



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Terapias alternativas para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. Revisión sistemática, Enero 2000 – Diciembre 2010

Jesús Salvador Suaza Moreno

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Maestría en Medicina Alternativa
Bogotá Colombia
2011**

Terapias alternativas para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. Revisión sistemática, enero 2000 – diciembre 2010.

Jesús Salvador Suaza Moreno
Código: 598674

Proyecto como requisito para optar al título de
Maestría en Medicina Alternativa

Asesor
Jorge Eduardo Caminos
MscPhD

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Maestría en Medicina Alternativa
Bogotá Colombia
2011

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Bogotá DC. Octubre de 2011

A la Santísima Trinidad de Luz, a la virgen María:

*Por darme sabiduría y por haberme guiado y acompañado en los momentos más difíciles
de mi carrera.*

A mi esposa e hijas:

*Por haberme apoyado y orientado en mi vida, por todo el sacrificio que han hecho para
mi superación.*

A Mis compañeros de estudio:

Por los buenos momentos que convivimos.

A Profesores:

Nuestros maestros, que fueron pilar de nuestra formación.

Agradecimientos

Al Doctor Juan de Dios Pinzón por haberme enseñado más de la homeopatía y motivado a seguir los estudios.

A la Universidad Nacional de Colombia, por haber contribuido en la investigación.

A todas las personas que me apoyaron

Resumen

Osler describió por primera vez las manifestaciones generales del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en 1895. Antes de este tiempo era considerada como una enfermedad cutánea desfigurante pero no mortal. En la actualidad se sabe que es una enfermedad inflamatoria crónica generalizada que sigue un curso de afectación a múltiples órganos, de causa aún desconocida.

Existe dificultad para valorar la eficacia y efectividad de los medicamentos empleados en el tratamiento del LES, porque en la mayoría de los casos ocurre la remisión espontánea. Hay pocos estudios controlados aleatorizados debido a que es difícil suspender el tratamiento en un paciente con una enfermedad que pone en peligro su vida, y en este caso, puede traducirse en LES fulminante. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad, el paciente puede necesitar un tratamiento mínimo o intenso y gran parte de la medicación convencional empleada puede traer efectos adversos que aumentan las complicaciones de la enfermedad.

El interés del médico homeópata es buscar otras alternativas que le brinden una calidad de vida satisfactoria al paciente, evitando las complicaciones propias de la enfermedad y del tratamiento alópata. Para tal fin es necesario realizar la búsqueda de investigaciones científicas de tratamientos alternativos con validez científica que brinden satisfacción al paciente y que puedan ser reproducibles en nuestro medio. Entre las diversas terapias encontradas en los motores de base de datos, está la homeopatía, la acupuntura y suplementos vitamínicos que de acuerdo a los distintos estudios, benefician al paciente con LES disminuyendo la presencia de las distintas reacciones adversas del tratamiento normal.

Abstract

Osler first described the general manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE) in 1895. Before this time was considered a disfiguring skin

disease but not death. It is now known to be a widespread chronic inflammatory disease that follows a course of multiple organ involvement, cause unknown.

There is difficulty in assessing the efficiency and effectiveness of drugs used in the treatment of SLE, because in most cases, spontaneous remission occurs. There are few randomized controlled trials because it is difficult to discontinue treatment in a patient with a disease that threatens his life, and in this case, can result in fulminant SLE. Depending on the severity of the disease, the patient may need minimal treatment to severe and much of the conventional medication used may bring adverse effects that increase the complications of the disease.

The interest of the homeopaths is to find other alternatives that will provide a satisfactory quality of life for the patient, avoiding the complications of the disease and allopathic treatment. For this purpose it is necessary to search for alternative treatments, scientific research to provide scientifically valid and that patient satisfaction can be reproducible in our environment.

Among the various therapies found in the database engine is homeopathy, acupuncture and vitamin supplements according to different studies, benefit the patient with SLE by decreasing the presence of adverse reactions than standard treatment.

Key words: Lupus erythematosus, alternative therapies, homeopathy, acupuncture, randomized controlled studies.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
1. Planteamiento del problema	3
2. Justificación	7
3. Objetivos	9
3.1 Objetivo general	9
3.2 Objetivos específicos	9
4. Marco teórico	11
4.1. Aparte histórico del les	11
4.2. Aparte histórico en Colombia	13
4.3. Aparte histórico del tratamiento	14
4.4. Clasificación	14
4.5. Epidemiología	16
4.6. Patogénesis	17
4.7. Factores genéticos	19
4.8. Genes asociados	19
4.9. Autoanticuerpos en les	21
4.10. El papel de las citoquinas	22
4.10.1. Interleucina 6	24
4.10.2. Interleucina 10	24
4.11. Manifestaciones clínicas	24
4.11.1. Membranas mucosas y cutáneas	25
4.11.2. Sistema renal	26
4.11.3. Neumonitis lúpica	28
4.11.4. Hemorragia pulmonar	28
4.11.5. Manifestaciones hematológicas	28
4.11.6. Manifestaciones digestivas	28
4.12. Diagnóstico	30
4.12.1. Anticuerpos antinucleares	30
4.12.2. Anticuerpos anti DNA	30

4.12.3. Anticuerpos anti histona	30
4.12.4. Anticuerpos anti Sm Y RNP	31
4.12.5. Pruebas complementarias	31
4.13. Lupus en niños	32
4.14. Lupus en el embarazo	34
4.15. Tratamiento del les	34
4.15.1. Antiinflamatorios no esteroideos	34
4.15.2. Corticoides	34
4.15.3. Rituximab	34
4.15.4. Efectos adversos	35
4.15.5. Estrategias del tratamiento	36
4.16. Terapias alternativas	37
5. Metodología	41
5.1 Tipo de estudio	41
5.2 Instrumento para la recolección de información	41
5.3 Codificación y tabulación	42
5.4 Fuentes de información	42
5.5 Plan de análisis de resultados	43
5.5.1 Criterios de inclusión	43
5.5.2 Criterios de exclusión	43
5.6. Análisis de los resultados	43
5.6.1. Evaluación de los resultados	44
5.7. Obtención de los datos	46
5.8. Consideraciones éticas	47
6. Resultados	48
6.1. Estudios experimentales	48
6.2. Estudios observacionales	53
6.2.1. Homeopatía	58
6.2.2. Acupuntura	59
6.2.3 Suplemento vitamina D.	59
7. Discusión	61
8. Conclusiones	65
Bibliografía	69

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Prevalencia les en lupus en eu y otros países	17
Figura 2.Acupuncture for systemic lupus erythematosus: a pilot rct feasibility and safety study	51
Figura 3.Effects of a stress – reduction program on 74psychological function, pain, and physical function of systemic lupus erythematosus patients: a randomized controlled trial.	52
Figura 4.Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise.	53
Figura 5. Nº de articulos y año de publicación	54
Figura 6. Frecuencia de revistas consultadas	55

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Criterios para la clasificación del les	15
Tabla 2. Genes asociados con les	20
Tabla 3. Auto anticuerpos patogénicos en les	22
Tabla 4. Importancia de las citoquinas en les	23
Tabla 5. Manifestaciones clínicas del les	25
Tabla 6. Clasificación de las glomerulonefritis lúpica	26
Tabla 7. Autoanticuerpos en les	29
Tabla 8. Escala jadad	45
Tabla 9. Estudios experimentales	49
Tabla 10. Escala jadad aplicada a los estudios experimentales	49
Tabla 11. Estudios observacionales	56

1. Planteamiento Del problema

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad, hasta ahora, de etiología desconocida autoinmune, crónica y multisistémica que afecta el tejido conjuntivo por inflamación y daño de tejidos, intervenido por el sistema inmunitario por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo. (1) La prevalencia del LES está influenciada por el sexo, afectando en mayor proporción a mujeres entre 15 y 45 años de edad, con una prevalencia estimada de 1/1000. La raza también es determinante de la prevalencia, siendo hasta cuatro veces más frecuente en mujeres afroamericanas que en caucásicas.(2)

Esta enfermedad es de alta incidencia, por ejemplo en Estados Unidos, un estudio del *Centro para el Control de Enfermedades* (CDC), entre los años 1979 y 1998, describe un aumento impresionante anual de muertes por LES, de 39 a 52 por 10 millones de habitantes, con un total de 22861 muertes en ese lapso de tiempo. El 36.4% de las muertes ocurrieron entre los 15 y 44 años de edad, y la frecuencia global fue 5 veces mayor en mujeres que hombres y tres veces mayor en personas de raza negra.(2)

En Colombia, el LES se empieza a documentar desde los años cincuenta, por una autopsia practicada a una paciente de 30 años en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, esto da inicio a una variedad de estudios de casos clínicos describiendo diagnóstico, sintomatología y tratamiento desde el enfoque terapéutico de la medicina clásica. No obstante, existen otras alternativas terapéuticas de la medicina que pueden brindar variados aportes al conocimiento.

Dentro de las terapias alternativas se encuentran: Homeopatía, la medicina tradicional China y Acupuntura, la Terapia Neural, la Osteopatía y Quiropraxis. La Homeopatía concebida y desarrollada por Hahnemann, busca encontrar información similar al proceso que lleva el paciente a su patología sin intervenir directamente cuando hay manifestaciones, por medio de un único o varios medicamentos. La medicina tradicional China y la Acupuntura consideran la enfermedad como resultado de la descompensación de los cinco elementos o movimientos que desencadena un desequilibrio de la energía corporal o Qi (Chi); el equilibrio se obtiene nuevamente interviniendo en los circuitos alterados con elementos modificadores como agujas, las moxas u otros estímulos colocándolos en lugares específicos en conjunto con hierbas medicinales. La Terapia Neural busca identificar los posibles campos interferentes en la comunicación biológica del individuo y con el uso de soluciones anestésicas locales se logra la recuperación de la comunicación del paciente. En la Osteopatía y Quiropraxis, la terapéutica busca el restablecimiento de la coordinación del organismo vital liberando al paciente de contracturas o compresiones generadas por ejemplo, por malas posturas.(3)

Actualmente, LES es una enfermedad tratable aunque no curable. El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas y signos y prevenir sus complicaciones, esto depende del estado de la enfermedad, del grado de severidad, de los órganos implicados y de las manifestaciones clínicas. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad el tratamiento puede ser mínimo con aspirina y antipalúdicos o intenso con el uso de glucocorticoides y medicamentos citotóxicos.(4)

Cuando se afecta los tejidos de la piel y las mucosas se utilizan los antipalúdicos como hidroxicloroquina o cloroquina y glucocorticoides tópicos. Sin embargo, la terapia antipalúdica puede ocasionar toxicidad retiniana irreversible. Los glucocorticoides pueden suprimir la actividad de la enfermedad prolongando la vida posiblemente por sus propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias.

También está indicada la terapéutica inmunosupresora con agentes citotóxicos como ciclofosfamida, clorambucil o azatioprina, cuando hay efectos colaterales graves con el uso de los glucocorticoides.(4)

Los distintos medicamentos de la medicina convencional pueden presentar efectos adversos a mediano y largo plazo, algunos ejemplos son: cambios en la imagen corporal, ganancia de peso, mejillas prominentes, estrías cutáneas, acné, aumento al riesgo de tener infecciones como tuberculosis y varicela, dispepsia, hipertensión arterial, alteraciones del metabolismo de la glucosa, depresión y cambios de humor, entre otros.(4) Lo que conlleva a buscar distintas opciones como las terapias alternativas, para buscar la recuperación de la salud del paciente sin provocar alteraciones de otros sistemas.

No hay certeza de la efectividad de las terapias alternativas en enfermedades como el LES, sin embargo, la revisión sistemática de estudios científicos del año 2000 al 2010, pueden demostrar, a través de la medicina basada en la evidencia, las distintas terapias alternativas para tratar pacientes con LES teniendo en cuenta su filosofía, fundamento y terapéutica de este tipo de intervenciones.

2. Justificación

El LES es una enfermedad autoinmune con complejidad clínica y patogénica que puede afectar casi a todos los sistemas del cuerpo a lo largo de la evolución de la enfermedad. El diagnóstico de LES es consecuente de una combinación de síntomas, manifestaciones y resultados de diferentes tipos de exámenes; una vez confirmado el diagnóstico, se deben tratar los síntomas del paciente según sea necesario, teniendo en cuenta las complicaciones que puedan surgir lo que precisa a una vigilancia constante y a una concepción integral del paciente y su enfermedad. La meta del tratamiento es controlar los síntomas y la enfermedad para que el paciente pueda llevar una vida tan normal como sea posible.

Dentro de los mecanismos patogénicos de la enfermedad, las manifestaciones inflamatorias se han tratado eficazmente disminuyendo la morbimortalidad por esta causa, sin embargo aún persisten las complicaciones de base no inflamatoria, los efectos secundarios del tratamiento clásico como las infecciones y la osteoporosis, la presencia de fenómenos tromboembólicos en relación con la aterosclerosis acelerada y el síndrome antifosfolípido

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad incurable y es frecuente encontrar información de diversos tratamientos de la medicina tradicional para controlarla, de la inclusión de nuevos medicamentos pero también hay amplia evidencia de los efectos colaterales que surgen de esta medicación. No obstante, es importante investigar otras opciones de tratamiento como en las terapias alternativas que buscan reconocer la capacidad innata del organismo para mantenerse en equilibrio, gracias a la fuerza vital que regula las funciones sistémicas en colaboración con tratamientos naturales o elementos inocuos para

que reaccione de manera automática ante las agresiones externas con el objetivo de devolver la salud.

Para el paciente con LES es importante buscar otras opciones para el manejo de su enfermedad, y el desarrollo de una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados es una herramienta que puede aportar información como establecer la efectividad de las terapias alternativas en el tratamiento del LES, la posibilidad de su aplicación y efectividad en la disminución de signos y síntomas, la presencia o no de efectos adversos, beneficios económicos y hasta el manejo primario de su enfermedad con la disminución de sus efectos secundarios.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Desarrollar una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados referente al uso de terapias alternativas para tratamiento del LES en comparación con la medicina tradicional.

3.2 Objetivos específicos

- Presentar una revisión actualizada sistemática de ensayos clínicos de terapias alternativas para el manejo del LES.
- Describir los resultados de la revisión de los tratamientos para LES de los artículos seleccionados.
- Determinar cuál de las terapias encontradas presenta más efectividad para tratar el LES en los estudios seleccionados.

4. Marco teórico

El lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de origen desconocido autoinmune, inflamatoria y multisistémica de curso crónico. Sus complicaciones son más numerosas en los estratos económicos más bajos y presenta mayor incidencia en individuos de raza negra. Dentro de las diversas manifestaciones son frecuentes las cutáneas y musculoesqueléticas; también los problemas renales, pulmonar, de las serosas, neuropsiquiátrica y endotelial.(5)

El LES está asociado al depósito de complejos inmunes y producción de anticuerpos. Los pacientes pueden presentar complicaciones como artritis, glomerulonefritis, erupciones de piel, serositis, síntomas neurológicas, trombocitopenia, leucopenia. La afectación cardíaca es frecuente y una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES, aunque la miocarditis es poco frecuente. Puede presentarse disfunción miocárdica por causas multifactorial como son cardiopatía isquémica, hipertensión, insuficiencia renal, enfermedad valvular y el propio LES.(6)

Su patogenia aún no es clara pero se asocia a varios factores que se han visto involucrados en su desarrollo y evolución, como son la predisposición genética, la influencia hormonal, la luz ultravioleta, las infecciones virales y algunos medicamentos, dentro de los más significativos.

4.1. Aparte histórico del lupus eritematoso sistémico

El término lupus se empezó a utilizar desde los siglos XV y XVI para describir ulceraciones faciales que eran destructivas y que iban en aumento. Bielt introdujo

el término eritema centrífugo en el año 1833, haciendo referencia a la forma discoide de la enfermedad y en 1953 Hebra y Cazenave emplean el término lupus eritematoso destacando la mayor prevalencia en el sexo femenino y la afección articular. En 1872, Kaposi describe lesiones faciales denominadas “vespertillo”. Entre los años 1895 y 1904, Jodassohn en Viena y Osler en Baltimore describe las complicaciones viscerales y su cronicidad. En 1935, gracias a las investigaciones de Baehr, Klemperer y Shifrim describen el LES como una enfermedad progresiva, grave, que afecta a mujeres en edad fértil y puede llegar a ser mortal.(7)

Osler describe el LES como Eritema Exudativo Multiforme y de manera preliminar la define como:

“... de etiología desconocida, con lesiones cutáneas polimórficas, hiperemia, edema y hemorragia, ocasionalmente artritis y un número variable de manifestaciones viscerales, de las cuales las más importantes son: las crisis gastrointestinales, endocarditis, pericarditis, nefritis aguda y hemorragia de las superficies mucosas. La recurrencia es un hallazgo especial de la enfermedad, y los ataques pueden venir mes a mes o a través de un largo período de años [...]. Los ataques pueden no estar caracterizados por manifestaciones cutáneas; los síntomas viscerales pueden presentarse solos y el paciente puede no mostrar eritema exudativo”. (8)

(8). Pinto LF, Velásquez CJ, Márquez J. Subgrupos de Lupus Eritematos Sistémico: Influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En revista colombiana de reumatología. Vol 15 N° 4. Colombia, Diciembre 2008. P. 291 - 298.

En el año 1948, Hargraves describe la célula LE, elemento clave para el diagnóstico, junto con el aporte de Friou de la determinación de los anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia. Desde 1960 se conoce los anticuerpos dirigidos contra el DNA en pacientes con problemas renales, luego se reconoce los anticuerpos dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo (anti - ENA) y en 1980 los anticuerpos antifosfolípidos (AAF).(7)

En Suramérica las primeras investigaciones se dieron a conocer en Chile por el doctor Rodolfo Armas Cruz, quien en 1944 crea la primera Unidad Reumatológica en Latinoamérica y en 1958 describe una serie de pacientes con lupus en el American Journal of Medicine. En 1949 en el VII Congreso Mundial de Reumatología en Nueva York, Rodolfo Armas Cruz, Joaquín Harnecker y Esteban Parroquia Beguin presentan la cortisona y los resultados de un estudio practicado en 14 pacientes con el tratamiento con cortisona. Entre los años 1960 y 1980 México lidera el desarrollo y conocimiento de las enfermedades reumáticas, liderado por el doctor Donato Alarcón Segovia. En Brasil, la doctora Eloísa Bonfá describe los anticuerpos anti - p ribosomal.(8)

4.2. Aparte histórico en Colombia

La primera descripción en Colombia aparece en 1955 cuando el doctor Egon Lichtenberger describe un caso de una necropsia de un paciente de 30 años. En 1959, los doctores Iván Molina y Álvaro Toro Mejía publican el primer artículo en la revista Antioquia Médica de 13 casos de LES. En 1969 el doctor Molina implementa la técnica de la inmunofluorescencia en el Hospital San Vicente de Paúl de Medellín. En Bogotá, el doctor Manuel Elkin Patarroyo en compañía de los doctores Mario Peña y Fernando Chalem se dedican a la inmunología. El doctor Javier Molina trabaja con apoyos diagnósticos inmunológicos como C3, C4 y anticuerpos antinucleares y también describe el lupus inducido por procainamida.(8)

4.3. Aparte histórico del tratamiento

El tratamiento empírico del LES tiene sus inicios desde los siglos XIX y XX, John Lansbury comenta la forma de tratamiento en el libro Artritis y estados afines de Comroe y Hollander en 1953 *"No existe tratamiento específico, están contraindicadas la extracción de dientes y amígdalas infectadas, la vacunoterapia, la piretoterapia y la helioterapia porque pueden desencadenar una exacerbación explosiva con resultados fatales. Los elementos básicos del tratamiento son el reposo en cama, una buena asistencia, dieta nutritiva con suplementos de vitaminas, transfusiones sanguíneas (pero vigilando reacciones) evitar la luz solar y todo tipo de traumatismo. Se han recomendado la Penicilina, la estreptomicina, el yodo, el extracto hepático y la testosterona, pero no se ha demostrado su eficacia. Las sulfamidas no tienen acción curativa y pueden ser peligrosas"*. En resumen, para esta época el tratamiento tenía una parte empírica y una parte farmacéutica sin base científica y de acuerdo a los descubrimientos de la época.(9)

Jonathan Hutchinson en su artículo "On lupus and its treatment", amplió la clasificación del lupus en: Lupus eritematoso simétrico, lupus sebáceo, lupus hemorrágico, lupus vulgar, lupus en parche simple y en múltiples parches, lupus hipertrófico, lupus ulceroso, acné lúpico, eczema lúpico y lupus marginatus y para el tratamiento se consideraba importante una buena nutrición, el aire puro, el aceite de hígado de bacalao, el arsénico para las manifestaciones cutáneas, el cloruro de zinc y el nitrato ácido de mercurio.(9)

4.4. Clasificación

El Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology), elabora en 1971 un primer criterio de clasificación, luego en 1982 estos criterios fueron modificados teniendo en cuenta la especificidad y sensibilidad de las pruebas diagnósticas. Para la clasificación de un paciente que pueda estar afectado con LES debe cumplir como mínimo cuatro de los siguientes criterios en forma simultánea o progresiva.

**Tabla 1. Criterios para la clasificación del lupus eritematoso sistémico
Colegio Americano de Reumatología. 1982**

Criterios	Definición
1. Erupción Malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre eminencias Malares que respeta pliegues nasolabiales.
2.Rash Discoide	Placas eritematosas elevadas, con escamas adherentes queratósica y tapones foliculares; en las lesiones antiguas puede haber cicatriz atrófica.
3.Fotosensibilidad	Rash cutáneo como reacción inusual a la luz solar, referido por el paciente u observado por el médico.
4.Ulceras Orales	Ulceración oral ó nasofaríngea, usualmente no dolorosa, observada por el médico.
5. Artritis	Artritis No erosiva, que compromete dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la presión, tumefacción o derrame.
6. Serositis	a) Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o frote auscultado por un médico o evidencia de derrame pleural; ó b) Pericarditis: Documentada por ECG o frote o evidencia de derrame pericárdico.
7. Trastorno renal	a) Proteinuria persistente mayor de 0.5 g por día o mayor de 3+ si no se cuantifica, ó b) Cilindros celulares de glóbulos rojos, de hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8.Trastorno Neurológico	Convulsiones y/o psicosis en ausencia de alteraciones metabólicas conocidas (uremia, cetoacidosis, desorden electrolítico) o drogas que la causen.
9.Trastorno Hematológico	Anemia hemolítica con reticulocitosisó leucopenia menor de 4000 por mm ³ en dos o más ocasiones; ó linfopenia menor de 1500 por mm ³ ó trombocitopenia menor de 100,000 por mm ³ en ausencia de drogas agresoras.
10.Trastornos Inmunológicos	** Anti-DNA nativo en título anormal ó Anti-Sm anticuerpos antifosfolípidos positivo basado en: 1) Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipinalgG o IgM, 2) Prueba positiva para anticoagulante lúpico usando un método estándar, ó 3) Prueba serológica para sífilis falso positivo, por lo menos durante 6 meses y confirmada por TPI (inmovilización de <i>Treponema pallidum</i>) o absorción fluorescente de anticuerpos anti-treponémicos.
11.Anticuerpo Antinuclear	Un título anormal por inmunofluorescencia u otro ensayo equivalente en cualquier momento y la ausencia de drogas que estén asociadas al síndrome de lupus inducido por drogas.

Fuente: Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997: 40; 1725.

* Esta clasificación se basa en 11 criterios. Debiendo estar presentes por lo menos 4 de los 11 criterios propuestos, en forma seriada o simultánea durante cualquier intervalo de observación.

** El criterio N° 10 se modificó en 1997.

Sin embargo, estos criterios son de clasificación, no deben limitar el diagnóstico o tratamiento de un paciente por no cumplir con los cuatro criterios en caso dado.
(10)

4.5. Epidemiología

La gran variedad de manifestaciones clínicas y serológicas y su pronóstico, está influenciada por diversos factores modificadores como son la raza, el sexo, la edad, el diagnóstico y el perfil de auto anticuerpos.

El LES afecta principalmente a las mujeres en relación con los hombres a razón de 9:1 y su diagnóstico se hace generalmente entre los 20 y 50 años de edad, antes de los 18 años (LES juvenil) se diagnostica entre el 15 al 18,5% de los casos y después de los 50 años (LES de inicio tardío), entre el 18 y 24,5% de los casos. Un estudio de López P. y colaboradores indica una prevalencia de LES de 8.33/100.000 en los hombres y en el género femenino de 57,91/100.000. Una incidencia anual de 3.64/100.000 en mujeres y 0.54/100.000 en hombres en una población española.(8)

Diversos estudios sugieren que el LES afecta con mayor agresividad al género masculino, lo que implica mayor requerimiento de medicamentos como esteroides del 93% en comparación con el 85% de las mujeres, mayor presencia de anticuerpos anti – DNA y mayor riesgo de trombosis vascular.(11)

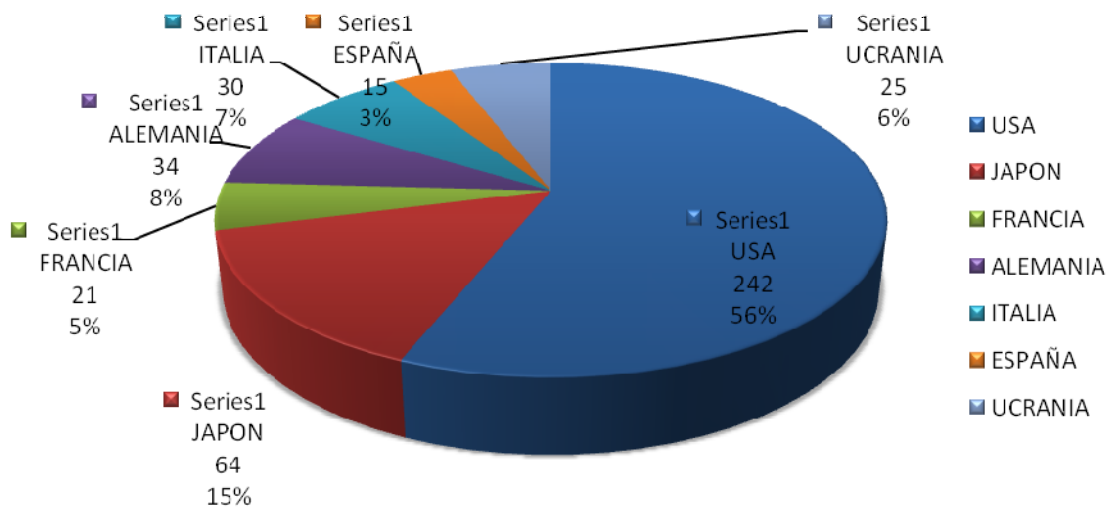
Un estudio realizado en México demuestra que el antecedente hereditario de lupus fue el factor más asociado en el desarrollo del LES, sin dejar a un lado otros factores como el uso de ciertos fármacos, faringoamigdalitis en repetición y el uso

de anticonceptivos orales por más de un año, que junto con el factor genético pueden desencadenar variables para el desarrollo de la enfermedad.(12)

Según estudio realizado en Birmingham, se estima una prevalencia de 27.7 personas enfermas por cada 100.000 habitantes en el Reino Unido y 9 veces más en las mujeres de descendencia afro caribeña.(13)

Otro estudio comenta que en Estados Unidos, en el año 2008 hubo 0,24 millones de pacientes con LES y más específicamente en las potencias mundiales 0,4 millones de personas enfermas.(14)

Figura 1. Prevalencia les en Estados Unidos y otros países. 2008.



Fuente: Wentworth J, Davies C. Systemic lupus erythematosus. From the analyst’s couch. Nature Reviews. Drug Discovery. Vol 8. February 2009. P 103.

4.6. Patogénesis

El LES es de etiología aun compleja, se ha evidenciado en gemelos el factor genético con la detección de un genoma y posibles loci, factores ambientales

como la exposición solar, algunos medicamentos e infecciones como las causadas por el virus de Epstein – Barr. (13)

Los pacientes con LES generalmente presentan anticuerpos elevados contra componentes nucleares: nucleosomas, ADN e histonas. Puede presentarse precipitación de los complejos inmunes en órganos blanco o por reacción cruzada. La presencia de estos autoanticuerpos se traduce en una anomalía en la apoptosis y en la función de los linfocitos T y B.(13)

Las investigaciones para LES han tenido como base los modelos murinos que han permitido identificar diversos genes que pueden reconocer la identificación de susceptibilidad o patrones de la enfermedad. Las cepas murinas son de fácil inducción de la enfermedad de LES lo que indica diversos caminos para las manifestaciones clínicas, pero aun se desconoce cuál de estas posibles vías puede ser la causa del LES desde el nivel molecular. (15)

Los mecanismos patológicos de la enfermedad aun son desconocidos a pesar de los múltiples estudios; sin embargo en la mayoría de los pacientes se puede identificar la presencia de autoanticuerpos en niveles superiores a lo normal, que van a atacar componentes nucleares de la célula como nucleosomas, ADN e histonas. Al parecer, alguno de estos autoanticuerpos tiene consecuencias dañinas en el organismo al precipitar como complejos inmunes que se acumulan en algunos órganos o provocar reacciones desfavorables con otros antígenos. Estos autoanticuerpos revelan una deficiencia inmunológica causada por la combinación anormal de autoantígenos luego de la apoptosis y disfunción de los linfocitos T y B. (15)

Un indicador de la enfermedad es la presencia de autoanticuerpos hasta cinco años antes de que se presenten la sintomatología clásica. La autoinmunidad se manifiesta con anticuerpos anti-Ro y anti-La compartida con otras enfermedades

autoinmunes y los anticuerpos anti-SM y anti-RNP propias del LES y son evidentes en curso con las características clínicas.(15)

La presencia de autoanticuerpos y los ácidos nucleicos parece que se relacionan con la activación y amplificación del sistema inmunológico, posiblemente por estímulo propio del paciente.

4.7. Factores genéticos

La enfermedad de LES es multigenética, teniendo en cuenta que muchos de los alelos asociados están presentes en personas sanas, debe haber un factor ambiental para que aparezca el fenotipo de lupus en estos alelos. Los genes presentes relacionados con LES son parte de las reacciones inmunológicas: Presentación antigénica, diferenciación de los linfocitos B, activación linfocitaria, proliferación y apoptosis y producción de citoquinas.(16)

Los genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad presentan moléculas para ser reconocidas por los linfocitos T. El haplotipo DR2 también está asociado al riesgo de desarrollar LES en población afroamericana, africana, taiwanesa y coreana; el haplotipo DR3 con la población caucásica. Las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II, parecen estimular la producción de autoantígenos específicos y de autoanticuerpos dependientes de linfocitos T.(16)

4.8. Genes asociados

Se han identificado varios genes y variantes genéticas asociadas al desarrollo del LES que producen alteraciones de la respuesta inmune y son motivo de constante estudio para dilucidar posibles soluciones a esta enfermedad, algunos de estos genes se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 2. Genes asociados con les

GENE	PROTEINAS
<i>CIQA, B, and C</i>	Componente Complemento C1q
<i>C2</i>	Componente Complemento
<i>C4A and C4B</i>	Componente Complemento C4
<i>CRP</i>	Proteína C reactiva
<i>FCGR2A</i>	Activación Fcγ RIIA
<i>FCGR3A</i>	Activación Fcγ RIIIA
<i>FCGR2B</i>	Inhibición Fcγ RIIb
<i>IRF5</i>	Factor regulador del Interferon 5
<i>TYK2</i>	Tirosina kinasa 2
<i>MBL</i>	Mannosa-Manosa lectina
<i>MCP-1</i>	Proteína de quimioatrayentes de Monocitos 1
<i>DRB11501</i>	Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II (DR2)
<i>DRB10301</i>	Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II (DR3)
<i>PDCD1</i>	Muerte Celular Programada 1
<i>PTPN22</i>	Proteína (lymphoide) tirosina kinasa N22
<i>TNF</i>	Factor de Necrosis Tumoral

Fuente: Autoimmunity, February 2010; 43(1): 1–6 qInforma UK Ltd. ISSN 0891-6934 print/1607-842X online DOI: 10.3109/08916930903374741

Cabe destacar algunos genes asociados con la proliferación, activación y función linfocitaria.

- BLK (B-cell-specific tyrosine kinasa): Proteína quinasa asociado al receptor linfocitos B.

- BANK1 (B-cell scaffold protein with ankyrin repeats 1): Proteína adaptadora que une las tirosinquinasa Src a los canales de calcio por los receptores de linfocitos B.
- RECEPTORES Fcy: Los receptores FcyRI (CD64), FcyRII (CD32) y FcyRIII (CD16) son receptores para la fracción Fc de la inmunoglobulina G (IgG) y complejos inmunes. Presentan distintas afinidades de unión para la IgG y pueden activar (FcyRI, FcyRIIa, FcyRIIIa y FcyRIIIb) o inhibir (FcyRIIb) las células que los expresan.
- CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte antigen-4): Molécula que aumenta su expresión en los linfocitos T activados. En la patogenia del LES participan alelos para CTLA-4 que pueden llevar a una menor producción de CTLA-4 soluble y a una falla en el control de la respuesta inmune.
- PTPN22 (Protein tyrosine phosphatasa N22): Tirosina fosfatasa responsable de la inhibición del receptor de linfocitos T. En el LES se manifiesta con polimorfismos en el gen que codifica para esta proteína traduciéndose en una activación desregulada del linfocito T.(16)

4.9. Auto anticuerpos en les

La serología del lupus se caracteriza por una gran cantidad de autoanticuerpos, hasta 120, pero son muy pocos los que causan daño inmunológico que puede afectar gran parte de los órganos del cuerpo humano y es frecuente encontrar más estudios de los riñones y la piel por notoria inflamación y acumulación de anticuerpos y complemento. Dentro de los estudios realizados se han encontrado varios autoanticuerpos presentes en el LES. Uno de los más significativos son los anticuerpos anti – ADN que está asociado con la nefritis lúpica y los anticuerpos antifosfolipídicos asociado con daño focal cerebral secundario a vasculopatías y trombosis. Aun no se conoce el mecanismo como los autoanticuerpos atraviesan la membrana celular e interferir con antígenos intracelulares. También puede atacar proteínas citosólicas. (17)

Tabla 3. Autoanticuerpos patogénicos en les

Antígeno Específico	Prevalencia %	Órganos Afectados Efectos Clínicos	Estudios Clínicos
<i>Anti doble cadena DNA</i>	70-80	Riñon, Piel	<i>ter Borg et al.,23</i> <i>Bootsma et al.,31</i> <i>Tseng et al.32</i>
<i>Nucleosomas</i>	60-90	Riñon, Piel	<i>Amoura et al.26</i>
<i>Ro</i>	30-40	Riñon, Problemas Cardiacos Fetales	<i>Buyon and Clancy,41</i> <i>Sontheimer et al.42</i>
<i>La</i>	15-20	Problemas Cardiacos Fetales	<i>Buyon and Clancy41</i>
<i>Sm</i>	10-30	Riñon	<i>McCarty et al.45</i>
<i>Receptor NMDA</i>	33-50	Cerebro	<i>Yoshio et al.,46</i> <i>Lapteva et al.47</i>
<i>Fosfolipidos</i>	20-30	Trombosis,Embarazo	<i>Alarcon-Segovia et al.48</i>
<i>Alfa Actinina</i>	20	Riñon	<i>Mason et al.,51</i> <i>Becker-Merok et al.28</i>
<i>Clq</i>	40-50	Riñon	<i>Siegert et al.29</i>

Fuente New England Journal M ED. 2008; 358: 929 -39

Generalmente los autoanticuerpos patógenos son anticuerpos IgG con afinidad por el antígeno correspondiente.

4.10. El papel de las citoquinas en el lupus

En la siguiente tabla se observa las distintas citoquinas que aparecen en el desarrollo de LES.

Tabla 4. Importancia de las citoquinas en les. las células secretoras y posibles aplicaciones clínicas.

Citoquinas	Células secretoras	Aplicaciones Clínicas
IL - 6	Monocitos, Fibroblastos y Celulas Endoteliales	(i) Tocilizumab (Anti-IL6R Ab) mostró buena eficacia y tolerabilidad en la prueba fase I en lupus de leve a moderada [25]
IL - 10	Monocitos, Linfocitos	(ii) Anti-IL-10 mejoran lesiones cutáneas, conjunto de síntomas y SLEDAI en los pacientes de lupus [34]
IL - 17	Lifocitos (Th-17)	III) aún bajo investigación
BLys	Monocitos, Macrofagos, Celulas Dendríticas, Neutrofilos Activados	(iv) Belimumab (AC monoclonales contra BLys solubles) mostraron reducción en CD20 + B células pero ninguna mejora significativa en la actividad de la enfermedad [65] (v) Atacicept (proteína de fusión contra receptor TACIO) mostró una mejoría clínica para lupus moderado pero el ensayo de fase II suspendido debido al alto riesgo infeccioso
Interferon Tipo I (IFN)	Células Dendríticas Plasmocitoides	(vi) IFN regulado quimioquinas utilizados en la vigilancia del órgano y la actividad de la enfermedad daños [90, 91] (vii) anticuerpo monoclonal de anti-IFN Ha mostrado mejoría en la actividad de la enfermedad en fase I de prueba [92]
TNF - alfa	Macrofagos, Células Dendríticas	(viii) el Infliximab (Anti-TNF α) mejoró los síntomas comunes y proteinuria en los pacientes de lupus con actividad moderada [103] (ix) Infliximab (Anti-TNF α) resultó en remisión sostenida en lupus clase IV en los pacientes con nefritis que no logran la remisión con esteroides, MMF/ciclosporina[104]

Fuente: Hindawi Publishing Corporation Journal of Biomedicine and Biotechnology Volume 2010, Article ID 365083, 10 pages doi:10.1155/2010/365083

Las citoquinas tienen un papel aun en estudio en los pacientes con LES, por ejemplo, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) parece retrasar el desarrollo del lupus, de acuerdo a algunos estudios en ratones donde la citoquina tenía un efecto protector. (18)

4.10.1. Interleucina 6 (IL – 6)

Esta citoquina se produce en diferentes células como los fibroblastos, monocitos, células endoteliales y en ocasiones por los linfocitos T y B, y es estimulada por la IL – 1, IL – 2 y TNF- α . Dentro de sus funciones está inducir la maduración de los linfocitos B en las células plasmáticas, aumentar la secreción de algunas inmunoglobulinas, regulación de la IL – 2 y de su receptor, estimulación de producción de plaquetas por los megacariocitos y diferenciación de los macrófagos y osteoclastos, entre otras. Los receptores de la IL – 6 están conformados por dos unidades IL-6 R y gp 130. (19)

4.10.2. Interleucina 10 (IL – 10)

Es producida por monocitos y linfocitos e impide la presentación del antígeno a las células, embota la activación de las células T y la secreción de TNF- α , aumenta la producción de células B, aumento de secreción de anticuerpos promoviendo la inflamación como ocurre en los pacientes con LES. Dentro de los desencadenantes de la IL – 10 están los anticuerpos anti- ADN y complejos inmunes unidos a FcyRII. (19)

4.11. Manifestaciones clínicas y síntomas

En el LES hay compromiso de todos los componentes del sistema inmunológico y puede ser acompañada de síntomas constitucionales. Dentro de las manifestaciones más comunes están la fatiga, dolores de cabeza, pérdida de peso y fiebres son comunes, junto con las artralgias, mialgias y linfadenopatías generalizadas. El nivel de actividad del lupus generalmente sigue un patrón de apariciones y remisiones, aunque algunos pacientes sostienen la enfermedad activa durante períodos prolongados.(20)

Tabla 5. Manifestaciones clínicas del les

Manifestación Clínica	Frecuencia Aproximada %
Cutanea	88
Artralgias/Artritis	76
Neurosiquiátricos	66
Pericarditis/Pleuritis	63
Anemia	57
Fenomeno de Raynaud	44
Vaculitis	43
Ateroesclerosis	37
Nefritis	31
Trombocitopenia	30
Neuropatía Sensomotora	28
Enfermedad Cardíaca Valvular	18
Hemorragia Alveolar Pulmonar	12
Pancreatitis	10
Miositis	5
Miocarditis	5

Fuente. Schaschl H, Aitman TJ, Vyse TJ: Copy number variation in the human genome and its implication in autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 2009, 156:12-16.

4.11.1. Membranas mucosas y cutáneas

Las mucosa y la piel son tejidos de gran afectación en pacientes con LES, en la cara se suele presentar una erupción con una distribución en forma típica de mariposa en las prominencias malar y nasal común entre el 30 y 60% de los enfermos.(21)

El lupus cutáneo se puede clasificar en agudo cuando el eritema que se presenta es hiperqueratónico, ligeramente levantado y aparece en las partes expuestas al

sol: zona malar y dorso de los dedos; subagudo con placas levantadas, eritematosas, escamosas, que se observan en forma de anillos en tronco, brazos y cabeza; y el crónico o discoide cuando hay infiltración celular en la capa basal, hiperqueratosis, pérdida de apéndices y puede haber cicatrización. (22)

4.11.2. Sistema renal

En el LES, el riñón puede estar afectado en el 74% de los pacientes durante el transcurso de su enfermedad. Este órgano se deteriora debido a la presencia de depósitos de complejos inmunes circulantes o formación de los complejos en el glomérulo por activación del complemento y se manifiesta con la presencia de células inflamatorias. En la enfermedad renal del LES, también puede aparecer inflamación glomerular, necrosis, cicatrices, lesiones vasculares: microangiopatía trombótica y vasculitis extraglomerular y tubulo intersticial y pueden ser causales de la hipertensión.(23)

La Organización Mundial de la Salud publicó en el año 1975 una versión inicial que se ha ido revisando, de las lesiones de nefritis por lupus. La sociedad Internacional de Nefrología y Sociedad de Patología Renal en su última versión, la ha clasificado en Clases dependiendo de su agresividad al glomérulo renal. La Clase I y II implica depósitos de complejos inmunes mesangiales, Clase III afecta menos del 50% del glomérulo, Clase IV afecta más del 50% del glomérulo en forma difusa, Clase V hay lesiones membranosas y Clase VI donde hay lesiones escleróticas avanzadas. La clase III y IV se subdivide de acuerdo a las lesiones activas y escleróticas y clase IV segmentaria y global. El diagnóstico patológico debe describir las lesiones del túbulo intersticial, vascular y del glomérulo. (23)

Tabla 6. Clasificación de la glomerulonefritis lúpica según international society of nephrology/renal pathology society (ISN/RPS) de 2003.

Clase I. GN mesangial mínima

- Glomérulos normales en la microscopía óptica (MO); depósitos de inmunocomplejos mesangiales en la microscopía por inmunofluorescencia (MIF)

Clase II. GN mesangial proliferativa (10-20%)

- Hiper celularidad mesangial o engrosamiento de la matriz mesangial mediante MO con depósitos de inmunocomplejos mesangiales.

Clase III. GN proliferativa focal (10-20%)

- GN endo o extracapilar focal, segmentaria o global con afectación de <50% de los glomérulos con depósitos de inmunocomplejos subendoteliales focales, con o sin afectación mesangial.

- Las lesiones pueden estar activas (A) o inactivas (fase de esclerosis) (C). Clase III (A); Clase III (C); Clase II (A/C).

Clase IV. GN proliferativa difusa (40-60%)

- GN endo o extracapilar difusa, segmentaria o global con afectación de >50% de los glomérulos con depósitos de inmunocomplejos subendoteliales focales, con o sin afectación mesangial.

- Las lesiones pueden estar activas (A) o inactivas (fase de esclerosis) (C).

- A su vez puede ser segmentaria (S), cuando la lesión afecta a <50% del glomérulo o global (G) cuando afecta a todo el glomérulo. Clase IV-S; Clase IV-G.

Clase V. GN membranosa (10-20%)

- Depósitos de inmunocomplejos subepiteliales segmentarios o globales, mediante MO, MIF o microscopía por barrido de electrones. Con o sin afectación mesangial.

- Puede asociarse a la clase III y IV .

Clase VI. GN esclerótica avanzada (10-20%)

- >90% de los glomérulos están globalmente esclerosados sin evidencia de actividad residual.

Fuente: Adaptado de Wening JJ, et al. Kidney Int 2004;65:521-530

4.11.3. Neumonitis lúpica

Esta complicación del LES es poco frecuente, se puede presentar de 1 a 4 casos por cada 100 personas enfermas. Entre los síntomas aparece disnea, tos, fiebre, con o sin hemoptisis. En el estudio diagnóstico la radiografía es poco específica porque presenta infiltrados uni o bilaterales de predominio basal y en algunos casos derrame pleural. El tratamiento generalmente son dosis altas de Prednisolona 1 -2 mg/kg/día, también se puede suministrar Metilprednisolona seguido de inmunopresores como la Ciclofosfamida, Metotrexato a Azatioprine. (24)

4.11.4. Hemorragia pulmonar

Es otra manifestación de poca frecuencia, de 2 a 5% de los casos, pero con una alta tasa de mortalidad que puede llegar a 92% de los pacientes afectados. Es más común en mujeres entre 27 a 29 años de edad, entre los síntomas se encuentra disnea, tos y en ocasiones fiebre, la hemoptisis se manifiesta en menos del 40% de las personas afectadas. La radiografía torácica puede mostrar infiltrados acinares difusos y bilaterales.(24)

4.11.5. Manifestaciones hematológicas.

Los pacientes con lupus pueden desarrollar algunos trastornos a nivel hematológico con anemia crónica, leucopenia de la línea linfocítica, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia y aunque poco frecuente, anemia aplásica eritrocitaria. (25)

4.11.6. Manifestaciones digestivas

Es frecuente encontrar la presencia de aftas, náuseas, diarrea, dolor abdominal, vasculitis intestinal y en ocasiones cuadros gastrointestinales con pseudo obstrucción intestinal y pancreatitis aguda. (25)

4.12. Diagnóstico

El diagnóstico de LES debe realizarse en base a la historia clínica y exploración física, y a la realización de estudios de autoinmunidad y de otras pruebas

analíticas o de imagen, dependiendo de los órganos que se sospeche puedan estar afectados.

- Ninguna prueba, por si misma, es diagnóstica de lupus. Individuos con auto anticuerpos positivos, incluso de alta especificidad como anti-DNA, pueden estar sanos o bien presentar otras enfermedades diferentes al lupus.
- En casos en los que surge la duda diagnóstica, el seguimiento clínico será de gran importancia.

Tabla 7. Autoanticuerpos en les

ADNn	Ac. marcador específico de LES. 40-70% en enfermedad activa y nefropatía lúpica. Patrón de IFI homogéneo con refuerzo periférico.
Sm	Ac. marcador específico de LES. 15-30% de todos los casos. Patrón de IFI moteado grueso nucleoplásmico.
U₁RNP	30-40% de todos los casos de lupus. Se asocia a fenómeno de Raynaud y enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC). Patrón de IFI moteado grueso nucleoplásmico.
Ro/SS-A	24-60%. Se asocia a LCSA (70-90%), fotosensibilidad, lupus neonatal (>90%), deficiencias de C ₂ y C ₄ (90%) y en la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) asociado a LES. Patrón de IFI moteado fino, a veces ANAs negativos.
La/ SS-B	9-35%; síndrome de lupus neonatal (75%). Patrón de IFI moteado fino.
Histonas	95% en Lupus inducido por fármacos; 50-70% resto lupus; bajo título en AR (5-14%); Patrón de IFI homogéneo nucleoplásmico.
Ribosomal P	Dudosa asociación con psicosis; 10% de todos los casos de lupus. Patrón de IFI denso citoplasmático.
Antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti-beta2 glicoproteína I)	25-30%; asociados a trombosis, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia, livedo reticularis y anemia hemolítica.

Fuente: Orphanet Journal of Rare Diseases 2006, 1:6 doi:10.1186/1750-1172-1-6

4.12.1. Anticuerpos antinucleares (ANAS)

Son anticuerpos contra autoantígenos del núcleo celular, se clasifican de acuerdo a la estructura nuclear afectada. Estos anticuerpos están dirigidos contra nucleosomas (anti-DNA, antihistonas, anti-DNP o complejo DNA-histona), proteínas no histonas asociadas al ADN (anticentrómero, anti-Scl70, anti Ku, antiláminas nucleares, anti-HMG, anti-PCNA y otros), proteínas no histonas asociadas al ARN (anti-Sm, anti-U1 RNP, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-Jo-1 y otros anti-ENA) y nucléolos (antinucleares). El grupo de proteínas no histonas asociadas al ARN pueden solubilizarse y extraerse de los tejidos con soluciones salinas de baja fuerza iónica, tiene como nombre ANAS. Las pruebas de ANAS tienen una sensibilidad hasta de 100% realizadas por IFI, por su reacción con componentes del núcleo celular. (26)

4.12.2. Anticuerpos ANTI – DNA

Estos anticuerpos se han encontrado en algunos pacientes con LES, seguido del antígeno DNA circulante y la desaparición del anticuerpo por precipitación, causando posiblemente la formación de complejos inmunes circulantes.

Existen tres subgrupos:

- Anticuerpos anti-DNA de doble cadena o bicatenarios sin reacción cruzada con el DNA monocatenario, que reconocen epítopes conformacionales en la doble hélice del DNA. Raros en pacientes con LES.
- Anticuerpos anti-DNA de doble cadena con reacción cruzada con el DNA de cadena sencilla o anticuerpos anti-DNA nativo, dirigidos contra los grupos fosfatos de desoxirribosa. Presentes en pacientes con LES.
- Anticuerpos anti-DNA de cadena simple sin reacción cruzada con el DNA bicatenario, que reacciona con bases, mononucleósidos y mononucleótidos. Inespecíficos, no tienen utilidad diagnóstica. (26)

4.12.3. Anticuerpos ANTI - HISTONA

Estos anticuerpos se dirigen a los componentes proteicos de los nucleosomas, donde se forman complejos ADN -proteínas, que forman parte de la estructura

de la cromatina, inicialmente inactiva. Una vez situada en el núcleo, la nueva estructura organizada está conformada por 3 subunidades, dos dímeros H2A-H2B los cuales rodean un tetrámero H3-H4 y este complejo proteico entero envuelve la tercera subunidad la cual comprende aproximadamente 2 giros de DNA 77-78. Cada nucleosoma está unido por un conector de longitud variable el cual está asociado con histona H1. Los anticuerpos a todas las clases de histonas de mamíferos están en varias enfermedades incluyendo en LES. (26)

4.12.4. Anticuerpos ANTI – Sm Y RNP.

Estos auto-antígenos son partículas subcelulares compuestas de pequeños complejos nucleares RNA con proteínas. Este grupo de auto-anticuerpos permitió demostrar que el RNA con proteínas es parte precursora del RNA-mensajero. (26)

4.12.5. Pruebas complementarias

A realizar en todo paciente para confirmar el diagnóstico:

- Hemograma completo, en lo posible de cuarta generación o más, y VSG.
- Bioquímica con función renal, perfil hepático, muscular, lipídico, glicemia y PCR.
- Pruebas de coagulación básicas.
- Parcial de orina con sedimento (hematíes, leucocitos y cilindros) y cuantificación del cociente Proteína/Creatinina.
- Anticuerpos: FR, ANAs (IFI), anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro (SSA), anti-La (SSB), anti-RNP, anticardiolipina IgG-IgM y anticoagulante lúpico.
- Niveles de complemento: C3, C4 y CH50.
- Test de Coombs, si sospecha de hemólisis
- Proteinograma e Inmunoglobulinas.
- Intradermoreacción de Mantoux, serología VHB y VHC, previendo vacunaciones y medicación inmunosupresora posterior.
- Radiografía de tórax y ECG.

Para descartar afectación de órgano, en función de la sintomatología y/o evolución clínica:

- Ecocardiograma basal para valoración de afección valvular y cálculo de la presión arterial pulmonar.
- Pruebas de función respiratoria que incluyan difusión del monóxido de carbono si hay sospecha de afección pulmonar; en caso de alteración, TAC de tórax
- Biopsia renal si se sospecha glomerulonefritis lúpica.
- Biopsia cutánea en caso de lesión dudosa.
- Perfil tiroideo: TSH basal y niveles de T4 y T3 libres; en algunas ocasiones se determinarán anticuerpos antimicrosomales, anti-TPO, ecografía y/o gammagrafía tiroideas.
- Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (CCP) y radiografía simple de manos en pacientes que presenten artritis simétrica, aditiva, de pequeñas articulaciones. En los casos de artritis de instauración 1-2 meses antes, o si responde mal al tratamiento, o se sospecha AR, valorar estudio ultrasonográfico y/o RMN de manos.
- Anticuerpos AMA, anti-LKM, anti-músculo liso, cuando exista elevación de enzimas de colestasis y/o citolisis; además de ecografía abdominal, estudio de coagulación.
- RMN cerebral y electroencefalograma (ocasionalmente punción lumbar y estudio de LCR) en pacientes con manifestaciones del sistema nervioso central.
- Electroneurograma o electromiograma cuando se sospeche afectación de sistema nervioso periférico o muscular.
- Determinación de vitamina D y densitometría ósea (26)

4.13. Lupus en niños

El LES en infantes es poco frecuente pero generalmente es de una elevada morbimortalidad, multisistémica, fulminante e incapacitante. Su incidencia es de

0.6 casos por 100.000 habitantes en Estados Unidos y de 0.32 casos por 100.000 en Chile que corresponde a 5.1% de consultas de causas reumatológica. Es más frecuente en los niños mayores de 5 años y en el género femenino con una frecuencia del 80%. (27)

Los sistemas comprometidos en orden de importancia son articulaciones, piel y riñones, el daño cardiaco puede llegar hasta en un 40% de los menores con LES con diferentes manifestaciones como las que se describen a continuación:

Tabla 8. Manifestaciones cardiovasculares de les

Pericardio

- Pericarditis fibrinosa, serosa o hemorrágica aguda
- Pericarditis crónica focal o generalizada
- Taponamiento cardiaco
- Pericarditis constrictiva

Miocardio

- Miocarditis aguda
- Miocarditis crónica
- Infarto miocárdico

Endocardio

- Endocarditis de Libman-Sacks

Arritmias cardíacas y trastornos de conducción

- Arritmia auricular
- Arritmia ventricular
- Bloqueo atrioventricular

Enfermedad de arteria coronaria

- Degenerativa - aterosclerosis
- Inflamatorias - arteritis
- Embólicas

Cambios inducidos por corticoides

- Aumento de grasa epicárdica y miocárdica
- Hipertrofia ventricular izquierda

Hipertensión sistémica

Renal

Inducida por corticoides

Fuente: Álvarez P, González S, Hernández I. Compromiso cardiovascular en niños con Lupus Eritematoso Sistémico. Rev. chil. pediatr. 2000, vol.71, n.4, pp. 328-334

4.14. Lupus en el embarazo

La evolución del LES durante el embarazo depende de el estado de la enfermedad antes de la gestación. Es una enfermedad de mal pronóstico con complicaciones maternas y fetales y hasta mortinatos. Si la enfermedad es inactiva puede no haber alteración alguna hasta con un 85% de probabilidad de no daño. Un indicador de buen pronóstico es la ausencia de problemas renales antes de seis meses de gestación. (21)

4.15. Tratamiento del les

El objetivo del tratamiento para el LES es ayudar a controlar y disminuir los síntomas y mantener las funciones normales. Los medicamentos deben ser administrados teniendo en cuenta el tipo de paciente (hombre, mujer, gestante), edad del paciente, desarrollo de la enfermedad y grado de afectación a otros órganos.(28)

4.15.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Se utilizan para reducir síntomas como fiebre, artralgia, dolor causado por pericarditis o pleuritis. Algunos efectos secundarios son dolor de estómago, acidez estomacal, diarrea y retención de líquidos. (28)

4.15.2. Corticoesteroides

Son medicamentos utilizados para tratar los síntomas que no respondieron a los AINES o a los antipalúdicos: Fiebre, artritis o pleuritis. También los pacientes con con trastornos renales, trombocitopenia y convulsiones. (28)

4.15.3. Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico que disminuye los autoanticuerpos porque tiene su acción sobre el receptor C20 presente en los linfocitos pre B, linfocitos inmaduros, células activas de los linfocitos B. El Rituximab contiene una región constante IgG1 humana y una región variable murino que se une al CD20 y hay depleción de linfocitos B por tres mecanismos:

- Citotoxicidad dependiente del complemento
- Citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo
- Apoptosis

Además también hay disminución de moléculas coestimuladoras CD40L, de los marcadores de actividad de los linfocitos T CD69 y HLA – DR, y de las células NK. (12)

4.15.4. Efectos adversos

El tratamiento del LES en términos generales trae consigo efectos adversos potencialmente graves. Es así como los glucocorticoides y citostáticos pueden ser causa de diversas infecciones; los citostáticos causa de algunas neoplasias, los glucocorticoides de ateromatosis precoz, ciclofosfamida de toxicidad gonadal, cloroquina de toxicidad retiniana, glucocorticoides y heparina de osteoporosis, y los antiinflamatorios no esteroideos de lesiones ulcerosas digestivas. (7)

Para disminuirse todos estos efectos puede tomarse algunas medidas como son:

- Utilizar dosis mínimas de glucocorticoides
- Uso de antiinflamatorios no esteroideos de antipalúdicos de síntesis y de algunos inmunodepresores como la azatioprina y el metrotexate que permiten disminuir el uso de glucocorticoides.
- Uso de protectores gástricos y de calcio y vitamina D.
- Vigilancia activa ante la presencia de posibles infecciones
- Control de tensión arterial, de lípidos y vigilancia de dieta y medidas higiénicas. (7)

4.15.5. Estrategia del tratamiento

El tratamiento para el LES ha sido estudiado a través de una gran variedad de ensayos clínicos y se puede concluir algunas estrategias para optimizar los resultados como son:

4.15.5.1. Modulación del sistema inmunitario:

Medicamentos que tienen acción sobre los receptores de los linfocitos B

- Anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab)
- Anti-CD22 (epratuzumab)

Medicamentos con acción sobre la coestimulación entre los linfocitos B y T:

- Anti-BLYS/BAFF (belimumab)
- Anti-APRIL (atacicept)
- Anti-CD40/CD40L (ruplizumab, IDEC131)
- Anti-CTLA-4 (abatacept)

Medicamentos Tolerógenos:

- Reacción cruzada con los anticuerpos anti-ADN (abetimus)
- Reacción cruzada con los anticuerpos anti- β 2-glucoproteína I (LJP 1082)
- Bloqueo del TNF y de las interleucinas:
- Anti-TNF (infiximab, etanercept)
- Antagonista del receptor de la IL-1 (anakinra)
- Bloqueo de la IL-6 (tocilizumab)
- Bloqueo de la IL-10 (B-N10)

Medicamentos con acción sobre el metabolismo de los linfocitos:

- Inhibición de la síntesis de las purinas (ácido micofenólico/micofenolatos)
- Inhibición de la calcineurina (tacrolimus)
- Inhibición de la síntesis de las piridinas (leflunomida)
- Hormonas androgénicas (deshidroepiandrosterona)(7)

4.15.5.2. Depleción del sistema inmunitario de linfocitos B: Dosis altas y constante de ciclofosfamida puede producir inmunoablación. (30)

4.15.5.3. Reconstitución del sistema inmunitario: Solo se puede lograr con trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos o trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. (30)

4.16. Terapias alternativas

Desde que se conoce la humanidad el ser humano ha buscado respuestas a sus diversos interrogantes; en el campo de la salud ha buscado diferentes ayudas como rituales mágicos, elementos de su entorno como plantas, minerales o animales para lograr la sanación. Muchos de estos elementos y técnicas hoy en día se han agrupado en las denominadas Terapias Alternativas.

Desde épocas remotas como la de los sumerios, los asirios, babilonios y fenicios construían herbarios para múltiples usos en salud. El Papiro de Ebers (1700 aC) describe la utilidad de más de 700 plantas. En China y Asia conocen las propiedades de las plantas desde hace más de 10.000 años, pero Occidente fue inicialmente influenciado por griegos y romanos. Dioscórides describe más de 600 plantas medicinales en su obra *Materia Medica*. Hahnemann también da uso a las distintas terapias como es la práctica de Campos electromagnéticos, masajes, imposición de manos, baños de agua obteniendo resultados favorables aunque en ocasiones, sin poder dar una explicación del proceso de curación.(29)

Se puede definir las Terapias Alternativas como los métodos y prácticas de un lugar complementario a los tratamientos convencionales para lograr la salud del paciente. Su uso ha ido extendiéndose sobre todo en países desarrollados enmarcado en factores sociales, económicos educativos, demográficos, espirituales, psicológicos y otros. (29)

La clasificación de las Terapias alternativas ha sido muy dispendiosa por la dificultad de definir y agrupar alguna de ellas como el uso de agujas en la acupuntura o los medicamentos herbolarios. No obstante la clasificación del Instituto de Medicina Alternativa y Complementaria de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América es una excelente guía. Esta clasificación se puede dividir en 7 grandes categorías.

Categorías de la Medicina Alternativa y Complementaria según Kemper:

- Terapias bioquímicas: Medicamentos, hierbas, compuestos nutricionales.
- Terapias de estilo de vida: Nutrición, ejercicio, terapias ambientales, corporometales.
- Terapias biomecánicas: Masaje, manipulación espinal y cirugía.
- Terapias bioenergéticas: Acupuntura, imposición de manos, oración y homeopatía.

Categorías de la Medicina Alternativa y Complementaria del Instituto Nacional de MAC de los EUA:

- Intervenciones corporometales
- Terapias bioelectromagnéticas
- Sistemas alternativos a la práctica médica (Medicina Tradicional)
- Métodos de curación manual
- Tratamientos farmacológicos y biológicos
- Herbolaria
- Dieta y nutrición.

La medicina Alternativa y Complementaria consideran al individuo desde sus aspectos físicos, mentales, espirituales y sociales, el cual se debe tratar como un ser íntegro, en comparación a la medicina convencional donde se trata la zona afectada sin tener en cuenta los demás aspectos que complementan al paciente.

Estas terapias priorizan el estilo de vida saludable, es decir, tienen en cuenta la alimentación, el ejercicio, relaciones humanas, sexualidad, actitud positiva ante la vida, ecología, valores humanos, espiritualidad, etc. La persona es concientizada a obtener y mantener una salud global.

Las Terapias Alternativas son relativamente sencillas, económicas, que presentan pocos o nulos efectos adversos y de acuerdo a varios estudios parece ser que tienen efectos favorables para la salud en comparación a la medicina convencional, por ejemplo, en enfermedades crónicas y degenerativas.

La mayoría de las terapias alternativas manejan el concepto de una energía sutil, no física, que está por sí misma y puede existir independientemente de los cuerpos a los que le da vida. Se ha descrito como el poder detrás de la conciencia y la autorregulación, así como la capacidad innata de curar de los seres vivos. Como ejemplo tenemos el Qi de la Medicina Tradicional China, la natura medicatrix del Naturismo, el Ki del Reiki, el Prana de la Ayurveda, el dinamismo vital de la homeopatía, la inteligencia innata de la quiropráctica y la bioenergética del Par biomagnético.(30)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado una nueva serie de directrices destinadas a las autoridades sanitarias nacionales con el fin de que puedan preparar información fiable y adaptable a contextos específicos relativa al uso de las medicinas alternativas.(31)

La atención primaria de salud de hasta un 80% de la población de los países en desarrollo se basa en la medicina tradicional, por tradición cultural o porque no existen otras opciones. En los países ricos, muchas personas recurren a diversos tipos de remedios naturales porque consideran que «natural» es sinónimo de inocuo. *«La OMS apoya el uso de las medicinas tradicionales y alternativas cuando éstas han demostrado su utilidad para el paciente y representan un riesgo mínimo».* *«Pero a medida que aumenta el número de personas que utiliza esas medicinas, los gobiernos deben contar con instrumentos para garantizar que*

todos los interesados dispongan de la mejor información sobre sus beneficios y riesgos.»(32)

El escenario es que la medicina alternativa se ha usado exitosamente desde el comienzo de la civilización. Todos los países, todas las culturas tienen dentro de sí la práctica de una o varias técnicas o terapias naturales para el restablecimiento de la salud. De hecho actualmente en países como Alemania, Cuba, India, China, Inglaterra e Italia la medicina alternativa tiene un mayor reconocimiento, desarrollo y utilización entre sus habitantes.

Hahnemann desde su época vislumbro la maravilla de la utilización de otro tipo de terapéuticas denominadas en la actualidad Alternativas, que se pueden complementar entre sí para ayudar al individuo a encontrar su equilibrio energético. La medicina alternativa se ha vuelto indispensable para la práctica de una verdadera y eficiente medicina, estando presente en todas las etapas de prevención y tratamiento de las patologías asociadas o agravadas por el paso del tiempo. (12) Es por ello que es importante resaltar la importancia de las terapias alternativas lo que representan para la medicina al igual que en el control y prevención de otras enfermedades crónicas degenerativas donde la medicina alopática no ha demostrado mayores avances.

5. Metodología

5.1. Tipo de estudio

Para lograr un alto nivel de evidencia sobre la eficacia del tratamiento con terapias alternativas comparada con los tratamientos de la medicina tradicional o placebo del Lupus Eritematoso Sistémico, se realiza una revisión sistemática de los estudios disponibles publicados entre el año 2000 y 2010, teniendo en cuenta la aplicación de la metodología PICO.

- **Población:** Estudios de pacientes a quienes se les trata los signos y síntomas de su enfermedad (LES) con alguna terapia alternativa.
- **Intervención:** Uso de terapias alternativas en el tratamiento del LES de acuerdo a una búsqueda exhaustiva, rigurosa y explícita de distintos estudios disponibles.
- **Control:** Revisión de ensayos clínicos controlados aleatorizados.
- **Outcome:** El resultado evaluado en estos estudios es el efecto de las terapias alternativas en el manejo del LES.

5.2. Instrumento para la recolección de información

Se deben recolectar los artículos en forma sistemática y secuencial de:

- Motores de búsqueda electrónicas de bases de datos con la metodología de la medicina basada en la evidencia.
- Revisión de listas de referencia de los artículos encontrados
- Búsqueda de bibliografía: Informes institucionales, artículos publicados o no publicados, tesis doctorales.

5.3. Codificación y tabulación

La codificación y recolección de los artículos recopilados deben tener una revisión crítica y estadística para dar validez a la información teniendo en cuenta la presencia de sesgos metodológicos, de selección y de medición, con la utilización de los criterios CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials, por sus siglas en inglés. Normas consolidadas para la Publicación de Ensayos Clínicos).(33)

- Identificación del estudio: Autores y país
- Fecha de la investigación y fecha de publicación
- Planteamiento de la hipótesis
- Variables de los pacientes
- Diseño del estudio experimental
- Tratamiento a estudio: Dosis, mecanismo de acción, vía y forma de administración
- Resultados: Intervalos de confianza, sesgos, validez del estudio
- Interpretación de resultados: Magnitud del efecto. Es aplicable los resultados obtenidos a nuestro medio.

5.4. Fuentes de información

Las fuentes de información empleadas en la presente investigación son indirectas, a través de una búsqueda rigurosa y exhaustiva de artículos del tema. No hay información directa porque no hay relación expresa con el paciente.

Se hace búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos:

- The Cochrane Library
- MEDLINE (National Library of Medicine)
- PubMed
- EMBASE(Elsevier Science)
- Lilacs (Literatura Latino-americana y del Caribe en Ciencias de la Salud)
- Bireme
- Ebsco

- Índice Médico Español

La estrategia general para la búsqueda de los artículos puede variar en las distintas bases de datos.

Palabras claves: *Lupus Erythematosus Systemic, and/or alternative therapy, and/or complementary therapies, and/or alternative therapies.*

Límites: Años 2000 - 2010

No hay restricciones de idioma en las búsquedas, se descargan todos los resultados y se seleccionan de acuerdo a los criterios de inclusión y de calidad.

Búsquedas manuales en listas de referencias de las revisiones y los ensayos pertinentes para obtener datos de estudios adicionales.

5.5. Plan de análisis de los resultados

Una vez obtenido los artículos que cumplan con los criterios de inclusión y enfocados a el problema de investigación, se hace un análisis descriptivo y exhaustivo detallando las variables de la población a estudio y una estadística inferencial para establecer asociaciones y relaciones entre las variables de interés.

5.5.1 Criterios de inclusión

- Población a estudio: Pacientes humanos de cualquier edad que tengan como diagnóstico Lupus Eritematoso Diseminado.
- Exposición: Pacientes con Lupus Eritematoso Diseminado con tratamiento alternativo complementario a la medicina tradicional.

5.5.2. Criterios de exclusión

- Artículos con tratamiento alopático al Lupus Eritematoso Sistémico.

5.6. Análisis de los resultados

Después de una búsqueda exhaustiva en los distintos motores de bases de datos se recopilan los artículos relacionados con el Lupus Eritematoso Sistémico y las

diferentes terapias alternativas, desde al año 2000 al 2010. Se realizó un análisis descriptivo de las distintas variables y no es posible realizar un meta – análisis de todas las investigaciones puesto que únicamente tres cumplen con el criterio de ensayos clínicos.

Cabe recordar que el meta análisis es la síntesis formal, cualitativa y cuantitativa a través de una estrategia de revisión sistemática, de diferentes ensayos clínicos que poseen en común una intervención y un punto final de resultado para sintetizar la evidencia científica con respecto al efecto producido por la intervención objeto de estudio.(34)

5.6.1. Evaluación de los resultados

Debido a la calidad de los estudios encontrados y la dificultad de realizar meta análisis, se decidió organizar en dos grupos de acuerdo a la clasificación de los estudios epidemiológicos, de la siguiente manera:

- Estudios Experimentales. El estudio experimental más común es el Ensayo Clínico donde se compara la exposición determinada de un grupo con otro grupo donde no hay intervención. También están los estudios de campo y comunitarios. Son estudios epidemiológicos donde es posible hacer una intervención directa.
- Estudios Observacionales. Estos estudios describen la frecuencia y las características más importantes de un problema de salud sin hacer intervención directa. A su vez se subdividen en estudios Descriptivos, donde se encuentran los estudios ecológicos o de correlación, estudios de prevalencia de casos y de exposición y los estudios transversales; y los estudios Analíticos son los de Cohortes y de Casos y controles.(34)

5.6.1.1. Estudios experimentales. A los estudios experimentales obtenidos se les evalúa la calidad metodológica utilizando la escala de Jadad. El sistema de puntuación de calidad de Oxford o escala de Jadad, es un procedimiento para

hacer una evaluación independiente de la calidad metodológica de un ensayo clínico teniendo en cuenta los siguientes interrogantes y clasificación: (35)

Tabla 8. Escala Jada.

PREGUNTA	PUNTOS	PUNTOS ADICIONALES
¿Se indica si el estudio fue aleatorio?	1: Si 0: No	+1: Se describe el método de aleatorización y es adecuado -1: Se describe el método de aleatorización y es inadecuado
¿Se indica si el estudio fue doble ciego?	1: Si 0: No	+1: Se describe el método de enmascaramiento y es adecuado -1: Se describe el método de enmascaramiento y es inadecuado
¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento?	1: Si 0: No	

Fuente: Argimon JM, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Tercera edición. Elsevier España, 2004; 102 – 103.

Puntuación total de 0 puntos (muy mala) a 5 puntos (riguroso), o más puntuación mayor calidad. Es de pobre calidad cuando la puntuación es inferior a 3 puntos.

De acuerdo a la aplicación de la escala se puede evaluar la calidad general de la investigación y establecer una norma mínima para los resultados de las investigaciones para incluirse o no en el meta análisis (35).

5.6.1.2. Estudios observacionales. La metodología a emplear en este tipo de estudios es:

- Identificar casos de enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico
- Examinar tendencias de la población en cuanto a la terapia alternativa empleada

- Estimar su frecuencia de aceptabilidad, mejoramiento de la calidad de vida y eventos adversos de la terapia alternativa.

5.7. Obtención de los datos

De acuerdo a los artículos encontrados y distribuidos en los dos grupos mencionados, se realiza una base de datos en Excel donde se colocan los datos significativos teniendo en cuenta las indicaciones de la declaración CONSORT para los ensayos clínicos y de variables para los estudios observacionales.

En la base de datos, en la primera hoja activa se incluyen una lista de comprobación una serie de puntos distribuidos de la siguiente forma:

- Título y resumen.

TÍTULO	AUTORES	REVISTA	RESUMEN
--------	---------	---------	---------

- Métodos

PARTICIPANTES	INTERVENCIONES	OBJETIVO	RESULTADOS	TAMAÑO DE LA MUESTRA
---------------	----------------	----------	------------	----------------------

ALEATORIZACIÓN	DISTRIBUCIÓN A CIEGAS	IMPLEMENTACIÓN	CIEGO	MÉTODOS ESTADÍSTICOS
----------------	-----------------------	----------------	-------	----------------------

- Resultados

FLUJO DE PARTICIPANTES	RECLUTAMIENTO	DATOS BASALES	NÚMEROS ANALISADOS	RESULTADOS Y ESTIMACIÓN	ANÁLISIS AUXILIAR	EVENTOS ADVERSOS
------------------------	---------------	---------------	--------------------	-------------------------	-------------------	------------------

- Comentarios

INTERPRETACIÓN	VALIDEZ EXTERNA	EVIDENCIA GLOBAL
----------------	-----------------	------------------

En la segunda hoja activa se incluyen los estudios observacionales con las modificaciones del caso para los puntos de la declaración CONSORT.

5.8. Consideraciones éticas

La Resolución 008430 del 4 de Octubre de 1993 del Ministerio de la Protección Social por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia. Para esta investigación adoptara los siguientes principios éticos:

- Esta investigación se considera sin riesgo porque no realiza ninguna intervención ni modificación intencionada de los individuos que participan en el estudio.
- Se garantiza el respeto, la privacidad y confidencialidad de la información obtenida
- Estos datos conservaran la originalidad
- Esta información debe socializarse a instituciones que hacen parte del apoyo a población con Lupus Eritematoso Diseminado a fin de mejorar los procesos asistenciales investigativos

6. Resultados

En total se recopilaron 21 artículos de los cuales se descartaron tres por tratar el tema de Lupus más no incluir alguna terapia alternativa. Tres artículos se seleccionaron para estudios experimentales y quince para los estudios observacionales. Se realizó un análisis de las diferentes variables obteniéndose los siguientes resultados.

6.1. Estudios experimentales

Se encontraron tres artículos de ensayos clínicos de terapias alternativas y Lupus Eritematoso Sistémico.

Tabla 9. Estudios experimentales

TÍTULO	REVISTA	AUTORES	AÑO PUBLICACIÓN
1. Acupuncture for systemic lupus erythematosus: a pilot RCT feasibility and safety study	Lupus	CM Greco, AHKao, K Maksimowicz-McKinnon, RM Glick, M Houze, SM Sereika, J Balk and S Manzi	2008
2. Effects of a Stress – Reduction Program on Psychological Function, Pain, and Physical Function of Systemic Lupus Erythematosus patients: A randomized Controlled trial	Artritis y Reumatismo	CAROL M. GRECO, THOMAS E. RUDY, AND SUSAN MANZI	2004
3. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise	Reumatología	C. M. Tench, J. McCarthy, I. McCurdie, P. D. White and D. P. D’Cruz	2003

Fuente: TERAPIAS ALTERNATIVAS PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. REVISIÓN SISTEMÁTICA, ENERO 2000 – DICIEMBRE 2010.

De acuerdo a la escala JADAD cada artículo recibió la siguiente puntuación:

Tabla 10. Escala jadad aplicada a los estudios experimentales

PREGUNTA	ARTÍCULOS		
	Nº 1	Nº 2	Nº 3
¿Se indica si el estudio fue aleatorio?	1	1	1
¿Se indica si el estudio fue doble ciego?	2	0	0
¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento?	1	1	1
TOTAL	4	2	2

Fuente: TERAPIAS ALTERNATIVAS PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. REVISIÓN SISTEMÁTICA, ENERO 2000 – DICIEMBRE 2010.

El artículo *Acupuncture for systemic lupus erythematosus: a pilot RCT feasibility and safety study*, se considera de buena calidad por ser aleatorizado y detallar el procedimiento de selección y seguimiento de la población muestra. Los dos artículos restantes tienen una calificación de 2 según la escala Jadad, lo que es indicativo de estudios de pobre calidad puesto que la aleatorización no fue descrita y la distribución a los grupos y de quienes realizaban las pruebas no fue ciego. Sin embargo se debe tener en cuenta que los pacientes con LES, no se les suspendió en ningún momento su tratamiento tradicional; se les aplicaba una terapia alternativa que permitía la disminución de alguno de los síntomas acompañantes de su enfermedad.

De acuerdo a la declaración Consort, se realiza una revisión, análisis e interpretación de los artículos; la cual comprende una lista de comprobación de puntos (se anexa archivo en Excel) y un diagrama de flujo en el proceso.

Figura 2. Acupuncture for systemic lupus erythematosus: a pilot rct feasibility and safety study.

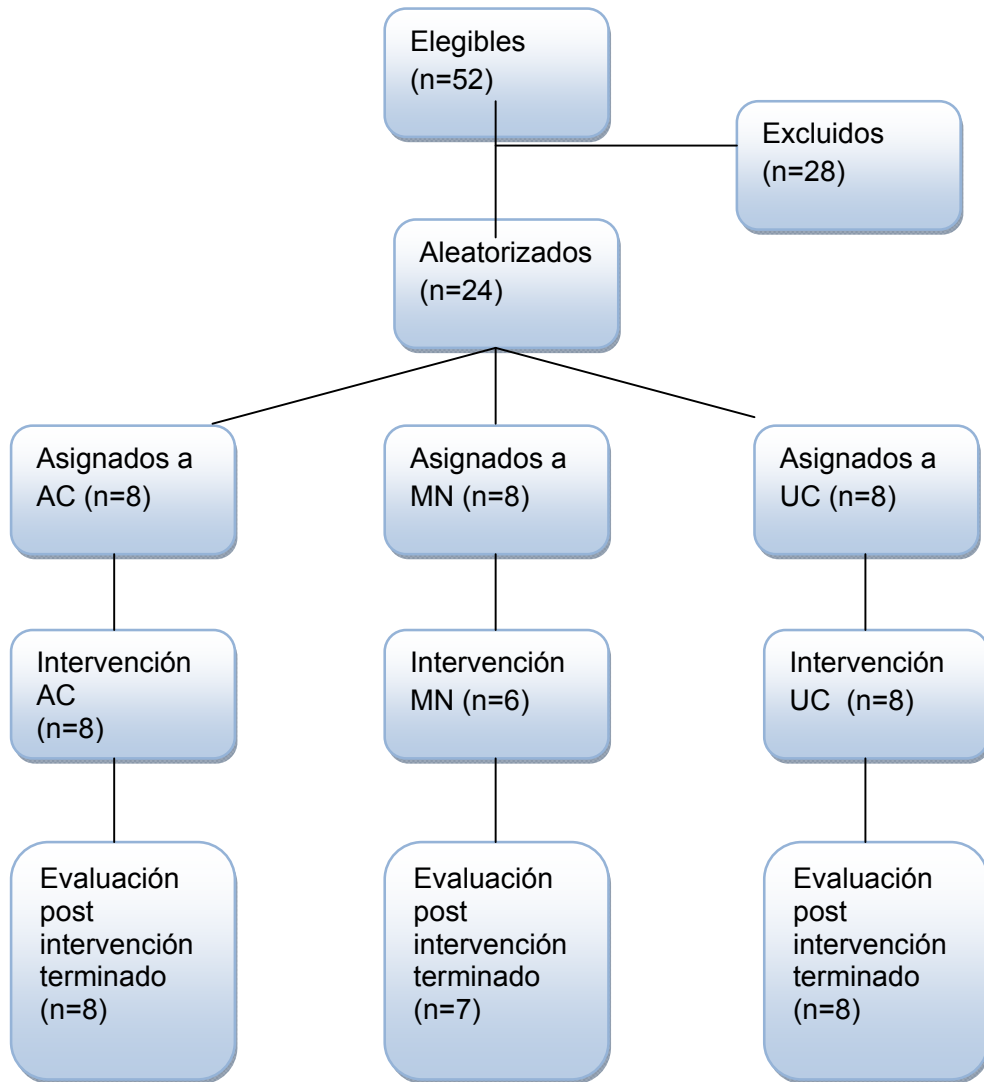


Figura 3. Effects of a stress – reduction program on psychological function, pain, and physical function of systemic lupus erythematosus patients: a randomized controlled trial.

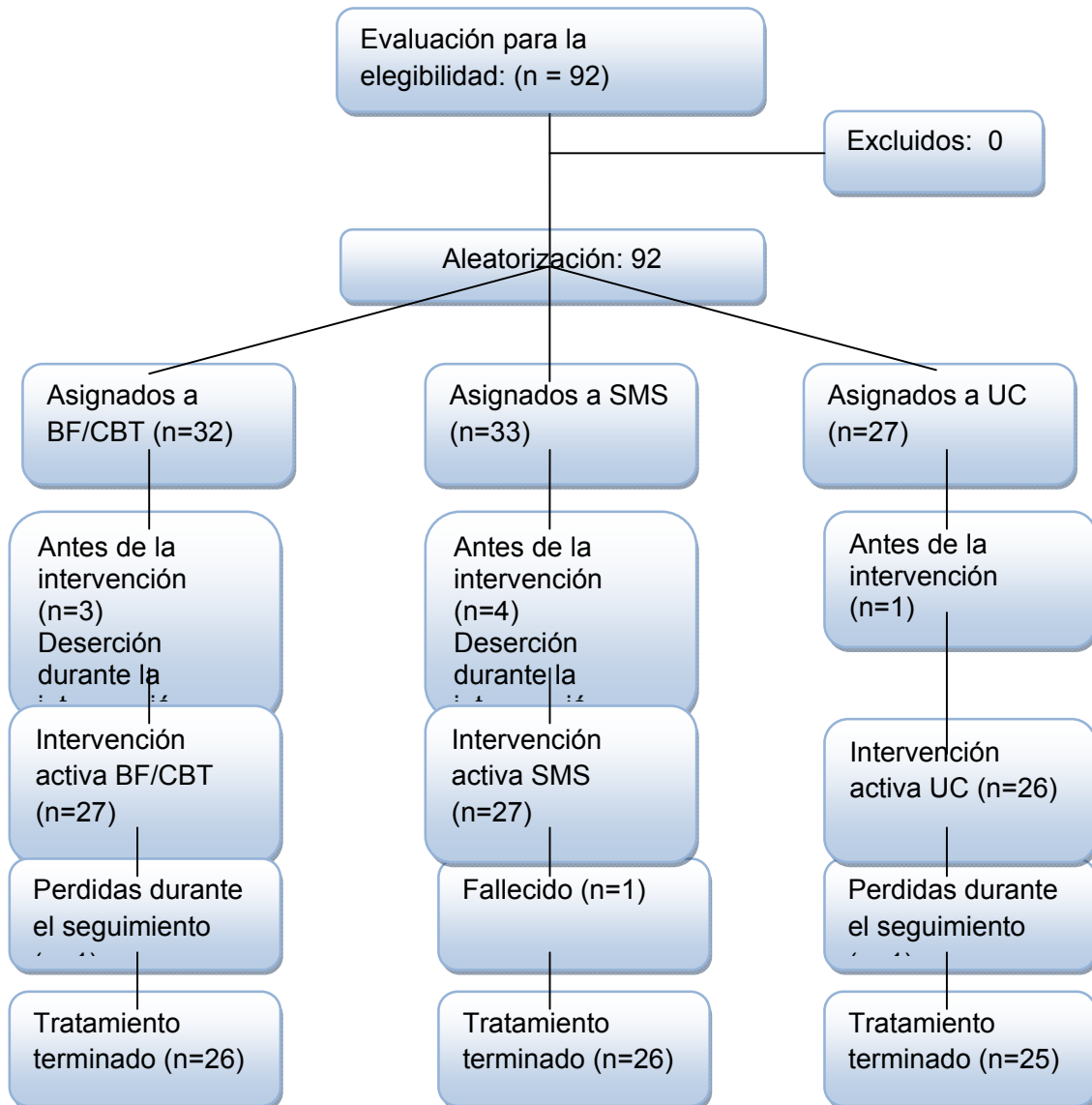
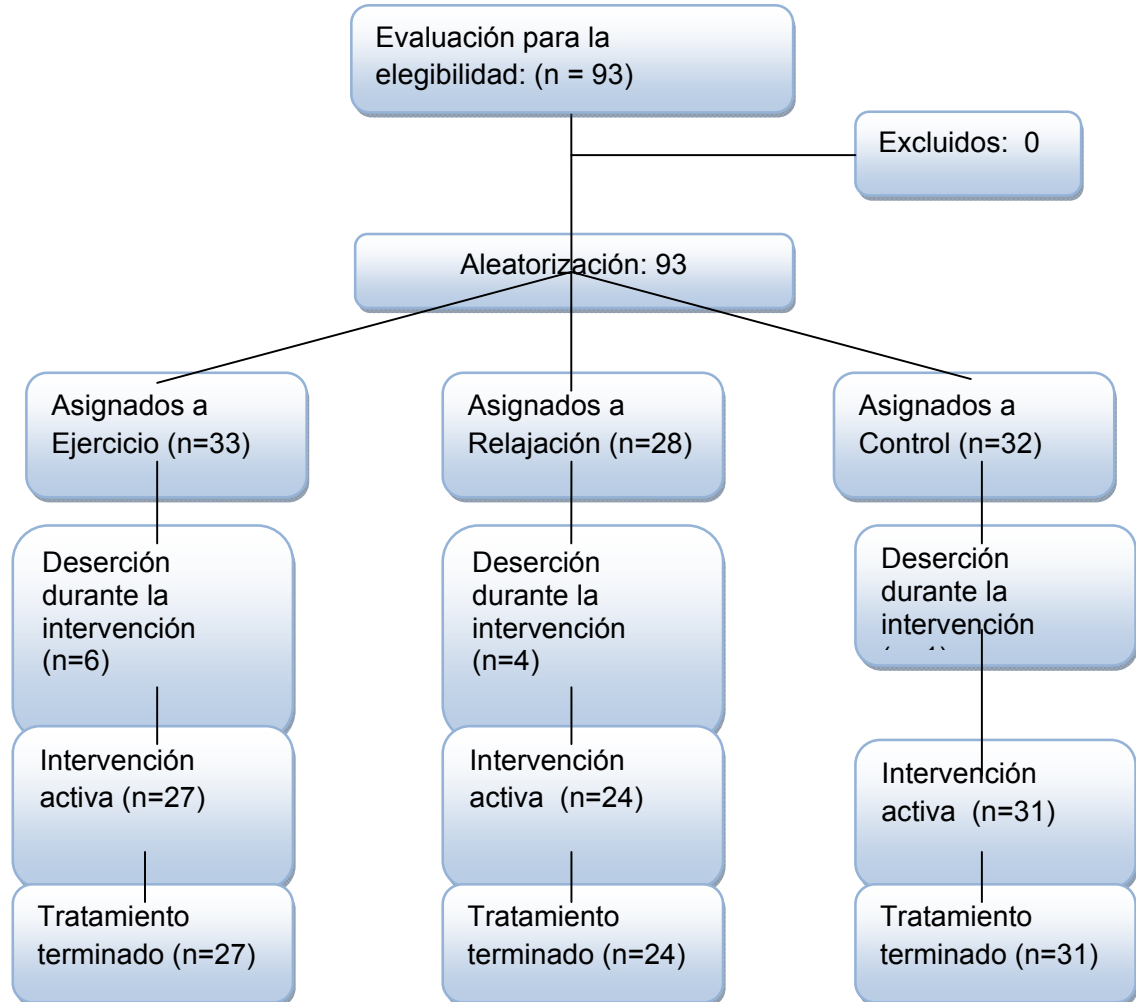
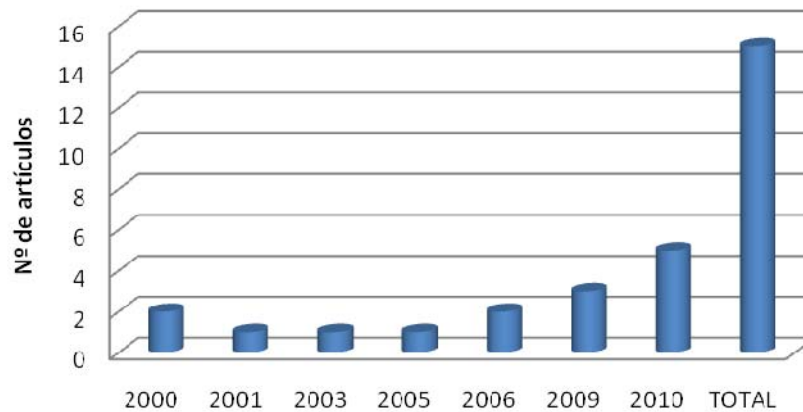


Figura 4. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise.



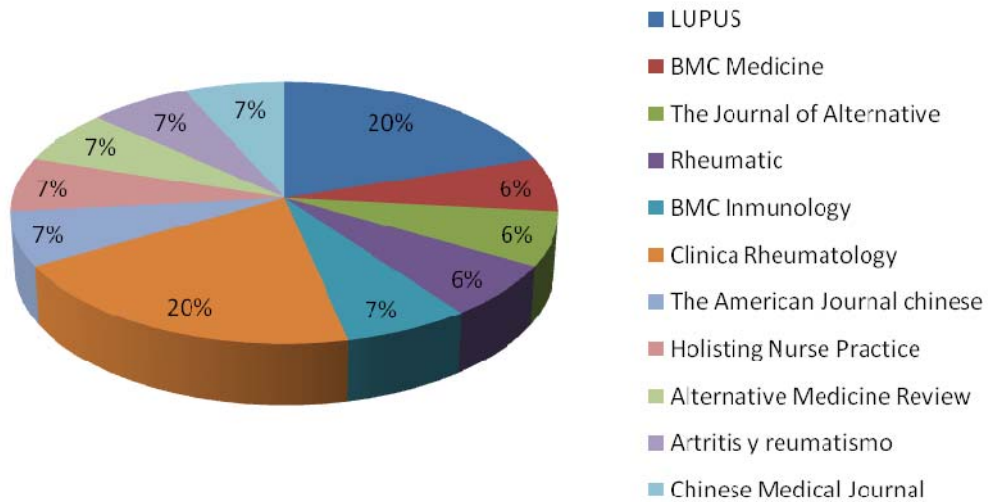
6.2. Estudios observacionales

Se recopilaron 15 artículos científicos de tratamientos alternativos para LES que tratan el tema en forma de revisiones, estudios transversales y de cohortes.

Figura 5. N° de artículos y año de publicación

Fuente: TERAPIAS ALTERNATIVAS PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. REVISIÓN SISTEMÁTICA, ENERO 2000 – DICIEMBRE 2010.

El 13,3% de los artículos se publicaron en el año 2000, corresponde a dos estudios, cerca del 20% fueron publicados en el año 2001, 2003 y 2005, con un solo artículo para cada año y el 33,3% de los artículos fueron publicados en el año 2010; lo que indica que aún cuando hay muy pocos tratamientos alternativos estandarizados y los estudios son muy costosos, en los últimos años hay mayor interés en las investigaciones en la búsqueda, desde el punto de vista de las terapias alternativas, de restaurar la armonía, el balance y el flujo normal del individuo.

Figura 6. Frecuencia de revistas consultadas

Fuente: TERAPIAS ALTERNATIVAS PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. REVISIÓN SISTEMÁTICA, ENERO 2000 – DICIEMBRE 2010.

La revista LUPUS es la que presenta mayores publicaciones con respecto al tema, con una frecuencia de 20%, junto con la revista Clínica Rheumatology con el mismo porcentaje, sin dejar a un lado las publicaciones de estudios chinos (The American Journal Chinese y Chinese Medical Journal) que corresponden a 13,3% de frecuencia.

Tabla 11. Estudios observacionales

TÍTULO	REVISTA	AUTORES	AÑO PUBLICACIÓN
Alternative therapies: what role do they have in the management of lupus?	Lupus	C-T Chou	2010
Advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus	BMC Medicine	Daniel J Wallace	2010
Why consumers maintain complementary and alternative medicine use: A qualitative study	THE JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE	Felicity L. Bishop, Lucy Yardley, and George T. Lewith.	2010
The role and effect of complementary and alternative medicine in Systemic Lupus Erythematosus	Rheumatic.theclinics.com	Anan J. Haija, MD*, Steffan W. Schulz,	2010
Recombinant human complement component C2 produced in a human cell line restores the classical complement pathway activity in-vitro: an alternative treatment for C2 deficiency diseases	BMC Immunology	Paolo GV Martini ¹ , Lynette C Cook, Scott Alderucci, Angela W Norton, Dianna M Lundberg, Susan M Fish, et al.	2010
Complementary or alternative therapy use and health status in systemic lupus erythematosus	Lupus	J Alvarez-Nemegyei and A Bautista-Botello	2009
Study on clinical features and complications with systemic lupus erythematosus (SLE) activity in Chinese Han population	Clinical Rheumatology	Lian Hong Li & Hai Feng Pan & Wen Xian Li & Xiang Pei Li & Jian Hua Xu & Dong Qing Ye	2009
Association of complementary or alternative medicine use with quality of life, functional status or cumulated damage in chronic rheumatic diseases	Clinical Rheumatology	José Alvarez-Nemegyei & Alberta Bautista-Botello & Jorge Dávila-Velázquez	2009
Frecuencia de uso de medicinas complementarias y alternativas en sujetos que acuden por primera vez al	Clinical Rheumatology	Everardo Alvarez-Hernandez, Julio Cesar Casasola-Vargas, Leticia	2006

servicio de reumatología. Análisis de 800 casos.		Lino-Perez, Ruben Burgos-Vargas y Janitzia Vazquez- Mellado	
The Different Immunomodulation of Indirect Moxibustion on Normal Subjects and Patients with Systemic Lupus Erythematosus	The American Journal of Chinese Medicine	Yen-Ying Kung, Fang-Pey Chen, Shinn-Jang Hwang	2006
How CAM Helps Systemic Lupus Erythematosus	HOLISTIC NURSING PRACTICE	<i>Susan Shirato</i>	2005
Why lupus patients use alternative medicine	Lupus	KP Leong, LY Pong and SP Chan	2003
Natural Medicine and Nutritional Therapy as an Alternative Treatment in Systemic Lupus Erythematosus	Alternative Medicine Review	Tom Patavino, David M. Brady,	2001
The use of Alternative medical therapies in patients with systemic lupus erythematosus	Artritis y Reumatismo	ANDREW D. MOORE, MICHELLE A. PETRI, SUSAN MANZI, DAVID A. ISENBERG, CAROLINE GORDON, JEAN- LUC SENE´CAL, et all	2000
Decreased bone mineral density in female patients with systemic lupus erithematosus after log-term administration of Tripterygium Wilfordii Hook F.	Chinese Medical Journal	Huanh Lan. Feng Shufang. Wang Honfug	2000

Fuente: TERAPIAS ALTERNATIVAS PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. REVISIÓN SISTEMÁTICA, ENERO 2000 – DICIEMBRE 2010.

Los artículos en mención hacen una introducción comentando la definición para LES, el tratamiento convencional y los efectos adversos de éste tratamiento. Luego describen las terapias alternativas empleadas, algunas de ellas son:

- Uso de suplementos: vitaminas (A, B, D), minerales y ácidos grasos poliinsaturados, omega 3.
- DHEAes un anticuerpo monoclonal humanizado que ataca CD40 en células T colaboradoras y un inhibidor complementario 5G1.
- Hierbas medicinales, dietas, quiropráctica, masajes.
- Productos de base biológica, medicina cuerpo - mente, medicina energética.
- Acupuntura.
- Moxibustion y acupuntura.
- Homeopatía.

Dentro de las terapias más representativas se pueden mencionar:

6.2.1. Homeopatía

La homeopatía es una reconocida especialidad médica integral, personalizada, donde el tratamiento se selecciona de acuerdo a la similitud de los signos y síntomas del paciente para desensibilizar al organismo de la alteración física y mental inducida por la enfermedad. El remedio homeopático son dosis mínimas obtenidas por dinamización, proceso desarrollado por Samuel Hahnemann (1755 - 1843), a través de diluciones secuenciales agitadas en pequeños volúmenes. Los medicamentos homeopáticos conservan la actividad lógica repetida después de una mezcla cuando se diluyen por medio de la sucusión, más allá del número de Avogadro, una vez dinamizados “pequeña dosis poco común” se quiere lograr un rápido y permanente restablecimiento de la salud (36).

Los artículos de la presente investigación mencionan a la homeopatía como instrumento de fácil uso y acceso en el manejo de diversos síntomas de LES como fatiga, cefalea, mialgias, artralgias y depresión.

6.2.2. Acupuntura

La acupuntura es considerada como terapia complementaria válida y cada vez más aceptada en los pacientes con LES, es mencionada en el 63,6% de los artículos como alternativa para tratar los efectos de la enfermedad y de los medicamentos convencionales. Esta técnica es conocida y aplicada hace más de tres mil años y su objetivo es restablecer el equilibrio energético del cuerpo para recuperar el estado ideal de salud del individuo. La acupuntura utiliza agujas de acero colocadas en puntos estratégicos por personal calificado y con experiencia, la aguja colocada incorrectamente puede causar dolor e irritación que puede tomarse como efecto adverso a la terapia. Cada sesión puede durar en promedio una hora y el número de sesiones está dado por el paciente y la enfermedad a tratar.(36)

6.2.3. Suplemento vitamina D.

Se han realizado diversos experimentos con los metabolitos de la vitamina D aplicados in vivo e in vitro para evaluar su efecto en LES, debido a la capacidad que tiene para modular la inmunidad debido a que los monocitos sanguíneos periféricos y los linfocitos T activados presentan receptores a 1_25-dihidroxitamina. (37)

Los metabolitos 1_25-dihidroxitamina D₃ y la 1_25-dihidroxitamina D₂ son reguladores muy potentes de la homeostasis de calcio en animales y humanos, y parte activa de la diferenciación celular. Se han evaluado varios análogos estructurales de estos metabolitos con diferentes estructuras de las cadenas secundarias, con diferentes modelos de hidroxilación o con diferentes estereoquímicas; por ejemplo, análogos como 1-hidroxitamina D₃ y la 1-hidroxitamina D₂, diversos derivados fluorados en las cadenas laterales de la 1_25-dihidroxitamina D₃ y análogos homologados de cadena lateral. Por sus perfiles de actividad se han propuesto en el tratamiento de diversas enfermedades como osteodistrofia renal, raquitismo resistente a la vitamina D,

osteoporosis, Psoriasis, esclerosis múltiple, artritis y determinadas enfermedades.
(37)

En las investigaciones de cohortes que corresponde al 18,1% de los estudios observacionales, cerca de la mitad de los pacientes involucrados en los estudios utilizan alguna terapia alternativa dentro de su tratamiento para LES.

7. Discusión

Las diferentes terapias alternativas mencionadas en los artículos científicos encontrados, reportan una evidencia pobre de resultados significativos y es poco aplicable para la toma de decisiones en cuanto a la mejor terapia para un paciente individual. La evidencia de las investigaciones clínicas determina la precisión y sensibilidad de las pruebas diagnósticas, el poder de los marcadores pronósticos y la eficacia y seguridad de los métodos terapéuticos, preventivos y de rehabilitación.

En la investigación de los estudios científicos se debe tener en cuenta el análisis de la validez interna que parte desde la pregunta de investigación para poder plantear el correcto diseño metodológico a emplear; en este caso, se investiga una intervención terapéutica y el diseño óptimo es el ensayo controlado aleatorizado, considerado como estándar de oro de la evidencia; el cual debe cumplir con unas pautas como son la asignación al azar, el seguimiento y doble ciego, para saber que es un estudio confiable.

En una intervención terapéutica se busca que determinado tratamiento o, en este estudio, una terapia alternativa sea de utilidad o no. Sin embargo, también es importante resaltar la importancia de la magnitud y precisión del efecto de estas terapias buscando en las distintas publicaciones científicas revisadas, algunos elementos como la reducción del riesgo de absoluto del tratamiento empleado de manera cuantitativa y su precisión medida con los intervalos de confianza.

La evidencia de mayor calidad indicativa de confianza para recomendar la implementación de una estrategia, o terapia, cuenta con al menos un estudio clínico aleatorizado controlado que responda la pregunta de investigación, cualquier otro tipo de evidencia disminuye la calidad de los resultados esperados porque generalmente hay vacíos e inconsistencias en la metodología empleada y su aplicabilidad en el paciente puede entrar en duda. Una vez seleccionado la mejor evidencia científica, el médico informa sobre la calidad, relevancia y aplicabilidad a su paciente y éste aporta su contexto y valores.

Por último, cabe destacar la validez externa de los artículos investigados para determinar su aplicabilidad en los pacientes. Generalmente las poblaciones de pacientes a estudiar son grupos lo más homogéneos posibles y se trata de controlar todas las variables potenciales de confusión, y en la mayoría de los casos no son de igual aplicabilidad a la población de nuestro medio o en casos individuales, en este punto se debe tener en cuenta la experiencia del médico tratante, su juicio personal para integrar los hallazgos relevantes de las investigaciones, sin dejar a un lado las características y necesidades y situaciones individuales del paciente para tomar la mejor decisión en beneficio de su salud.

Para estimar la validez y confiabilidad de cualquiera de las terapias mencionadas se debe tener en cuenta varias variables no mencionadas por los distintos autores de los artículos en mención; es decir, para seleccionar al paciente solo se tuvo en cuenta que cumpliera con la definición y clasificación del LES, se aplica alguna de las terapias alternativas y se describe el resultado en forma general. Por ejemplo, en la homeopatía se describe al paciente como individual y único, se debe conocer sus antecedentes físicos y mentales para poder seleccionar la terapia que mejor se ajuste a sus necesidades como individuo.

Este es un gran vacío en la información recopilada porque, aunque hubo poco o ningún evento adverso mencionado, la terapia alternativa pudo ocasionar algún

daño colateral como el uso de ciertas formulas herbales (ácido asristolóquico, y uña de gato) que puede producir efectos nefrotóxicos; la aplicación de las agujas en la acupuntura en el lugar equivocado o a personas nerviosas con aversión a las agujas; el ejercicio contraindicado en ciertas afecciones musculares, son algunas de las situaciones que se dejaron de comentar dejando la incertidumbre de la verdadera efectividad de las terapias alternativas. La falta de información de las distintas variables, es uno de los sesgos de los estudios observacionales que demuestra que la calidad de los artículos es deficiente y sus conclusiones no responden en concreto la pregunta de investigación

8. Conclusiones y recomendaciones

La revisión sistemática es una excelente herramienta para valorar los nuevos conocimientos en terapias alternativas aplicadas a pacientes con LES y sus complicaciones. La acupuntura, el ejercicio físico dirigido y el manejo del estrés son mecanismos que ayudan al paciente al manejo de los signos y síntomas de su enfermedad y hasta cierto punto, disminuir los efectos adversos del tratamiento convencional.

La validez científica de los artículos encontrados es pobre puesto que el 15% son ensayos aleatorizados y únicamente el 6% cumple con los criterios de asignación al azar, seguimiento y doble ciego.

Ninguna de las terapias alternativas puede sustituir en algún momento el tratamiento convencional para LES, de acuerdo a los distintos estudios encontrados, su utilidad es disminuir los signos, síntomas y eventos adversos de la enfermedad y su tratamiento.

La eficacia y seguridad de las terapias alternativas en el tratamiento del LES todavía debe ser evaluado de manera científica puesto que todos los estudios dan resultados positivos pero no estadísticamente significativos.

La base de pruebas de las terapias complementarias y alternativa en general es muy limitado, creando la necesidad de más investigación, la recolección de datos objetivos y su evaluación para ayudar al médico y al paciente avanzar en la calidad de la práctica médica.

Las terapias alternativas cada día son más populares en los países desarrollados y generan costos cada día más significativos puesto que se están incluyendo en las distintas terapéuticas.

El uso de un compuesto de vitamina D parece que reduce o elimina la proteinuria y/o reduce o elimina los nodos linfáticos hinchados de los pacientes con LES.

La acupuntura es la terapia más empleada en el manejo alternativo del LES, descrita en el 63,3% de los artículos mencionados.

Cada una de las Terapias Alternativas tienen sus principios Doctrinarios, su propia filosofía y fundamentos lo que conllevan a enfocar al individuo de una forma diferente de acuerdo a su enfermedad para brindarle un tratamiento adecuado y eficaz.

A. Anexo: Base dedatos. Archivo en excel

Bibliografía

1. Zonana Nacach A, Rodríguez L, F. JB. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN POBLACIÓN MEXICANA. Revista Scielo México. 2002;3(44):213.
2. Enberg GM, Kahn CH, Goity C. Infecciones en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Revista Médica Chilena. 2009;137(10):1367 - 74.
3. Beltran E. La enfermedad, el enfermo y la medicina. Aula virtual [serial on the Internet].
4. Stites DP, Stobo JD, Wells JV, editors. Inmunología Básica y Clínica. México: Sexta edición; 2002.
5. Page CV, Cutis MJ, Sutter MC, Wilker MJ, editors. Farmacología integrada. España2008.
6. Villa A, B M. CARDIOVASCULAR DISORDERS AND RHEUMATIC DISEASE. Revista española de Cardiología. 2011;64(9):809 - 17.
7. Cervera R, Pallarés L, editors. Epidemiología y clasificación del lupus eritematoso sistémico. España2008.
8. www.encolombia.com/.../academ28269areaclinica.htm. Academia clínica. Colombia2011.
9. Gamarra AI, Restrepo JF. HISTORIA DEL TRATAMIENTO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. (Primera Parte). . Revista Colombiana de Reumatología. 2011.
10. Zonana Nacach A, Rodríguez L, F. JB. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN POBLACIÓN MEXICANA. Revista Scielo México. 2002;3(44):215.
11. Pinto LF, Velásquez CJ, Márquez J. Subgrupos de Lupus Eritematos Sistémico: Influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos

en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2008;15(4):291 - 8.

12. Cervera R, Jiménez J, editors. AVANCES EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO 2008.

13. Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet Journal of Rare Diseases Bio Med Central*. 2006;1(66):2.

14. Wysenbeek AJ, Guedj D, Amit M, Weinberger A. Erupción de lupus eritematoso sistémico: prevalencia y relación con cutánea y no enfermedad cutánea manifestaciones. *Ann Rheum Dis* 1992;51:717 - 9.

15. Crow MK. Collaboration, genetic associations, and lupus erythematosus. *New Engl J Med*. 2008;358:956 - 61.

16. Silva C. Inmunopatogenia del Lupus Eritematoso Sistémico. Parte I: Factores Predisponentes y Eventos Iniciales. *Revista Chilena de Reumatología*. 2009;25(3):108 - 13.

17. Pardo E, et al. Autoanticuerpos anti-galectina-8 en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Chilena de Reumatología*. 2009;25(3):108 - 13.

18. Rahman A, Isenberg D. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:930.

19. Yat Hin Yap D, Neng Lai K. Cytokines and Their Roles in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus: From Basics to Recent Advances. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2010:2.

20. Tench CM, McCurdie I, PD; W, D´Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000. 2000;39:1249 - 54.

21. *Dermatología SAd*. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de lupus eritematoso 2006.

22. Interna TdM, editor. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO 2010.

23. Bernatsky S, Bovin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosu. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550 - 7.

24. Aguirre M, Vergara CG, Andrade CL, Mendoza J, Zaffir V. Compromiso pulmonar del lupus eritematoso sistémico. . Rev Reumatología 2002;18(1):20 - 3.
25. Interna SEdM. GUÍAS CLÍNICAS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO 2011.
26. Quintana López G, Fernández Aldana A, Restrepo JF RA, Méndez P, Rondón F, Sánchez A, et al. Aplicación clínica de los anticuerpos en lupus eritematoso sistémico. Revista Colombiana de Reumatología. 2003;1:32 - 45.
27. Álvarez P, González S, I. H. Compromiso cardiovascular en niños con Lupus Eritematoso Sistémico. Revista chilena pediátrica. 2000;71(4):328 - 34.
28. Bernatsky S, Bovin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2006;54:2550 - 7.
29. Céspedes J, Nigenda G, Mora G, Ruiz JA. Medicina complementaria y alternativa. Modelos alternativos de atención a la salud: utilización y disponibilidad en la Ciudad de México.2002.
30. Hahnemann S, editor. Organon el arte de curar. Buenos Aires2004.
31. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002 - 2005: Publicación oficial de la Organización Mundial de la Salud2005.
32. Aedo F, Granados J. La medicina complementaria en el mundo. Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación. 2000;12:91 - 9.
33. Moher D, Schulz KF, Douglas A. La Declaración CONSORT: Recomendaciones revisadas para mejorar la calidad de los informes de ensayos aleatorizados de grupos paralelos. Rev Sarri Milit Mex. 2002:23 -8.
34. Alzate A. Definición de la epidemiología su estrategia y sus aplicaciones. Neiva2006.
35. Argimon JM, Jiménez J, editors. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. España2004.
36. Gubitosi M. Bases científicas de la analgesia acupuntural. Rev Méd Urug. 2005;21(4).

37. Deluca HF, Cantoma MT, J. H-W. Derivados de la Vitamina D para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico. España2007.