

Generalidades sobre lupus eritematoso sistémico

General information about systemic lupus erythematosus

Rashell Danae Fiallos Baldeón^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8976-3677>

Lesly Domenica Valdiviezo Arias¹ <https://orcid.org/0009-0009-0645-13240>

Carlos Gustavo López Barrionuevo¹ <https://orcid.org/0000-0003-3027-0936>

¹Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

*Autor para la correspondencia: rashelldfb26@uniandes.edu.ec

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune multisistémica de etiología desconocida, caracterizada por brotes de actividad con distintos grados de severidad que provocan daño crónico irreversible. Su patogenia está asociada a variantes polimórficas en varios genes que predisponen al desarrollo de la enfermedad. El objetivo del estudio fue describir las generalidades, el componente genético, los factores de susceptibilidad, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y las complicaciones del LES. Se realizó una revisión bibliográfica de corte histórico, con búsqueda en las bases de datos SciELO, Scopus, PubMed, Medline y Google Académico, abarcando estudios publicados entre 2018 y 2023. Los resultados indican que el lupus eritematoso sistémico presenta una amplia variedad de manifestaciones clínicas, influenciadas tanto por factores genéticos como ambientales. Entre las complicaciones más destacadas se encuentra la nefropatía lúpica, que es la causa principal de compromiso renal en estos

pacientes. Además, se identificó una correlación significativa entre el lupus eritematoso sistémico y un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares debido a la inflamación crónica y los tratamientos inmunosupresores. La revisión concluye que el lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune compleja con una amplia gama de características clínicas que complican su diagnóstico y tratamiento, destacando la necesidad de un enfoque multidisciplinario para mejorar la comprensión y el manejo de su fisiopatología.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico; enfermedad autoinmune; autoinmunidad; componente genético; manifestaciones clínicas.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a multisystem autoimmune disease of unknown etiology, characterized by activity flares of varying severity that cause irreversible chronic damage. Its pathogenesis is associated with polymorphic variants in several genes that predispose individuals to the development of the disease. The objective of the study was to describe the general aspects, genetic components, susceptibility factors, clinical manifestations, diagnosis, and complications of systemic lupus erythematosus. A historical bibliographic review was conducted, searching the SciELO, Scopus, PubMed, Medline, and Google Scholar databases, covering studies published between 2018 and 2023. The results indicate that systemic lupus erythematosus presents a wide variety of clinical manifestations influenced by both genetic and environmental factors. Among the most notable complications is lupus nephropathy, which is the primary cause of renal involvement in these patients. Additionally, a significant correlation was identified between systemic lupus erythematosus and an increased risk of cardiovascular diseases due to chronic inflammation and immunosuppressive treatments. The review concludes that systemic lupus erythematosus is a complex autoimmune disease with a wide range of clinical features that complicate its diagnosis and

treatment, highlighting the need for a multidisciplinary approach to improve understanding and management of its pathophysiology.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; autoimmune disease; autoimmunity; genetic component; clinical manifestations.

Recibido: 14/08/2024

Aceptado: 07/10/2024

Introducción

Las enfermedades autoinmunes constituyen un proceso patológico sistémico que compromete la función orgánica del paciente que la padece. El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida, que se caracteriza por una alteración de la respuesta inmunológica y una producción de autoanticuerpos dirigidos a antígenos celulares.^(1,2) que, debido a su complejidad, se manifiesta a través de una variedad de síntomas clínicos que no se limitan a los síntomas sistémicos, cutáneos y hematológicos, lo que puede tener un impacto sustancial en la calidad de vida de los pacientes.⁽³⁾

Obtener información actualizada mediante una revisión bibliográfica de la literatura disponible acerca del LES, sus manifestaciones clínicas, componente genético y opciones terapéuticas, aporta de manera significativa en el enfoque adecuado en el manejo de esta patología con el objetivo de precautelar la falla orgánica como complicación, para así mejorar el diagnóstico, pronóstico y calidad de vida del paciente que la padece.

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por el deterioro de los procesos fisiológicos normales, lo que resulta en graves daños para el individuo. Estas condiciones tienen una base genética y se caracterizan por mecanismos

patogénicos autoinmunes que ocasionan cambios en los tejidos y provocan una amplia gama de manifestaciones clínicas.⁽⁴⁾

El LES es una enfermedad que se caracteriza por ser crónica multisistémica, de carácter autoinmune, con múltiples rasgos clínicos y presencia casi invariable de anticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo celular. Capaz de manifestarse a cualquier edad, siendo más común en adultos jóvenes en el rango de edad de 15 a 44 años. Presenta una incidencia mayor en las poblaciones hispanas y afroamericanas, y su prevalencia es mayor en mujeres, siendo seis veces más casos en comparación con los hombres.^(3,5)

Es causado por la interacción entre ciertos genes de predisposición y factores ambientales, que originan respuestas inmunitarias anormales.⁽⁵⁾ La autoinmunidad se asocia a alteraciones genéticas que conducen a la pérdida de tolerancia y al desarrollo de autoanticuerpos, teniendo una mayor predisposición de heredabilidad los gemelos monocigotos. Estos factores genéticos dan lugar a polimorfismos vinculados con el sistema de complemento, regiones del antígeno leucocitario humano, interleucinas, proteínas tirosina fosfatasa, lectina de unión a manosa, mutaciones de nucleótido simple, entre otros.⁽⁶⁾

En desarrollo de la enfermedad intervienen varios tipos de inmunoglobulina, con predominio de la IgG, IgM e IgA. Se han validado diversos indicadores de laboratorio para evaluar la presencia de períodos de remisión o actividad en el LES. La mayoría de estos marcadores son inmunoglobulinas autoinmunes específicas, lo que mejora la capacidad de detección en comparación con una medición global de globulinas. El valor total de las inmunoglobulinas está sujeto a cambios influenciados por varios factores, incluyendo las infecciones crónicas que pueden causar un aumento en los niveles de gammaglobulinas.^(7,23)

Clínicamente se puede presentar periodos de brotes y remisión, que se puede presentar con una intensidad leve o con formas severas que pueden comprometer la vida del paciente. Esto influye en la sobrevida de los pacientes con LES, misma que ha cambiado en los últimos años, con un 95% de sobrevida en países

desarrollados, mientras que en los países en vías de desarrollo la mortalidad sigue siendo elevada.⁽⁸⁾

Cuando el cuadro clínico se vuelve grave, es necesaria la hospitalización de los pacientes, generalmente ocurren por casos de trombocitopenias severas, complicaciones renales graves y de rápida progresión, sospecha de neumonitis lúpica, hemorragias pulmonares, sospecha de daño coronario e infecciones oportunistas resistentes.⁽⁹⁾

Las causas de muerte durante los primeros cinco años después del diagnóstico, se ven vinculadas a infecciones y a la actividad de la enfermedad. Después de este lapso, las principales causas son las complicaciones cardiovasculares y el daño orgánico asociado al LES. Se estima que entre el 10 % y el 25 % de los pacientes fallecen diez años posteriores al diagnóstico.⁽⁸⁾

A pesar de la información disponible en la literatura actual, existe un desconocimiento acerca del LES, su prevalencia, diagnóstico y manejo, lo que influye en el enfoque clínico de esta patología, pronóstico y calidad de vida del paciente que la padece, razón por la cual, esta revisión bibliográfica está enfocada en describir las generalidades, componente genético, factores de susceptibilidad, manifestaciones clínicas, diagnóstico y complicaciones del LES.

Métodos

El levantamiento de la información se realizó a manera de una revisión sistemática, descriptiva, limitada a los idiomas inglés y español. Utilizando los criterios de búsqueda "lupus eritematoso sistémico" "LES" "SLE" "autoinmunidad".

Criterios de inclusión

- Artículos publicados entre los años 2019 y 2023, que contengan información acerca del LES, manifestaciones clínicas, enfoque en el manejo, diagnóstico, complicaciones, pronóstico y opciones terapéuticas.

Criterios de exclusión

- No se consideraron aquellos artículos escritos en idiomas diferentes al español e inglés y contengan información acerca de otras patologías autoinmunes diferentes al LES.

Se realizó una búsqueda usando las bases de datos SciELO, Scopus, PubMed, Medline y Google Académico. Además, para facilitar la búsqueda se utilizó buscadores booleanos tales como "AND" y "OR". Se recolectaron 42 registros de los cuales luego de la eliminación de duplicados se obtuvieron 37, de los cuales se eliminaron 13 que no cumplieron con el periodo y los criterios de inclusión. De los artículos elegibles permanecieron 24 artículos publicados, de los cuales se analizaron 19 documentos que fueron incluidos en la revisión.

Resultados

De este proceso investigativo se obtuvo que el LES es una enfermedad crónica y compleja, que afecta múltiples sistemas, de naturaleza autoinmune; en donde se observa la presencia y actividad anormal de células del sistema inmunológico, que atacan las células y tejidos del paciente de manera irregular, lo que conduce a la formación de lesiones, que a menudo son dolorosas. La fisiopatología del LES aún no se ha identificado completamente, se han identificado numerosas manifestaciones que alteran el funcionamiento normal de los órganos, tejidos y sistemas involucrados en esta enfermedad.^(3,10,11)

Los factores relacionados con su incidencia y prevalencia pueden incluir los relacionados con la comunidad, geográficos, ambientales, escolaridad y la diversidad en la población. Se estima que afecta alrededor de 5 millones de personas, y que mayoritariamente se presenta en mujeres en edad fértil, en etapa pre-pubertad y posmenopáusica, entre la edad de 15 y 44 años; siendo la relación entre mujeres y hombres de 6:1 hasta de 13:1. Si bien es de carácter global, existe una mayor prevalencia en población no caucásica.^(3,6)

El factor de riesgo más importante es el sexo, y como se menciona anteriormente las mujeres son más susceptibles que los hombres, sin embargo, en varones el daño acumulado y la severidad suelen ser más importantes.⁽⁵⁾ Se ha identificado además que existe una asociación con los genes de cromosomas sexuales, hormonas sexuales y a la estabilidad del microbiota intestinal.⁽⁶⁾

Además de estos factores, también se ven implicados los factores genéticos, revelando que existe una heredabilidad estimada del 44 al 66 %.^(1,12) Las interacciones entre los genes de susceptibilidad y los factores ambientales dan lugar a respuestas inmunitarias anómalas que varían considerablemente entre los pacientes. Estas respuestas pueden abarcar varios mecanismos fisiopatológicos, como la activación del sistema inmunológico innato, activación anormal de las células del sistema inmunológico adaptativo, células reguladoras CD4 y CD8 ineficaces, así como la eliminación de complejos inmunitarios y células apoptósicas.⁽¹⁾

El sistema de complemento desempeña un papel fundamental en el desarrollo del LES, en este contexto, la presencia de productos de degradación CD3d y CD4d se considera como un indicador de proceso inflamatorio cuando se localizan en la zona basal de la membrana que se encuentra entre la dermis y la epidermis.^(6,13)

Entre los factores genéticos inherentes, se encuentra el antígeno leucocitario humano (HLA), también conocido como el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), el cual desempeña un papel crucial en la presentación de péptidos tanto intra como extracelulares. Esto a su vez regula la respuesta inmunológica tanto innata como adaptativa. El HLA es el componente más diverso genéticamente en el genoma humano, y sus variantes varían según la etnia. Además, está involucrado en la generación de autoanticuerpos y el daño a los tejidos en diversas enfermedades autoinmunes.^(6,14,15)

Se han identificado aproximadamente 100 locis en el genoma que incrementan la susceptibilidad al LES, los cuales presentan diversas variantes no codificadas, que

resultan en un amplio campo de estudio para investigar las posibles causas que podrían contribuir a comprender la etiología específica de esta patología.^(6,14)

El cromosoma más relacionado con el LES es el cromosoma 6, aun así, se han identificado genes en los cromosomas 2, 10, 14, 16 y 20 que también desempeñan un papel en la enfermedad. Se han observado diversas alteraciones en los genes del cromosoma 10, especialmente en poblaciones españolas y afroamericanas que padecen lupus.^(3,16)

Los factores ambientales desempeñan un papel importante en la aparición y el empeoramiento de esta enfermedad autoinmune, ya que estos factores externos pueden inducir o agravar la enfermedad en personas genéticamente susceptibles. Se incluyen el estrés, las hormonas, las infecciones y la exposición a la luz ultravioleta, que puede dañar el ADN y aumentar la presencia de antígenos, desencadenando una respuesta autoinmune.⁽³⁾

Los factores hormonales también tienen un impacto en el desarrollo del LES, siendo más comunes en mujeres antes de la menarquia o después de la menopausia. A veces, la enfermedad puede empeorar durante el puerperio o cuando se toman anticonceptivos orales. También puede manifestarse en mujeres embarazadas o aquellas que reciben tratamientos a base de estrógenos.⁽³⁾

El desequilibrio en los mecanismos fisiopatológicos conduce a una inflamación continua y a la producción constante de autoanticuerpos y complejos inmunitarios, los cuales desencadenan los síntomas.⁽¹⁾

Estas manifestaciones pueden ser multiorgánicas y multifacéticas, con diversos tipos de compromiso a nivel de la piel, riñón y sistema nervioso, tanto central como periférico; así también en articulaciones, serosas, ojos y pulmones, que en conjunto con la alteración inmunológica y los síntomas clínicos generales hacen que esta patología se vuelva compleja.⁽⁵⁾

En los hombres, la respuesta hormonal se relaciona con una mayor incidencia de nefritis lúpica, lesiones cutáneas y trombosis, particularmente en aquellos que

consumen alcohol, además de una mayor producción de anticuerpos. El curso clínico de la enfermedad en hombres tiende a ser más agresivo y presenta síntomas frecuentes como serositis, enfermedad cardiovascular, citopenias, anemia hemolítica y convulsiones, que también se asocian al tabaquismo. Por otro lado, en las mujeres con LES, el embarazo representa un riesgo tanto para la madre como para el feto, especialmente en afrodescendientes e hispanas.^(6,17,18)

El LES presenta características clínicas que en su mayoría son atípicas, pero al igual puede presentarse fiebre, fatiga, eritema facial, prurito cutáneo, úlceras orales, pérdida de cabello, inflamación de las membranas serosas, artralgias, problemas cardíacos como endocarditis y arritmias, lesiones pulmonares intersticiales, anemia, anorexia, y riesgo de trombosis, incluso llegando al síndrome coronario agudo. Los resultados de los análisis sanguíneos comúnmente muestran niveles disminuidos de hemoglobina, recuento bajo de glóbulos blancos y plaquetas por debajo de los valores normales.^(6,19)

Discusión

El LES es una enfermedad autoinmune de origen desconocido, que se distingue por alterar la respuesta inmunológica del paciente, que resulta en la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos celulares. Se caracteriza por su amplia variedad de manifestaciones clínicas que afectan múltiples sistemas del organismo. En la actualidad no se dispone de una prueba diagnóstica definitiva, por esta, el diagnóstico oportuno representa un desafío para los profesionales médicos.⁽¹⁾

En la actualidad, se ha comprobado que existe una clara relación genética y hereditaria con el LES, ya que se ha observado un mayor riesgo de desarrollar LES en familiares de primer grado de personas que han tenido la enfermedad. Además, el LES, al igual que otras afecciones, presenta alteraciones en varios genes ubicados en diferentes cromosomas. Los anticuerpos desempeñan un papel

fundamental en el LES, ya que su presencia es una característica distintiva de la enfermedad. La formación de estos anticuerpos puede ser el resultado del daño continuo en los tejidos.⁽³⁾

Las manifestaciones clínicas comprenden una amplia gama, que abarcan desde afectaciones leves en las articulaciones y la piel, hasta condiciones potencialmente mortales que involucran el sistema nervioso central o a nivel renal. La piel es el órgano más comúnmente afectado, por lo tanto, la presencia de lesiones cutáneas puede dar lugar a sospechas de esta enfermedad, aunque se requiere de confirmación mediante otros métodos de diagnóstico, como análisis de laboratorio.^(1,3)

En este proceso de revisión el limitante identificado es la poca información disponible, razón por la cual la dirección futura es continuar con procesos investigativos que aporten información, considerando la incidencia de esta enfermedad, su impacto en la calidad de vida los pacientes que la padecen y la importancia de prevenir futuras complicaciones que comprometan la vida del paciente.

Para entender mejor la relación entre el LES y las complicaciones cardíacas, se puede analizar cómo las conclusiones de estudios sobre enfermedades cardíacas pueden ser extrapoladas y relacionadas con el LES. A continuación, se muestran algunos ejemplos:

- Asociación de la enfermedad cardíaca coronaria con la edad, el sexo y los genes:⁽²⁰⁾ este estudio destaca cómo la edad, el sexo y factores genéticos influyen en la prevalencia de enfermedades cardíacas coronarias. En pacientes con LES, estos mismos factores también juegan un papel crucial. Las mujeres en edad fértil, que son predominantemente las más afectadas por el LES, tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar enfermedades cardiovasculares debido a la inflamación crónica y los efectos secundarios de los tratamientos inmunosupresores. Además, las predisposiciones genéticas que contribuyen a la susceptibilidad al LES

pueden también incrementar el riesgo de desarrollar aterosclerosis y otras complicaciones cardíacas.

- Riesgo cardiovascular según la escala de Framingham en pacientes hipertensos ecuatorianos:⁽²¹⁾ el estudio utiliza la escala de Framingham para evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. Esta metodología es aplicable a pacientes con LES, quienes a menudo presentan hipertensión como una comorbilidad. La inflamación sistémica en el LES puede contribuir a la hipertensión, aumentando así el riesgo de eventos cardiovasculares. Utilizar herramientas como la escala de Framingham en pacientes con LES puede ser útil para identificar aquellos con un riesgo elevado y justificar intervenciones tempranas.
- Riesgo cardiovascular según la escala de Framingham en pacientes hipertensos. Píllaro, Ecuador. 2017-2018:⁽²²⁾ este estudio refuerza la utilidad de la escala de Framingham en la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. Al igual que en el estudio anterior, esta herramienta puede ser crucial para la evaluación de pacientes con LES. La presencia de hipertensión en el LES, combinada con factores de riesgo adicionales específicos del lupus como la nefritis lúpica y la dislipidemia, subraya la necesidad de un monitoreo y manejo rigurosos del riesgo cardiovascular en estos pacientes.

En esencia, el lupus eritematoso sistémico está estrechamente relacionado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares debido a la inflamación crónica, la predisposición genética y las complicaciones como la hipertensión. Los estudios citados, aunque no se enfocan directamente en el LES, proporcionan un marco útil para comprender cómo los factores de riesgo tradicionales y las herramientas de evaluación como la escala de Framingham pueden aplicarse en la población con LES para mejorar la detección y el manejo de las enfermedades cardiovasculares.

Conclusión

El LES es una enfermedad autoinmune que pone en riesgo la calidad de vida de la persona, al tener la capacidad de afectar a distintos órganos y sistemas del paciente que la padece. Los distintos factores involucrados en el proceso patológico de la enfermedad contribuyen a su complejidad que a su vez crea un enigma en su fisiopatología que no es clara aún.

En el contexto genético se ha descrito un fuerte carácter hereditario, al igual que otras enfermedades autoinmunes, aumentando la susceptibilidad de aquellas personas que comparten cierto grado de consanguinidad con un paciente diagnosticado con LES. A esto se suma su componente inmunológico, que altera los mecanismos fisiológicos normales, causando daño al mismo organismo.

Es importante comprender y conocer la gran variedad de manifestaciones clínicas que abarca el LES, y su relación con el pronóstico del paciente. A nivel global, esto contribuye directamente al correcto diagnóstico y manejo con un enfoque en cada paciente, ya que el cuadro puede variar en cada persona. Al ser la población adulta joven la de mayor incidencia, se ve lo esencial de dar una correcta sospecha diagnóstica que oriente a un diagnóstico definitivo, y posterior tratamiento; con el objetivo de prevenir complicaciones que a futuro comprometan la integridad y calidad de vida del paciente.

La limitada información y la importancia de que el personal de salud tenga un correcto enfoque en el manejo de esta enfermedad, ha hecho que la comunidad científica intensifique los trabajos investigativos, con el objetivo de aportar al conocimiento de la población, para generar una educación en salud basada en la prevención. Se debe continuar con los procesos investigativos para obtener más información.

Referencias bibliográficas

1. González Jiménez D, Mejía Bonilla S, Cruz Fallas M. Lupus eritematoso sistémico: enfoque general de la enfermedad. *Rev Med Sinergia*. 2021;6(1). Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/630>
2. Peralta Escandón AB, Rodas Serrano AE. Revisión bibliográfica de lupus eritematoso sistémico generalidades, manifestaciones clínicas y su manejo en odontología. *Odontologia (Lima)*. 2021;24(1). Disponible en: <https://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/odontologia/article/view/3278>
3. Osorio Illas L, Cárdenas Díaz T, Aboud Frutos I, Fernández Mora L, Pérez Polanco ES. Lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Oftalmol*. 2021;34(3). Disponible en: <https://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/1051/922>.
4. Mussano E, Onetti L, Cadile I, Werner M, Ruffin A, Buliubasich S, et al. Lupus eritematoso sistémico: datos sociodemográficos y su correlación clínico-analítica en un hospital universitario. *Rev Argent Reumatol*. 2019;30(3):5-12.
5. Avila Vásquez SA, Ramírez Portilla CC. Genetic polymorphisms predisposing to the development of Systemic Lupus Erythematosus. *Salud Cienc Tecnol*. 2023 Jan 1;3.. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9071926>
6. Cancino Mesa JF, Luna López AE, Casí Torres J. Lupus eritematoso sistémico en actividad y cociente albúmina/globulina invertido, ¿hallazgo propio de la enfermedad? *Rev Cubana Reumatol*. 2020;22:163.
7. Montiel D, Cacace P. Mortality and causes of death in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Paraguaya Reumatol*. 2019 Dec 30;5(2):51-7.
8. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020 Oct 1;172(11).
9. Tang WY, Liu JH, Peng CJ, Liao Y, Luo JS, Sun X, et al. Functional Characteristics and Application of Mesenchymal Stem Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2021 Mar 13;69(1):7. doi: 10.1007/s00005-021-00603-y.

10. Leong PY, Huang JY, Chiou JY, Bai YC, Wei JCC. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Taiwan: a nationwide population-based study. *Sci Rep*. 2021 Mar 11;11(1):5631.doi: 10.1038/s41598-021-84957-5.
11. Sawada T, Fujimori D, Yamamoto Y. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency. *Immunol Med*. 2019 Jan 2;42(1):1-9.
12. Deng M, Wu R, Zhou X, Su Y, Li Y. Analyses of the clinical and immunological characteristics of patients with lupus erythematosus. *Indian J Dermatol*. 2022 Mar 1;67(2):205.
13. Wang T, Wang H, Qiu L, Wu L, Ling H, Xue Y, et al. Association of HLA-DR1, HLA-DR13, and HLA-DR16 Polymorphisms with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *J Immunol Res*. 2022;2022.
14. Kwon YC, Chun S, Kim K, Mak A. Update on the genetics of systemic lupus erythematosus: Genome-wide association studies and beyond. *Cells*. 2019 Oct 1;8(10):1180.doi: 10.3390/cells8101180.
15. Ruiz-Arriaga LF, Cano-Aguilar LE, Cruz-Meza S, Díaz-Greene JE, Rodríguez Weber FL. Lupus eritematoso sistémico: nefritis lúpica, una complicación a descartar. *Dermatol Cosm Méd Quir*. 2019;17(4). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=91658>
16. Nusbaum JS, Mirza I, Shum J, Freilich RW, Cohen RE, Pillinger MH, et al. Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis. *Mayo Clin Proc*. 2020 Feb 1;95(2):384-94.
17. Kim JW, Kim HA, Suh CH, Jung JY. Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 11;9.
18. Demirkaya E, Sahin S, Romano M, Zhou Q, Aksentijevich I. New horizons in the genetic etiology of systemic lupus erythematosus and lupus-like disease:

Monogenic lupus and beyond. *J Clin Med.* 2020 Mar 5;9(3):712.doi: 10.3390/jcm9030712.

19. Balarezo-García M, Bonilla-Rodríguez A, Labrada-González E. Asociación de la enfermedad cardíaca coronaria con la edad, el sexo y los genes. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2024 [citado 10 Abr 2024]; 43 Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3254>

20. Herrera-Martínez A, Jumbo-Salazar F, Sánchez-Garrido A. Riesgo cardiovascular según la escala de Framingham en pacientes hipertensos ecuatorianos. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2024 [citado 10 Abr 2024]; 43 Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3261>

21. Abril-López PA, Vega-Falcón V, Pimienta-Concepción I, Molina-Gaibor AA, Ochoa-Andrade MJ. Risk of cardiovascular disease according to the Framingham score in patients with high blood pressure from Píllaro, Ecuador. *Rev Fac Med.* 2021;69(3):e83646. doi: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v69n3.83646>.

22. Villegas SMB, Tiza MMC, Fritas WM, Fernández DMM. Evaluación de la formación investigativa en estudiantes universitarios: estudio comparativo en dos universidades estatales. *RUS* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 19];14(1):39–46. Available from: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2533>