

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON ENFERMEDADES
DEL TEJIDO CONECTIVO EN UNA CLÍNICA DE REUMATOLOGÍA
DEL ESTADO DE CHIHUAHUA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

PRESENTA:

LESLIE GABRIELA GONZALEZ PARRA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO, MAYO DE 2024



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**



Los que suscriben, **CERTIFICAN** que el presente trabajo titulado:

“Caracterización clínica de pacientes con enfermedades del tejido conectivo en una clínica de reumatología del estado de Chihuahua”

ha sido realizado por **Leslie Gabriela Gonzalez Parra** en el Laboratorio de Investigación PABIOM de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Chihuahua para optar por el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

Esta es una investigación original que ha sido realizada con rigor ético y científico, por lo que es autorizada su presentación ante el grupo de sinodales correspondiente.

Para los fines que haya lugar, se extiende la presente a los **8 días del mes de mayo del dos mil veinticuatro.**

Atentamente

**Dr. César Pacheco Tena
Director de Tesis**

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

**Dra. Susana Aideé González Chávez
Asesora de Tesis**

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

**Dr. Gerardo Pável Espino Solís
Asesor de Tesis**

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

**Dr. Francisco Javier Aceves Ávila
Asesor externo de Tesis
Reumatólogo jubilado, IMSS**

**Dr. René Núñez-Bautista
DIRECTOR**

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

**Dr. Said Alejandro De la Cruz Rey
SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**



El presente trabajo titulado “**Caracterización clínica de pacientes con enfermedades del tejido conectivo en una clínica de reumatología del estado de Chihuahua**” realizado por **Leslie Gabriela Gonzalez Parra** fue revisado por los profesores integrantes del Comité Tutorial quienes constaron y avalaron los cambios, avances y logros de esta investigación desde su inicio.

Así mismo, y de conformidad con el Reglamento Interno de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, el Reglamento General de Estudios de Posgrado y el Reglamento General Académico de la Universidad Autónoma de Chihuahua, ha sido **APROBADO** para su presentación y defensa para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

COMITÉ TUTORIAL

Dr. César Pacheco Tena
Director de Tesis

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

Dra. Susana Aidee González Chávez
Asesora de Tesis

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

Dr. Gerardo Pável Espino Solís
Asesor de Tesis

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

Dr. Francisco Javier Aceves Ávila
Asesor externo de Tesis

Reumatólogo jubilado
Instituto Mexicano del Seguro Social

Chihuahua, México a 8 de mayo de 2024

RESUMEN

Introducción. Las enfermedades del tejido conectivo tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y presencia de autoanticuerpos que varían entre las poblaciones. La caracterización de estas manifestaciones en poblaciones específicas puede facilitar el manejo de la enfermedad al conocer los patrones diferenciales entre las distintas enfermedades.

Objetivo. Describir las manifestaciones clínicas de pacientes con enfermedades de tejido conectivo, determinar la frecuencia de estas manifestaciones y su asociación con autoanticuerpos en una clínica de reumatología de segundo nivel de atención del estado de Chihuahua.

Metodología. Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, incluyendo pacientes con diagnósticos de enfermedades de tejido conectivo, con edad de 16 a 80 años, atendidos por reumatología de un hospital de segundo nivel de Chihuahua, en un periodo de 12 meses. Se excluyeron pacientes con comorbilidades. Los pacientes que no tenían expediente clínico o estudios inmunológicos fueron eliminados del estudio. Se utilizó un instrumento de recolección que incluyó aspectos sociodemográficos, clínicos e inmunológicos. La información se registró en una base de datos. Se realizó análisis estadístico con el programa SPSS.

Resultados. Se incluyeron 224 pacientes, la mayoría con diagnóstico de LES (61.6%). Las manifestaciones más frecuentes fueron articulares y cutáneas para LES, fenómeno de Raynaud y afección gastrointestinal y pulmonar para ESP, y articular en síndromes de sobreposición. Las MII y SS tuvieron bajas frecuencias de afecciones sistémicas y cutáneas, respectivamente. En pacientes con LES, la afección renal fue la más prevalente.

ABSTRACT

Introduction. Connective tissue diseases have different clinical presentations and autoantibodies in different populations. Characterizing these clinical presentations in specific populations may help the treatment of these diseases by identifying patterns between different diseases.

Objective. To describe the clinical presentation of patients with connective tissue diseases and to determine the frequency of these manifestations and their association with autoantibodies in a rheumatology clinic in Chihuahua.

Methods. We carried out an observational, cross-sectional, descriptive study. All patients diagnosed with connective tissue diseases, aged 16 to 80 years old, in a 12-month period from a second-level hospital in Chihuahua were included in the study. Patients with comorbidities were excluded from the study. Patients without clinical files or immunological studies were eliminated from the study. We used a data collection tool including social, demographic, clinical, and immunological characteristics. The information was recorded in a database. Statistical analysis was performed with SPSS software.

Results. We included 224 patients, most with an SLE diagnosis (61.6%). The most frequent manifestations were articular and skin for SLE, Raynaud's phenomenon, gastrointestinal and pulmonary for SSc, and articular in overlap syndromes. IIM and SS had low frequencies of systemic and skin involvement, respectively. In SLE patients, the kidney was the most prevalent organ involved.

TESIS

Caracterización clínica de pacientes con enfermedades del tejido conectivo en una clínica de reumatología del estado de Chihuahua

***Tesista:* Leslie Gabriela Gonzalez Parra**

COMITÉ DE TESIS

Dr. César Francisco Pacheco Tena

Director

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, UACH

Dra. Susana Aideé González Chávez

Asesora

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, UACH

Dr. Gerardo Pável Espino Solís

Asesor

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, UACH

Dr. Francisco Javier Aceves Ávila

Asesor externo

Reumatólogo jubilado, IMSS

FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres, que me formaron como la persona que soy en la actualidad, para tratar de ser mejor en el aspecto personal y profesional.

A mi familia, por todo su apoyo durante los años de estudio y por motivarme a seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres que siempre me han brindado su apoyo incondicional para poder cumplir todos mis objetivos personales y académicos.

A mi director de tesis, por su guía y todos sus consejos.

A mis asesores de tesis, por su trabajo, dedicación y paciencia.

A mis docentes, por transmitirme los conocimientos necesarios para hoy poder estar aquí.

A mis compañeros los cuales se han convertido en mis amigos, gracias por las horas compartidas, los trabajos y prácticas realizados en conjunto.

A la universidad que me ha permitido estudiar mi licenciatura y también la maestría. Al personal directivo y administrativo, por su trabajo y por su gestión.

ÍNDICE

RESUMEN.....	III
ABSTRACT	IV
1. MARCO TEÓRICO	1
1.1 ESCLEROSIS SISTÉMICA	1
1.1.1 Etiopatogenia.....	1
1.1.2 Autoanticuerpos.....	1
1.1.3 Manifestaciones clínicas	1
1.2 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	2
1.2.1 Etiopatogenia.....	2
1.2.2 Autoanticuerpos.....	3
1.2.3 Manifestaciones clínicas	3
1.3 MIOPATÍAS INFLAMATORIAS	8
1.3.1 Etiopatogenia.....	8
1.3.2 Autoanticuerpos.....	8
1.3.3 Manifestaciones clínicas	9
1.4 SÍNDROME DE SJÖGREN.....	10
1.4.1 Etiopatogenia.....	10
1.4.2 Autoanticuerpos.....	10
1.4.3 Manifestaciones clínicas	10
1.5 SÍNDROMES DE SOBREPOSICIÓN	13
1.5.1 Introducción	13
1.5.2 Autoanticuerpos y manifestaciones clínicas.....	14
2. ANTECEDENTES.....	15
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
4. JUSTIFICACIÓN.....	16
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
6. HIPÓTESIS.....	18
7. OBJETIVOS	19
7.1 OBJETIVO GENERAL	19
7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
8. MATERIALES Y MÉTODOS	19
8.1 DISEÑO.....	19
8.2 SUJETOS DE ESTUDIO	19
8.2.1 Criterios de inclusión.	19
8.2.2 Criterios de exclusión.	20
8.2.3 Criterios de eliminación.....	20
8.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	20
8.4 VARIABLES DE ESTUDIO.....	20
8.5 METODOLOGÍA	22
9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	23
10. RESULTADOS	23
11. DISCUSIÓN	29
12. CONCLUSIONES	30
13. REFERENCIAS	31



1. MARCO TEÓRICO

1.1 Esclerosis sistémica

1.1.1 Etiopatogenia

La esclerosis sistémica (ESP) es una enfermedad sistémica crónica del tejido conectivo que se caracteriza por alteraciones vasculares y fibrosis progresiva y crónica de órganos y tejidos (1). La etiopatogenia de esta enfermedad es un proceso que involucra daño microvascular y endotelial, seguido de la respuesta autoinmune e inflamación y finalmente caracterizada por fibrosis difusa. Estudios epigenéticos han identificado alteraciones intrínsecas en los fibroblastos que ocasionan cambios epigenéticos, así como alteración de la expresión de microRNA, lo que puede ser la razón de la activación persistente de estas células (2).

1.1.2 Autoanticuerpos

La producción de autoanticuerpos específicos en ESP parece estar asociada con diferentes aspectos clínicos, además de anticuerpos funcionales que están implicados en la etiopatogenia de la enfermedad (1). Los autoanticuerpos, indicadores de alteraciones inmunológicas, son detectados en 90% de pacientes con ESP. Los autoanticuerpos específicos de esta enfermedad son los anti-topoisomerasa (ATA), anti-centrómero (ACA) y anti-RNA polimerasa (ARA). La presencia de estos autoanticuerpos puede ser relevante para las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad (3).

1.1.3 Manifestaciones clínicas

Entre los autoanticuerpos de ESP, los ACA son más específicos de la afección cutánea limitada (lcSSc) o síndrome de CREST que los ATA y ARA. Los títulos elevados de ATA están asociados principalmente con afección cutánea difusa (dcSSc) y afección de órganos grave. Los pacientes con ATA tienen mayor riesgo de mortalidad relacionada a la ESP y peor pronóstico. La presencia de ARA indica un mayor riesgo de progresión rápida de la afección cutánea y los cambios en los niveles de ARA



pueden corresponder a cambios en la escala de Rodnan modificada del engrosamiento de piel. Los ACA están asociados con disfunción vascular, que se manifiesta como fenómeno de Raynaud (RP) e hipertensión arterial pulmonar (HAP), úlceras digitales y alteraciones en capilaroscopia. La presencia de ACA en etapas tempranas de la enfermedad está relacionada con daño vascular. Los ATA se asocian con mayor riesgo de EPID, aún en pacientes con lcSSc con ATA positivos. Los ATA están relacionados con contracturas en flexión de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, indicando su especificidad para fibrosis de órganos. Se ha encontrado alta prevalencia de afección musculoesquelética, ectasia vascular antral, EPID, HAP y crisis renal en pacientes con ARA positivos (3)

El diagnóstico de ESP se realiza con las manifestaciones clínicas, los estudios de autoanticuerpos y los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) (4).

1.2 Lupus eritematoso sistémico

1.2.1 Etiopatogenia

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica, con una gran variedad de manifestaciones clínicas, detrás de estas manifestaciones clínicas y complejos mecanismos patogénicos. Existe asociación entre LES y deficiencia de complemento C1q. C1q participa en la activación y expansión de células T CD8+, modera la respuesta a autoantígenos modulando el metabolismo mitocondrial de células T CD8+. Las células B son generadas con ayuda de un subtipo de células T CD4+, llamadas células T cooperadoras foliculares (Tfh) dentro de un microambiente especializado llamado centro germinal. La producción de autoanticuerpos en pacientes con LES está interrelacionada con la alteración de la diferenciación de Tfh, pero se desconocen los factores que desencadenan la respuesta de Tfh y la reacción del centro germinal (5).



1.2.2 Autoanticuerpos

El LES es una enfermedad mediada por autoanticuerpos y complejos inmunes. Los criterios de clasificación de SLICC establecen que se requiere un criterio inmunológico para clasificación de pacientes con LES. La mayoría de los pacientes (97.8%) tienen anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. Los ANA son considerados marcadores de diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Los ANA positivos son causados principalmente por anticuerpos a componentes de cromatina, como DNA e histonas, que forman nucleosomas y por proteínas que se unen a RNA, que usualmente se encuentran en el citoplasma. Otros anticuerpos contra proteínas que se unen a RNA son los anti-Smith (Sm), que son específicos de LES; mientras que otros como anti-U1RNP son característicos de la enfermedad mixta del tejido conectivo; los anti-Ro y anti-La son más comunes en Síndrome de Sjögren y también se pueden encontrar en pacientes con ESP. Los anti-DNA tienen especificidad de 90%, comparados con controles sanos. También se pueden encontrar anticuerpos antifosfolípidos, como anticardiolipinas, anticoagulante lúpico y anti-beta2-glicoproteína I. La medición de complemento sérico C3 y C4 es importante para monitorear la actividad de la enfermedad, ya que la disminución de ambos es indicador de actividad de enfermedad por complejos inmunes (6,7).

1.2.3 Manifestaciones clínicas

El LES es una enfermedad con un gran espectro de manifestaciones clínicas, que varían de lesiones cutáneas, a manifestaciones sistémicas. Las manifestaciones cutáneas del lupus se caracterizan por lesiones inducidas por luz ultravioleta (UV), además de características serológicas como los ANA, anti-Ro y anti-La. Estas manifestaciones cutáneas pueden ser divididas en cuatro subtipos, con base en características clínicas e histológicas: lupus cutáneo agudo (eritema malar, o rash maculopapular en áreas fotoexpuestas), subagudo (lesiones papuloescamosas o anulares en áreas fotoexpuestas), intermitente (lesiones no cicatriciales en áreas fotoexpuestas) y crónico (lesiones de progresión lenta, que pueden ser lupus eritematoso profundo y lupus eritematoso discoide crónico). Además de estas lesiones,



los pacientes con LES, pueden presentar otras lesiones que no son específicas de la enfermedad y que pueden presentarse en otras enfermedades autoinmunes, como alopecia y lesiones vasculares (8).

La afección articular de LES puede variar desde artralgias a artritis erosiva, con gran limitación funcional, y se presenta en 80% de los pacientes. Las artralgias son uno de los síntomas más frecuentes y se manifiestan como dolor articular persistente, transitorio o migratorio, sin evidencia de inflamación, afecta más frecuentemente las manos y se puede asociar a rigidez matutina. La artritis afecta más frecuentemente a las articulaciones pequeñas, en la mayoría de los pacientes no se desarrollan erosiones o deformidades. Algunos pacientes pueden presentar artropatía de Jaccoud (JA), que afecta a 3-13% de los pacientes, la cual se debe a laxitud de los ligamentos de manos o pies, y se presentan deformidades similares a las que se identifican en pacientes con artritis reumatoide (AR), como desviación cubital, deformidades en cuello de cisne y “boutonniere”, pero a diferencia de los pacientes con AR, estas deformidades son reducibles. La definición clásica de JA incluye la ausencia de erosiones articulares identificadas en imagenología. Algunos pacientes pueden desarrollar artritis erosiva similar a la de la AR, gracias a los estudios de ultrasonido y resonancia magnética se ha encontrado que 40% de pacientes con LES pueden presentar cambios de artritis erosiva en estos estudios de imagen (9,10).

Las manifestaciones hematológicas de LES son comunes, su frecuencia varía en diferentes poblaciones. Estas manifestaciones pueden ser secundarias a la propia enfermedad, comorbilidades o iatrogénicas. La mayoría de estas manifestaciones con causadas por destrucción periférica de células sanguíneas por anticuerpos circulantes. Las principales manifestaciones son anemia, leucopenia y trombocitopenia. La anemia afecta a más de 50% de pacientes durante el curso de la enfermedad, y se define como hemoglobina <12 g/dl en mujeres y <13.5 g/dl en hombres. El tipo de anemia más común en pacientes con LES es la anemia de enfermedad crónica, que usualmente se presenta como anemia normocítica normocrómica, con niveles de ferritina normales o elevados. Algunos pacientes pueden presentar anemia por



deficiencia de hierro, que puede ser secundaria a hemorragia digestiva crónica secundaria a tratamiento con antiinflamatorios no esteroides o glucocorticoides. La anemia hemolítica autoinmune (AIHA), con reticulocitosis es secundaria a anticuerpos anti-eritrocito y puede ser dependiente o independiente de complemento. La anemia hemolítica microangiopática trombótica se presenta con trombosis localizada o difusa microvascular, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y prueba de Coombs negativa, puede acompañarse de fiebre, síntomas neurológicos y afección renal. La leucopenia se define como niveles $<4,000/\text{mm}^3$ en al menos dos ocasiones y la linfopenia como niveles $<1,500/\text{mm}^3$ en al menos dos ocasiones. La neutropenia puede ser primaria o secundaria. Los anticuerpos antineutrofilo pueden inducir neutropenia, la cual puede ocasionar secuestro, inhibición de médula ósea o apoptosis; es común que se asocie con trombocitopenia o anemia hemolítica. En pacientes con LES con neutropenia, se debe considerar la posibilidad de infección concomitante y efectos secundarios del tratamiento, principalmente los inmunosupresores. La linfopenia puede ser secundaria a anticuerpos para linfocitos y se puede asociar con niveles bajos de complemento, así como títulos altos de anti-Ro/SSA, anti-dsDNA y anti-P ribosomal. Existe correlación entre la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI y la linfopenia, y la linfopenia es un predictor de recaídas de la enfermedad. La trombocitopenia es una manifestación clínica común en LES, se define como una cifra de plaquetas $<100 \times 10^9 /\text{mm}^3$, sin otra causa identificable. La trombocitopenia en LES puede ser secundaria a anticuerpos anti-plaqueta, que ocasionan fagocitosis de plaquetas en el bazo, también por infecciones, efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor, síndrome antifosfolípido. La trombocitopenia se asocia a hipocomplementemia, anemia hemolítica y otras citopenias (11,12).

Los síntomas gastrointestinales son comunes y pueden presentarse en 50% de los pacientes con LES. Algunas de estas manifestaciones son secundarias a actividad de la enfermedad. La afección gastrointestinal en LES es poco frecuente, pero puede llegar a ser grave. Otros síntomas gastrointestinales son inespecíficos, incluyen efectos secundarios del tratamiento, infecciones, trastornos funcionales y enfermedad



celiaca. Los síntomas GI más comunes en pacientes con LES son inespecíficos, como náusea, vómitos, anorexia y dolor abdominal. La enteritis en LES se define como vasculitis o inflamación del intestino delgado, con hallazgos compatibles en imagenología o biopsia, el síntoma más común es el dolor abdominal; la vasculitis mesentérica involucra arteriolas o vénulas, con afección en múltiples territorios vasculares, los sitios más afectados son el yeyuno e íleon. La pseudo-obstrucción intestinal es la propulsión inefectiva en el tracto intestinal, puede ser secundaria a vasculitis, con daño del músculo liso visceral. Las áreas más afectadas son el tercio inferior del esófago, el antro y el duodeno. La enteropatía perdedora de proteínas se define como edema profundo con hipoalbuminemia, secundario a la pérdida excesiva de proteínas en el tracto GI, puede ser secundaria a vasculitis o linfangiectasias. La pancreatitis asociada a lupus puede ser secundaria a vasculitis, con necrosis tisular, trombosis de arterias y arteriolas asociada a anticuerpos anti-fosfolípido y engrosamiento de la íntima de arterias pancreáticas con depósito de complejos inmunes. Las manifestaciones hepatobiliares como transaminasemia, pueden ser debido a efectos secundarios del tratamiento, infecciones, o enfermedad veno-oclusiva. Se debe considerar hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria si hay elevación de fosfatasa alcalina y anticuerpos anti-mitocondriales. La patología biliar puede ser colangitis esclerosante primaria y colecistitis autoinmune, estas pueden ser secundarias a vasculitis y pueden progresar a colecistitis alitiásica. La serositis abdominal usualmente se presenta en pacientes con actividad de la enfermedad en otros órganos y sistemas (13,14).

La afección pleuropulmonar en LES puede ser de 8 tipos: pleuritis, derrame pleural, neumonitis aguda, síndrome de pulmón encogido, enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia alveolar difusa, hipertensión arterial pulmonar y tromboembolia pulmonar. La afección pulmonar en LES se puede manifestar como dolor pleurítico, tos o disnea. El 60% de los pacientes pueden presentar disnea durante el curso de la enfermedad. Es importante descartar infección pulmonar y neumonitis secundaria a fármacos en estos pacientes. La pleuritis es la manifestación torácica más común de LES, que puede presentarse en 45-60% de pacientes. Frecuentemente se presentan derrames



pequeños y pueden ser asintomáticos y detectarse en estudios de imagenología. La neumonitis se ha reportado en 2-9% de pacientes. La imagen radiográfica son infiltrados alveolares uni o bilaterales. La tomografía de tórax puede mostrar opacidades en vidrio despolido y consolidación en parches bilateral. Se ha reportado asociación con manifestaciones mucocutáneas, hematológicas y positividad para anti-DNA. La neumopatía intersticial tiene una prevalencia en 3-8% de los pacientes, entre los factores de riesgo están el fenómeno de Raynaud, alteraciones capilaroscópicas, la positividad para anticuerpos anti-Ro y anti-ribonucleoproteína U1. La hemorragia alveolar tiene prevalencia variable 0.6-7%, se asocia con manifestaciones articulares, renales y neuropsiquiátricas. Entre los factores de riesgo para esta manifestación está la positividad para anti-DNA a títulos altos, hipocomplementemia y actividad alta de la enfermedad (15,16).

La afección renal se presenta en 40% de pacientes adultos con LES, se manifiesta como hematuria, proteinuria o disminución de la función renal y el diagnóstico se confirma mediante biopsia renal, la muestra se califica de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología –Sociedad de Patología Renal, que incluye índices de actividad y cronicidad. La presencia de infiltrado celular inflamatorio tubulointersticial y alto índice de cronicidad se asocian con peor pronóstico, independientemente de los cambios glomerulares. Los anticuerpos anti-DNA se asocian con nefritis lúpica y manifestaciones renales de la enfermedad, también se ha encontrado correlación de los anticuerpos anti-mitocondriales con nefritis lúpica (7,17).

Varios autoanticuerpos y complejos inmunes causan síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con LES, estos varían desde alteraciones funcionales que causan psicosis, como los anti-P ribosomal, vasculitis de sistema nervioso central mediada por complejos inmunes, hasta síntomas inespecíficos como la cefalea. El síndrome antifosfolípido puede causar trombosis arterial y de senos venosos (18,19).

Los pacientes con LES pueden presentar síntomas inespecíficos como la fiebre, mialgias, artralgias, fatiga o linfadenopatía, es importante descartar otras condiciones que pueden ocasionar estos síntomas, como infecciones, o neoplasias (6).



Los criterios de clasificación de LES son los criterios EULAR/ACR de 2019, los cuales incluyen manifestaciones clínicas y estudios de autoanticuerpos (20).

1.3 Miopatías inflamatorias

1.3.1 Etiopatogenia

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades que afectan principalmente al músculo esquelético, este término engloba a la dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión. Los factores genéticos que confieren susceptibilidad para las MII se han caracterizado al investigar serológicamente los subgrupos de la enfermedad. Se han reportado asociaciones de alelos de MHC clase II con autoanticuerpos específicos de miositis, como la asociación establecida entre los anti-Jo-1 y HLA-DRB1*03:01. El haplotipo ancestral HLA 8.1 es el factor de riesgo más fuertemente asociado con miositis. Algunos factores ambientales pueden influir en la producción de autoanticuerpos específicos de miositis. La radiación ultravioleta induce la expresión de Mi2 en los queratinocitos, lo que es consistente con mayor prevalencia de dermatomiositis con anti-Mi2 positivos en regiones geográficas con mayor radiación ultravioleta. El tabaquismo es otro posible factor de riesgo en pacientes con síndrome anti-sintetasa y puede explicar la mayor afección pulmonar en este síndrome. La asociación entre anti-Jo-1 y HLA-DRB1*03:01 es mayor en pacientes con antecedente de tabaquismo (21).

1.3.2 Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos específicos de MII son biomarcadores clínicamente útiles que ayudan al diagnóstico de polimiositis y dermatomiositis. Muchos de ellos también están asociados con subtipos clínicos, lo que los hace útiles para predecir y monitorear ciertas manifestaciones clínicas. Los autoanticuerpos específicos de miositis son anti-Jo-1, anti-Mi-2 y anti-partícula de reconocimiento de señal. Los anti-Jo-1 y otros anticuerpos contra aminoacil tRNA sintetasas se han reportado en pacientes con síndrome anti-sintetasa, caracterizado por miositis, neumopatía intersticial, artritis, fenómeno de Raynaud, entre otras manifestaciones. El anti-Mi-2 es un marcador



clásico de dermatomiositis y se asocia con buena respuesta a tratamiento con glucocorticoides y buen pronóstico. El anti-SRP es específico de polimiositis y se asocia con miopatía resistente al tratamiento, histológicamente caracterizado como miopatía necrosante (21,22).

1.3.3 Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de las MII comprende una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Los pacientes pueden presentar síntomas relacionados a la afección muscular, como debilidad muscular proximal y simétrica y mialgias. Las manifestaciones extramusculares pueden desarrollarse al mismo tiempo que los síntomas musculares o pueden ser el único signo clínico al inicio de la enfermedad e incluso durante el seguimiento. Las manifestaciones extramusculares incluyen afección cutánea (eritema en heliotropo, manos de mecánico, fenómeno de Raynaud), pulmonar (disnea, tos) y articular (artralgias o artritis). La dermatomiositis se caracteriza por rash cutáneo característico, que incluye pápulas de Gottron, eritema en heliotropo, eritema periungueal, signo del chal, mientras que la afección muscular varía de debilidad muscular proximal simétrica a ningún déficit muscular (dermatomiositis amiopática). El síndrome anti-sintetasa se caracteriza por la triada de miositis, neumopatía intersticial y artritis, frecuentemente con patrón poliarticular simétrico. Esta triada puede acompañarse de fenómeno de Raynaud, manos de mecánico y fiebre. Este síndrome está relacionado con la presencia de anticuerpos anti-aminoacil tRNA sintetasa. La miositis por cuerpos de inclusión tiene un fenotipo limitado a los músculos, se caracteriza por debilidad muscular con un curso lentamente progresivo y asimétrico, que involucra músculos proximales y distales (23,24).

Los criterios de clasificación de MII son los criterios EULAR/ACR de 2017, que incluyen manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio y hallazgos histopatológicos en biopsia muscular (25).



1.4 Síndrome de Sjögren

1.4.1 Etiopatogenia

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica, caracterizada por diversas manifestaciones, que varían de exocrinopatía a manifestaciones extraglandulares sistémicas (26). El SS es considerado como un proceso multifactorial, que se origina por la interacción de factores genéticos y agentes exógenos y endógenos, para desencadenar una respuesta inmune mediada por linfocitos T y B. La inflamación sostiene, perpetúa y amplifica el daño tisular y ocasiona una alteración funcional progresiva de los órganos afectados y un ambiente inflamatorio crónico (27). La destrucción de los tejidos afectados, principalmente glándulas salivares y lagrimales, se asocia con infiltrado linfocítico. Otra característica de la enfermedad es la hiperactividad de las células B, con producción de autoanticuerpos (26).

1.4.2 Autoanticuerpos

La hiperactividad de las células B es una característica del SS y se manifiesta predominantemente por hipergammaglobulinemia y producción de autoanticuerpos contra diferentes antígenos. Los ANA están presentes en 59-85% de pacientes. Los principales autoanticuerpos en SS están dirigidos contra los antígenos intracelulares Ro y La, que son parte de complejos ribonucleoproteínas – RNA. Otros autoanticuerpos que se pueden encontrar en pacientes con SS son el factor reumatoide, crioglobulinas, anti-centrómero, anti-mitocondriales, anti-péptidos cíclicos citrulinados y anti-músculo liso (26).

1.4.3 Manifestaciones clínicas

El síndrome sicca es la manifestación más típica de la enfermedad y caracteriza a casi todos los pacientes con SS. Estos síntomas frecuentemente representan el motivo de sospecha de esta enfermedad y se asocian con alteraciones importantes en la clase funcional, calidad de vida, alteraciones físicas y emocionales (27).



La xeroftalmia es una manifestación clínica clásica de los pacientes con SS, parte del síndrome sicca, que afecta a más de 95% de los pacientes. Se manifiesta como la incapacidad de producir lágrima, sensación de cuerpo extraño, eritema conjuntival, fatiga ocular y disminución de la agudeza visual. La xeroftalmia puede complicarse con queratoconjuntivitis sicca, blefaritis, queratitis bacteriana o úlceras corneales. Otras manifestaciones poco frecuentes son uveítis, epiescleritis y pseudo tumor orbitario (28,29).

El infiltrado linfocitario de las glándulas salivares ocasiona exocrinopatía, con disminución de la producción de saliva, que ocasiona adherencia de la comida a la mucosa, disfagia, dificultades para hablar o comer, caries dentales, pérdidas dentales, sequedad de labios y ulceraciones no específicas o aftas. También se puede presentar infecciones como candidiasis oral, relacionada con la pérdida de acción antimicrobiana de la saliva. Otras complicaciones son el aumento de tamaño de glándulas parótidas, masas parotídeas y linfoma. La disfunción exocrina se correlaciona con niveles elevados de FR, pero no de anti-Ro o anti-La (27,29).

Los pacientes con SS pueden presentar manifestaciones extraglandulares, que en ocasiones pueden ser la primera manifestación de la enfermedad y presentarse antes del síndrome sicca (27). Las manifestaciones articulares son las más frecuentes, después del síndrome sicca, presentes en 50% de los pacientes. Pueden presentar artralgiás de características inflamatorias (rigidez matutina >30 minutos) o poliartritis simétrica, similar a la de la artritis reumatoide. Generalmente afecta a pequeñas articulaciones de las manos y no es erosiva.

Las manifestaciones neurológicas pueden afectar al sistema nervioso central y periférico se presentan en 18-45% de pacientes, también pueden presentarse antes de los síntomas de disfunción exócrina. Las manifestaciones periféricas son las más frecuentes y los síntomas iniciales en la mayoría de los casos son parestesias, hipoestesia y dolor urente. Con los estudios de electrofisiología pueden clasificarse como polineuropatía mixta, polineuropatía sensitiva axonal, polineuropatía sensitivo motora axonal, mononeuritis múltiple o poliradiculoneuropatía desmielinizante crónica.



En sistema nervioso central se puede presentar ataxia cerebelar, vasculitis cerebral, mielitis, neuritis óptica, disfunción cognitiva y alteraciones psiquiátricas (30).

La afección pulmonar tiene prevalencia en 9-20% de pacientes. La neumopatía intersticial es considerada la complicación más frecuente y grave del SS, con una prevalencia de 20% y es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Se ha observado que 10 51% de pacientes pueden presentar neumopatía intersticial antes de las manifestaciones de síndrome sicca. La neumonía intersticial linfocítica es característica del SS, pero se presenta en pocos casos, la más común es la neumonía intersticial no específica, seguida de la neumonía intersticial usual (31).

Las manifestaciones cutáneas más frecuentes son xerosis cutis y prurito, seguidos de vasculitis leucocitoclástica y lupus eritematoso cutáneo subagudo. Otras manifestaciones menos frecuente son eritema anular subagudo, úlceras cutáneas, livedo reticularis, eritema nodoso, paniculitis, granuloma anular (32).

El fenómeno de Raynaud es la manifestación vascular más frecuente, que afecta a 15% de pacientes. Las manifestaciones cardíacas son muy raras, afectan <1% de pacientes, la mayoría de la evidencia proviene de reportes de casos y no están bien descritas en la literatura. Estas manifestaciones pueden ser pericarditis, hipertensión pulmonar, cardiomiopatía. Los pacientes con SS tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares, estos no se consideran una característica propia de la enfermedad, pero se asocian con mayor morbilidad y mortalidad (33).

La manifestación gastrointestinal más frecuente es la disfagia, secundaria a disminución de secreción salival, en algunos casos no se asocia con un trastorno específico de la motilidad esofágica y ocurre en 30 a 80% de pacientes. Otras formas de dismotilidad son retraso en el vaciamiento gástrico. La dispepsia puede ser secundaria a gastritis. La inflamación crónica puede ocasionar pancreatitis e insuficiencia pancreática. La afección hepática puede ser desde elevación leve de enzimas hepáticas hasta infiltración linfocítica causando hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria (34).



El 5% de pacientes tienen afección renal. La afección renal puede ser por infiltración linfocítica de los túbulos renales o por depósito de complejos inmunes. La nefritis tubulointersticial es la más común. Otras lesiones tubulares son acidosis tubular renal con hipokalemia, síndrome de Fanconi y diabetes insípida. La afección glomerular es poco frecuente y está asociada a depósito de complejos inmunes (35).

Las manifestaciones hematológicas pueden ser anemia, leucopenia (secundaria a neutropenia o linfopenia) y trombocitopenia. La anemia se presenta en 20% de los pacientes, usualmente es normocítica normocrómica, y puede ser anemia de enfermedades crónicas o anemia hemolítica. La leucopenia se presenta en 15% de pacientes, más frecuentemente es secundaria a linfopenia. La trombocitopenia se encuentra en 15% de pacientes, es de origen periférico. La linfopenia-CD4 se asocia con anti-Ro positivos y se relaciona con mayor riesgo de linfoma no Hodgkin, el cual tiene prevalencia de 4.3% en pacientes con SS primario (29,36).

La exocrinopatía puede causar rinitis sicca en 40% de pacientes, lo que ocasiona costras nasales, sinusitis, epistaxis, alteraciones del olfato o gusto. La faringitis sicca se manifiesta como disfonía, dolor faríngeo o disfunción de las trompas de Eustaquio (29).

Los criterios de clasificación de SS primario son los criterios ACR/EULAR de 2016, que incluyen manifestaciones clínicas, estudios inmunológicos y hallazgos histopatológicos en biopsia de glándula salival menor (37).

1.5 Síndromes de sobreposición

1.5.1 Introducción

Algunos pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas no pueden ser clasificados en una sola entidad clínica. El término síndrome de sobreposición se ha empleado para identificar a estos pacientes. Los síndromes de sobreposición tienen manifestaciones clínicas y serológicas simultáneas de dos o más enfermedades



autoinmunes sistémicas. Afectan a 5% de la población, con mayor frecuencia en mujeres (38).

1.5.2 Autoanticuerpos y manifestaciones clínicas

Se puede identificar sobreposición entre AR y LES (“rhupus”), en pacientes que cumplen criterios de clasificación del ACR para AR y LES. La prevalencia real de esta condición parece ser muy baja (0.02-2%) (9,39).

La ESP se ha descrito en asociación con SS, LES y dermatomiositis. La sobreposición puede ocurrir en pacientes que no tienen anticuerpos anti-RNP y se asocia con ANA patrón nucleolar. El síndrome de sobreposición esclerodermia – polimiositis, previamente llamado esclerodermatomiositis, se refiere a pacientes con características clínicas de esclerosis sistémica y dermatomiositis. Las principales manifestaciones clínicas son mialgias, misitis, artralgias, cambios cutáneos de ESP, fenómeno de Raynaud y asociación con anti-PM-Scl, anti-Jo-1, anti-Ku y anti-U2RNP (38). La ESP también se ha reportado en sobreposición con enfermedad mixta de tejido conectivo, en la mayoría de estos casos la afección cutánea es limitada, también pueden presentar neumopatía intersticial, hipertensión pulmonar, artritis y miositis (40).

El SS frecuentemente se asocia con otras enfermedades autoinmunes, principalmente LES y artritis reumatoide (38).



2. ANTECEDENTES

Nombre del artículo	Autor y año	Hallazgos principales
Immunological and Clinical Characteristics of Systemic Lupus Erythematosus: A Series from Morocco	Zian Z, et al. 2018. (41)	Alta frecuencia de manifestaciones cutáneas, articulares, renales y hematológicas. ANA y anti-DNA fueron los anticuerpos más frecuentes.
Características clínicas y comorbilidades de pacientes con LES en niños y adultos	Coronado-Alvarado CD, et al. 2018. (42)	En adultos, alta frecuencia de manifestaciones articulares y renales.
A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE	Fernández M, et al. 2007. (43)	Pacientes hispanoamericanos y afroamericanos tuvieron mayor actividad de la enfermedad y mayor frecuencia de afección renal.
Clinical, immunogenetic and outcome features of Hispanic systemic lupus erythematosus patients of different ethnic ancestry	Calvo-Alén J, et al. 2003. (44)	Pacientes hispano-americanos tuvieron mayor frecuencia de manifestaciones renales y neurológicas en comparación con españoles.
Racial variation in clinical and immunological manifestations of systemic sclerosis	Nietert, PJ, et al. 2006. (45)	Pacientes afroamericanos tuvieron menor edad al diagnóstico, mayor frecuencia de afección cutánea difusa, úlceras digitales, afección pulmonar, anti-RNP y anti-Ro.
How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project)	Brito-Zerón, P, et al. 2018. (46)	ANA, anti-Ro y anti-La se correlacionan con resultado positivo en biopsia de glándula salival. Hipocomplementemia se correlaciona con afección sistémica.
The clinical phenotype of patients positive for antibodies to myositis and myositis-related disorders	Gofrit SG, et al. 2018. (47)	Asociación de anticuerpos anti-sintetasa con EPID. Anti-Ku con artritis y Raynaud. Anti-Mi-2 con dermatomiositis.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades autoinmunes sistémicas del tejido conectivo tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y presencia de autoanticuerpos con patrones heterogéneos que varían entre las poblaciones. La caracterización de estas manifestaciones en poblaciones específicas puede facilitar el manejo de la enfermedad al conocer los patrones diferenciales entre las distintas enfermedades.



4. JUSTIFICACIÓN

Magnitud del problema

La prevalencia e incidencia de las enfermedades del tejido conectivo es variable en diferentes regiones geográficas. El LES tiene una incidencia mundial estimada de 0.4 millones de personas anualmente. En mujeres es más frecuente, siendo 0.34 millones de personas anualmente, mientras que en hombres es de 0.06 millones de personas anualmente. La ESP tiene una incidencia de 8-56 casos por millón de personas anualmente. La incidencia de polimiositis y dermatomiositis se ha estimado en 1.07 por 100,000 personas al año. El SS tiene una incidencia de 0.3-26.1 por 100,000 personas al año.

Aunque estas enfermedades son poco frecuentes, la importancia de estudiarlas es porque tienen manifestaciones clínicas que pueden afectar a diferentes órganos y sistemas, en el caso de la afección a órganos vitales, esto es causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Estas enfermedades tienen manifestaciones clínicas variables en diferentes grupos de población.

Trascendencia del problema

Las enfermedades de tejido conectivo tienen manifestaciones clínicas que pueden afectar a diferentes órganos y sistemas, en el caso de la afección a órganos vitales, esto es causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Estas enfermedades frecuentemente son diagnosticadas varios años después del inicio de las manifestaciones clínicas.

En nuestro país hay pocos estudios sobre las características clínicas de pacientes con enfermedades de tejido conectivo. No hay estudios realizados en la población de nuestro estado sobre la frecuencia de las manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedades de tejido conectivo, ni sobre la frecuencia de autoanticuerpos en estos pacientes. El conocer estas asociaciones, puede ayudar a predecir el desenlace de estos pacientes, al tener positividad para estos autoanticuerpos, de esta manera



podemos identificar a los pacientes que tienen mayor riesgo de presentar manifestaciones en órganos vitales, lo que puede poner en riesgo la vida de estos pacientes, para permitir que tengan un tratamiento de forma oportuna.

Impacto del proyecto

Debido a que en la literatura encontramos variabilidad en las manifestaciones clínicas de las enfermedades de tejido conectivo entre las diferentes poblaciones, es importante estudiar las manifestaciones de estos pacientes en nuestra población, ya que existen pocos estudios de este tipo en nuestro país y no hay antecedente de estos estudios en la población de nuestro estado.

Al conocer las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con enfermedades de tejido conectivo en nuestra población y su asociación con autoanticuerpos, podemos identificar a los pacientes que tienen mayor riesgo de presentar manifestaciones en órganos vitales, lo que puede poner en riesgo la vida de estos pacientes, para permitir que tengan un tratamiento de forma oportuna.

Después se pueden realizar estudios en otros estados del país, para comparar la frecuencia de manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedades de tejido conectivo.

Factibilidad del estudio

Este estudio fue viable debido a que en consulta externa y hospitalización de reumatología se atienden personas con enfermedades del tejido conectivo. Existen pacientes candidatos para ser incluidos en este estudio.

El proyecto fue factible desde el punto de vista ético, clínico y metodológico. Al ser un estudio transversal y observacional, se utilizaron los expedientes clínicos, expediente electrónico y revisión de estudios de laboratorio de sistema de la institución.



Los estudios de inmunología se realizaron para el diagnóstico de estas enfermedades, por lo que los resultados se revisaron en el expediente, solo se solicitaron estos estudios para los pacientes con nuevo diagnóstico. Los estudios de laboratorio generales (biometría hemática, velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva, creatinina, urea, glucosa, colesterol, triglicéridos, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, examen general de orina, depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 horas), que se realizaron a los pacientes, son estudios que se solicitan rutinariamente durante el seguimiento de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, por lo que no representará costo adicional para la institución.

Vulnerabilidad del proyecto

Las limitaciones de este estudio son que las enfermedades de tejido conectivo son poco frecuentes en la población general, por lo que en algunas de estas enfermedades tendremos pocos pacientes incluidos en el estudio.

Otra de las limitaciones es que en algunos casos, no se pudo encontrar los expedientes clínicos de algunos pacientes, o que algunos no tuvieron resultados de estudios inmunológicos y que además no se pudieron realizar, debido a que no hubo disponibilidad para realizarlos en la institución de salud y no se contó con financiamiento externo para poder realizarlos.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la distribución epidemiológica y las características clínicas de los pacientes con enfermedades del tejido conectivo en una clínica de reumatología de segundo nivel de atención del Estado de Chihuahua?

6. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna. Existe asociación entre las diferentes manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedades del tejido conectivo y la positividad a diferentes autoanticuerpos.



Hipótesis nula. No existe asociación entre las diferentes manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedades del tejido conectivo y la positividad a diferentes autoanticuerpos.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo General

Describir las manifestaciones clínicas de pacientes con diferentes enfermedades de tejido conectivo, determinar la frecuencia de estas manifestaciones y su asociación con la presencia de diferentes autoanticuerpos.

7.2 Objetivos Específicos

Determinar la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas de pacientes con LES, ESP, MII y SS.

Determinar la asociación de las diferentes manifestaciones clínicas de estas enfermedades con la presencia de autoanticuerpos.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Diseño

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico de LES, ESP, MII y SS, que acudieron a la consulta de reumatología de un hospital de segundo nivel de atención.

8.2 Sujetos de estudio

8.2.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes entre 16 y 80 años de edad.
- Atendidos en consulta externa y hospitalización de reumatología de un hospital de segundo nivel de atención.



- Diagnóstico de ESP, LES, MII, SS y síndromes de sobreposición, de acuerdo a los criterios de clasificación de cada enfermedad.

8.2.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes que tienen comorbilidades: cáncer, infecciones graves, infecciones crónicas como VIH, hepatitis B y C, enfermedades metabólicas no controladas.

8.2.3 Criterios de eliminación.

- Pacientes que no tenían expediente clínico.
- Pacientes a quienes no se pudieron solicitar los estudios inmunológicos.

8.3 Tamaño de la muestra

Cálculo de tamaño de muestra: 142 pacientes.

Tipo de muestreo. Muestreo por conglomerados estratificado.

8.4 Variables de estudio

Las variables de estudio se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Variables de estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	ESTADÍSTICO
Diagnóstico	Diagnóstico del paciente de acuerdo a los criterios de clasificación para cada enfermedad	Cualitativa ordinal	ESP, LES, polimiositis, dermatomiositis, SS, síndrome de sobreposición	Frecuencias y proporciones
Género	Género del paciente	Cualitativa dicotómica	Masculino, femenino	Frecuencias y proporciones
Edad al diagnóstico	Edad del paciente en la fecha del diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Numérico en años	Medidas de tendencia central



Afección cutánea	Se documenta signos y síntomas de afección cutánea	Cualitativa dicotómica	Si, no	Frecuencias y proporciones
Afección articular	Se documenta signos y síntomas de afección articular	Cualitativa dicotómica	Si, no	Frecuencias y proporciones
Afección hematológica	Se documenta alteraciones de laboratorio de afección hematológica, no atribuible a otras causas	Cualitativa dicotómica	Si, no	Frecuencias y proporciones
Afección renal	Se documenta alteraciones de laboratorio de afección renal o en biopsia renal	Cualitativa dicotómica	Si, no	Frecuencias y proporciones
Afección cardíaca	Se documenta alteraciones en estudios de gabinete de afección cardíaca	Cualitativa dicotómica	Si, no	Frecuencias y proporciones
Afección pulmonar	Se documenta alteraciones en estudios de gabinete de afección pulmonar	Cualitativa dicotómica	Si, no	Frecuencias y proporciones
Afección neurológica	Se documenta signos y síntomas, o alteraciones en estudios de gabinete de afección neurológica	Cualitativa dicotómica	Si, no	Frecuencias y proporciones
Afección muscular	Se documenta signos y síntomas, o alteraciones en estudios de laboratorio o gabinete de afección muscular	Cualitativa dicotómica	Si, no	Frecuencias y proporciones
Afección gastrointestinal	Se documenta signos y síntomas o alteraciones en estudios de gabinete de afección gastrointestinal	Cualitativa dicotómica	Si, no	Frecuencias y proporciones
Afección ocular	Se documenta signos y síntomas de afección ocular o alteraciones en estudios de gabinete	Cualitativa dicotómica	Si, no	Frecuencias y proporciones
Fenómeno de Raynaud	Se documenta signos de fenómeno de Raynaud	Cualitativa dicotómica	Si, no	Frecuencias y proporciones
Síndrome sicca	Se documenta xeroftalmia y/o xerostomía con estudios de gabinete o histopatología	Cualitativa dicotómica	Si, no	Frecuencias y proporciones
Anticuerpos antinucleares	Resultado positivo de anticuerpos antinucleares	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones
Anti-DNA	Resultado positivo de anticuerpos anti-DNA	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones
Anti-Sm	Resultado positivo de anticuerpos anti-Sm	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones
Hipocomplementemia	Resultado de niveles bajos de complemento C3 y C4	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones



Anticoagulante lúpico	Resultado positivo de anticoagulante lúpico	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones
Anticardiolipinas	Resultado positivo de anticuerpos anticardiolipinas	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones
Anti-beta2-glucoproteína	Resultado positivo de anticuerpos anti-beta2-glucoproteína	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones
Anti-RNP	Resultado positivo de anticuerpos anti-RNP	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones
Anti-Ro	Resultado positivo de anticuerpos anti-Ro	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones
Anti-La	Resultado positivo de anticuerpos anti-La	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones
Anti-centrómero	Resultado positivo de anticuerpos anti-centrómero	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones
Anti-topoisomerasa1	Resultado positivo de anticuerpos anti-topoisomerasa1	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones
Anti-Jo1	Resultado positivo de anticuerpos anti-Jo1	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones
Anti-Mi2	Resultado positivo de anticuerpos anti-Mi2	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones
Anti-SRP	Resultado positivo de anticuerpos anti-SRP	Cualitativa dicotómica	Positivo, negativo	Frecuencias y proporciones

8.5 Metodología

1. Se solicitó autorización a comité de ética e investigación del instituto.
2. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LES, ESP, MII y SS, que fueron atendidos en la consulta de reumatología y hospitalización de un hospital de segundo nivel de atención.
3. Se revisaron los expedientes clínicos para identificar las manifestaciones clínicas de los pacientes, así como revisión de estudios de laboratorio inmunológicos, para identificar los resultados positivos para autoanticuerpos, los cuales son diferentes dependiendo del diagnóstico de los pacientes:
 - a. LES: anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anticardiolipinas, anti-beta2-glucoproteína, anticoagulante lúpico, complemento C3 y C4.
 - b. ESP: anticuerpos antinucleares, anti-centrómero, anti-topoisomerasa-1, anti-Ro, anti-La.
 - c. MII: anticuerpos antinucleares, anti-Ro, anti-La, anti-Jo1.



- d. SS: factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anti-Ro, anti-La.
4. Se realizó captura de la información obtenida en una base de datos en Excel.
5. Se realizó análisis estadístico, utilizando el programa SPSS versión 22.

9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Los aspectos éticos de la presente investigación se han establecido en los lineamientos y principios generales que el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, dando cumplimiento a los artículos 13 y 14 (fracción I, II, III, IV, V, VII, VIII) del título segundo correspondiente a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Este estudio se apega a lo señalado por la Declaración de Helsinki (2013) de la Asociación Médica Mundial, respetándose los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia, respeto y autonomía. El presente trabajo es un estudio transversal, observacional y descriptivo, en el que se realizó revisión de expedientes clínicos, por lo cual, para los pacientes incluidos en el estudio, es una investigación sin riesgo y no se requiere carta de consentimiento informado. Para la captura de la información en bases de datos se utilizó un folio asignado para cada paciente con el fin de evitar capturar el nombre del paciente y proteger la confidencialidad de la información.

10. RESULTADOS

En total se incluyeron 224 pacientes con enfermedades de tejido conectivo, los cuales tienen diagnóstico de LES (n=138), ESP (n=31), MII (n=10), SS (n=27) y síndromes de sobreposición (n=18).

En todos los diagnósticos, la mayoría de los pacientes son de género femenino, en los pacientes con LES (n=130, 94.2%), ESP (n=29, 93.5%), MII (n=6, 60%), SS (n=27, 100%) y síndromes de sobreposición (n=16, 88.9%). Las características clínicas de los pacientes y las manifestaciones clínicas se muestran en la Tabla 1.



Tabla 1. Frecuencia de manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedades de tejido conectivo.

	LES (n=138)	ESP (n=31)	MII (n=10)	SS (n=27)	Sobreposición (n=18)	p*
Género femenino	130 (94.2%)	29 (93.5%)	6 (60%)	27 (100.0%)	16 (88.9%)	0.001
Edad (media ±DE)	33.7 ±12.9	47.4 ±14.2	45.8 ±12.2	55.59 ±10.5	36.16 ±10.4	<0.001
Manifestaciones						
Cutáneo	59 (42.8%)	31 (100.0%)	5 (50.0%)	2 (7.4%)	8 (44.4%)	<0.001
Articular	87 (63.0%)	2 (6.5%)	1 (10.0%)	3 (11.1%)	12 (66.7%)	<0.001
Hematológico	49 (35.5%)	0	1 (10.0%)	0	2 (11.1%)	<0.001
Leucopenia	16 (11.6%)	0	1 (10.0%)	0	1 (5.6%)	0.106
Linfopenia	30 (21.7%)	0	0	0	2 (11.1%)	0.001
Anemia	15 (10.9%)	0	0	0	0	0.040
Trombocitopenia	10 (7.2%)	0	1 (10.0%)	0	0	0.192
Renal	48 (34.8%)	0	0	1 (3.7%)	0	<0.001
Cardiovascular	0	0	0	0	0	-
Pulmonar	6 (4.4%)	7 (22.5%)	1 (10.0%)	1 (3.7%)	2 (11.1%)	0.011
Neurológico	6 (4.4%)	1 (3.2%)	0	3 (11.1%)	3 (16.7%)	0.147
Gastrointestinal	2 (1.4%)	12 (38.7%)	0	0	3 (16.7%)	<0.001
Serosas	13 (9.4%)	0	0	0	0	0.072
Muscular	1 (0.7%)	0	7 (70.0%)	0	1 (5.6%)	<0.001
Raynaud	11 (8.0%)	29 (93.5%)	0	3 (11.1%)	6 (33.3%)	<0.001
Síndrome sicca	0	3 (9.7%)	0	26 (96.3%)	11 (61.1%)	<0.001

LES: Lupus eritematoso sistémico. ESP: Esclerosis sistémica. MII: Miopatías inflamatorias idiopáticas. SS: Síndrome de Sjögren.

En los pacientes con LES, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron afección articular (n=83, 63%), cutánea (n=59, 42.8%). A diferencia de los otros diagnósticos, estos pacientes tienen mayor afección hematológica (n=49, 35.5%), de la cual, la más frecuente fue linfopenia (n=30, 21.7%), y también mayor afección renal (n=48, 34.8%). Los pacientes de este estudio tienen baja frecuencia de afección a otros órganos vitales, como afección pulmonar (n=6, 4.4%), neurológica (n=6, 4.4%).

En pacientes con ESP, la manifestación más frecuente fue la afección cutánea (n=31, 100%), debido a que esta manifestación se incluye en los criterios de clasificación de la enfermedad. De las manifestaciones sistémicas, las más frecuentes fueron



fenómeno de Raynaud (n=29, 93.5%), afección gastrointestinal (n=12, 38.7%) y pulmonar (n=7, 22.5%). Estos pacientes tienen baja frecuencia de afección articular (n=2, 6.5%), a comparación de los otros diagnósticos.

En los pacientes con MII, las más frecuentes fueron la afección muscular (n=7, 70%) y cutánea (n=5, 50%), las cuales son parte de los criterios de clasificación de la enfermedad. Los pacientes de este estudio tienen baja frecuencia de afección sistémica, de los cuales presentan afección articular (n=1, 10%), hematológica (n=1, 10%) y pulmonar (n=1, 10%).

Los pacientes con SS tienen mayor frecuencia de síndrome sicca (n=26, 96.3%), a diferencia de los otros diagnósticos, esto debido a que el síndrome sicca es la manifestación característica de esta enfermedad. En este grupo se encontró la frecuencia más baja de afección cutánea (n=2, 7.4%), y de las manifestaciones sistémicas, presentan baja frecuencia de afección renal (n=1, 3.7%) y pulmonar (n=1, 3.7%).

Los pacientes con síndromes de sobreposición tienen mayor frecuencia de afección articular (n=12, 66.7%), debido a que estos pacientes tienen diagnóstico de artritis reumatoide. Este grupo tiene baja frecuencia de afección sistémica como hematológica (n=2, 11.1%), pulmonar (n=2, 11.1%), neurológica (n=3, 16.7%) y gastrointestinal (n=3, 16.7%).

Los anticuerpos que se encontraron con mayor frecuencia en todos los diagnósticos son los anticuerpos antinucleares, de los cuales el mayor porcentaje fue en pacientes con MII (n=5, 100%), LES (n=105, 95.5%), ESP (n=11, 91.7%), SS (n=17, 89.5%) y síndromes de sobreposición (n=12, 85.7%). En la Tabla 2 se muestran las proporciones de pacientes que tuvieron resultado positivo para los diferentes autoanticuerpos, esto es debido a que no todos los pacientes tenían reporte de estos estudios.



Tabla 2. Frecuencia de autoanticuerpos en pacientes con enfermedades de tejido conectivo.

Autoanticuerpos	LES (n=138)	ESP (n=31)	MII (n=10)	SS (n=27)	Sobreposición (n=18)	p
ANA	105 (95.5%)	11 (91.7%)	5 (100%)	17 (89.5%)	12 (85.7%)	0.541
Anti-DNA	56 (53.8%)	0	0	2 (25.0%)	1 (10.0%)	0.002
Anti-Sm	15 (19.5%)	0	0	0	2 (20.0%)	0.547
Hipocomplementemia	44 (45.8%)	0	0	0	3 (33.3%)	0.117
LA	3 (12.0%)	0	0	0	0	0.955
aCL	14 (31.1%)	0	0	0	0	0.437
Anti-beta2-GP	9 (22.5%)	0	0	0	0	0.745
Anti-SSA	21 (37.5%)	2 (20.0%)	0	13 (72.2%)	7 (63.6%)	0.021
Anti-SSB	8 (17.8%)	1 (12.5%)	0	5 (29.4%)	4 (40.0%)	0.467
Anti-RNP	14 (32.6%)	1 (16.7%)	0	0	3 (37.5%)	0.629
FR	6 (26.1%)	2 (66.7%)	0	11 (61.1%)	4 (50.0%)	0.113
Anti-CCP	5 (22.7%)	0	1 (100.0%)	1 (25.0%)	5 (62.5%)	0.147
Anti-centrómero	0	1 (33.2%)	0	0	1 (25.0%)	0.615
Anti-topoisomerasa1	0	2 (40.0%)	0	0	1 (25.0%)	0.490
Anti-Jo-1	0	SD	0	0	0	-
Anti-Mi-2	0	SD	0	SD	0	-
Anti-MDA5	SD	SD	1 (50%)	SD	1 (100%)	0.386
Ro42	SD	SD	1 (50%)	SD	SD	-
PM/Scl	SD	SD	0	0	1 (5.55%)	

Proporción de pacientes con resultado positivo de autoanticuerpos (no todos los pacientes contaban con resultado de estos estudios). LES: Lupus eritematoso sistémico. ESP: Esclerosis sistémica. MII: Miopatías inflamatorias idiopáticas. SS: Síndrome de Sjögren.

Los pacientes con LES también tuvieron mayor frecuencia de anti-DNA (n=56, 53.8%), a diferencia de los otros diagnósticos, esto con una diferencia estadísticamente significativa (p= 0.002).

Los pacientes con ESP tuvieron mayor frecuencia de anticuerpos anti-topoisomerasa 1 (n=2, 40%) y anti-centrómero (n=1, 33.2%).

Los pacientes con MII tuvieron positividad para anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (n=1, 100%), además de anti-MDA5 (n=1, 50%) y Ro42 (n=1, 50%).



Los pacientes con SS tuvieron mayor frecuencia de anti-SSA (n=13, 72.2%), a diferencia de los otros diagnósticos, esto con una diferencia estadísticamente significativa (p= 0.021).

Los pacientes con síndromes de sobreposición tuvieron mayor frecuencia de anti-SSA (n=7, 63.6%), anti-CCP (n=5, 62.5%), FR (n=4, 50%), esto es debido a que algunos tenían sobreposición de artritis reumatoide y SS con otras enfermedades de tejido conectivo.

Adicionalmente, realizamos una comparación de las manifestaciones clínicas en pacientes con LES con y sin nefritis lúpica. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Comparación de las manifestaciones clínicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico con y sin nefritis lúpica.

	NL (n=48)	Sin NL (n=90)	p	OR (IC)
Edad (media \pm DE)	27.7 \pm 13.1	37.0 \pm 11.7	< 0.001	-
Género Femenino	45 (93.8%)	85 (94.4%)	0.868	0.882 (0.202-3.862)
Cutáneo	17 (35.4%)	42 (46.7%)	0.203	0.627 (0.304-1.29)
Articular	17 (35.4%)	70 (77.8%)	< 0.001	0.157 (0.072-0.339)
Hematológico	12 (25%)	37 (41.1%)	0.060	0.477 (0.22-1.038)
Leucopenia	3 (6.3%)	13 (14.4%)	0.152	0.395 (0.107-1.461)
Linfopenia	5 (10.4%)	25 (27.8%)	0.019	0.302 (0.107-0.851)
Anemia	4 (8.3%)	11 (12.2%)	0.489	0.653 (0.196-2.173)
Trombocitopenia	2 (4.2%)	8 (8.9%)	0.308	0.466 (0.921-2.188)
Cardiovascular	0	0	-	-
Pulmonar	0	6 (6.7%)	0.067	1.571 (1.381-1.788)
Neurológico	0	6 (6.7%)	0.067	1.571 (1.381-1.788)
Gastrointestinal	0	2 (2.2%)	0.298	1.545 (1.365-1.75)
Serosas	4 (8.3%)	9 (10%)	0.750	0.818 (0.238-2.809)
Muscular	0	1 (1.1%)	0.464	1.539 (1.361-1.741)
Raynaud	3 (6.3%)	8 (8.9%)	0.586	0.683 (0.173-2.705)
Síndrome sicca	0	0	-	-

NL: Pacientes con nefritis lúpica. Sin NL: Pacientes sin nefritis lúpica.



Los pacientes que no tenían nefritis lúpica tuvieron mayor frecuencia de afección articular (77.8%, $p < 0.001$, OR 0.157, IC 0.072-0.339) y linfopenia (27.8%, $p = 0.019$, OR 0.302, IC 0.107-0.851).

Los pacientes con nefritis lúpica presentaron hipocomplementemia con mayor frecuencia (63.2%, $p = 0.006$, OR 3.257, IC 1.388-7.634). Los pacientes que no tenían nefritis lúpica tuvieron mayor frecuencia de anti-SSB (26.7%, $p = 0.027$, OR 1.682, IC 1.289-2.194) (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de la frecuencia de autoanticuerpos en pacientes con lupus eritematoso sistémico con y sin nefritis lúpica.

Anticuerpos	NL (n= 48)	Sin NL (n= 90)	p	OR
ANA	34 (97.1%)	71 (94.7%)	0.561	1.915 (0.206-17.798)
Anti-DNA	23 (62.2%)	33 (47.8%)	0.159	1.792 (0.793-4.05)
Anti-Sm	6 (24%)	9 (17.3%)	0.487	1.509 (0.47-4.84)
Hipocomplementemia	24 (63.2%)	20 (34.5%)	0.006	3.257 (1.388-7.643)
LA	1 (12.5%)	2 (11.8%)	0.958	1.071 (0.083-13.896)
aCL	5 (33.3%)	9 (30%)	0.820	1.167 (0.309-4.4)
Anti-beta2-GP	2 (15.4%)	7 (25.9%)	0.455	0.519 (0.092-2.945)
Anti-SSA	4 (21.1%)	17 (45.9%)	0.068	0.314 (0.087-1.127)
Anti-SSB	0	8 (26.7%)	0.027	1.682 (1.289-2.194)
Anti-RNP	5 (35.7%)	9 (31%)	0.759	1.235 (0.321-4.747)
FR	0	6 (28.6%)	0.379	1.133 (0.953-1.348)
Anti-CCP	1 (33.3%)	4 (21.1%)	0.637	1.875 (0.134-26.32)

Proporción de pacientes con resultado positivo de autoanticuerpos (no todos los pacientes contaban con resultado de estos estudios). NL: Pacientes con nefritis lúpica. Sin NL: Pacientes sin nefritis lúpica.



11. DISCUSIÓN

Al comparar nuestro estudio con otros estudios de pacientes con LES, encontramos frecuencia similar de las manifestaciones clínicas en el estudio realizado por Coronado et al. (42), en cuanto a la afección cutánea, articular y renal. En nuestro estudio encontramos menor frecuencia de afección hematológica, neurológica, gastrointestinal y serosas.

En los estudios de Zian et al. (41) y Calvo-Alén et al. (44), se encontró muy alta frecuencia de afección cutánea, articular, además de que tuvieron mayor frecuencia de afección renal. En el estudio de Calvo-Alén et al., también tuvieron alta frecuencia de afección hematológica y neurológica. Esto puede ser debido a que incluyeron pacientes con origen étnico diferente a los pacientes de nuestro estudio.

Una de las fortalezas de este estudio, es que se incluyeron más pacientes con LES, a diferencia de los otros estudios en la literatura, incluyendo el estudio realizado en Sonora. La principal limitación de nuestro estudio, como se mencionó previamente, es que no todos los pacientes tenían resultado de los estudios de autoanticuerpos, y en algunos casos estos estudios no pudieron realizarse por falta de reactivos en el hospital. No fueron eliminados del estudio, debido a que la prevalencia de estas enfermedades es baja, por lo que decidimos incluir a los pacientes que tenían al menos un resultado de autoanticuerpos.



Tabla 5. Comparación de nuestra población de lupus eritematoso sistémico con otros estudios.

Variable	Nuestro estudio (n= 138) Chihuahua, Méx.	Coronado et al. (n=91) Sonora, Méx.	Zian et al. (n= 50) Marruecos	Calvo-Alén et al. (n=52) España
Género (F/M)	130 / 8	87 / 4	43 / 7	98% F
Edad (media \pm DE)	33.7 \pm 12.9	39.5 \pm 13.5	31.7	32.0 \pm 11.19
Cutáneo	59 (42.8%)	36 (39.6%)	80%	85%
Articular	87 (63.0%)	54 (59.3%)	82%	98%
Hematológico	49 (35.5%)	66 (72.5)	46%	98%
Leucopenia	16 (11.6%)	7 (7.7%)	8%	-
Linfopenia	30 (21.7%)	-	30%	-
Anemia	15 (10.9%)	14 (15.4%)	16%	-
Trombocitopenia	10 (7.2%)	7 (7.7%)	8%	-
Renal	48 (34.8%)	31 (34.1%)	50%	63.5%
Cardiovascular	0	23 (25.3%)	-	25%
Pulmonar	6 (4.4%)	-	-	21%
Neurológico	6 (4.4%)	26 (28.9%)	10%	67.3%
Gastrointestinal	2 (1.4%)	19 (20.9%)	-	-
Serosas	13 (9.4%)	14 (15.4%)	-	-
Muscular	1 (0.72%)	-	-	-
Raynaud	11 (8.00%)	-	-	38%

12. CONCLUSIONES

Los pacientes con LES tienen mayor frecuencia de afección cutánea y articular, lo cual se considera una afección no grave por la enfermedad. La afección más frecuente de órganos vitales fue la afección renal, estos pacientes tenían asociación con hipocomplementemia, por lo que es importante el seguimiento estrecho de los pacientes con lupus que tienen hipocomplementemia al momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad.

Los pacientes con ESP tienen alta frecuencia de fenómeno de Raynaud, esto es de acuerdo a lo reportado en la literatura. Las manifestaciones sistémicas más frecuentes



son la gastrointestinal y la pulmonar, esta última es importante identificarla, ya que puede ser causa de mortalidad en estos pacientes.

Los pacientes con MII, SS y síndromes de sobreposición, que fueron incluidos en este estudio, tienen baja frecuencia de afección sistémica.

La importancia de este trabajo es que nos permite conocer las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con enfermedades de tejido conectivo, ya que a diferencia de estudios realizados en otros países, encontramos que nuestra población hay baja frecuencia de afección a órganos vitales, esto también puede ser debido a un subregistro de estas manifestaciones, por lo que es importante el seguimiento estrecho de estos pacientes.

Esta investigación muestra datos de pocos pacientes, debido a la baja prevalencia de las enfermedades de tejido conectivo, puede aumentarse el tiempo del estudio para poder incluir a más pacientes, así como realizar estudios para identificar las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico y durante el curso de estas enfermedades.

13. REFERENCIAS

1. Mahler M, Hudson M, Bentow C, Roup F, Beretta L, Pilar Simeón C, et al. Autoantibodies to stratify systemic sclerosis patients into clinically actionable subsets. *Autoimmun Rev.* agosto de 2020;19(8):102583.
2. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol.* julio de 2019;15(7):753-64.
3. Yang C, Tang S, Zhu D, Ding Y, Qiao J. Classical Disease-Specific Autoantibodies in Systemic Sclerosis: Clinical Features, Gene Susceptibility, and Disease Stratification. *Front Med.* 2020;7:587773.



4. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* noviembre de 2013;65(11):2737-47.
5. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* octubre de 2019;37(5):715-22.
6. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatol Oxf Engl.* 5 de diciembre de 2020;59(Suppl5):v4-11.
7. Dema B, Charles N. Autoantibodies in SLE: Specificities, Isotypes and Receptors. *Antibodies.* 4 de enero de 2016;5(1):2.
8. Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* septiembre de 2019;15(9):519-32.
9. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, Massaro L, Natalucci F, Capalbo G, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum.* agosto de 2017;47(1):53-64.
10. Ceccarelli F, Natalucci F, Olivieri G, Perricone C, Pirone C, Spinelli FR, et al. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: not only Rhupus. *Lupus.* noviembre de 2021;30(13):2029-41.
11. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun.* noviembre de 2016;74:139-60.



12. Klein A, Molad Y. Hematological Manifestations among Patients with Rheumatic Diseases. *Acta Haematol.* 2021;144(4):403-12.
13. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* febrero de 2018;44(1):165-75.
14. Frittoli RB, Vivaldo JF, Costallat LTL, Appenzeller S. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100106.
15. Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage. *Reumatol Clin.* octubre de 2018;14(5):294-300.
16. Shin JI, Lee KH, Park S, Yang JW, Kim HJ, Song K, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 13 de noviembre de 2022;11(22):6714.
17. Maria NI, Davidson A. Protecting the kidney in systemic lupus erythematosus: from diagnosis to therapy. *Nat Rev Rheumatol.* mayo de 2020;16(5):255-67.
18. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vilchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev.* abril de 2021;20(4):102780.
19. Moore E, Huang MW, Putterman C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* marzo de 2020;32(2):152-8.
20. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey - Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of



Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* septiembre de 2019;71(9):1400-12.

21. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol.* 20 de abril de 2018;14(5):290-302.
22. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKL. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol.* febrero de 2017;52(1):1-19.
23. Damoiseaux J, Vulsteke JB, Tseng CW, Platteel ACM, Piette Y, Shovman O, et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: Clinical associations and laboratory evaluation by mono- and multispecific immunoassays. *Autoimmun Rev.* marzo de 2019;18(3):293-305.
24. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primer.* 2 de diciembre de 2021;7(1):86.
25. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* diciembre de 2017;76(12):1955-64.
26. Kyriakidis NC, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. A comprehensive review of autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: clinical phenotypes and regulatory mechanisms. *J Autoimmun.* junio de 2014;51:67-74.
27. Manfrè V, Chatzis LG, Cafaro G, Fonzetti S, Calvacchi S, Fulvio G, et al. Sjögren's syndrome: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol.* diciembre de 2022;40(12):2211-24.



28. Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, Jonsson R, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(2):119-32.
29. Parisi D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *J Clin Med*. 20 de julio de 2020;9(7):E2299.
30. Liampas A, Parperis K, Erotocritou MF, Nteveros A, Papadopoulou M, Moschovos C, et al. Primary Sjögren syndrome - related peripheral neuropathy: A systematic review and meta - analysis. *Eur J Neurol*. enero de 2023;30(1):255-65.
31. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 126(4):291-300.
32. André F, Böckle BC. Sjögren's syndrome. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. julio de 2022;20(7):980-1002.
33. Farrukh L, Mumtaz A, Wajid S, Waqar HH, Peredo-Wende R. Cardiac Manifestations of Sjogren's Syndrome: A Review of Literature. *Cureus [Internet]*. 26 de junio de 2023 [citado 20 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/161311-cardiac-manifestations-of-sjogrens-syndrome-a-review-of-literature>
34. Kröner PT, Tolaymat OA, Bowman AW, Abril A, Lacy BE. Gastrointestinal Manifestations of Rheumatological Diseases. *Am J Gastroenterol*. septiembre de 2019;114(9):1441-54.
35. Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, Kipgen D, Geddes CC, Stevens KI. Renal Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatol Ther*. marzo de 2021;8(1):63-80.



36. Stergiou IE, Kapsogeorgou EE, Tzioufas AG, Voulgarelis M, Goules AV. Clinical Phenotype and Mechanisms of Leukopenia/Neutropenia in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Mediterr J Rheumatol*. 2022;33(1):99.
37. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. enero de 2017;69(1):35-45.
38. Jury EC, D'Cruz D, Morrow WJ. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic disease. *J Clin Pathol*. mayo de 2001;54(5):340-7.
39. Antonini L, Le Mauff B, Marcelli C, Aouba A, de Boysson H. Rhupus: a systematic literature review. *Autoimmun Rev*. septiembre de 2020;19(9):102612.
40. Fairley JL, Hansen D, Proudman S, Sahhar J, Ngian G, Walker J, et al. Clinical Features of Systemic Sclerosis–Mixed Connective Tissue Disease and Systemic Sclerosis Overlap Syndromes. *Arthritis Care Res*. mayo de 2021;73(5):732-41.
41. Zian Z, Maamar M, Aouni ME, Barakat A, Naima Ghailani Nourouti null, El Aouad R, et al. Immunological and Clinical Characteristics of Systemic Lupus Erythematosus: A Series from Morocco. *BioMed Res Int*. 2018;2018:3139404.
42. Coronado-Alvarado CD, Gamez-Saiz IL, Sotelo-Cruz L. Características clínicas y comorbilidades de pacientes con lupus eritematoso sistémico en niños y adultos. *Acta Pediatr Mex* 2018. 39(1):1-12.
43. Fernández M, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Andrade R, McGwin G, Vilá LM, et al. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum*. 15 de mayo de 2007;57(4):576-84.



44. Calvo-Alén J, Reveille JD, Rodríguez-Valverde V, McGwin G, Baethge BA, Friedman AW, et al. Clinical, immunogenetic and outcome features of Hispanic systemic lupus erythematosus patients of different ethnic ancestry. *Lupus*. mayo de 2003;12(5):377-85.
45. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Shaftman SR, Tilley BC, Silver RM. Racial variation in clinical and immunological manifestations of systemic sclerosis. *J Rheumatol*. febrero de 2006;33(2):263-8.
46. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, Zeher M, Rasmussen A, Mandl T, et al. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 112(3):102-12.
47. Gofrit SG, Yonath H, Lidar M, Shoenfeld Y, Kivity S. The clinical phenotype of patients positive for antibodies to myositis and myositis-related disorders. *Clin Rheumatol*. mayo de 2018;37(5):1257-63.