

Caracterización Clínica y Epidemiológica de pacientes con Lupus en Paysandú. Un estudio descriptivo, observacional

Clinical and Epidemiological Characterization of patients with Lupus in Paysandú. A descriptive, observational study

Evelyn Coppes¹, Melissa Lema¹, PhD. MSc. Franco Pacello²

RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínico- epidemiológicas de pacientes con Lupus, de Paysandú.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de adultos con Lupus asistidos en la Policlínica de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de Paysandú durante el año 2017. Los datos fueron extraídos de revisión de historias clínicas.

Resultados: Se analizaron 49 casos, detectando una incidencia de 9,4 / 100.000 habitantes/año y una prevalencia de 57,7 /100.000 habitantes. De los casos analizados, el 83,7 % son mujeres y 16,3% son hombres. El mayor número de casos correspondió al rango de edad de 41a 50 años. El retraso diagnóstico fue de más de 24 meses en un 74%. De las manifestaciones clínicas y paraclínicas que configuraron criterios diagnósticos, las más frecuentes fue la expresión articular (90%), el sedimento urinario alterado (61%) y el lupus cutáneo agudo y crónico en conjunto (47%). Se destaca la afección neurológica en un 33% de los casos. El 96% de la muestra recibe tratamiento con Hidroxicloroquina, el 42% recibe o recibió corticoides, siendo la Azatioprina el inmunosupresor más usado.

Conclusiones: La prevalencia e incidencia, la distribución por edad y sexo son concordantes con estudios de referencia así como las manifestaciones clínicas. Se observó un tiempo prolongado para el diagnóstico en la mayoría de los casos. Este estudio devuelve conocimiento y hallazgos de relevancia para mejorar el proceso asistencial de una enfermedad poco prevalente.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico, Criterios SLICC 2012, Paysandú, Enfermedad Autoinmune Sistémica, ANA, ANTI DNA,

Keywords: Systemic Erythematosus Lupus, SLICC criteria 2012, Paysandú, Systemic Autoimmune Disease, ANA, ANTI DNA.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad de etiología desconocida en la que se produce daño en órganos por el depósito de auto anticuerpos e inmunocomplejos. El 90% de los casos afecta a mujeres, habitualmente en edad fértil. Es más frecuente en personas de raza negra que en blancos, pero también están más predispuestas las personas de origen hispano y asiático^(1,2,3).

Según el estudio GLADEL⁽⁴⁾ se registraron 1480 casos en 9 países diferentes de Latinoamérica de los cuales 41% fueron en raza blanca, 43% en mestizos y 13% en afro descendientes. Con respecto a la incidencia, es variable y depende de los criterios diagnósticos y de los criterios clasificatorios usados

en los distintos estudios de referencia así como de la región estudiada^(5,6,7). La variabilidad de la incidencia es amplia en base a la consideración previa oscilando de 0,3 a 23,7/100.000 habitantes/ año. La prevalencia, también es variable oscilando entre 15 y 50 casos por cada 100.000 hab. teniendo como referencia regional el estudio de incidencia y prevalencia en Buenos Aires, Argentina que mostró con una tasa de incidencia de 6,3 casos/100.000 hab./ año y una prevalencia fue 58,6 casos/100.000 habitantes⁽⁸⁾.

Uruguay es un país latinoamericano de 176,215 km² con una población total de 3,286,314 habitantes donde el sexo femenino es un 51,49% y el masculino 48,01%. Paysandú es un departamento al norte de Uruguay, que cuenta con un área de 13,922 km² y una población total de 113,107 personas. Cuando analizamos la población adulta de más de 15 años, de acuerdo al Censo poblacional y cuyos datos se encuentran en el Instituto Nacional de Estadística, tenemos una población de 84,959 personas, de las cuales 40,969 son hombres y 43,990 son mujeres. Dado que en Uruguay no existen datos epidemiológicos sobre Lupus, este trabajo pretende estimar la incidencia y prevalencia de Lupus en Paysandú, analizando además las características clínicas y epidemiológicas.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Describir las características clínico- epidemiológicas de pacientes portadores de LES en la ciudad de Paysandú.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar prevalencia e incidencia estimativa de los casos de LES durante el año 2017.
2. Mostrar tipo de cobertura asistencial (Privado o público).
3. Valorar distribución de casos según sexo y edad.
4. Cuantificar tiempo de diagnóstico entre primeras manifestaciones registradas y diagnóstico de LES.
5. Precisar la frecuencia y tipo de manifestaciones

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

²Docente Supervisor, Prof. Adjunto, Médico Internista, Máster Manejo Clínico de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Unidad Docente Asistencial de Medicina Interna. Policlínica de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Paysandú, Uruguay.

Contacto: Dr. Franco Pacello, UDA de Medicina Interna, Hospital Escuela del Litoral "Galán y Rocha", Montecasero 520, 60000, Paysandú, Uruguay. Tel: (472) 24836 ext. 120. Email: fpacello@gmail.com

clínicas en la población analizada.

6. Valorar el daño, entendiendo por tal como 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. El mismo se cuantificó de acuerdo Scores Daño Acumulado SLICC/ACR (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus*)⁽⁹⁾.

7. Mostrar las estrategias terapéuticas utilizadas al momento del diagnóstico y en la evolución - Hidroxicloroquina (HXQ), Corticoides sistémicos (CS), Metilprednisolona (MPD), Metotrexate (MTX), Azatioprina (AZA), Micofenolato mofetil (MMF) o Micofenolato sódico (MMS) así como Ciclofosfamida (Cf) o Inmunoglobulina (IGIV).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron todos los casos con LES asistidos durante el año 2017, en el sector público (ASSE) y privado siendo la Cooperativa Médica de Paysandú (COMEPA) la Institución de Asistencia Médica Colectiva local. Se accedió a la base de datos de las Policlínicas de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y Registros Médicos de ambas instituciones así como Centro de Diálisis, dependiente del Servicio de Nefrología de COMEPA y ASSE. Se contactó por parte del médico tratante vía telefónica y en algunos casos personalmente, solicitando Consentimiento Informado o Asentimiento en caso de menor. En algunos casos fue necesario citar al paciente para una entrevista personalizada. Los casos LES fueron determinados de acuerdo a los Criterios Clasificatorios SLICC 2012⁽¹⁰⁾. Para prevalencia se tomó el total de casos y para incidencia los nuevos casos durante el periodo analizado, tomando como población de referencia la población total adulta (mayores de 15 años) de acuerdo al censo 2011 del Centro Nacional de Estadística. Se analizó la edad y sexo (Masculino o Femenino) analizando la distribución de la muestra según estas variables. Se discrimina de acuerdo a cobertura asistencial en Público (ASSE) o Privado (COMEPA). Para cuantificar tiempo entre primeras manifestaciones clínicas registradas y diagnóstico de LES se cuantificó la diferencia entre ambas fechas, medidas en meses. La caracterización clínica se determinó por criterios diagnósticos SLICC-2012 determinando la frecuencia de las mismas. El daño acumulado se evaluó en base a Score SLICC/ACR. Se valoró qué tratamiento recibían los pacientes al momento del estudio discriminando entre Hidroxicloroquina, Corticoides e Inmunosupresores (Azatioprina, Metotrexate, Micofenolato). Se consideró valorar además si habían recibido en algún momento

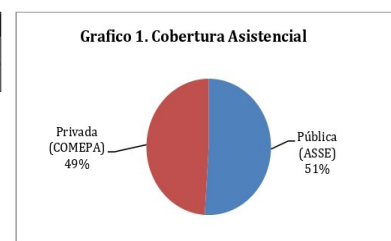
inducción con Ciclofosfamida o inmunoglobulina. El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de Facultad de Medicina de la Universidad de la República Oriental del Uruguay.

RESULTADOS

Al momento de realizar el estudio, la cantidad de casos de LES en Paysandú fue de 49, lo que estima una Prevalencia 57.7 /100.000 habitantes. Para el año analizado (2017) se diagnosticaron 8 casos nuevos, lo que estima una incidencia de 9.4 / 100.000 habitantes/año. El 51% se asistió en el sector Público y 49% en el Privado (**Tabla 1- Gráfico 1**). La distribución por sexo, fue de 41 casos femeninos (84 %) y 8 casos (16 %) masculinos (**Tabla 2- Gráfico 2**). La distribución por edades se refleja en la **Tabla 3 - Gráfico 3**, observándose la mayor proporción de pacientes en el rango de 41 a 50 años.

Tabla 1. Clasificación según cobertura asistencial (Público-Privado)

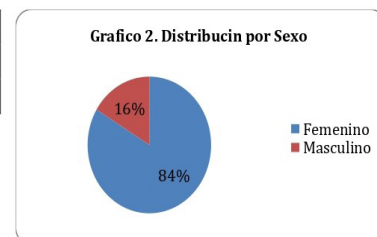
Tabla 1. Cobertura	Asistencial
Pública (ASSE)	51%
Privada (Comepa)	49%



Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Distribución según sexo

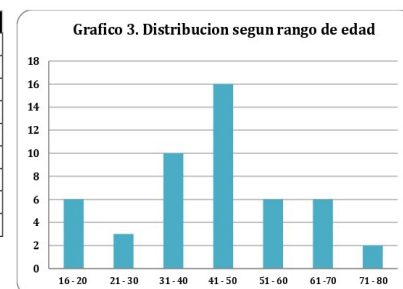
Tabla 2. Distribución por Sexo	
Femenino	41 (84%)
Masculino	8 (16%)



Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Distribución según rangos de edad

Tabla 3. Distribución según rangos de edad	
Rango Edad	n
16 - 20	6
21 - 30	3
31 - 40	10
41 - 50	16
51 - 60	6
61 - 70	6
71 - 80	2
	49



Fuente: elaboración propia.

El tiempo entre las primeras manifestaciones registradas compatibles con criterios diagnósticos de

LES y su diagnóstico, cuantificado en meses mostró que el 8% se logró en menos de 1 mes, 10% en menos o igual a 6 meses y un 22 % en menos o igual a 12 meses. Un 12 % de los casos demoró entre 12 a 24 meses para su diagnóstico, y en el otro extremo de retraso diagnóstico se encuentra el 31 % con mas de 60 meses (Tabla 4 y Gráfico 4).

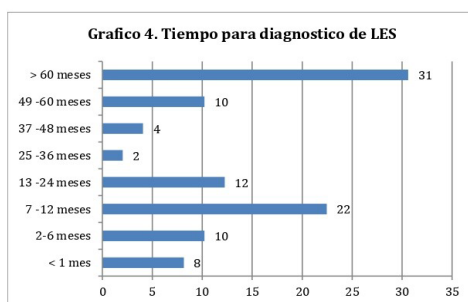
En cuanto a las manifestaciones clínicas el compromiso articular fue el más frecuente con un 90% de los pacientes afectados, siendo las manifestaciones dermatológicas agudas y crónicas el 37% y 10 % respectivamente. El sedimento alterado estuvo presente en el 61% de los casos. La nefropatía Lúpica se detecto en un 31% y las manifestaciones neurológicas en el 33% (Tabla 5 y Gráfico 5).

Dentro de las manifestaciones cutáneas agudas predomina el rash malar lúpico en un 22% del total de los casos (n=11) (Tabla 6- Gráfico 6). Las manifestaciones Cutáneas Crónicas la más frecuente fue el rash discoide clásico en un 8 % del total de los casos (Tabla 7- Gráfico 7). De las Úlceras, las más frecuentes fueron las Úlceras paladar-boca-lengua en un 14% del total (Tabla 8- Gráfico 8).

Dentro de las manifestaciones articulares la más frecuente fue la inflamación de mas de 2 articulaciones afectando a 25 pacientes correspondiendo a un 51% dentro del total. Las artralgias estuvieron presentes en 19 pacientes (39%) , no habiendo compromiso articular en solo 5 pacientes (10%) (Tabla 9- Gráfico 9).

Tabla 4. Distribución según tiempo para diagnóstico de LES

Rango tiempo	n	%
< 1 mes	4	8
2-6 meses	5	10
7 -12 meses	11	22
13 -24 meses	6	12
25 -36 meses	1	2
37 -48 meses	2	4
49 -60 meses	5	10
> 60 meses	15	31
	49	100

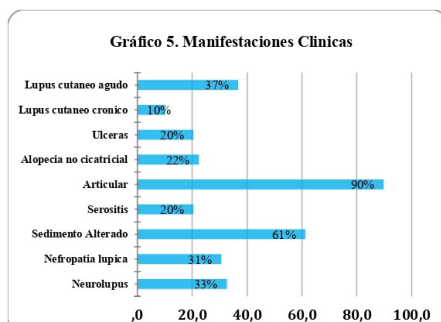


LES: Lupus Eritematoso Sistémico

Fuente: elaboración propia.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas

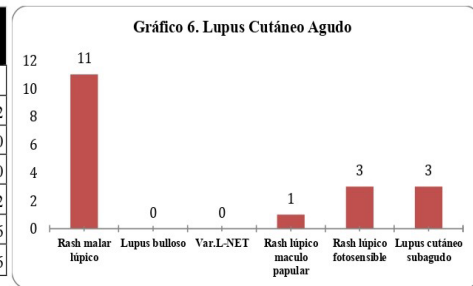
	n	%
Lupus Cutáneo Agudo	18	37
Lupus Cutáneo Crónico	5	10
Úlceras / Aftas	10	20
Alopecia	11	22
Articular	44	90
Serositis	10	20
Sedimento Alterado	30	61
Nefropatía Lúpica	15	31
Neurolupus	16	33



Fuente: elaboración propia.

Tabla 6. Distribución de manifestaciones clínicas Lupus Cutáneo agudo

	n	%
Rash Malar Lúpico	11	22
Lupus Bulloso	0	0
Var.L-NET	0	0
Rash Lúpico maculo papular	1	2
Rash Lúpico fotosensible	3	6
Lupus Cutáneo subagudo	3	6

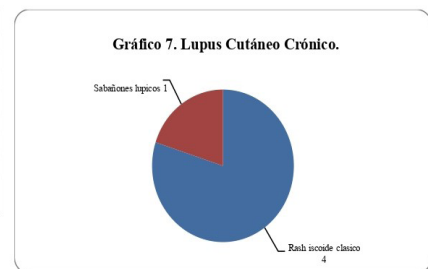


Var. L-NET: Variante Lúpica de la necrosis epidérmica tóxica

Fuente: elaboración propia.

Tabla 7. Distribución de manifestaciones clínicas Lupus Cutáneo crónico

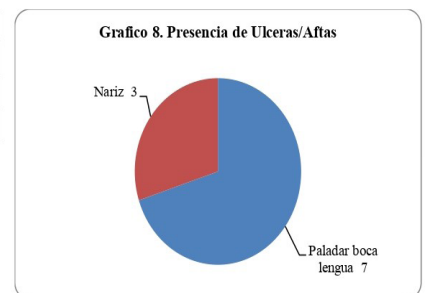
	n	%
Rash discoide clásico	4	8
Lupus Hipertrofico	0	0
Paniculitis Lúpica	0	0
Lupus mucoso	0	0
Lupus eritematoso tumidus	0	0
Sabañones lúpicos	1	2
Overlap entre lupus discoide y liquen plano.	0	0



Fuente: elaboración propia.

Tabla 8. Distribución según presencia de úlceras o aftas y su ubicación (paladar boca y/o lengua, nariz)

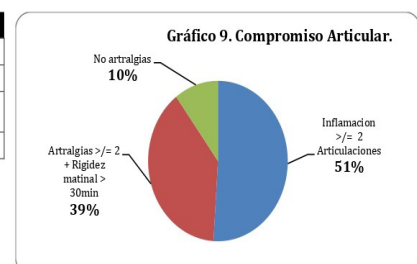
	n	%
Úlceras/Aftas Bucales	7	14
Úlceras/Aftas Nariz	3	6



Fuente: elaboración propia.

Tabla 9. Manifestaciones articulares y tipo

	n	%
Inflamación >= 2 Articulaciones	25	51
Artralgias >= 2 + rigidez matinal > 30min	19	39
No artralgias	5	10



Fuente: elaboración propia.

Los criterios inmunológicos y paraclínico más frecuentes fueron la positividad de los ANA y Anti-DNA así como el C3 disminuido, correspondiendo al 83.6% (n=41), 63.2% (n=31%) y 50.3% (n=26) respectivamente (Tabla 10- Gráfico 10).

De los ANA positivos sólo el 18.3% (n=9) correspondió a títulos de 1/80 , siendo el resto de los casos de ANA $\geq$ 1/160 (Tabla 11- Gráfico 11). No se pudo detectar patrón en la mayoría de las determinaciones por

razones técnicas.

De las alteraciones del sedimento urinario estuvieron, como criterios diagnósticos, predominó la micro hematuria en 14 pacientes siendo esto un 29% del total, seguido un índice albuminuria/creatininuria (Índice A/C) en el 14%, proteinuria > a 0.5 g/24 h en el 12% y cilindros hemáticos en el 6% (Tabla 12- Gráfico 12).

Se documentaron un total de 15 casos de Nefropatías Lúnicas, confirmadas por Biopsia, de las cuales la tipo 3 fue la más frecuente correspondiendo al 40%, seguido de la Tipo 2 y Tipo 4 con el 27% y 20% respectivamente (Tabla 13- Gráfico 13).

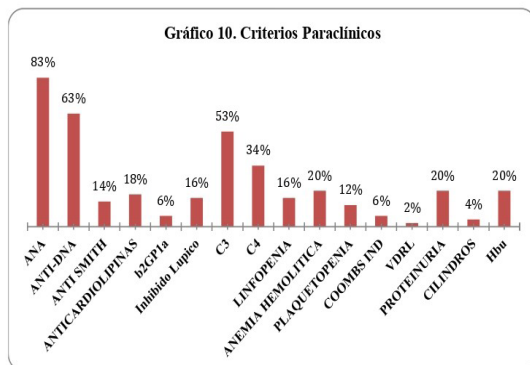
En cuanto a las manifestaciones neuropsiquiátricas, la manifestación más frecuente fue las Convulsiones en 5 pacientes (10%) seguida de Corea con 4 pacientes (8%) y Neuropatía Periférica con 3 pacientes (6%) (Tabla 14- Gráfico 14).

De acuerdo al Score SLICC de Daño crónico, la afectación Músculo-esquelético se encontró en el 44%, seguido por el Cutáneo y Renal ambos con 28 % del total de los pacientes (Tabla 15- Gráfico 15). El 33% de los pacientes tiene un sólo órgano afectado seguido en frecuencia por el 27% de que tiene dos órganos afectados del total de los pacientes (Tabla 15- Gráfico 15).

En cuanto al tratamiento 47 pacientes estaban bajo Hidroxicloroquina, correspondiendo el 96% de los pacientes. Al momento del estudio 21 (43%) pacientes recibían corticoides. Dentro de los inmunosupresores el más utilizado fue la Azatioprina, usándolo 18 (37%) de los pacientes. Recibían Micofenolato y Metotrexate 15 (31%) y 8(16%) pacientes respectivamente. En algún momento de la evolución de su enfermedad 9 pacientes (18%) tenían documentado haber usado Ciclofosfamida y 1 paciente Inmunoglobulina IV (Tabla y Gráfico 16).

Tabla 10. Criterios paraclínico e inmunológicos

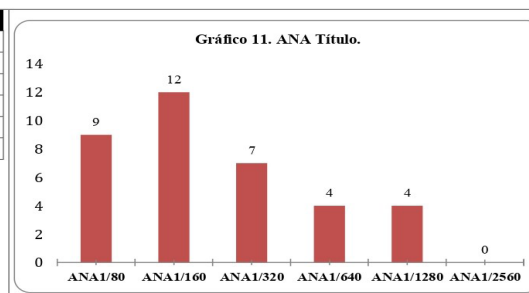
	n	%
ANA	41	83
ANTI-DNA	31	63
ANTI SMITH	7	14
ANTICARDIOLIPINAS	9	18
b2GP1a	3	6
Inhibido Lúpico	8	16
C3	26	53
C4	17	34
LINFOPENIA	8	16
ANEMIA HEMOLITICA	10	20
PLAQUETOPENIA	6	12
COOMBS INDIRECTO	3	6
VDRL	1	2
PROTEINURIA	10	20
CILINDROS	2	4
HEMOGLOBINURIA	10	20



Fuente: elaboración propia.

Tabla 11. Títulos ANA

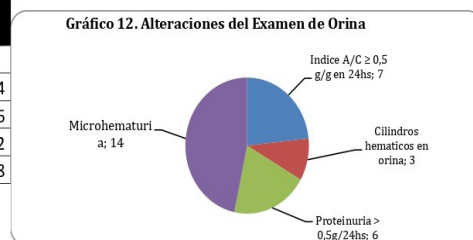
	n	%
ANA1/80	9	18
ANA1/160	12	24
ANA1/320	7	14
ANA1/640	4	8
ANA1/1280	4	8



Fuente: elaboración propia.

Tabla 12. Alteraciones en el examen de orina

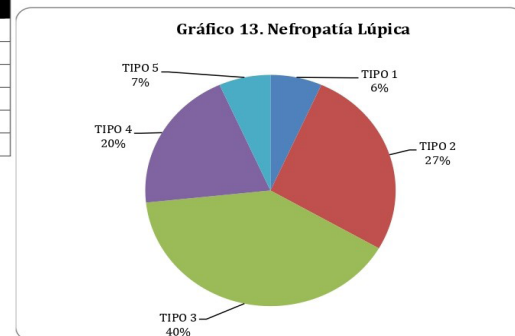
	si	%
Índice A/C ≥ 0,5 g/g en 24hs	7	14
Cilindros hemáticos	3	6
Proteinuria > 0,5g/24hs	6	12
Micro hematuria	14	28



Fuente: elaboración propia.

Tabla 13. Clasificación según presencia de nefropatía Lúpica y tipo

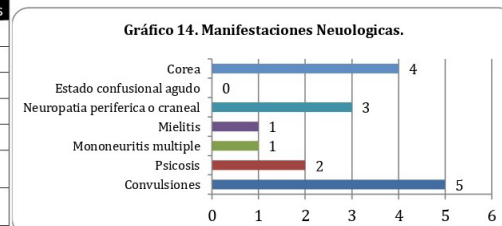
	n	%
TIPO 1	1	7
TIPO 2	4	27
TIPO 3	6	40
TIPO 4	3	20
TIPO 5	1	7



Fuente: elaboración propia.

Tabla 14. Manifestaciones neurológicas

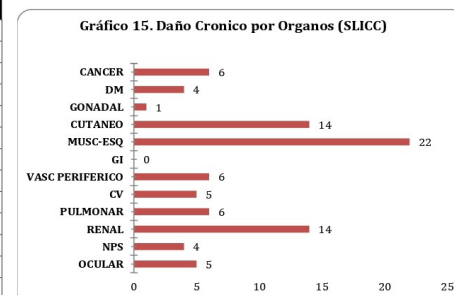
	si	%
Convulsiones	5	10
Psicosis	2	4
Mono neuritis múltiple	1	2
Mielitis	1	2
Neuropatía periférica o craneal	3	6
Estado confusional agudo	0	0
Corea	4	8



Fuente: elaboración propia.

Tabla 15. Daño Crónico en órganos afectados según score SLICC

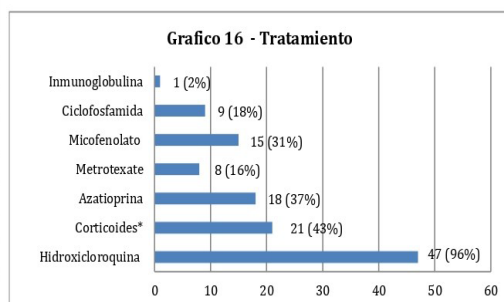
	SI	%
OCULAR	5	10
NPS	4	8
RENAL	14	28
PULMONAR	6	12
CV	5	10
VASC PERIFERICO	6	12
GI	0	0
MUSC-ESQ	22	44
CUTANEO	14	28
GONADAL	1	2
Diabetes	4	8
CANCER	6	12



Fuente: elaboración propia.

Tabla 16. Tratamiento

Tabla 16 - Tratamiento		
	n	%
Hidroxicloroquina	47	96
Corticoides*	21	43
Azatioprina	18	37
Metotrexate	8	16
Micofenolato	15	31
Ciclofosfamida	9	18
Inmunoglobulina	1	2



Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN

Los datos obtenidos, en cuanto a la prevalencia e incidencia, así como distribución por edad y sexo están de acuerdo a las referencias de estudios poblacionales de LES, mostrando un predominio en el sexo femenino y afección en pacientes jóvenes y adultos. La asistencia se distribuyó prácticamente en un 50% entre privado y público. Un punto destacable fue el tiempo para el diagnóstico, si bien un 40% se logró realizar diagnóstico en el primer año, llamativamente se destaca un alto porcentaje con diagnósticos tardío, entre 1 y 4 años con un 28% del total de paciente y un llamativo porcentaje del 31% con un retraso diagnóstico de más de 5 años. De las manifestaciones clínicas la más frecuente fue la articular, destacándose dentro de ellas la artritis, contrariamente a lo que clásicamente se expresa en LES, siendo más bien artralgias. Se destacan también como expresión frecuente las manifestaciones cutáneas agudas y crónicas, presentándose en el 47% de los pacientes. El sedimento urinario alterado fue el criterio paraclínico más frecuente, estando presente en el 61% de la muestra. La tercera parte (31%) de los pacientes presentaron Nefropatía Lúpica, siendo los tipos III, II y IV, por orden las más frecuentes respectivamente. Se documentó un número elevado de afectación neurológica, con un 31 % de los casos, siendo las convulsiones, corea y afectación neurológica periférica de las más frecuentes.

El 96% (n=47) de ellos estaba tratado con Hidroxicloroquina, destacando que solo 2 pacientes (4%) no la recibieron, una por contraindicación oftalmológica y la otra por intolerancia digestiva. El uso de corticoides se encontró en el 43 % de los casos. Los inmunosupresores de mantenimiento se emplearon en el 84% (n=41) de los pacientes, siendo la Azatioprina la droga más usada en el 37 % de los pacientes. La Ciclofosfamida se administró a 15 pacientes, correspondiendo al 18% del total. La inmunoglobulina fue empleada en 1 paciente. No se registraron usos de fármacos biológicos.

CONCLUSIONES

La centralización asistencial de pacientes con LES en una Policlínica Enfermedades Autoinmunes, permitió acceder al universo de casos a estudiar pero al tratarse de un estudio retrospectivo, la mayor dificultad surge al momento de la revisión de historias clínicas y sobre todo en la interpretación de los datos clínicos. El estudio incluyó un total de 49 casos, siendo el primer estudio descriptivo de una serie de casos observacional sobre este tema publicado en Uruguay. Los datos en cuanto a prevalencia e incidencia se asemejan a las referencias consultadas y las publicaciones analizadas. Se observó una alta proporción de casos con un tiempo prolongado entre primera manifestación y diagnóstico. Llama la atención una alta prevalencia de manifestaciones neurológicas. Se destaca que casi la totalidad de los casos estaban bajo Hidroxicloroquina, así como menos de la mitad sin corticoides, dejando ver una concordancia con los estándares de tratamiento y de buenas prácticas en el tratamiento de LES⁽¹¹⁻¹²⁻¹³⁾. Este estudio devuelve conocimiento global y local de una enfermedad tipificada como poco prevalente, que amerita una asistencia especializada para un diagnóstico precoz y así evitar morbimortalidad. La totalidad de pacientes se encuentran en seguimiento por lo que entendemos que los datos obtenidos reflejan aceptablemente la realidad clínica actual del LES en Paysandú.

REFERENCIAS

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. New England Journal of Medicine. 2008;358(9):929-939. doi: 10.1056/nejmra071297.
2. Alarcón G, McGwin G, Roseman J, Uribe A, Fessler B, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. Arthritis Care and Research (internet). 2004;51(4):609- 615. (citado 3 de Abril 2018) Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.20548>
3. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Expert Review of Clinical Immunology (internet). 2017;13:799-814. (citado 3 de Abril 2018). Disponible en: http://www.socreuima.org.pe/images/publicaciones/SLE_Epidemiology.pdf
4. Pons-Estel, BA; Catoggio, LJ; Cardiel, MH, Soriano, ER; et al. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Ethnic and Disease Heterogeneity Among "Hispanics". Medicine (Internet). 2004;83(1):1-17. (citado 10 de Abril 2018) Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2004/01000/The_GLADEL_Multinational_Latin_American.1.aspx
5. Sam Lim S, Rana Bayakly A, Helmick C, Gordon C, Easley K, et al. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus, 2002-2004. ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY (Internet). 2014;66(2):357-368. (citado 24 de Abril 2018). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.38239>

6. **Rúa-Figueroa I, López-Longo F, Calvo-Alén J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, et. al.** Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. *Reumatología Clínica* (Internet). 2014;10(1):17-24. (citado 17 de Abril 2018). Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-registro-nacional-pacientes-con-lupus-articulo-S1699258X13001071>
7. **Gómez J, Suárez A, López P, Mozo L, Díaz J, Gutiérrez C, et. al.** Systemic Lupus Erythematosus in Asturias, Spain: Clinical and Serologic Features. *Medicine* (Internet). 2006;85(3):157-168. (citado 10 de Abril 2018) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16721258/>
8. **Scolnik M, Marin J, Valeiras S, Marchese M, Talani A, et. al.** Incidence and prevalence of lupus in Buenos Aires, Argentina: a 11 year health management organisation-based study. *Lupus Science & Medicine*(Internet). 2014;1:1-7. (citado 17 de Abril 2018). Disponible en: <https://lupus.bmj.com/content/lupusscimed/1/1/e000021.full.pdf>
9. **Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al.** Systemic lupus international collaborative clinics: development of a damage index in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1992;19(11):1820-1821. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1362779/>
10. **Petri M, et al.** Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22553077/>
11. **Fanouriakis A, Bertsias G** Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus *Lupus Science & Medicine.* 2019;6(1):e000310. doi: 10.1136/lupus-2018-000310
12. **Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al.** 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019;78(6):736-745. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/78/6/736>
13. **Schneider, M.** Target Therapy in SLE. *Autoimmunity Reviews.* 2019;18(1) 21-24. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.007>