPHOPENIA IN SYSTEMIC ERYTHEMATOUS LUPUS PATIENTS

E. Grau Garcia¹, C.M. Feced Olmos¹, E. Labrador Sánchez¹, F.M. Ortiz-Sanjuan¹, M. fernandez matilla², N. Fernández-Llanio², I. Chalmeta Verdejo¹, K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortes¹, J.J. Fragio Gil¹, I. Martínez Cordellat¹, R. González Mazarío¹, L. Gonzalez Puig¹, C. Alcañiz Escandell¹, C. Nájera Herranz¹, I. Cánovas Olmos¹, E. Vicens Bernabeu¹, J.E. Oller Rodriguez¹, J.A. Castellano Cuesta², V. Fornés Ferrer³, D. Hervás Marín³, J.A. Román Ivorra¹. ¹Rheumatology Department, HUP la Fe, ²Rheumatology Section, Hospital Arnau de Vilanova ³Biostatistics Unit, IIS la Fe, Valencia, Spain

Background: B lymphocyte stimulator factor (BlyS) is produced by wide range of cells of the immune system, and has proven to be a key factor in the selection and survival of B cells. BlyS is an important factor in the pathology of Systemic Lupus Erythematosus; elevated serum levels ($\geq 20\text{ng/mL}$) of soluble BlyS are at increased risk of flare.

Objectives: Analyze the association among BlyS levels and clinical manifestations, as well as with SLE clinical activity.

Methods: A cross-sectional and observational study was performed in patients diagnosed of SLE according to SLICC 2012 criteria and healthy controls. The study included a complete blood-test and clinical data collected by personal interview. Disease activity assessment was made by SLEDAI index

and for the evaluation of chronic damage we used the validated SLICC damage index. Serum concentration of BlyS was analyzed by colorimetric methods. Lupus patients were dichotomized as high and low BlyS levels based on BlyS levels above 2 SD of the mean in healthy controls. Biostatistical analysis with R (3.3.2.) was performed.

Results: Two hundred forty-two SLE patients were evaluated; 94.4% of them were female. Mean values were as follow: age at diagnosis 33.29±13.53 years, disease duration 15.82±10.56 years, SLEDAI 5.91±5.06, SLICC score 1.06±1.42, BlyS levels 1.811±1.757 ng/mL. The 22.5% of patients displayed increased BlyS levels. The 29.6% of total patients exhibit SLEDAI values up to 6, and only the 7% of them showed SLEDAI values up to 6 and high BlyS levels simultaneously. Higher BlyS levels were significantly correlated to the ANAs positivity ($p=0.0006$) and lymphopenia ($p=0.01$) but showed no correlation with hypocomplementemia neither anti-dsDNA. The statistical analysis did not yield differences in the clinical activity or accumulated damage between patients with lower and higher BlyS levels.

Conclusions: In our series we observed a 22.5% of patients with high levels of BlyS, and the 7% of cases had BlyS high levels and SLEDAI>6. BlyS upregulation is related to ANAs positivity and lymphopenia. We have found no statistical evidences on the relationship of BlyS levels and clinical activity in our series of patients.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.4186

Citation: Annals of the Rheumatic Diseases, volume 76, supplement 2, year 2017, page 1223

Session: SLE, Sjögren's and APS - clinical aspects (other than treatment) (Abstracts Accepted for Publication)

AB0494 (2017)

INCREASED LEVELS OF INTERFERON ALPHA AND INTERLEUKIN-10 AS CLINICAL ACTIVITY BIOMARKERS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOUS PATIENTS

E. Grau Garcia¹, M. fernandez matilla², C.M. Feced Olmos¹, E. Labrador Sánchez¹, F.M. Ortiz-Sanjuan¹, N. Fernández-Llano², E. Tovar Sugreñes³, K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortes¹, J.J. Frago Gil¹, I. Martínez Cordellat¹, R. González Mazarío¹, I. Chalmeta Verdejo¹, L. Gonzalez Puig¹, C. Alcañiz Escandell¹, C. Nájera Herranz¹, I. Cánovas Olmos¹, E. Vicens Bernabeu¹, J.E. Oller Rodriguez¹, J.A. Castellano Cuesta², V. Fornés Ferrer⁴, D. Hervás Marín⁴, J.A. Román Ivorra^{1,3}.
¹Rheumatology Department, HUP la Fe . ²Rheumatology Section, Hospital Arnau de Vilanova.
³Medical School, UCV. ⁴Biostatistics Unit, IIS la Fe, Valencia, Spain

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by immune system disruption, including deregulation of cytokine production. Interferon alpha (INF1A) is considered a key molecule in SLE etiopathogenesis, being responsible of the differentiation of dendritic cells from monocytes, and indirectly of interleukin 10 (IL10) upregulation. The B lymphocyte stimulating factor (BlyS) is involved in autoantibodies production and clinical activity, and is regulated by other cytokines as IL10 and INF1A.

Objectives: To analyze the association among INF1A, IL10 and BlyS levels and clinical activity in SLE.

Methods: A cross-sectional, observational study of 142 patients diagnosed of SLE according to SLICC 2012 criteria and 34 healthy controls was performed. A complete blood-test was made, and clinical data by personal interview was collected. We analyzed serum concentration of IL10, BlyS and INF1A by colorimetric methods. Patients were dichotomized as high and low levels for each cytokine based on the cytokine level above 2 SD of the mean in healthy controls. Biostatistical analysis with R (3.3.2.) was performed.

Results: In our SLE patients we observed higher values of IL10, BlyS and INF1A than controls ($P < 0.001$, $P = 0.005$ and $P = 0.043$ respectively), showing an average values in patients of 13.39 ± 27.73 pg/mL INF1A, 9.99 ± 15.84 pg/mL IL10 and 1811.31 ± 1757.81 pg/mL BlyS. The mean clinical activity measured by SLEDAI was 5.91 ± 5.06 .

Statistical analysis indicate that INF1A levels are correlated to IL10 levels (P=0.001) and BlyS levels (P=0,034). Due to this finding, we categorized SLE patients by low or high level of the three cytokines: 44 INF1A(-)IL10(-)BlyS(-); 61 INF1A(+)IL10(-)BlyS(-); 5 INF1A(+)IL10(-)BlyS(+); 18 INF1A(+)IL10(+)BlyS(-) and 14 INF1A(+)IL10(+)BlyS(+). There is a high association of increased IL10-INF1A levels and the increased of clinical activity by SLEDAI score (P<0.001), and to a lesser extent with increased IL10-INF1A-BlyS levels. Patients with high IL10-INF1A and IL10-INF1A-BlyS showed a significant rise in C3-C4 consumption (P<0.001 and P=0.001 respectively) and high anti-dsDNA (P=0.001 and P=0.002 respectively). Patients with increased INF1A-BlyS exhibited high anti-dsDNA (P=0.004) and ENA positivity (P<0.001). In addition, patients with increased levels of IL10-INF1A-BlyS showed ANAs (P<0.001) and antiphospholipid autoantibody positivity (P=0.004).

Conclusions: The 69% of our SLE patients displayed almost one cytokine increased, being the INF1A the cytokine that mainly is increased. However, increased IL10 levels, irrespective of whether there is also increased levels of BlyS and/or INF1A, is the cytokine which best fits to clinical activity in SLE.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.4180

Citation: Annals of the Rheumatic Diseases, volume 76, supplement 2, year 2017, page 1224

Session: SLE, Sjögren's and APS - clinical aspects (other than treatment) (Abstracts Accepted for Publication)

THU0229 (2017)

DNA HYPOMETHYLATION AND DECREASED HYDROXYMETHYLATION IS ASSOCIATED WITH DECREASED ANTIOXIDANT RESPONSE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOUS PATIENTS

E. Grau Garcia¹, C.M. Feced Olmos¹, M. fernandez matilla², E. Labrador Sánchez¹, F.M. Ortiz-Sanjuan¹, N. Fernández-Llanio², K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortes¹, J.J. Frago Gil¹, I. Martínez Cordellat¹, R. González Mazarío¹, I. Chalmeta Verdejo¹, L. Gonzalez Puig¹, C. Alcañiz Escandell¹, C. Nájera Herranz¹, I. Cánovas Olmos¹, E. Vicens Bernabeu¹, J.E. Oller Rodriguez¹, J.A. Castellano Cuesta², V. Fornés Ferrer³, D. Hervás Marín³, L. Olivares González⁴, R. Rodrigo Nicolás⁴, J.A. Román Ivorra¹. ¹Rheumatology Department, HUP la Fe. ²Rheumatology Section, Hospital Arnau de Vilanova. ³Biostatistics Unit. ⁴Molecular, Cellular and Genomic Biomedicine, IIS la Fe, Valencia, Spain

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) shows increased DNA demethylation. An intermediate step to DNA demethylation is the DNA hydroxymethylation, where 5-mC is oxidized into 5-hmC. Hydroxymethylation is not completely understood and it may be related to oxidative stress in SLE patient.

Objectives: To analyze the association between the hydroxymethylation and demethylation, with the antioxidant response and SLE pathophysiology.

Methods: We analyzed in 142 SLE patients and 34 healthy controls the serum concentration of glutathione (GSH) and glutathione disulphide (GSSG) by UPLC-MS/MS, superoxide dismutase (SOD) and total antioxidant capacity (TAC) by colorimetric methods. 5-mC and 5-hmC levels were measured by colorimetric methods. Complete blood-test was made and clinical data by personal interview was collected. Biostatistical analysis with R (3.3.2.) was performed.

Results: There is a correlation between the methylation and hydroxymethylation rate ($P < 0.001$), and both were lower in patients than in controls ($P = 0.024$; $P < 0.001$). GSH and GSSG values were lower in patients ($P = 0.033$ y $P = 0.003$), but GSH/GSSG ratio was not statistically different in both groups. SOD levels were higher in patients ($P = 0.001$), but TAC did not show significant differences. Higher demethylation is associated to lower TAC values in patients and healthy controls ($P = 0.005$; $P = 0.01$). In

patients, decreased SOD values are associated with higher demethylation and lower hydroxymethylation rates ($P<0.001$; $P=0.007$). SOD and TAC levels are increased in SLE patients with higher demethylation and lower hydroxymethylation ($P=0.001$; $P<0.001$). We did not observe any association between 5-mC or 5-hmC levels and GSH, GSSG or GSH/GSSG ratio. Higher demethylation is associated to vascular symptoms (defined by RELESSER study) and lupus anticoagulant (AL) positivity ($P=0.041$; $P=0.015$), and lower hydroxymethylation to mucocutaneous damage (defined by RELESSER study) and AL positivity ($P=0.015$; $P=0.009$). Lower levels of GSH and GSSG were associated to increased accumulated damage assessed by SLICC ($P=0.01$; $P=0.005$), and lower SOD values with longer disease duration ($P=0.001$).

Conclusions: We observed higher demethylation and lower hydroxymethylation in SLE patients than in controls, related to increased SOD activity. Moreover higher demethylation leads to lower TAC levels. These epigenetic disorders are related to antioxidant response disruptions in SLE patients, probably because of the chronic inflammatory condition. Our results suggest that epigenetic processes are involved in SLE physiopathology.

Acknowledgements: Financial support by GVA (GV15/83) is acknowledged.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2905

Citation: Annals of the Rheumatic Diseases, volume 76, supplement 2, year 2017, page 291

Session: SLE, Sjögren's and APS - etiology, pathogenesis and animal models (Poster Presentations)

FRI0275 (2017)**SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS WITH POSITIVES AUTOANTIBODIES WITH REMISSION OR LOW ACTIVITY EXHIBIT BOTH LOWER INTERFERON ALPHA AND INTERLEUKIN-10 LEVELS**

E. Grau Garcia¹, F.M. Ortiz-Sanjuan¹, M. fernandez matilla², C.M. Feced Olmos¹, E. Labrador Sánchez¹, N. Fernández-Llano², I. Chalmeta Verdejo¹, K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortes¹, J.J. Fragio Gil¹, I. Martínez Cordellat¹, R. González Mazarío¹, L. Gonzalez Puig¹, C. Alcañiz Escandell¹, C. Nájera Herranz¹, I. Cánovas Olmos¹, E. Vicens Bernabeu¹, J.E. Oller Rodriguez¹, J.A. Castellano Cuesta², V. Fornés Ferrer³, D. Hervás Marín³, J.A. Román Ivorra¹. ¹Rheumatology Department, HUP la Fe. ²Rheumatology Section, Hospital Arnau de Vilanova. ³Biostatistics Unit, IIS la Fe, Valencia, Spain

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by immune system disruption, including T and B cell activation and upregulation of autoantibody and immunocomplexes production that could damage different organs. Sometimes, patients with positives autoantibodies and serological manifestations show low disease activity or clinical remission. There is not enough information about persistent positive autoantibodies in absence of clinical activity neither the role of proinflammatory cytokines in this context.

Objectives: To assess the clinical and molecular differences in SLE patients with positives autoantibodies and with low clinical activity or in clinical remission compared to the group with clinical activity.

Methods: A cross-sectional, observational study of patients diagnosed of SLE according to SLICC 2012 criteria was performed. In these patients a complete blood-test was made, and clinical data by personal interview was collected. We analyzed the serum concentration of IL10, BlyS and INF1A by colorimetric methods. Biostatistical analysis was performed with R 3.3.2.

Results: We selected 130 SLE patients with serological manifestations (defined by RELESSER study) out of 142 SLE patients. 91 cases showed low activity or remission (SLEDAI<6) and 39 presented moderate or high activity (SLEDAI>6). SLE patients with positives autoantibodies without clinical activity showed significantly lower anti-dsDNA levels (P=0.006), lower complement consumption (P=0.003) and lower accumulated damage evaluated by SLICC score (P=0.041). No differences on time of evolution in both

groups were observed. In addition, SLE patients with positives autoantibodies without clinical activity exhibit significantly lower levels of IL10 ($P<0.001$) and INF1A ($P=0.019$). No differences on BlyS levels in both groups were observed. Finally, SLE patients with positives autoantibodies with clinical activity present more mucocutaneous lesions ($P=0.014$), musculoskeletal manifestations ($P=0.004$), neuropsychiatric manifestations ($P=0.002$), renal manifestations ($P<0.001$) and lymphopenia ($P=0.008$) than patients with positives autoantibodies and without clinical activity.

Conclusions: In our series of SLE patients with both serological manifestations and low clinical activity have lower levels of IL10 and INF1A, compared to patients with high clinical activity. This result would suggest that differences in the cytokine levels are not related to autoantibodies presence but there are other mechanisms involved in cytokine production that would also be involved in maintenance of clinical remission.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.5766

Citation: Annals of the Rheumatic Diseases, volume 76, supplement 2, year 2017, page 590

Session: SLE, Sjögren's and APS - clinical aspects (other than treatment) (Poster Presentations)

SAT0279 (2017)

ANTI-RO52 KDA AND ANTI-RO60 KDA ANALYSIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOUS PATIENTS TO DETECT ANTI-RO FALSE-NEGATIVES

E. Grau Garcia¹, I. Chalmeta Verdejo¹, E. Labrador Sánchez¹, M. fernandez matilla², F.M. Ortiz-Sanjuan¹, C.M. Feced Olmos¹, N. Fernandez-Llano², K. Arévalo Ruales¹, R. Negueroles Albuixech¹, J. Ivorra Cortes¹, J.J. Fragio Gil¹, I. Martínez Cordellat¹, R. González Mazarío¹, L. Gonzalez Puig¹, C. Alcañiz Escandell¹, C. Nájera Herranz¹, I. Cánovas Olmos¹, E. Vicens Bernabeu¹, J.E. Oller Rodriguez¹, J.A. Castellano Cuesta², V. Fornés Ferrer³, D. Hervás Marín³, D. Gimenez Romero⁴, J.A. Román Ivorra¹.
¹Rheumatology Department, HUP la Fe. ²Rheumatology Section, Hospital Arnau de Vilanova.
³Biostatistics Unit, IIS la Fe. ⁴Physical-Chemistry Department, UV, Valencia, Spain

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by immune system disruption with autoantibodies production. One of the upregulated autoantibodies is the specific to the Ro antigen, a ribonucleoprotein associated to a small RNA, constituted by the 52KDa and 60 KDa polypeptides, whose epitopes are mainly conformational. The routine detection method for anti-Ro is an enzyme immunoassay, however, is possible to obtain false-negatives for anti-Ro and this could be avoided by analyzing both subunits separately.

Objectives: To identify false-negatives for anti-Ro by analyzing both 52KDa and 60 KDa subunits separately, as well as to characterize if there are clinical or molecular differences in this subgroup of patients compared to anti-Ro negative cases.

Methods: A cross-sectional, observational study of patients diagnosed of SLE according to SLICC 2012 criteria was performed. In these patients a complete blood-test was made, and clinical data by personal interview was collected. INF1A, Anti-Ro, anti-Ro52KDa and anti-Ro60KDa levels were measured by colorimetric methods. Biostatistical analysis was performed with R 3.3.2.

Results: We selected 69 SLE patients with negative results for anti-Ro (2.34 ± 4.17 U/mL) out of 142 total SLE patients. A total of 51 patients were negative for both anti-Ro subunits and 18 cases presented positive results (up to 20 pg/mL) for at least one of them. The subgroup of patients that exhibit simultaneously high levels of anti-Ro52KDa and anti-Ro60KDa have higher clinical activity

compared to negative anti-Ro cases (75% of active patients against 41.2% in anti-Ro negative patients). However, no differences in the accumulated damage evaluated by SLICC score between negative anti-Ro cases and patients with at least one positive subunit were observed. We analyze serum levels of INF1A cytokine in the four groups of patients, and anti-Ro and subunits negative cases showed significant lower INF1A levels than the other patients (8.26 ± 14.87 pg/mL and 26.62 ± 40.71 pg/mL respectively; $P=0.04$). In addition, patients with high levels of anti-Ro52KDa subunit are those with the highest INF1A levels (anti-Ro 52+/anti-Ro60- 23.5 ± 47.6 pg/mL of INF1A; anti-Ro 52+/anti-Ro60+ 36.4 ± 37.9 pg/mL of INF1A).

Conclusions: In our anti-Ro seronegative patients, a 26% of false-negative cases were detected. These cases with high levels of almost one anti-Ro subunit showed significantly higher levels of INF1A in contrast to negative cases, supporting the fact that they are indeed a different group from the negative cases. Moreover, the high INF1A levels could be the reason of the observed differences in the clinical activity measured by SLEDAI score in both groups.

Disclosure of Interest: None declared

DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.5758

Citation: Annals of the Rheumatic Diseases, volume 76, supplement 2, year 2017, page 878

Session: SLE, Sjögren's and APS - clinical aspects (other than treatment) (Poster Presentations)



35. VALORES ALTERADOS DE IL2, IL4, IL5 E IL10 SE ASOCIAN A ACTIVIDAD CLÍNICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Grau García E¹, Feced Olmos C, Labrador Sánchez E¹, Ortiz Sanjuán FM¹, Alcañiz Escandell C, Arévalo Ruales K¹, Chalmeta Verdejo I, Rubia Navarro M de la¹, Frago Gil JJ¹, González Mazario R¹, González Puig L¹, Ivorra Cortés J², Martínez Cordellat I¹, Negueroles Albuixech R¹, Oller Rodríguez JE¹, Vicens Bernabéu E¹, Nájera Hernanz C¹, Cánovas Olmos I, Hervás Marín D³, Fernández Matilla M⁴, Fernández-Llanio Comella N⁴, Castellano Cuesta JA⁴, Mayo F², Román Ivorra JA^{1,2}

¹Servicio de Reumatología. HUP La Fe. Valencia

²Facultad de Medicina. UCV. Valencia

³Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia

⁴Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Objetivo: Analizar la relación entre los niveles de IL2 como citoquina Th1, e IL4, IL5, IL10, IL13 e IL21 como citoquinas Th2, con los marcadores de la actividad clínica en el LES.

Material y métodos: Estudio observacional transversal de 142 pacientes diagnosticados de LES y 35 controles sanos. Se realizó una evaluación clínica y analítica completa, y se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Los niveles de IL2, IL4, IL5, IL10, IL13 e IL21 se determinaron por métodos colorimétricos, estableciéndose el valor de corte para los niveles alterados en base a la estimación de percentiles de Harrell-David de la población control. El análisis bioestadístico se realizó con el software R.

Resultados: Los valores medios de las citoquinas para pacientes y controles se muestran en la tabla.

Los pacientes con LES presentan una disminución de IL2 ($P=0,002$) e IL4 ($P=0,017$), y un aumento de IL10 ($P<0,001$) respecto a la población control. Además parece haber una tendencia a que los pacientes presenten también un descenso de IL13 respecto a los controles sanos.

El valor medio de actividad medida por SLEDAI fue de $5,9\pm 5,1$, y se observa una

asociación significativa entre niveles altos de IL10 y mayor actividad clínica ($P=0,001$). También hay una asociación con marcadores tradicionales de actividad como el consumo del complemento y el aumento de IL10 ($P=0,029$), IL4 ($P=0,004$) e IL5 ($P=0,009$); o la positividad de anti-DNA con la disminución de IL2 ($P=0,045$), IL4 ($P=0,034$) e IL5 ($P=0,007$). El aumento de IL10 se asocia a positividad de ENAS ($P=0,022$). La presencia de citopenias y afectación articular se asociaba al aumento de IL10 ($P<0,001$ y $P=0,015$).

Se observa una asociación significativa entre valores bajos de IL2 con el descenso de IL4, IL13 e IL21 ($P<0,001$, $P=0,03$ y $P<0,001$ respectivamente). No se observa relación de IL2 con IL5 e IL10.

Se categorizaron los pacientes en función del nivel normal, alto o bajo para las seis moléculas, y aunque no se observa un perfil claro asociado a actividad clínica, en el grupo de pacientes con mayor actividad observamos elevación de IL10 y disminución de IL13.

	Pacientes LES (pg/mL) media (DS)	Controles sanos (pg/mL) media (DS)
IL2	4,34 (12,2)	4,96 (4,5)
IL4	58,65 (64,6)	89,05 (70,18)
IL5	18 (5,71)	7,33 (8,59)
IL10	12,29 (32,82)	1,92 (3,67)
IL13	44,97 (273,78)	42,85 (93,05)
IL21	3,18 (5,61)	2,82 (3,35)

Conclusiones: En nuestra serie observamos principalmente elevación de IL10 y disminución de IL2 e IL4. La IL10 parece ser el mejor biomarcador de actividad clínica, aunque los niveles alterados de otras citoquinas como IL2, IL4 e IL5 se asocian a biomarcadores tradicionales de actividad como consumo del complemento o positividad de anti-DNA.



P425. LA DISMINUCIÓN DE LA IL-2 Y EL AUMENTO DE LA IL-10 E INF1A SE ASOCIAN A ACTIVIDAD CLÍNICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

E. Grau García¹, C. Ceced Olmos¹, E. Labrador Sánchez¹, F.M. Ortiz-Sanjuán¹, C. Alcañiz Escandell¹, K. Arévalo Ruales¹, I. Chalmeta Verdejo¹, M. de la Rubia Navarro¹, J.J. Frago Gil¹, R. González Mazarío¹, L. González Puig¹, J. Ivorra Cortés^{1,2}, I. Martínez Cordellat¹, R. Negueroles Albuixech¹, J.E. Oller Rodríguez¹, E. Vicens Bernabéu¹, C. Nájera Herranz¹, I. Cánovas Olmos¹, D. Hervás Marín³, M. Fernández Matilla⁴, N. Fernández-Llanio Comella⁴, J.A. Castellano Cuesta⁴, F. Mayo² y J.A. Román Ivorra^{1,2}

¹Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

²Facultad de Medicina. Universidad Católica de Valencia.

³Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia. ⁴Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por alteraciones en el sistema inmune a nivel celular y humoral, siendo típica la desregulación en la producción de citoquinas. Entre las citoquinas, el INF1A es clave en la etiopatogénesis del LES, siendo responsable de la diferenciación de monocitos a células dendríticas e indirectamente de la producción de citoquinas proinflamatorias como IL10. El factor estimulador de linfocitos B (BlyS) se relaciona con la producción de autoanticuerpos y actividad en el LES, y su expresión está regulada por IL10 e INF1A en otras. La IL2 es una citoquina antiinflamatoria en el LES, pero su disminución se relaciona con la activación del sistema Th2, y por tanto con la producción de citoquinas Th2 proinflamatorias como IL4, IL5, IL10 o IL13.

Objetivos: Analizar el papel de los niveles séricos de citoquinas inflamatorias como biomarcadores de la actividad clínica, así como la identificación de un perfil de citoquinas asociado a actividad en el LES.

Métodos: Estudio observacional transversal con adquisición prospectiva de datos de 142 pacientes diagnosticados de LES según criterios SLICC 2012 y 35 controles sanos. A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa, y se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Los niveles de INF1A, IL2, IL4, IL5, IL10, IL13, IL21 y BlyS se determinaron por métodos colorimétricos, estableciéndose el valor de corte para los niveles alterados en base a los percentiles 5 y 95 de la población control. El análisis bioestadístico se realizó mediante el software R.

Resultados: Los valores medios de las citoquinas para los 142 pacientes con LES y los 35 controles se muestran en la tabla. El valor medio de actividad medida por SLEDAI fue de $5,9 \pm 5,1$, y se observa una asociación significativa entre niveles altos de IL10 y mayor actividad clínica ($p = 0,001$). También hay una asociación con marcadores tradicionales de actividad como el consumo del complemento con el aumento de IL10 ($p = 0,029$), INF1A ($p < 0,001$), IL4 ($p = 0,004$) e IL5 ($p = 0,009$) y disminución de IL2 ($p = 0,045$); o la positividad de anti-DNA con el aumento de INF1A ($p = 0,002$) y disminución de IL2 ($p = 0,045$), IL4 ($p = 0,034$) e IL5 ($p = 0,007$). BlyS parece estar más elevado en pacientes con positividad de anticuerpos antifosfolípido y anti-DNA. El aumento de IL10 se asocia a positividad de ENAS ($p = 0,022$). La presencia de citopenias, afectación articular y mucocutánea se asociaba a niveles altos de IL10 ($p < 0,001$, $p = 0,15$ y $p = 0,049$). En pacientes con otras enfermedades autoinmunes asociadas (Sjögren y síndrome antifosfolípido), se observa aumento de INF1A ($p = 0,008$). Se categorizaron los pacientes en función del nivel normal, alto o bajo para las ocho moléculas, y aunque no se observa un perfil claro asociado a actividad clínica, en el grupo de pacientes con mayor actividad observamos elevación de IL10 e INF1A, y disminución de IL2.

	Pacientes LES	Controles sanos
	Media (DE)	Media (DE)
IL2 (pg/mL)	4,34 (12,2)	4,96 (4,5)
IL4 (pg/mL)	58,65 (64,6)	89,05 (70,18)
IL5 (pg/mL)	18 (5,71)	7,33 (8,59)
IL10 (pg/mL)	12,29 (32,82)	1,92 (3,67)
IL13 (pg/mL)	44,97 (273,78)	42,85 (93,05)
IL21 (pg/mL)	3,18 (5,61)	2,82 (3,35)
INF1A (pg/mL)	15,69 (24,59)	4,84 (1,91)
BlyS (pg/mL)	2.293,82 (6948,46)	1.181,15 (260,04)

ANEXO XI.- Premio recibido



La Sociedad Valenciana de Reumatología

Ha seleccionado la comunicación


Elevación de Interferon 1 alfa e IL10 como biomarcadores de actividad
clínica en pacientes con lupus eritematoso sistémico

primer autor

Dña Elena Grau García

Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

Como mejor comunicación presentada al XX Congreso de la SVR 2017


Presidente de la SVR
Esteban Salas Heredia

ANEXO XII.- Artículo publicado

G Model MEDCLI-4742; No. of Pages 7	ARTICLE IN PRESS	
Med Clin (Barc). 2019;xxx(xx):xxx-xxx		
 ELSEVIER	MEDICINA CLINICA www.elsevier.es/medicinaclinica	
Original		
<h2 style="text-align: center;">Aumento de las concentraciones de interferón-1α, interleucina-10 y BLyS como biomarcadores de actividad clínica en el lupus eritematoso sistémico</h2>		
<p style="text-align: center;">Meritxell Fernández Matilla ^{a,b,*}, Elena Grau García ^c, Nagore Fernández-Llanio Comella ^b, Inmaculada Chalmeta Verdejo ^c, José Ivorra Cortés ^c, Juan Antonio Castellano Cuesta ^b y José Andrés Román Ivorra ^c</p>		
<p>^a Escuela de Doctorado, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia, España ^b Sección de Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España ^c Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia, España</p>		
INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO	R E S U M E N	
<p><i>Historia del artículo:</i> Recibido el 16 de agosto de 2018 Aceptado el 13 de diciembre de 2018 On-line el xxx</p>	<p><i>Fundamento y objetivo:</i> Analizar la asociación entre concentraciones de interferón-1α (INF1α), interleucina 10 (IL-10) y BLyS con la actividad clínica en el lupus eritematoso sistémico (LES). <i>Pacientes y métodos:</i> Estudio observacional transversal de 142 pacientes con LES y 34 controles sanos mediante analítica de sangre y orina y revisión de la historia clínica. La concentración sérica de citocinas se determinó mediante métodos colorimétricos. El análisis bioestadístico se realizó con R (3.3.2). <i>Resultados:</i> El 69% de pacientes mostraron al menos una citocina aumentada. Las tres citocinas están más elevadas en pacientes que en controles ($p < 0,001$, $p = 0,005$ y $p = 0,043$), siendo INF1α el más frecuente. Los pacientes fueron categorizados según las concentraciones de las tres citocinas. Encontramos una asociación significativa entre concentraciones elevadas de IL-10/INF1α y una mayor actividad clínica según SELENA-SLEDAI ($p < 0,0001$) y, en menor medida, con concentraciones aumentadas de INF1α/IL-10/BLyS. Concentraciones elevadas de IL-10/INF1α e INF1α/IL-10/BLyS se relacionaron con un mayor consumo de C3-C4 ($p < 0,001$ y $p = 0,001$) y títulos elevados de anti-dsDNA ($p = 0,001$ y $p = 0,002$). Concentraciones elevadas de INF1α/BLyS se relacionaron con títulos más altos de anti-dsDNA ($p = 0,004$) y positividad ENA ($p < 0,001$). Concentraciones altas de INF1α/IL-10/BLyS se relacionaron con la positividad de ANA ($p < 0,001$) y anticuerpos antifosfolípidos ($p = 0,004$). <i>Conclusiones:</i> INF1α, IL-10 y BLyS están más elevados en pacientes con LES que en controles sanos. El aumento de IL-10, asociado o no a aumento de BLyS y/o INF1α, es la citocina que mejor se ajusta a la actividad clínica del LES medida con métodos clásicos.</p> <p style="text-align: right;">© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.</p>	
<p><i>Palabras clave:</i> INF1α IL-10 BLyS Lupus eritematoso sistémico Actividad clínica</p>		
<p><i>Keywords:</i> INF1α IL-10 BLyS Systemic lupus erythematosus Clinical activity</p>	<p style="text-align: center;">Increased interferon-1α, interleukin-10 and BLyS concentrations as clinical activity biomarkers in systemic lupus erythematosus</p> <p style="text-align: center;">A B S T R A C T</p> <p><i>Background and objective:</i> to analyse the association between interferon-1α (INF1α), interleukin-10 (IL-10) and BLyS concentrations and clinical activity in systemic lupus erythematosus (SLE). <i>Patients and methods:</i> A cross-sectional, observational study of 142 SLE patients and 34 healthy controls was performed, through a complete blood and urine test and review of their medical history. Serum concentration of INF1α, IL-10 and BLyS was determined by colorimetric methods. A biostatistical analysis was performed with R (3.3.2.). <i>Results:</i> 69% of our SLE patients showed at least one cytokine increased. INF1α, IL-10 and BLyS are higher in SLE patients than in healthy controls ($P < .001$, $P = .005$ and $P = .043$, respectively), being INF1α the most frequent. Patients were categorised according to low or high concentrations of the three cytokines. We found</p>	
<p>* Autor para correspondencia. Correo electrónico: nerhetva@gmail.com (M. Fernández Matilla).</p>		
<p>https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.12.012 0025-7753/© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.</p>		
<p>Cómo citar este artículo: M. Fernández Matilla, E. Grau García, N. Fernández-Llanio Comella, et al.. Aumento de las concentraciones de interferón-1α, interleucina-10 y BLyS como biomarcadores de actividad clínica en el lupus eritematoso sistémico. Med Clin (Barc). 2019. Descargado para Anonymous User (ip: 193.50.253.10) en Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (eves) de ClinicalKey.es por Elsevier en febrero 20, 2019. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2019. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.</p>		

a significant association between increased IL-10/INF1 α concentrations and a higher clinical activity measured by SELENA-SLEDAI ($P < .0001$) and, to a lesser extent, an association with increased INF1 α /IL-10/BlyS concentrations. Elevated levels of IL-10/INF1 α and INF1 α /IL-10/BlyS related to increased C3-C4 consumption ($P < .001$ and $P = .001$ respectively) and anti-dsDNA titres ($P = .001$ and $P = .002$ respectively). Elevated INF1 α /BlyS related to higher anti-dsDNA titres ($P = .004$) and ENA positivity ($P < .001$). Increased levels of INF1 α /IL-10/BlyS related to positivity of ANAs ($P < .001$) and APL ($P = .004$).

Conclusions: INF1 α , IL-10 and BlyS are higher in SLE patients than in healthy controls. Increased IL-10 levels, regardless of whether or not there were also increased levels of BlyS and/or INF1 α , was the cytokine that best fit with clinical activity in SLE measured with classic methods.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una alteración en la producción de citocinas y la activación de linfocitos T y B, dando lugar a la producción de autoanticuerpos y al depósito de inmunocomplejos en órganos diana. El interferón 1 alfa (INF1 α) es una de las citocinas proinflamatorias producidas, y se considera una molécula clave en la etiopatogenia del LES, siendo responsable de la diferenciación de las células dendríticas e, indirectamente, de la regulación al alza de la interleucina 10 (IL-10)¹⁻³. Asimismo, el factor estimulante de linfocitos B (BlyS) está involucrado en la producción de autoanticuerpos y en la actividad clínica del LES, y su expresión está regulada por otras citocinas, como IL-10 e INF1 α ^{4,5}.

Por otro lado, y aunque existen diferentes índices para valorar la actividad de la enfermedad y el daño acumulado, no existe un consenso unánime sobre cuál es el más adecuado, aunque sí disponemos de recomendaciones de las sociedades científicas o revisiones sistemáticas al respecto^{6,7}. Sin embargo, no son muchos los trabajos que asocian estos índices con las moléculas anteriormente mencionadas, ni con parámetros clínicos propios del LES⁸⁻¹⁰. Disponer de dicha información podría mejorar el manejo del paciente con LES, tanto para la detección precoz de exacerbaciones, como en el seguimiento de la actividad de la enfermedad o incluso la monitorización de tratamientos. Así pues, el presente estudio plantea una posible relación entre la actividad clínica y el daño acumulado del LES con las concentraciones de INF1 α , IL-10 y BlyS.

Pacientes y métodos

Participantes del estudio

Entre los años 2014 y 2015 se reclutaron para el presente estudio 142 pacientes diagnosticados de LES según los criterios vigentes de clasificación para el LES SLICC-2012¹¹ y 34 sujetos sanos, procedentes del servicio de Reumatología del Hospital Universitario y Politécnico la Fe y del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia (España). A todos los sujetos se les realizó una exploración física completa, y los datos referentes al LES se registraron siguiendo el modelo del proyecto RELESSER¹² (estudio nacional multicéntrico de la Sociedad Española de Reumatología para el estudio de las características clínicas y biológicas del LES en España). Nuestro estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y todos los participantes firmaron el correspondiente consentimiento informado. Además, el estudio había sido previamente aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital la Fe. Los datos recabados fueron almacenados en una base de datos electrónica y segura diseñada específicamente para tal fin.

Características clínicas

Para realizar el estudio los participantes se citaron de manera programada en una visita adicional. A cada paciente se le realizó una evaluación clínica y analítica, y se efectuó también una revisión de su historial médico enfocada principalmente en LES y enfermedades relacionadas. A los participantes sanos se les realizó una anamnesis completa para descartar posibles patologías autoinmunes subyacentes, además de la misma analítica realizada a los pacientes.

En relación con el LES, los datos recogidos incluían la fecha de comienzo de la enfermedad y la manifestación inicial, los tratamientos previos y actuales y el estado general de la enfermedad según el paciente utilizando una escala visual analógica (EVA). Para evaluar la actividad clínica en el momento de la visita se utilizó el cuestionario SELENA-SLEDAI, así como las concentraciones de anticuerpos anti-dsDNA y complemento (fracciones C3 y C4), y parámetros habituales de hematimetría y sedimento de orina, por ser los datos analíticos incluidos en cuestionarios validados para tal fin. Además, se midieron los títulos de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti antígenos nucleares extraíbles (ENA) y anticuerpos antifosfolípidos (AAF): anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (AAC), anticuerpos anti-beta2-glicoproteína (aB2GP), así como parámetros habituales de control analítico general en sangre. También se cuantificaron los valores de velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR); estos últimos parámetros en general se utilizan como marcadores de actividad inflamatoria, aunque su papel como marcador de actividad clínica en el LES es limitado¹³⁻¹⁵. Los pacientes asimismo completaron el cuestionario SLICC/ACR para evaluar el daño acumulado. Las concentraciones de INF1 α , IL-10 y BlyS se midieron por métodos colorimétricos siguiendo las instrucciones del fabricante, tal y como se especifica en el apartado «Métodos de laboratorio».

Cuestionarios

El cuestionario SELENA-SLEDAI se empleó para la evaluación de la actividad de la enfermedad. Se trata de un índice global numérico, validado, breve y simple de aplicar incluso para los no expertos. Este índice evalúa y pondera 24 ítems que puntúan solo si están presentes 10 días antes de la visita. En nuestro estudio consideramos como puntuación alta un resultado de 6 o más puntos.

Para evaluar el daño acumulado se empleó el índice SLICC/ACR. Es un índice que se utiliza para medir el daño crónico por LES, definido como un cambio irreversible, no relacionado con la inflamación activa, que se produce a partir del diagnóstico de la enfermedad, confirmado por la evaluación clínica y presente durante ≥ 6 meses, a menos que se indique lo contrario.

Cómo citar este artículo: M. Fernández Matilla, E. Grau García, N. Fernández-Llanio Comella, et al.. Aumento de las concentraciones de interferón-1 α , interleucina-10 y BlyS como biomarcadores de actividad clínica en el lupus eritematoso sistémico. Med Clin (Barc). 2019. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.02.019>
 Descargado para Anonymous User (na) en Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (eves) de ClinicalKey.es por Elsevier en febrero 20, 2019.
 Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2019. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Métodos de laboratorio

Los parámetros de control analítico general en sangre (hemograma, coagulación y bioquímica hepática y renal) y sedimento urinario se procesaron con las técnicas habituales en nuestro laboratorio, así como las concentraciones de complemento (C3 y C4), VSG y PCR, en base a los rangos de referencia validados por el hospital. Los autoanticuerpos se determinaron mediante una prueba IFI inicial seguida de una confirmación mediante ELISA.

Para realizar el análisis de citocinas se centrifugó una muestra de sangre durante 15 min a 1.500 revoluciones/min para obtener el suero, que se dividió en alícuotas (0,5 ml) en criotubos y se congeló inmediatamente a -80°C en el biobanco del hospital (PT13/0010/0026), una instalación integrada en la Plataforma Nacional de Biobancos. Las concentraciones de INF1 α , IL-10 y BlyS se midieron usando los kits comerciales Human Interferon α (INF- α) (CUSABIO), IL-10 HS ELISA Kit DIAACONE (BIONOVA) y Human BAFF/BlyS/TNFSF13B (R & D Systems), siguiendo el protocolo del fabricante. Todas las muestras se procesaron por duplicado para garantizar que la señal generada fuera válida.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos y gráficos se realizaron utilizando el software R 3.3.2. Los datos se presentan como media (desviación estándar) y mediana (primer, tercer cuartil) en el caso de variables continuas, y como frecuencias relativas y absolutas para variables categóricas. Las diferencias en las variables continuas entre los grupos se evaluaron mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Las relaciones entre las diferentes variables se evaluaron mediante regresión lineal, regresión ordinal y regresión logística, según correspondiera. Las diferencias se consideraron significativas en los valores $p < 0,05$.

Resultados

Características demográficas y clínicas

En el grupo de pacientes estudiado, compuesto mayoritariamente por mujeres (94,4%), la edad media al diagnóstico de la enfermedad fue de 33,29 (13,53) años, y la edad media en el momento de la visita fue de 49,13 (12,84) años, con una media de 15,83 (10,56) años de duración de la enfermedad. En cuanto a la etnia, el 94% de los pacientes eran caucásicos, el 5% eran de origen mestizo latinoamericano y <1% eran indios. Los pacientes se encontraban bajo el siguiente tratamiento: 55% hidroxiquina, 53,52% glucocorticoides, 18,3% azatioprina, 18,3% metotrexato, 7,75% micofenolato mofetil, 5% fármacos biológicos (de estos, el 70% con belimumab y el 30% con anti-TNF α) y 0,7% ciclofosfámid. Además, el 40,85% tomaban ácido acetilsalicílico y el 10,56% anticoagulantes. No se realizó ninguna intervención médica previa a la toma de muestras y, por lo tanto, los pacientes estaban tratándose con el tratamiento prescrito por su reumatólogo habitual.

En la evaluación de la actividad clínica con los métodos habituales en sangre, el estudio del complemento mostró una media de 106,62 mg/dl (DE 29,41) y una mediana de 109 mg/dl (83 1Q; 128 3Q) para la fracción C3, y una media de 17,86 mg/dl (DE 8,77) y una mediana de 17 mg/dl (11 1Q; 23 3Q) para la fracción C4. Los datos para los resultados de autoanticuerpos se muestran en la tabla 1. En cuanto a la actividad clínica obtenida con el índice SELENA-SLEDAI, la media de nuestra serie fue de $5,91 \pm 5,06$ puntos, y la puntuación media de SLICC/ACR fue de $1,06 \pm 1,42$ puntos.

Tabla 1

Análisis de autoanticuerpos en nuestros pacientes

Autoanticuerpo		n	%
ANA	+	123	86,6
ENA	dsDNA	50	35,21
	Ro	69	48,6
	La	25	17,6
	Sm	6	4,2
	RNP	14	9,8
AAF	+	50	35
	AL	31	21,83
	AAC-IgM	14	9,8
	AAC-IgG	20	13,5
	aB2-glic-IgM	11	7,7
	aB2glic-IgG	23	16,2

AAF: anticuerpos antifosfolípido; ANA: anticuerpos antinucleares; ENA: anticuerpos extraíbles del núcleo.

Análisis de citocinas

En los pacientes con LES los valores de INF1 α , IL-10 y BlyS fueron estadísticamente más altos que en controles sanos, con valores medios de 13,39 pg/ml de INF1 α , 9,99 pg/ml de IL-10 y 1.811,31 pg/ml de BlyS. Las concentraciones se muestran en la tabla 2.

Al analizar las concentraciones de IL-10 con respecto a los marcadores clásicos de actividad de la enfermedad encontramos una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones elevadas de IL-10 y puntuaciones altas en el índice SELENA-SLEDAI ($p = 0,009$), así como con el consumo de complemento ($p < 0,001$). Sin embargo, no observamos ninguna relación con los valores de PCR o VSG, ni con la producción de autoanticuerpos.

Con respecto al INF1 α , encontramos una asociación estadísticamente significativa entre concentraciones altas de INF1 α y concentraciones disminuidas de C4 ($p = 0,002$), así como con el consumo de complemento ($p = 0,003$). Además, las concentraciones elevadas de INF1 α se correlacionaron significativamente con títulos elevados de anti-dsDNA ($p = 0,002$) y con la presencia de AAF ($p = 0,005$). Sin embargo, las concentraciones de INF1 α no mostraron una asociación estadística con la actividad clínica medida a través del índice SELENA-SLEDAI. Tampoco observamos una asociación con los valores de PCR o VSG.

En cuanto a BlyS, las concentraciones elevadas se asociaron significativamente con la presencia de anticuerpos ANA ($p < 0,001$), pero no observamos una relación con títulos elevados de anti-dsDNA o el consumo de complemento. Tampoco encontramos asociación entre concentraciones altas de BlyS y la puntuación en el cuestionario SELENA-SLEDAI, ni con los valores de PCR o VSG.

Perfiles de citocinas en pacientes con LES

Dados los resultados de nuestro estudio y siguiendo las últimas tendencias de investigación, se procedió a analizar el perfil de citocinas de nuestros pacientes. Para ello los pacientes se clasificaron en dos grupos, según presentasen concentraciones altas o bajas de cada citocina, tomando como punto de corte una concentración de citocina mayor que 2 veces la desviación estándar +1 del logaritmo del valor medio de la población de control (tabla 3).

Para cada una de las citocinas analizadas se establecieron diferentes perfiles en nuestros pacientes. El perfil más frecuente con citocinas elevadas fue el perfil de INF1 α alto, seguido del INF1 α /IL-10 alto (tabla 4), a pesar de que más de un tercio de los pacientes pertenecían al grupo con concentraciones bajas en las tres citocinas estudiadas. Los perfiles globales de citocinas se muestran en la figura 1.

Analizando los resultados con respecto a la actividad del LES y los diferentes perfiles de citocinas, en primer lugar se evidencia

Cómo citar este artículo: M. Fernández Matilla, E. Grau García, N. Fernández-Llanio Comella, et al.. Aumento de las concentraciones de interferón-1 α , interleucina-10 y BlyS como biomarcadores de actividad clínica en el lupus eritematoso sistémico. Med Clin (Barc). 2019. Disponible para Anonymous User (a) en España | Valencia de Estudios de la Salud (eves) de ClinicalKey.es por Elsevier en febrero 20, 2019. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2019. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 2

Concentración de citocinas en controles y pacientes

	Controles sanos, n=34 Media (DE) Mediana (1. ^o , 3. ^o Q)	Pacientes LES, n=142 Media (DE) Mediana (1. ^o , 3. ^o Q)	p
INF1 α (pg/ml)	0 (0) 0 (0,0)	13,39 (27,73) 0 (0, 18,71)	<0,001
IL-10 (pg/ml)	1,2 (2,23) 0 (0, 1,68)	9,99 (15,84) 3,65 (0, 12,45)	<0,001
BlyS (pg/ml)	1.275,29 (316,19) 1.214,29 (1.017, 1.476,21)	1811,31 (1757,81) 1.400 (1.120,09, 1.846,87)	0,034

BlyS: B lymphocyte stimulator; IL-10: interleucina 10; INF1 α : interferón 1 α .

Tabla 3

Clasificación de los pacientes según concentraciones de citocinas

	Punto de corte de la citocina (pg/ml)	Concentraciones elevadas de citocinas, n (%)	Concentraciones bajas de citocinas, n (%)
INF1 α	0	62 (43,7%)	80 (56,3%)
BlyS	1.907,67	32 (22,5%)	110 (77,5%)
IL-10	5,66	60 (42,3%)	82 (57,7%)

BlyS: B lymphocyte stimulator; IL-10: interleucina 10; INF1 α : interferón 1 α .

Tabla 4

Perfiles de citocinas en pacientes

Perfiles de citocinas	n (%)
INF1 α (-)/IL-10(-)/BlyS(-)	44 (31%)
INF1 α (+)/IL-10(v)/BlyS(-)	25 (17,6%)
INF1 α (-)/IL-10(+)/BlyS(-)	23 (16,2%)
INF1 α (-)/IL-10(v)/BlyS(+)	13 (9,1%)
INF1 α (+)/IL-10(+)/BlyS(v)	18 (12,7%)
INF1 α (+)/IL-10(-)/BlyS(+)	5 (3,5%)
INF1 α (+)/IL-10(+)/BlyS(+)	14 (9,9%)

BlyS: B lymphocyte stimulator; IL-10: interleucina 10; INF1 α : interferón 1 α ; (-): perfil bajo; (+): perfil alto.

una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con el perfil INF1 α /IL-10 alto y una puntuación elevada en la actividad de la enfermedad medida por el cuestionario SELENA-SLEDAI ($p < 0,001$). También se observa una tendencia a presentar mayor actividad en pacientes con concentraciones elevadas de INF1 α /IL-10/BlyS (fig. 2A).

Además, los pacientes con perfil INF1 α /IL-10 alto e INF1 α /IL-10/BlyS alto mostraron una relación significativa con el consumo de complemento ($p < 0,001$ y $p = 0,001$, respectivamente) y con títulos elevados de anti-dsDNA ($p = 0,001$ y $p = 0,002$, respectivamente) (fig. 2B).

De la misma manera, el grupo con perfil INF1 α /BlyS alto presentó una asociación estadísticamente significativa con valores elevados de anti-dsDNA ($p = 0,004$) y con la positividad de ENA ($p < 0,001$) (fig. 2C). El grupo de pacientes con concentraciones altas en las tres moléculas también se asoció con la positividad de ANA ($p < 0,001$) y AAF ($p = 0,004$).

Sin embargo, con respecto al daño acumulado, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los perfiles de citocinas y el índice SLICC/ACR, aunque sí se observa una ligera tendencia a que los pacientes con concentraciones elevadas de las tres citocinas presenten valores más altos en este índice, en comparación con los pacientes con perfil de citocinas bajo ($p = 0,059$).

Por último, no se observaron diferencias significativas entre las manifestaciones clínicas y los perfiles de citocinas establecidos.

Discusión

En nuestro estudio se demuestra que las concentraciones de INF1 α , IL-10 y BlyS son más altas en pacientes con LES que en individuos sanos, y que este hecho se asocia tanto con la actividad

clínica de la enfermedad medida con métodos tradicionales como con la producción de autoanticuerpos. Además, nuestros datos sugieren que concentraciones elevadas de IL-10 podrían ser utilizadas como un nuevo biomarcador para evaluar la actividad clínica en el LES. Estos resultados son concordantes con los publicados en los últimos años, más focalizados hacia el análisis de moléculas como biomarcadores de LES, principalmente INF1 α , IL-10 o BlyS^{1-5,16}. De hecho, en varias publicaciones se ha demostrado que estas moléculas están involucradas en múltiples procesos autoinmunes, y particularmente en el LES^{1-5,16-18}. En este caso, las concentraciones de citocinas serían una herramienta útil para la detección temprana de las exacerbaciones o brotes, para el seguimiento de la actividad de la enfermedad, para monitorizar la respuesta al tratamiento, e incluso podrían convertirse en nuevos objetivos terapéuticos. No obstante, tras revisar la bibliografía publicada hasta la fecha, este podría ser el primer estudio que intenta establecer una relación simultánea entre las concentraciones de INF1 α , IL-10 y BlyS con los biomarcadores clásicos de actividad en el LES, así como con cuestionarios estandarizados para el mismo propósito. De hecho, no son muchos los estudios que tratan de relacionar citocinas con índices estandarizados para el LES, ni tampoco con los parámetros clínicos o tratamientos específicos.

Centrándonos en nuestros resultados, en cuanto a la IL-10, la asociación de concentraciones elevadas con la puntuación SELENA-SLEDAI y el consumo de complemento apoyaría el papel de la IL-10 en la actividad de la enfermedad. En relación con estos datos, publicaciones recientes sugieren que la IL-10 induciría la hiperactividad de los linfocitos B, dando como resultado la producción de autoanticuerpos, la formación de inmunocomplejos circulantes y, en consecuencia, daño en órganos o tejidos¹⁷. Así pues, en conjunto estos resultados apuntarían a la IL-10 como un buen biomarcador para medir la actividad clínica en pacientes con LES y, por lo tanto, como una posible diana terapéutica. De hecho, esto ha sido sugerido previamente en un pequeño estudio que ha demostrado que un anticuerpo monoclonal anti-IL-10 mejora la afectación cutánea y articular y el índice SELENA-SLEDAI¹⁹. Por otro lado, la falta de conexión entre las concentraciones de IL-10 y la producción de autoanticuerpos en nuestro estudio podría explicarse por el papel indirecto que desempeña esta citocina en la estimulación de los linfocitos B.

En cuanto a INF1 α , en nuestro estudio las concentraciones séricas elevadas de INF1 α se asociaron con actividad clínica serológica (títulos altos de anti-dsDNA y consumo de complemento), lo que reforzaría el papel clave del INF1 α en el inicio y la potenciación

Cómo citar este artículo: M. Fernández Matilla, E. Grau García, N. Fernández-Llanio Comella, et al.. Aumento de las concentraciones de interferón-1 α , interleucina-10 y BlyS como biomarcadores de actividad clínica en el lupus eritematoso sistémico. Med Clin (Barc). 2019. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.02.019>

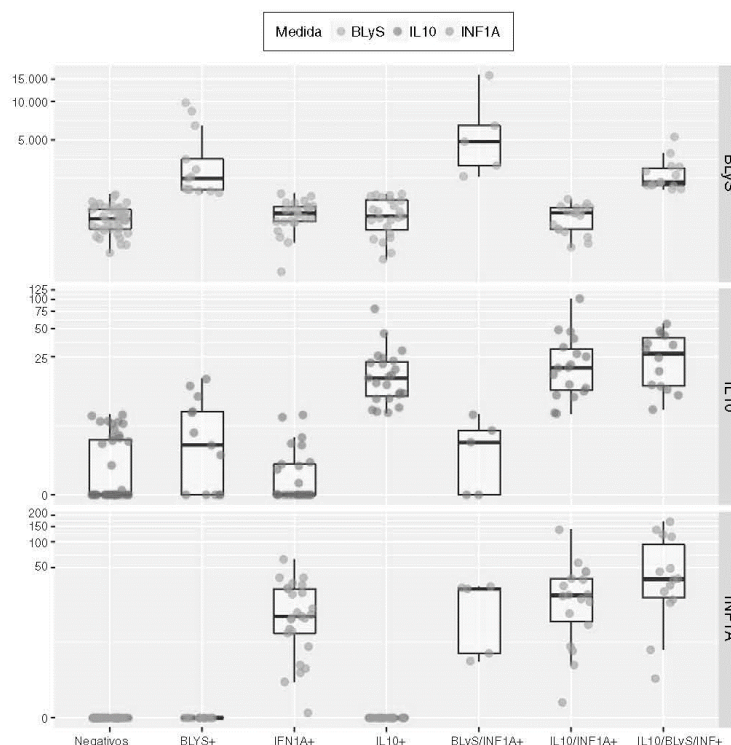


Figura 1. Perfiles de citocinas agrupados.

del LES. Además, los últimos ensayos clínicos que se centran en el bloqueo $\text{INF1}\alpha$ han mostrado resultados prometedores en el tratamiento del LES^{20,21}. Sin embargo, en nuestro estudio no se ha encontrado asociación significativa entre la actividad clínica medida con el índice SELENA-SLEDAI y las concentraciones elevadas de dicha molécula, a diferencia de lo descrito en estudios previos^{16,22}.

Con respecto a la evaluación del factor estimulante de linfocitos B, en nuestro estudio se ha encontrado asociación significativa entre las concentraciones elevadas de BlyS y la positividad de ANA. Este hecho podría explicarse por la propia fisiopatología de la enfermedad, ya que BlyS es un potente estimulador de los linfocitos B y estas células son responsables de la producción de anticuerpos. Varios estudios han demostrado la efectividad del anticuerpo monoclonal anti-BlyS (belimumab) en el LES; de hecho, actualmente es el primer y único agente biológico aprobado para el tratamiento del LES^{23,24}.

La falta de asociación entre concentraciones elevadas de cualquiera de las tres citocinas estudiadas con los valores de VSG y PCR, y dada la asociación demostrada de las primeras con los índices de actividad validados en el LES, reforzaría el papel poco relevante de la VSG y la PCR como marcadores de actividad en el LES, a diferencia de lo que ocurre en otras enfermedades inflamatorias sistémicas.

Por otro lado, estudios recientes respaldan la existencia de diferentes subfenotipos en el LES con respecto al perfil de autoanticuerpos, o incluso cómo ciertas citocinas pueden impulsar la progresión de la enfermedad, lo que ha dado lugar a los

denominados grupos de autoanticuerpos e «inmunotipos»²⁵⁻³⁰. De esta manera, si se pudiera establecer modelos de predicción para el diagnóstico y la actividad de la enfermedad utilizando perfiles de pacientes, esta clasificación permitiría predecir la evolución o incluso la intensidad de la actividad clínica del LES. En nuestro estudio se ha encontrado que el perfil elevado de citocina más común es el $\text{INF1}\alpha$. Además, con respecto al índice de actividad SELENA-SLEDAI, se observa que el perfil alto de $\text{INF1}\alpha$ /IL-10 estaba relacionado con la actividad clínica más elevada, lo que apuntaría al papel efector de estas citocinas en el comienzo de la enfermedad, como se ha sugerido en anteriores estudios^{18,25}. Finalmente, en nuestro estudio los perfiles con dos o tres citocinas elevadas se relacionaron con la positividad de ANA, especialmente con anti-dsDNA. Por tanto, existe una correlación estadísticamente significativa entre los perfiles elevados de $\text{INF1}\alpha$, IL-10 y BlyS con actividad de la enfermedad de LES medida con métodos tradicionales.

Aunque algunos de los resultados de nuestro estudio son concordantes con ciertos datos ya conocidos, tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio transversal, lo que ha limitado la posibilidad de extraer datos prospectivos así como poder establecer diferentes patrones clínicos o analíticos en función de la evolución de la enfermedad; sin embargo, el estudio pormenorizado de las historias clínicas sí permitió un análisis retrospectivo de los mismos. Por otro lado, puesto que la mayoría de nuestros pacientes son de origen caucásico, desconocemos si estos datos serían extrapolables a pacientes de diferente origen étnico; de hecho, teniendo en cuenta la prevalencia del LES en otras etnias,

Cómo citar este artículo: M. Fernández Matilla, E. Grau García, N. Fernández-Llanio Comella, et al.. Aumento de las concentraciones de interferón-1 α , interleucina-10 y BlyS como biomarcadores de actividad clínica en el lupus eritematoso sistémico. Med Clin (Barc). 2019. Disponible para Anonymous User (a) en España | Valencia de Estudios de la Salud (eves) de ClinicalKey.es por Elsevier en febrero 20, 2019. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2019. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

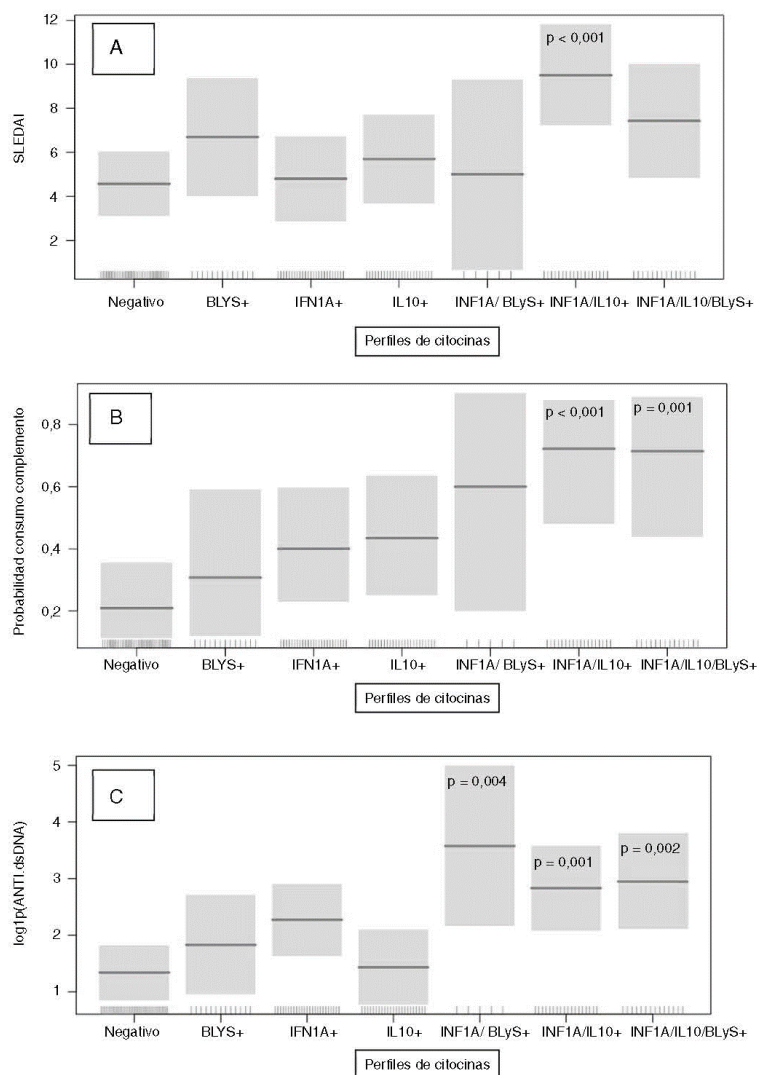


Figura 2. Perfiles de citocinas y asociaciones encontradas. A) Perfiles de citocinas y actividad clínica (SELENA-SLEDAI). B) Perfiles de citocinas y consumo de complemento. C) Perfiles de citocinas y positividad de anti-dsDNA.

probablemente sería conveniente poder disponer de estos para confrontar y afianzar en su caso los resultados. Además, es importante recordar que se trata de un estudio observacional y de práctica clínica real donde no se realizó ninguna intervención y, por lo tanto, no se consideró la influencia potencial de los fármacos ni sus dosis sobre las concentraciones de citocinas, lo que, por otro lado, y teniendo en cuenta las diferentes dosis, combinaciones y tiempo de evolución de la enfermedad, probablemente no habría tenido potencia estadística suficiente. Por último, haber analizado multitud de variantes ha condicionado una mayor exigencia estadística en los resultados; no obstante, este mismo hecho proporciona una

poderosa prueba de significación estadística en los resultados obtenidos.

Así pues, y teniendo en cuenta otras publicaciones previas en el mismo sentido, los datos obtenidos en nuestra investigación confirmarían la superposición entre la inflamación y la producción de autoanticuerpos en el LES, lo que llevaría a la aparición y el mantenimiento de la enfermedad. Por lo tanto, la disponibilidad de información sobre concentraciones de ciertas moléculas inmunomoduladoras, así como su posible asociación con los índices clásicos de actividad, podría mejorar el control de los pacientes con LES o incluso convertirse en nuevos objetivos terapéuticos. Sin embargo,

Cómo citar este artículo: M. Fernández Matilla, E. Grau García, N. Fernández-Llanio Comella, et al.. Aumento de las concentraciones de interferón-1 α , interleucina-10 y BLYS como biomarcadores de actividad clínica en el lupus eritematoso sistémico. Med Clin (Barc). 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2019.02.019>
 Descargado para Anonymous User (na) en Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (eves) de ClinicalKey.es por Elsevier en febrero 20, 2019.
 Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2019. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

para poder establecer perfiles bioquímicos que pudieran ser útiles en la práctica clínica habitual serían necesarios más estudios que confirmen y refuercen estos datos.

Financiación

Este estudio ha sido financiado gracias a la beca de la Generalitat Valenciana número GV15/83.

Conflicto de intereses

Ninguno

Agradecimientos

Agradecemos por su ayuda a David Hervás y Victoria Fornés de la Unidad de Bioestadística IIS la Fe, a la Dra. Raquel Amigo del Banco del HUP la Fe, y a M. Jesús Baeza de la biblioteca del Hospital Arnau de Vilanova. Asimismo queremos dar las gracias especialmente a todos los pacientes y voluntarios sanos que altruistamente han colaborado en este estudio.

Bibliografía

- Rönnblom L, Alm GV, Eloranta M-L. The type I interferon system in the development of lupus. *Semin Immunol*. 2011;23:113-21.
- Llorente L, Richaud-Patin Y, Wijdenes J, Alcocer-Varela J, Maillot MC, Durand-Gasselín I, et al. Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw*. 1993;4:421-7.
- Rönnelid J, Tejde A, Mathsson L, Nilsson-Ekdahl K, Nilsson B. Immune complexes from SLE sera induce IL-10 production from normal peripheral blood mononuclear cells by an FcγRIII dependent mechanism: Implications for a possible vicious cycle maintaining B cell hyperactivity in SLE. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:37-42.
- Sanz I. Rationale for B cell targeting in SLE. *Semin Immunopathol*. 2014;36:365-75.
- Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune WJ, Chevrier M, Rye J, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2453-9.
- Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1269-74.
- Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clin*. 2014;10:309-20.
- Yao Y, Wang JB, Xin MM, Li H, Liu B, Wang LL, et al. Balance between inflammatory and regulatory cytokines in systemic lupus erythematosus. *Genet Mol Res*. 2016;15, <http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15027626>.
- Roth DA, Thompson A, Tang Y, Hammer AE, Molta CT, Gordon D. Elevated BlyS levels in patients with systemic lupus erythematosus: Associated factors and responses to belimumab. *Lupus*. 2016;25:346-54.
- Rose T, Grützka A, Klotche J, Enghard P, Flechsig A, Keller J, et al. Are interferon-related biomarkers advantageous for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus? A longitudinal benchmark study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2017;56:1618-26.
- Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-86.
- Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, García de Yébenes MJ, et al. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. *Reumatol Clin*. 2014;10:17-24.
- Dima A, Opris D, Jurcut C, Baicus C. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2016;25:1173-9.
- Stojan G, Fang H, Magder L, Petri M. Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity. *Lupus*. 2013;22:827-2834.
- Bertoli A, Vilá IM, Reveille JD, Alarcón G. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort (LUMINA): LXI. Value of C-reactive protein as a marker of disease activity and damage. *J Rheumatol*. 2008;35:2355.
- Dall'Era MC, Cardarelli PM, Preston BT, Witte A, Davis JC. Type I interferon correlates with serological and clinical manifestations of SLE. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1692-7.
- Peng H, Wang W, Zhou M, Li R, Pan H-F, Ye D-Q. Role of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1255-66.
- Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst A-M, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: Systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. 2017;56: i55-166.
- Llorente L, Richaud-Patin Y, García-Padilla C, Claret E, Jaquez-Ocampo J, Cardiel MH, et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1790-800.
- Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Furie R, Kalunian K, Illei GG, et al. Sifalimumab, an anti-interferon-α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1909-16.
- Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al. Anifrolumab, an anti-interferon-α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:376-86.
- Rose T, Grützka A, Hirsland H, Huscher D, Dähnrich C, Dziomek A, et al. IFNα and its response proteins, IP-10 and SIGLEC-1, are biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1639-45.
- Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri MA, Birch H, Freimuth WW, et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:838-44.
- Trentin F, Gatto M, Zen M, Maddalena L, Nalotto L, Saccon F, et al. Effectiveness, tolerability, and safety of belimumab in patients with refractory SLE: A review of observational clinical-practice-based studies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:331-43.
- Pacheco Y, Barahona-Correa J, Mons alve DM, Acosta-Ampudia Y, Rojas M, Rodríguez Y, et al. Cytokine and autoantibody clusters interaction in systemic lupus erythematosus. *J Transl Med*. 2017;15:239.
- Arım-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, Ertan S, Pehlivan Ö, Kamali S, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol*. 2014;41:1304-10.
- Li PH, Wong WHS, Lee TL, Lau CS, Chan TM, Leung AMH, et al. Relationship between autoantibody clustering and clinical subsets in SLE: Cluster and association analyses in Hong Kong Chinese. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013;52:337-45.
- Jurecák R, Fritzier M, Tyrrell P, Hiraki I, Benseler S, Silverman E. Autoantibodies in pediatric systemic lupus erythematosus: Ethnic grouping, cluster analysis, and clinical correlations. *J Rheumatol*. 2009;36:416-21.
- Tan JHT, Hoh SF, Win MTM, Chan YH, Das L, Arkachaisri T. Childhood-onset systemic lupus erythematosus in Singapore: Clinical phenotypes, disease activity, damage, and autoantibody profiles. *Lupus*. 2015;24:998-1005.
- Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmun Rev*. 2012;11:593-5.

Cómo citar este artículo: M. Fernández Matilla, E. Grau García, N. Fernández-Llanio Comella, et al. Aumento de las concentraciones de interferón-1α, interleucina-10 y BlyS como biomarcadores de actividad clínica en el lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.02.019>

Descargado para Anonymous User (ip: 193.50.253.10) en España Valenciana de Estudios de la Salud (eves) de ClinicalKey.es por Elsevier en febrero 20, 2019.

Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2019. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

