

Reporte de caso

ENFERMEDAD DE CROHN Y LA SOBREPOSICIÓN CON EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Carolina Cuadro Santiago¹, Carlos Enrique Basabe¹, Juan David Urriago¹, Nathalia Vanesa Velásquez¹,
Robin German Prieto², Diego Mauricio Aponte³

1. Estudiante facultad de Medicina. Fundación Universitaria Sanitas.

2. Cirujano General. Residente II año Gastroenterología. Fundación Universitaria Sanitas.

3. Médico Internista, Gastroenterólogo. Coordinador Académico de Gastroenterología. Fundación Universitaria Sanitas.

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal consta de dos patologías base: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa idiopática. Como bien se sabe, las enfermedades autoinmunes suelen sobreponerse con otros padecimientos autoinmunitarios. El objetivo de este artículo es revisar la relación entre la enfermedad de Crohn y su coexistencia con otras enfermedades, especialmente con el lupus eritematoso sistémico. Presentamos un caso clínico.

Palabras claves: Enfermedad de Crohn, Lupus eritematoso sistémico, Enfermedades Intestinales

CROHN'S DISEASE AND THE SUPERPOSITION WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

ABSTRACT

The inflammatory bowel disease consists of Crohn's disease and ulcerative colitis. As it is widely known autoimmune diseases use to overlap with other autoimmune pathologies. The objective of this article is to review the relationship between Crohn's disease and its coexistence with other diseases, especially with Systemic lupus erythematosus. We present a clinical case.

Key words: Crohn disease, Lupus Erythematosus, Systemic, Intestinal Diseases.

Recibido: 28 de marzo de 2016

Aceptado: 30 de noviembre de 2016

Correspondencia: ccuadro94@gmail.com

INTRODUCCIÓN

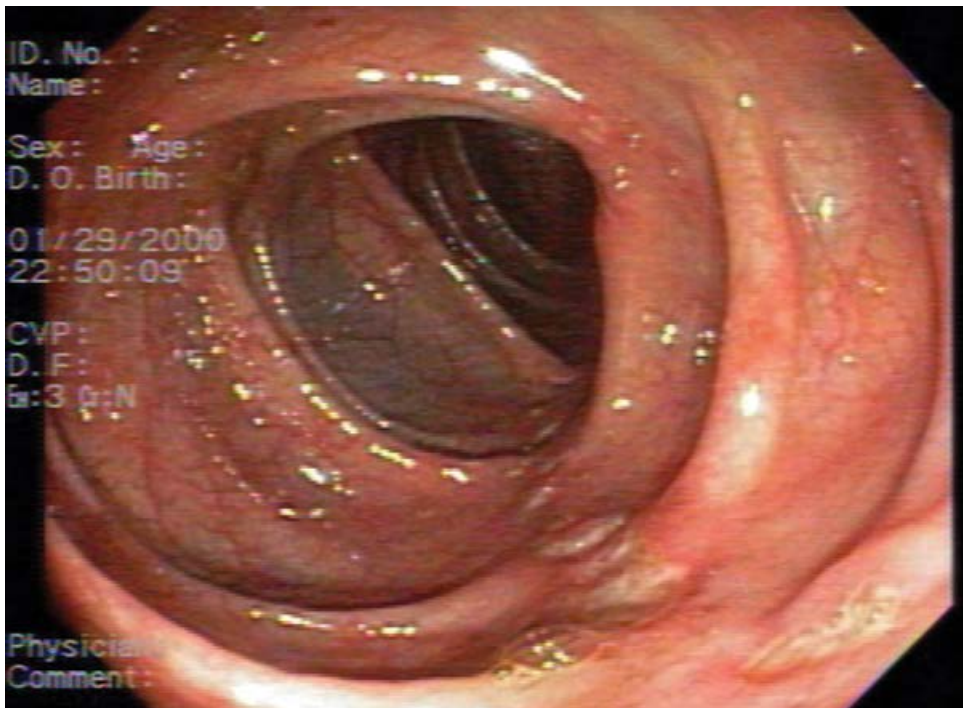
La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) incluye dos entidades: la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerativa idiopática (CU), estas deben de ser consideradas como patologías sistémicas ya que usualmente cursan con signos y síntomas extraintestinales y son de origen multifactorial. La EC es una entidad que se caracteriza por una inflamación cicatrizante, asimétrica, transmural y que fortuitamente es considerada como granulomatosa y compromete desde la boca hasta el ano. La CU es considerada como una inflamación simétrica, continua y superficial que se ubica habitualmente en colon y recto (1). Se describe el caso de una paciente quien presentó inicialmente un diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Esclerosis Múltiple (EM) y en quien posteriormente se documentó la existencia concomitante de enfermedad de Crohn. Dejamos como interrogantes ¿cuál es la superposición de estas patologías en nuestros pacientes?, ¿cuál puede ser el subdiagnóstico de las

mismas, dada la similitud y concomitancia de algunos de los síntomas?.

CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años quien consulta por el servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Colombia en marzo de 2013, por síntomas de un mes de evolución dados por deposiciones diarreicas fétidas y con sangre, además de dolor abdominal de intensidad 7/10. Como antecedentes, la paciente presenta diagnóstico de LES, fibromialgia y EM, recibe prednisolona 2.5 mg interdiarios y azatioprina 50 mg día. Al examen físico de ingreso presentó tensión arterial de 104/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 89 LPM, frecuencia respiratoria de 18 por minuto y cardiopulmonar normal. Abdomen blando, depresible y no doloroso. Se solicitó colonoscopia la cual encontró úlceras en colon transversal (Figura 1) y derecho con estigmas de sangrado reciente y erosiones en sigmoide sugestivas de cuadro de exacerbación de colagenosis

FIGURA 1. Ulceraciones en el colon transversal de la paciente



versus enfermedad inflamatoria intestinal. Se empieza a interrogar clínicamente la presencia de colitis ulcerativa. Sin embargo, esta sintomatología puede también corresponder a actividad del LES o a un proceso infeccioso en paciente inmunosuprimido, por lo cual fue necesario esperar el resultado de las biopsias tomadas que confirmaron la presencia de enfermedad de Crohn, así se inició el tratamiento con mesalazina oral a dosis de 1 gramo (dos tabletas) oral cada 8 horas, con una adecuada respuesta inicial de la paciente.

Definición

La enfermedad de Crohn es una entidad de carácter crónico de etiología desconocida que se caracteriza por una inflamación transmural que puede afectar desde la boca hasta el ano. Esta patología se caracteriza por presentar de forma alterna periodos de remisión y de exacerbación de la enfermedad. El origen de esta enfermedad aún no es muy bien comprendido sin embargo se consideran diferentes factores predisponentes como son la exposición al tabaco, factores genéticos, infecciosos e incluso dietarios que desencadenan en la mucosa intestinal una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T contra los antígenos luminares y la microflora bacteriana gastrointestinal del huésped susceptible (2).

Epidemiología

Estados Unidos posee una incidencia de 5-11/100,000 habitantes llegando a contabilizarse hasta 480,000 casos nuevos con una prevalencia estimada de 50/100,000 habitantes. En Asia y América del sur la incidencia registrada es de 0,5/100,000 habitantes por año (3), actualmente existen muy pocos datos en Colombia y Latinoamérica acerca de la epidemiología, sin embargo en un estudio observacional descriptivo realizado entre agosto de 2001 y julio de 2009 en el Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín – Colombia en un total de 202 pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal hubo una relación de colitis ulcerativa (80,7%) y enfermedad de Crohn (15,8%) de 4.9:1; la proporción posee un predominio similar por géneros para una relación mujer-

hombre total de 1,2:1 y una aparición de los síntomas gastrointestinales aproximadamente a los 37.62 años con un rango de edades desde los 2 hasta los 77 años. El tiempo promedio para establecer un diagnóstico fue de 9.71 meses siendo aproximadamente 9.2 meses para la colitis ulcerativa y 13.2 para la enfermedad de Crohn. En cuanto a las manifestaciones clínicas en la CU se presentó más diarrea y sangrado, pero menos pérdida de peso y dolor abdominal en comparación a la enfermedad de Crohn. Las manifestaciones extraintestinales fueron similares a la de otras poblaciones con predominio de compromiso articular. La localización más frecuente de la enfermedad de Crohn de mayor a menor fue ileocolónica 50%, colónica 28,1%, íleon terminal 18,8% y únicamente un 3,1% presentó manifestaciones en el tracto digestivo superior. Los pacientes con enfermedad de Crohn presentan un cuadro clínico más severo, con elevadas tasas de hospitalización, cirugía y uso de terapia biológica atribuido posiblemente a la asistencia tardía a un centro de salud. Diversos estudios han demostrado que las personas con hábito de tabaquismo activo o no, presentan una probabilidad de 47.8% para desarrollar la enfermedad de Crohn, 25.1% para Colitis Ulcerativa y un 24.6% para enfermedad inflamatoria no específica (4).

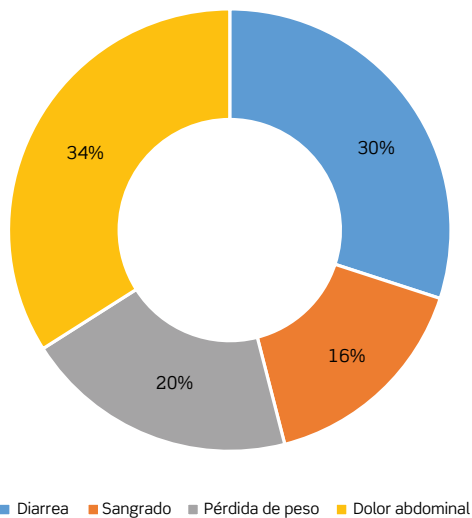
Etiología y patogenia

Las alteraciones genéticas y los factores epigenéticos juegan un papel muy importante en el desarrollo de la EII. El gen con más influencia en cuanto a la aparición y el fenotipo de la Enfermedad de Crohn siendo propio y único de este, es el NOD2/CARD15, codificando proteínas encargadas de la respuesta inmunológica por parte de las bacterias intestinales y que en dicha enfermedad presenta tres tipos de mutaciones. El tabaquismo es un factor que exagera e incrementa la aparición de la Enfermedad de Crohn siendo esta última más frecuente en los fumadores activos y la Colitis ulcerativa en los fumadores pasivos. La flora intestinal interviene significativamente en la aparición y curso de la enfermedad sin embargo no ha sido posible el aislamiento de uno o más organismos específicos que pueda señalarse como responsable de este padecimiento (5).

Manifestaciones clínicas

La EC se caracteriza por dolor tipo cólico asociado a calambres generalmente referidos en el cuadrante inferior derecho abdominal o en la región periumbilical minutos después de haber ingerido alimentos el cual calma al expulsar gases, esto último puede ser sugestivo de estenosis en el íleon, siendo esta la complicación más frecuente, el inicio de dichos síntomas suele presentarse mayormente de forma insidiosa. En la enfermedad de Crohn es menos frecuente la aparición de diarrea y sangrado mientras que la pérdida de peso es de mayor incidencia en este padecimiento comparado con otras presentaciones de la enfermedad inflamatoria (Figura 2) (4,5).

FIGURA 2. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Crohn



Clasificación de la Enfermedad de Crohn

La clasificación de Montreal (Tabla 1), es una clasificación fenotípica de la EC la cual se basa en dividir la enfermedad en tres patrones diferentes: La A corresponde a la edad en la que fue diagnosticada la enfermedad, L de localización de la enfermedad y la B que corresponde al patrón evolutivo. Esta clasificación es una modificación de la versión de Viena, la cual se diferencia de esta última por la categoría A1, el que se incluya el

tracto digestivo superior y el considerar en esta nueva versión, la parte perianal como un modificador común de las otras subdivisiones (2).

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE MONTREAL	
Edad del diagnóstico	A1: Menor de 16 años
	A2: Entre 17-40 años
	A3: Más de 40 años
Localización	L1: Íleo
	L2: Colónico
	L4: Digestivo superior aislado
Comportamiento	B1: No estenosante, No penetrante
	B2: Estenosante
	B3: Penetrante
	P: Enfermedad perianal

Diagnóstico

La determinación definitiva de la Enfermedad de Crohn, no depende de un solo criterio ni de un examen único puesto que no existe un patrón de oro para esta enfermedad. El diagnóstico de la EC incluye varios factores y hallazgos clínicos que deben presentarse simultáneamente según la “European Crohn’s and Colitis Organization” (ECCO), se deben combinar datos clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos (2).

La anemia ferropénica se encuentra en el 50% de los pacientes con EII, se puede desarrollar también anemia macrocítica por la mala absorción de la Cobalamina o vitamina B12, estas pruebas pueden ser normales en muchos pacientes puesto que el resultado de esta dependerá del grado de mala absorción y de la respuesta inflamatoria (6). La presencia de dos o más de los siguientes criterios determinan también, el diagnóstico posible de la enfermedad de Crohn (2):

- Diarrea, Dolor abdominal y pérdida de peso mayor a seis semanas.
- Lesiones segmentarias, no continuas que pueden comprometer o no el recto

- Inflamación transmural o focal o en granulomas epiteliales de células gigantes
- Presencia de fistulas, estenosis en el intestino delgado o colitis segmentaria

El uso de la determinación de anticuerpos Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) y los anticuerpos anti-citoplasma perinuclear de los neutrófilos (pANCA) es útil ya que ambos realizados simultáneamente tienen una especificidad de 84 -95% con una sensibilidad del 55-78%. Los más específicos para la EC son los altos niveles de ASCA IgA e IgG (6). Según los criterios de Lennard-Jones (Tabla 2), se considera diagnóstico probable cuando hay ausencia de granulomas junto con 2 criterios. El diagnóstico o enfermedad de Crohn definitivo se presenta cuando hay granuloma en el hallazgo histológico junto con otro criterio o cuando no hay presencia de granulomas, pero existen 3 criterios (2).

Enfermedad de Crohn y su relación con otras patologías

La enfermedad de Crohn es una patología que hace parte de la enfermedad inflamatoria intestinal, la cual genera

inflamación transmural y focal afectando cualquier parte del tracto gastrointestinal que algunas veces pueden ser de tipo granulomatoso (7).

Se han encontrado ciertas asociaciones entre la enfermedad de Crohn y otras patologías. En un estudio de cohortes publicado en el 2012 en Estados Unidos, se evaluaron 174,476 mujeres desde 1996 al 2007 en la primera cohorte NH1 y la segunda NH1 del 1991 a 2007, buscando la relación entre la psoriasis, artritis psoriásica con el riesgo de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa encontrando mayor relación en cuanto al riesgo para EC y psoriasis experimentando un aumento significativo del riesgo de esta enfermedad en pacientes psoriásicas (RR 3,86 IC95%: 2,23 - 6,67) (8).

En un estudio de casos y controles retrospectivo realizado por la Universidad de Pennsylvania Health, se buscó mirar la prevalencia de cáncer papilar de tiroides en conjunto con la presentación de enfermedad inflamatoria intestinal para lo cual se comparó pacientes con esta patología y una población de control. Se encontró 912 con diagnóstico de enfermedad de Crohn y 1.774 con colitis ulcerativa con el diagnóstico simultáneo de cáncer de tiroides. Además, se encontraron 1.638 pacientes con diverticulitis y 19.447 con asma (9) con una diferencia

TABLA 2. CRITERIOS DE LENNARD-JONES

	ENDOSCOPIA O CLÍNICA	RADIOLOGÍA	BIOPSIA	MUESTRA QUIRÚRGICA
Lesión alta digestiva	*	*	*	*
Lesión anal	*		*	*
Distribución segmentaria	*	*	*	*
Lesión transmural				
Fisura		*		
Absceso	*	*		*
Fístula	*	*		*
Estenosis	*	*		*
Hallazgos histológicos				
Úlceras			*	*
Agregados linfoides			*	*
Granulomas			*	*

significativa en la edad del diagnóstico de Crohn con todos los grupos que fue relativamente menor con las otras enfermedades. La edad de EC fue de 25 años, CU 49 años, asma 45 años y diverticulitis 63 años. Concluyeron además que los pacientes con EC no son más propensos a desarrollar cáncer papilar con respecto a las otras enfermedades.

De la misma forma, entre la asociación de EC con otra patología, se encontró simultáneamente que presenta riesgo de desarrollar enfermedades extraintestinales a nivel musculoesquelético, renal, ocular y dermatológico. Un estudio de cohorte en Italia realizado por la Universidad de Roma, observó la prevalencia y tiempo de apariciones de estas manifestaciones en una serie de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, donde se seleccionaron 811 pacientes del 2000 al 2011 y evaluados retrospectivamente, encontrando que 595 tenían CU y 216 EC (10). Dando como resultado que las manifestaciones mucocutáneas, artritis tipo I y uveítis fueron más frecuentes en enfermedad de Crohn que en Colitis ulcerativa.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El LES deriva su nombre del latín “*lupus*” que significa “lobo”, término que fue acuñado por el médico Rogerius para describir el eritema en la región malar característica de esta enfermedad. En el año de 1872, Móric Kaposi durante el periodo neoclásico describió el componente sistémico de la enfermedad. A mediados del siglo XX, Philip Showalter Hench describió el beneficio del uso de los corticoesteroides en el tratamiento de la enfermedad. El LES es una enfermedad crónica de etiología autoinmunitaria con un importante compromiso sistémico y con mayor prevalencia en mujeres, población afrodescendiente y latino-americanos. La expectativa de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad se ha incrementado dado los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad con una tasa de supervivencia del 50% en los años 1950 a 80% actualmente (11).

Epidemiología

A nivel mundial se estima que la incidencia del LES es de 25 a 150 habitantes por cada 100.000 personas, si bien estas cifras varían dependiendo de la región geográfica. La enfermedad muestra una mayor incidencia en las etnias afrodescendientes, orientales y latino-americanas, así mismo se estima que las personas con antecedentes familiares de la enfermedad y otras enfermedades autoinmunes tienen mayor riesgo de desarrollarla. También, se han descrito otros factores de riesgo como la exposición crónica a la luz ultra-violeta, factores hormonales, ciertos fármacos (para el caso del lupus farmacógeno), el alcohol y pesticidas entre otros (12).

Fisiopatología

En la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico se ha demostrado el rol de múltiples componentes del sistema inmunológico en la génesis de esta enfermedad. Dentro de los mecanismos que subyacen a esta enfermedad está la formación de anticuerpos contra ADN- bicatenario procedentes de los tejidos del hospedador. El sistema inmunológico reconocería el complejo ADN-nucleosoma generado por la apoptosis de células como los queratinocitos por la exposición solar. Una vez este ADN es reconocido por el sistema inmunológico se generan anticuerpos contra este y múltiples moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad se han visto implicados en la génesis de esta enfermedad. Posteriormente, los complejos antígeno-anticuerpo circulantes se fijarán en múltiples tejidos (membrana basal glomerular, membrana sinovial) donde por medio de la unión a las proteínas del complemento inician el proceso inflamatorio con la posterior lesión tisular, nueva liberación de ADN de las células lesionadas y propagación del proceso inflamatorio. Los autoanticuerpos contra el ADN de doble cadena están presente en el 70% de los pacientes con LES, pero sólo en el 0.5% de la población los autoanticuerpos reflejan la actividad de la enfermedad en sus niveles (13,14).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas pueden variar de una persona a otra y ser de carácter intermitente. Puede haber compromiso dermatológico que se manifiesta por erupción malar ubicada principalmente en mejillas y nariz en el cuadro agudo, lesiones discoides papuloescamosas alrededor del cuello y espalda en el cuadro cutáneo subagudo y en el crónico, se caracteriza por lesiones discoides descamativas o hiperqueratósicas bien delimitadas. En cuanto a las manifestaciones renales, estas se presentan en aproximadamente 50% de los pacientes y se puede manifestar como glomerulonefritis lúpica aumentando la mortalidad del LES. Otro tipo de manifestación clínica del LES son las alteraciones hematológicas, estas se pueden presentar como citopenias (Anemia, leucopenia, trombocitopenia), síndrome antifosfolípidos y síndrome hemofagocítico. Una manifestación poco común del LES en cuanto al compromiso digestivo es la pseudo-obstrucción intestinal que se caracteriza por los signos y síntomas de una obstrucción mecánica del intestino delgado o grueso, en ausencia de una lesión anatómica que obstruyen el flujo del contenido intestinal, por lo general ocurre en los pacientes con LES activo, pero también puede ser la presentación inicial. Estos pacientes pueden presentarse con dolor y distensión abdominal y de forma aguda, recurrente o crónica. La patogénesis de la pseudo-obstrucción intestinal relacionada con el LES es desconocida, pero los posibles mecanismos incluyen el depósito de complejos inmunes en las células del músculo liso, o la vasculitis que conduce a la isquemia crónica e hipomotilidad (15). Son pocos los casos informados en la literatura mundial en que se evidencie la asociación entre LES y enfermedad de Crohn (16)

Diagnóstico

En el año 1982, el colegio americano de reumatología estableció los criterios clínicos y paraclínicos para determinar el diagnóstico de lupus eritematosos sistémico,

estos criterios tienen una sensibilidad y especificidad variada dependiendo de los diferentes parámetros que se encuentren en un determinado paciente. Los criterios incluyen la presencia de: 1) rash malar. 2) rash discoide. 3) fotosensibilidad. 4) úlceras orales o nasofaríngeas. 5) Artritis no erosiva. 6) Serositis (pleuritis o pericarditis). 7) Alteración de la función renal. 8) Desórdenes neurológicos (convulsiones o psicosis). 9) Alteraciones hematológicas (anemia hemolítica). 10) Alteraciones inmunológicas (Anti-DNA de doble cadena, Anti-Smith, anticuerpos antifosfolípidos) (17).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es el control de los síntomas. Se realiza generalmente con AINES, corticosteroides, medicamentos biológicos como el belimumab o fármacos inmunosupresores como el metotrexate, la azatioprina, la ciclosporina, el micofenolato y la ciclofosfamida, sin embargo no se profundiza en este tema puesto que no es la intención de esta revisión. (18)

CONCLUSIONES

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal que incluye la EC y la CU es una patología de frecuente aparición en nuestro medio, de origen multifactorial con etiología aún no clara y de carácter sistémico ya que usualmente cursan con signos y síntomas extraintestinales. La EC es una entidad que se caracteriza por una inflamación cicatrizante, asimétrica, transmural, que fortuitamente es considerada como granulomatosa, y que puede comprometer desde la boca hasta el ano. Los factores etiológicos implicados causan una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T que es la causante de la sintomatología y alteraciones presentada por el paciente. Por ser una enfermedad considerada de tipo inmunológico no es inusual que de forma simultánea se presente con otras patologías de este carácter como son la psoriasis, la artritis psoriásica y la uveítis.

REFERENCIAS

1. Cabré E, Domènech E. Manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Montoro Miguel A.; García Pagán Juan Carlos. Problemas Comunes en la Práctica Clínica - Gastroenterología y Hepatología. 2ª edición. España: Jarpyo Editores; 2006. P.483-496
2. Mateu P, Vilaplana C. Enfermedad de Crohn. En: Julio Ponce García. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3ª edición. Elsevier; 2011 P. 293-304.
3. Aguirre D, Archila P, Carrera J, Cataño R. Consenso Colombiano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Rev Col Gastroenterol vol.27 supl.1 Sept. 2012. P. 1-48.
4. Juliao F, Ruiz M, Flórez J, Donado H, Marín J, Monsalve C. Fenotipo e historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia en Medellín-Colombia. Rev Col Gastroenterol. 2010; 25(3): 240-251.
5. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:1105.
6. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, et al. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001; 96:730.
7. Sandborn WJ, Loftus EV, Colombel JF. Utility of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (PANCA), anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA), and anti-pancreatic antibodies (APA) as serologic markers in a population based cohort of patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) (abstract). Gastroenterology 2000; 118:A106.
8. Li W, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. Ann Rheum Dis. 2013 Jul;72(7):1200-5.
9. Sonu I, Blonski W, Lichtenstei G. Papillary thyroid cancer and inflammatory bowel disease: Is there a relationship? WJG 2013; 19(7): 1079-1084.
10. Zippi M, Pica R, De Nitto D. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. World J Gastroenterol 2014; 20(46): 17463-17467.
11. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. World J Gastroenterol 2010; 16:2971.
12. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. World J Gastroenterol 2010; 16:2971.
13. Ceccato F, Salas A, Góngora V, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction in patients with systemic lupus erythematosus: report of four cases. Clin Rheumatol 2008; 27:399.
14. Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. Ther Adv Musculoskelet Dis 2013; 5:210.
15. Mok MY, Wong RW, Lau CS. Intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus: an uncommon but important clinical manifestation. Lupus 2000; 9:11.
16. Katsanos K, Voulgari P, Goussia A, Oikonomou P, Christodoulou D, Drosos A, Tsianos E. Coexistence of Crohn's disease in a patient with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int (2013) 33:2145-2148
17. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. ACR. Marzo/22/16 ; 25:1271-7. Disponible en: http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/1982%20SLE%20Classification_Excerpt.pdf
18. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011; 377:721.