

Revisión

Lupus Eritematoso Sistémico: generalidades sobre su fisiopatología, clínica, abordaje diagnóstico y terapéutico

Juan Pablo Sánchez Garcés¹, María Clara Ospino Guerra¹, José Ángel Salas Siado¹, Jaryn José Morales Marengo²

¹ Universidad Libre, Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación CIFACS, Barranquilla, Colombia

² Universidad CES, Medellín, Colombia

RESUMEN

Fecha de envío

12/04/23

Fecha de aprobación

10/05/23

Palabras claves

Lupus Eritematoso Sistémico, Autoinmunidad, Anticuerpos, Reumatología, Hidroxicloroquina, Glucocorticoides

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
juanpa-sanchezg@
unilibre.edu.co
(J. P. Sánchez Garcés)

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es uno de los prototipos de las enfermedades autoinmunes, compromete principalmente al sexo femenino, con una proporción 9:1 mujer-hombre. Se caracteriza por la formación de autoanticuerpos con la participación de la inmunidad adaptativa e innata, en interacción con los factores genéticos y medioambientales. Estos autoanticuerpos son parte central de la fisiopatología de la enfermedad, causando desde compromiso orgánico leve hasta compromiso multisistémico grave. El diagnóstico es clínico, orientado por una anamnesis detallada, un examen físico exhaustivo y los marcadores de autoinmunidad; eventualmente podría apoyarse en criterios clasificatorios de algunas sociedades científicas. La actual revisión pretende destacar las generalidades sobre la enfermedad, haciendo énfasis en su fisiopatología, presentación clínica, y su abordaje diagnóstico y terapéutico, sirviendo de apoyo para la formación médica integral en beneficio de los pacientes.

Systemic Lupus Erythematosus: pathophysiology, clinical, diagnostic and therapeutic approach

ABSTRACT

Keywords

Systemic lupus erythematosus, autoimmunity, antibodies, rheumatology, hydroxychloroquine, glucocorticoids

Corresponding author

Email:
juanpa-sanchezg@
unilibre.edu.co
(J. P. Sánchez Garcés)

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is one of the prototypes of autoimmune diseases, mainly involving the female sex, with a 9:1 female-to-male ratio. It is characterized by the formation of autoantibodies with the participation of adaptive and innate immunity, in interaction with genetic and environmental factors. These autoantibodies are a central part of the pathophysiology of the disease, causing from mild organ involvement to severe multi-system involvement. The diagnosis is clinical, guided by a detailed anamnesis, an exhaustive physical examination and autoimmunity markers; it could eventually be supported by classificatory criteria of some scientific societies. The current review aims to highlight the generalities about the disease, emphasizing its pathophysiology, clinical presentation, and its diagnostic and therapeutic approach, serving as a support for comprehensive medical training for the benefit of patients.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una de las enfermedades del tejido conectivo más intensamente estudiadas, pero no por esto con menos escenarios de controversia con respecto a su diagnóstico y tratamiento. En este escenario y partiendo del concepto de autoinmunidad como base fisiopatológica del LES, surgen varias preguntas que pretenden ser respondidas: ¿siempre que tenemos anticuerpos positivos estamos frente a un paciente con la enfermedad?; ¿cuáles son los síntomas más comunes de la enfermedad? Una vez hecho el diagnóstico, ¿siempre se deben usar esteroides?

DEFINICIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune caracterizada en la mayoría de los casos por la presencia de autoanticuerpos, que pueden llevar a la formación de complejos inmunes e inflamación de múltiples órganos¹. Su presentación clínica es variada, puede ir desde una afectación articular o cutánea leve, hasta el compromiso de varios órganos con amenaza para la vida.

EPIDEMIOLOGÍA

Según el Sistema Integrado de Información de la Protección Social (SISPRO) de Colombia, y gracias a un estudio publicado en 2019², sabemos que la prevalencia estimada del LES en Colombia para los años 2012 - 2016 fue de 91,9 / 100.000 sujetos (basado en una población de 47.663.162 habitantes), siendo indiscutiblemente más frecuente en mujeres, con un reporte de 89% de los casos; hallazgo similar a lo reportado en la literatura que menciona una relación 9:1 mujer-hombre. Esta enfermedad suele tener comienzo en los años fértiles, y hay algunos datos que sugieren una relación positiva entre la menarquia temprana y la aparición del LES³.

FISIOPATOLOGÍA

Fisiopatología

El estudio clásico sobre la etiología y la patogenia del LES se había centrado en el papel de los autoanticuerpos y los linfocitos T, sin embargo, aunque no se desconoce su relevancia actual, el panorama se ha ampliado, incluyendo actualmente la participación del sistema inmune innato.

Desencadenantes ambientales

Se han estudiado factores ambientales que pudieran inducir o empeorar la enfermedad. En algunos estudios se ha demostrado aumento de anticuerpos contra el antígeno del virus del Epstein-Barr (VEB) en pacientes pediátricos con LES, comparado con la población general⁴; y también se ha considerado la participación de citomegalovirus^{5,6}. Otros factores bajo constante escrutinio han sido la luz ultravioleta (UV), por su probable efecto en la ruptura del ADN que causaría apoptosis de las células de la piel⁷, y además algunos medicamentos que generarían una metilación alterada del material genético de las células⁸.

Genética

La aparición de varios sujetos con LES en una misma familia, y una significativa concordancia en gemelos idénticos de hasta del 57%⁹, revelan una importante participación de los genes para la comprensión de esta enfermedad. Gracias a los estudios de asociación pangénómicos (GWAS), se han logrado identificar más de 50 genes o loci asociados al LES que incluyen algunos involucrados en la codificación del complejo mayor de histocompatibilidad y componentes del complemento (C2, C4, C1q). Algunos estudios han determinado que las plaquetas activadas podrían estimular la producción de interferón alfa por las células dendríticas de origen plasmacitoide (DCp), a través del ligando CD40 (CD154)¹⁰.

Epigenética

Algunos procesos asociados a la patogenia del LES han sido la hipometilación del ADN, que permite mayor expresión génica, y que está inducida en algunas ocasiones por medicamentos, alterando la función de los linfocitos T¹¹, y también la modificación postraduccional de las histonas que puede verse en células T aberrantes humanas, que tienen relevancia clínica porque pueden ser modificadas por la terapia con mofenolato mofetilo¹².

Inmunidad innata

En este aspecto, el estudio del LES se ha enfocado en el papel de los receptores tipo Toll (TLR). Estos receptores reconocen particularmente los PAMPs, por sus siglas en inglés, (*pathogen-associated molecular patterns* / patrones moleculares asociados a patógenos), que son expresados por los microorganismos; sin embargo, estos receptores también pueden ser estimulados por ligandos endógenos, como los ácidos nucleicos, que terminarán por amplificar la respuesta del

sistema inmune y desencadenar o perpetuar la autoinmunidad. El reconocimiento de esas moléculas de ARN o ADN genera activación de IRF3 y NF- κ B, factores de transcripción del IFN- β y otros agentes promotores de la inflamación, que finalmente llevarán a estimular la diferenciación de los linfocitos B y la pérdida de tolerancia inmune¹³. Los TLR7 y TLR9 endosómicos, que reconocen ARN monocatenario y ADN no metilado, respectivamente, parecen estar asociados al desarrollo del LES, siendo activados por inmunocomplejos que ingresan al citoplasma mediados por el receptor para el Fc¹⁴. Por otro lado, los TLR4 pueden ser activados por lipopolisacárido (LPS) presente en la pared celular de gérmenes gramnegativos que se han correlacionado con la actividad de la enfermedad¹⁵. Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), inducidas por interacción de los neutrófilos con plaquetas, citocinas o células del endotelio vascular, y también como parte del sistema inmune innato, secretan entre otros ADN nuclear o mitocondrial con sus histonas, HMGB1, LL37 y mieloperoxidasa, con lo que podrían inducir en las DCp, producción de IFN, además de la posibilidad de convertirse en autoantígenos que serán presentados a los linfocitos T generando daño o trombosis vascular¹⁶.

Inmunidad adaptativa

Los linfocitos T CD4+ se consideran las células más eficientes para generar la diferenciación de los linfocitos B, no siendo los únicos implicados en el proceso, puesto que también lo hacen la IL-21 y el factor activador del linfocito B (BAFF). Una de sus características es que mantienen más continuamente la expresión de CD40 (CD154) que conlleva mayor efectividad en la activación y diferenciación de linfocitos B, y además producen menos IL-2 que, en condiciones fisiológicas, contribuye a la generación de linfocitos T reguladores. De hecho, hay estudios que demuestran la pérdida relativa de estos linfocitos en pacientes con LES, y aumento de linfocitos Th17, estos sí, promotores de la inflamación a través de la IL-17¹⁷.

En cuanto a los linfocitos B, su regulación parece alterada, contribuyendo a su producción de autoanticuerpos y citocinas, además de una presentación eficiente de autoantígenos a los linfocitos T. Estos linfocitos B una vez activados, maduran y comienzan a secretar más anticuerpos, con lo que se estimula la inmunidad adaptativa¹⁸.

Autoinmunidad

Los anticuerpos son fundamentales para la comprensión de la enfermedad, y están incluidos en los criterios clasificatorios de la misma¹⁹. Son múltiples los an-

ticuerpos relacionados con esta entidad, pero los más específicos son los anti-ADN bicatenario (antiADNbc) y los anti-SM. También existen otros no específicos como anti-Ro, anti-La y anti-RNP. Es cierto que algunos pacientes pudieran tener un cuadro clínico compatible con LES, pero con títulos bajos de anticuerpos, en este caso es probable que estos pacientes tengan anticuerpos contra antígenos aún no especificados⁷. Los mecanismos de daño pueden ser el depósito de inmunocomplejos, sobre todo en la piel y el riñón, o probablemente la unión directa de los anticuerpos a algunos antígenos locales. La sola presencia de anticuerpos no es suficiente para el desarrollo de LES, se han encontrado en sangre hasta 5 años antes de manifestar alguna expresión clínica²⁰.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

A pesar de la variabilidad clínica, los síntomas más frecuentes son los generales como fiebre, fatiga (con reportes de prevalencia superiores al 80%²¹, mialgia y pérdida de peso.

5.1 Manifestaciones clínicas

5.1.1 Mucocutánea

La afectación dermatológica del LES puede tener manifestaciones específicas y no específicas. Dentro de las específicas se encuentran:

-Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA): puede ser localizado o generalizado, el primero se describe característicamente como eritema en "alas de mariposa", que puede ser macular o papular, y se encuentra de manera simétrica en el puente nasal y ambas mejillas, respetando el surco nasogeniano. En la forma generalizada, el LECA se produce en zonas fotoexpuestas del cuerpo, y difiere de la dermatomiositis porque respeta las articulaciones metacarpofalángicas. Ninguna de estas lesiones genera cicatriz.

-Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS): También se producen lesiones por fotosensibilidad sin cicatrices secuelas, pueden presentarse como lesiones papuloescamosas o anulares, con bordes descamativos y con palidez central, más frecuentemente encontradas en cuello, hombros, espalda, y zonas extensoras de los brazos.

-Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECC), se diferencia de las demás lesiones porque sí produce atrofia y cicatriz, el subtipo más frecuente es el discoide localizado, que se limita a la cabeza y la región cervical. Sus lesiones recuerdan la forma de un disco, con placas eritematosas y descamativas, ocasionalmente

producen alopecia y deformidad anatómica²².

Las manifestaciones inespecíficas pueden ser alopecia no cicatricial, ulceración de mucosas que generalmente son indoloras, urticaria, liquen plano, enfermedad vascular cutánea, entre otras²³⁻²⁵.

Osteoarticular

Entre el 69-95% de los pacientes con LES está presente la artritis inflamatoria, que tiende a ser migratoria, poliarticular y simétrica. Su gravedad es bastante variable, desde solo artralgia hasta artritis deformante. Predomina compromiso articular de rodillas, muñecas y manos²⁶.

Musculoesquelética

Las mialgias son comunes entre los pacientes con LES, mientras que la debilidad muscular grave o miositis son relativamente infrecuentes con reporte de apenas 8% para este último²⁷.

Renal

La afectación renal es clínicamente evidente en aproximadamente el 50% de los pacientes con LES y una causa importante de morbilidad²⁸. Algunos reportes sugieren que se presenta con mayor frecuencia en los primeros años siguientes al diagnóstico²⁹. Cerca del 90% tendrán cambios histopatológicos, pero solo la mitad presentarán una nefritis clínicamente relevante. El compromiso puede variar desde una hematuria asintomática hasta una proteinuria en rango nefrótico o glomerulonefritis rápidamente progresiva con pérdida de la función renal. Etiológicamente puede estar mediado por depósito de inmunocomplejos que conllevan a glomerulonefritis o alteración tubulointersticial o vascular en otros casos. Aunque inicialmente puede hacerse tamizaje de enfermedad renal con un uroanálisis, pudiendo encontrar hematuria, piuria, eritrocitos dismórficos, cilindros de eritrocitos o leucocitos, se han establecido algunas indicaciones para la realización de biopsia renal como: aumento de creatinina sérica sin causa clara, proteinuria >1g en 24 horas, o >500mg en 24 horas, pero acompañada de hematuria o cilindros celulares. Según los hallazgos de la biopsia, la International Society of Nephrology / Renal Pathology Society (ISN/RPS), clasifica la glomerulonefritis lúpica en 6 categorías que tienen relevancia a la hora de elegir un tratamiento y definir pronóstico³⁰.

Pleuropulmonar

La manifestación más común es la pleuritis (hasta

en un 14%)³¹, con o sin derrame pleural asociado, que en caso de presentarse suele ser pequeño, bilateral y típicamente exudativo. En menor frecuencia, se puede presentar neumonitis aguda, enfermedad pulmonar intersticial crónica, hemorragia alveolar difusa o hipertensión arterial pulmonar.

Cardiovascular

La pericarditis es la afectación más frecuente de este sistema, puede ocurrir con o sin derrame pericárdico, y según el reporte de un estudio conocido en 2017, su prevalencia es de 9.7%³¹. La miocarditis debe sospecharse en pacientes con fallo de bomba o cardiomegalia inexplicada, taquicardia o cambios electrocardiográficos sin causa aparente. La valvulopatía puede ser causada por engrosamiento, siendo más frecuentemente afectadas las válvulas mitral y aórtica³². La endocarditis de Libman-Sacks, descrita como verrugas o lesiones granulares en forma de pera, planas o elevadas, se puede detectar mejor mediante ecocardiograma transesofágico³³⁻³⁴. Émbolos, aterosclerosis, vasculitis o trombosis pueden causar obstrucción de las arterias epicárdicas. De hecho, la coronariopatía debe considerarse siempre que se encuentre un paciente con LES y dolor torácico o disnea, porque estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar infarto del miocardio³⁵⁻³⁷; buscando además anticuerpos antifosfolípidos que pueden estar presentes en algunos casos de trombosis arterial coronaria, sugiriendo un síndrome antifosfolípido (SAF).

Neuropsiquiatría

El lupus neuropsiquiátrico es clínicamente muy variado, puede afectar el sistema nervioso central (meningitis aséptica, enfermedad cerebrovascular o desmielinizante, convulsiones, estado confusional agudo, ansiedad, psicosis, etc.) y el periférico (plexopatía, mono o polineuropatía, miastenia, entre otros)³⁸.

En algunos casos es difícil la atribución de estos síntomas al LES, porque también pueden ser provocados por otros procesos independientes; el diagnóstico atribuido a LES activo se hace caso a caso, luego de una amplia valoración clínica, e incluso multidisciplinaria.

Digestiva

La afectación puede ocurrir en cualquier segmento del tubo digestivo; hay reportes de disfagia en poco más del 10% de los pacientes con LES, al parecer asociadas a dismotilidad esofágica³⁹; sin embargo, también puede encontrarse dolor abdominal, obstrucción e inusualmente enteropatía perdedora de proteínas.

Aunque las alteraciones pueden presentarse por la enfermedad en sí misma, más de la mitad de ellos son producto de reacciones adversas a medicamentos e infecciones bacterianas o virales⁴⁰.

Ocular

Queratoconjuntivitis seca es el compromiso más frecuente; puede ser secundario a síndrome de Sjögren^{41,42}. Los tejidos orbitarios, como la glándula lagrimal (que suele dar lugar a resequedad), los músculos extraoculares y otros pueden estar involucrados en el LES, lo que provoca dolor, proptosis, edema palpebral y diplopía⁴³.

Hematológica

La anemia de enfermedad crónica es la anemia más frecuente en LES, pero también pudiera ocurrir anemia hemolítica autoinmune^{44,45}. La leucopenia está presente en la mitad de los pacientes y puede ser secundaria a linfopenia o neutropenia⁴⁶. La trombocitopenia también es frecuente, aunque raramente severa, y puede ocurrir por destrucción inmune, consumo o secuestro esplénico.

Sistema linfático

Se pueden encontrar ganglios linfáticos agrandados, de características blandas y que no generan dolor con la palpación, en región cervical, axilar e inguinal.

Diagnóstico

El diagnóstico en la mayoría de los casos será por juicio clínico, con la sumatoria de una historia clínica completa, examen físico detallado y marcadores de autoinmunidad como los anticuerpos, particularmente los anticuerpos antinucleares (ANA) que tienen una mayor sensibilidad para LES, aunque menos especificidad que los anticuerpos anti-ADNbc o los antiSM. Y frente a esto, hay que tener en cuenta, la importante prevalencia de positividad de estos en la población general considerada sana, a saber, un 32% con títulos 1:40, 13% para 1:80 y 5% para 1:160⁴⁷. De manera que los anticuerpos por sí mismos no hacen diagnóstico, y deben interpretarse según su positividad y escenario clínico. Para apoyar el ejercicio médico y establecer criterios de inclusión y exclusión para los estudios de la enfermedad, algunas sociedades científicas han planteado criterios clasificatorios de LES, que se discutirán a continuación.

Uno de los criterios más antiguos y con los que se han realizado gran parte de los estudios de LES, son

los propuestos por la American College of Rheumatology (ACR), cuya última versión es de 1997. La totalidad de los criterios son 11, y se hace diagnóstico con la suma de 4 de ellos, para los cuales se ha descrito una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96%⁴⁸⁻⁵⁰.

Para el año 2012, aparecen los criterios clasificatorios propuestos por la SLICC - *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*, que propuso la ampliación de los criterios cutáneos y neurológicos; y que además en el subgrupo de criterios inmunológicos incluyó la hipocomplementemia. El diagnóstico se hace al cumplirse 4 de los 17 criterios, pero exige mínimo un criterio clínico y uno inmunológico. Adicional a esto y como novedad, propone la clasificación de un paciente con LES con solo el hallazgo de nefritis lúpica en biopsia renal en presencia de anticuerpos antiDNA bicatenario o ANA. Su sensibilidad es del 97% y la especificidad del 84%. Algunos estudios sugieren que pudiera realizarse un diagnóstico más tardío al compararlos con los criterios propuestos por ACR⁴⁹⁻⁵¹.

Los últimos criterios conocidos para la clasificación diagnóstica del LES son los propuestos por el American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism ACR/EULAR 2019, que exigen como criterio inicial para aplicar la clasificación, la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en un título mayor o igual a 1:80 al menos una vez, medidos por inmunofluorescencia indirecta. Para el diagnóstico se deben sumar 10 o más puntos de los 17 posibles, con la consideración de que debe cumplirse al menos un criterio clínico, y que en caso de cumplirse más de un criterio por dominio clínico o inmunológico sólo se sumará el de mayor valor. Su sensibilidad y especificidad es de 96% y 93%, respectivamente^{19,49,50}.

Para concluir este punto, no olvidar que estos criterios clasificatorios apoyan el juicio clínico, pero no lo reemplazan, y que son particularmente útiles para la investigación.

TRATAMIENTO

Generalidades

El tratamiento, a pesar de la existencia de pautas generales, debe ser individualizado y según las preferencias del paciente, la exposición previa a terapia, las manifestaciones clínicas predominantes y los órganos más afectados.

Evaluación de actividad y gravedad de la enfermedad

La evaluación de los pacientes debe ser frecuente, buscando características atribuibles al LES activo, pero teniendo claridad sobre aquellas que pudieran ser un daño crónico o secundarias. Como posibilidad para estandarizar el grado de actividad de la enfermedad y hacer seguimiento de los pacientes y sus exacerbaciones, hay varios índices reportados en la literatura como el SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K*), Índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico 2000 y modificación del SLEDAI, que es uno de los más utilizados en nuestro medio, y que ayuda a predecir mortalidad^{51,52}.

Tratamiento no farmacológico

Los pacientes deberían usar protector solar con un factor de protección solar mayor o igual a 55 y evitar la exposición al sol y a otras fuentes de luz ultravioleta que pueden causarles daño como las luces halógenas y fluorescentes. El ejercicio aeróbico puede mejorar la fatiga en algunos pacientes⁵³ evitando la pérdida de masa muscular, la desmineralización ósea y la pérdida de resistencia. Se debe aconsejar el abandono del hábito tabáquico, no solo por el conocido aumento de riesgo cardiovascular, ya elevado en los pacientes con LES, sino porque algunas pruebas sugieren que podría disminuir la eficacia de la hidroxiquina, sobre todo en el LES cutáneo⁵⁴. Otras intervenciones no farmacológicas que pueden beneficiar a los pacientes son las inmunizaciones: vacunas contra influenza, vacunas antineumocócicas y contra hepatitis B parecen ser seguras⁵⁵⁻⁵⁷.

Tratamiento farmacológico

Dado el amplio espectro de compromiso clínico y orgánico de los pacientes y el curso impredecible del LES, no existe una única fórmula terapéutica, sin embargo, hay algunos principios generales.

En términos generales, todos los pacientes deben ser tratados con antimaláricos (cloroquina/hidroxiquina), a menos que exista una contraindicación^{58,59}. Algunos ensayos aleatorizados sugieren reducción del número de exacerbaciones de la enfermedad, eventos trombóticos, daño de órgano y mortalidad⁵⁹. Con respecto a la severidad de las manifestaciones clínicas, en caso de que estas sean leves se puede agregar al manejo con antimaláricos, dosis bajas de antiinflamatorios no esteroideos o glucocorticoides, por cortos períodos de tiempo. En contraste, con manifestaciones graves o que amenacen la vida por daño de órgano,

serán necesarias las dosis altas de glucocorticoides sistémicos, utilizados solos o en combinación con otros inmunosupresores como micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida, rituximab; o incluso la adición de inhibidores de calcineurina que se consideran parte fundamental de la "terapia multipropósito" para lograr y mantener la remisión en el paciente con daño a órgano blanco, principalmente con compromiso renal⁶⁰. En aquellos pacientes que persisten con recaídas frecuentes o enfermedad residual (SLEDAI 2K > 4) pese a terapia estándar óptima está indicada la adición de Belimumab al tratamiento⁶¹. Luego de la terapia inicial, y al momento de planear el tratamiento de mantenimiento, tener en cuenta la reducción a la dosis mínima que permita control clínico y el menor número de efectos adversos posibles.

CONCLUSIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico es una de las enfermedades más importantes en reumatología, no solo por su incidencia y prevalencia, sino también por el reto diagnóstico y terapéutico que representa para los profesionales de la salud implicados en su atención, y además por la afectación de la salud y la calidad de vida de los pacientes. Conocer las diversas manifestaciones clínicas y las principales opciones terapéuticas disponibles, permitirán a los clínicos impactar de manera positiva en la atención de esta enfermedad.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

FINANCIACIÓN

Para la elaboración de este artículo de revisión no se recibieron fondos institucionales ni privados.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

JP escritura y revisión final del artículo, búsqueda bibliográfica, **MC, MC, JA y JJ** escritura del artículo, revisión bibliográfica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Durcan, L., O'Dwyer, T., Petri, M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *The Lancet*, 2019; 393(10188), 2332-2343.

2. Fernández Ávila, D. G., Bernal Macías, S., Rincón Riaño, D. N., Gutiérrez Dávila, J. M., Rosselli, D. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Colombia: data from the national health registry 2012–2016. *Lupus*, 2019; 28(10), 1273-1278.
3. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1251-62.
4. Moon UY, Park SJ, Oh ST. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. *Arthritis Res Ther* 2004;6(4): 295-302.
5. Nelson, P., Rylance, P., Roden, D., Trela, M., Tugnet, N. Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2014; 23, 596–605.
6. Poole BD, Templeton AK, Guthridge JM, et al. Aberrant Epstein-Barr viral infection in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2009;8(4):337-42.
7. Lehmann P, Homey B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2009; 8(6):456-61.
8. Somers EC, Richardson BC. Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. *Lupus* 2014;23(6):568-76.
9. Block, S. R., Winfield, J. B., Lockshin, M. D., D'Angelo, W. A., Christian, C. L. Studies of twins with systemic lupus erythematosus. *The Am J of Med*, 1975; 59(4), 533-552.
10. Duffau P, Seneschal J, Nicco C. Platelet CD154 potentiates interferon-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2010;2(47):47-63.
11. Richardson, B. Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1990; (33): 1665–1673.
12. Yang, Y. The effect of mycophenolic acid on epigenetic modifications in lupus CD4+ T cells. *Clin. Immunol*, 2015;(158): 67–76.
13. Lazear HM, Lancaster A, Wilkins C. IRF-3, IRF-5, and IRF-7 coordinately regulate the type I IFN response in myeloid dendritic cells downstream of MAVS signaling. *PLoS Pathog* 2013;108(8): 18- 31.
14. Barrat FJ, Meeker T, Gregorio J. Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 2005; 202(8):1131-9.
15. Nockher, W. A., Wigand, R., Schoeppe, W., Scherberich, J. E. Elevated levels of soluble CD14 in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol*. 1994; 96: 15–19.
16. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2011;187(1):538-52.
17. Xing Q, Wang B, Su H, et al. Elevated Th17 cells are accompanied by FoxP3+ Treg cells decrease in patients with lupus nephritis. *Rheumatol Int* 2012;32(4):949-58.
18. Tsokos, G. C., Lo, M. S., Reis, P. C., & Sullivan, K. E. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*, 2016; 12(12), 716-730.
19. Aringer, M., Costenbader, K., & Daikh, D. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 2019; 71(9), 1400-1412.
20. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV. Development of auto-antibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(16):1526-33.
21. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:471-5.
22. Hejazi EZ, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: an update on pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17:135–46.
23. Medlin JL, Hansen KE, Fitz SR. A systematic review and meta-analysis of cutaneous manifestations in late- versus early-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45:691–7.
24. Stannard JN, Kahlenberg JM. Cutaneous lupus erythematosus: updates on pathogenesis and associations with systemic lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28: 453–9.
25. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23:495-506.
26. Tsokos GC, Moutsopoulos HM, Steinberg AD. Muscle involvement in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1981; 246:766-8.
27. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology* 2009; 48:542-5.
28. Hanly J, O’Keeffe AG, Su L. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology* 2016;55: 252–62.
29. Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:241-50.
30. Liang Y, Leng R-X, Pan H-F. The prevalence and risk factors for serositis in patients with systemic lupus erythematosus: a cross sectional study. *Rheumatol Int* 2017; 37:305–11.
31. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996; 335:1424-30.
32. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14:683–6.
33. Miner J, Kim A. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2014; 40:51–60.
34. Manzi S, Mella EN, Rairie JE. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 1997;145(5):408–15.
35. Avina-Zubieta JA, To F, Vostretsova K. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: a general population-based study. *Arthritis Care Res* 2017;69(6): 849–56.
36. Kaul MS, Rao SV, Shaw LK. Association of systemic lupus erythematosus with angiographically defined coronary artery disease: a retrospective cohort study. *Arthritis Care Res* 2013;65(2):266–73.
37. Jeltsch, H., Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol* 2014; 10:579–96.
38. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999; 38:917-32.
39. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2010;16(24):29-71.
40. Silparcha S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):135.

41. Davies JB, Rao PK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19:512-8.
42. Rosenbaum JT, Trune DR, Barkhuizen A. Ocular, aural, and oral manifestations. En: Wallace DJ, Hahn BH (Editores). *Lupus Erythematosus and Related Syndromes*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2013. p.393.
43. Gormezano N, Kern D, Pereira O. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus at diagnosis: differences between pediatric and adult patients. *Lupus* 2016;26(4):1-5.
44. Rattarittamong E, Eiamprapai P, Tantiworawit A, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of warm-type autoimmune hemolytic anemia. *Hematology* 2016;21(6):368-74.
45. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus. *Old and new Autoimmun Rev.* 2013;12(7):784-91.
46. Mendez T., Ochoa, L., Posso, I., Ortiz, E., Naranjo, J., Tobón, G. J. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Revista Colombiana de Reumatología*, 2018; 25(2), 112-125.
47. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1725.
48. Durcan, L., O'Dwyer, T., Petri, M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *The Lancet*, 2019; 393(10188), 2332-2343.
49. Rodríguez, A., Felix, M. C., Sztajn bok, F. R., Gerardin, M., Knupp, S. Comparison among ACR1997, SLICC and the new EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Advances in Rheumatology*, 2019; 59(1), 1-9.
50. Pons, G. J., Wojdyla, D., McGwin, G., Magder, L. S., Petri, M. A., Pons, B. A., Alarcón, G. S. The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multi-ethnic cohorts: a commentary. *Lupus*, 2013; 23(1), 3-9.
51. Gladman DD., Ibañez D., Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288.
52. Petri M, Singh S, Tesfasyone H., Malik, M. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *A J Rheumatol.* 2009;36(11):2476-80.
53. Tench CM., McCarthy J., McCurdie I., White PD., D'Cruz DP. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology.* 2003;42(9):1050.
54. Chasset F., Francès C., Barete S., Amoura Z., Arnaud L. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(4):634.
55. G. Orsi A., Spanò, F., Puppo F., Durando P., Icardi G., Ansaldo F. Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: current views upon safety and immunogenicity. *Murdaca Autoimmun Rev.* 2014 Feb;13(2):75-84.
56. O'Neill SG., Isenberg DA. Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. *Lupus.* 2006;15(11):778.
57. Kuruma K., Borba E., Lopes M., de Carvalho J., Bonfá E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(5):350.
58. Belmont HM. Treatment of systemic lupus erythematosus - 2013 update. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71(3):208-13.
59. Ruiz, G., Ramos, M, Brito, P, Khamashta M. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):20.
60. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas D. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021;80:14-25.
61. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis J, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:736-745.