



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

ANÁLISIS DE CASO CLÍNICO SOBRE:

“LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO COMPLICADO EN ADULTO”

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Autora: Zambrano Salazar, Paulina Geovanna

Tutor: Dra. Esp. Jurado Melo, Verónica Cristina

Ambato - Ecuador

Junio 2018

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Análisis de Caso Clínico “LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO COMPLICADO EN ADULTO” de Paulina Geovanna Zambrano Salazar estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Mayo 2018

LA TUTORA

AUTORÍA DEL TRABAJO DEGRADO

Los criterios emitidos en el Análisis de Caso Clínico “LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO COMPLICADO EN ADULTO” como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autora de éste trabajo de grado.

Ambato, Mayo 2018

LA AUTORA

.....

Zambrano Salazar, Paulina Geovanna

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Análisis de Caso Clínico o parte del mismo un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi Análisis de Caso Clínico con fines de difusión pública; además apruebo la reproducción de este Análisis de Caso Clínico, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de Autora.

Ambato, Mayo 2018

LA AUTORA

.....

Zambrano Salazar, Paulina Geovanna

APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Análisis de Caso Clínico sobre el tema: “LUPUS ERITEMATOSOS SISTÉMICO COMPLICADO EN ADULTO” de Paulina Geovanna Zambrano Salazar estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Junio 2018

Para constancia firman:

.....
PRESIDENTE/A

.....
1er VOCAL

.....
2do VOCAL

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo y mi Carrera a Dios y a mi familia. A Dios por ser quien ha guiado mi camino por el mejor sendero, siempre librándome de cualquier mal y brindándome sabiduría para alcanzar mis objetivos.

A mi madre por ser quien con tanto amor, esfuerzo y sacrificio ha hecho de mi la persona que soy, a mi hermano quien al igual que mi madre han sabido estar conmigo siendo un ejemplo de lucha, trabajo y pilares fundamentales para este duro y emocionante camino de la medicina, a mi abuelita “mamá” que desde el cielo siempre me ha cuidado y a cada una de las personas que me ayudaron durante el tiempo de mi formación.

Toda mi gratitud, esfuerzo y dedicación para ellos porque gracias a ellos aprendí que se puede llegar a una meta mediante la perseverancia y dedicación sin importar los obstáculos y adversidades que puedan aparecer.

Paulina Geovanna Zambrano Salazar

AGRADECIMIENTO

A mis padres por guiarme en este camino lleno de obstáculos y darme siempre la fortaleza para seguir adelante.

A mi hermano por el apoyo incondicional y por siempre enseñarme que se debe seguir adelante luchando por lo que queremos.

A mis queridos docentes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato por forjarme con temple y tenacidad, por compartir sus conocimientos conmigo por brindarme fortaleza en este largo y hermoso camino, por su paciencia y tiempo dedicado, por cada sonrisa y palabra de aliento, de manera especial a mi docente tutora Dra. Esp. Jurado Melo, Verónica Cristina por ser la mejor guía al final de este camino, por toda su ayuda brindada para que logre este objetivo.

A mis amigos y compañeros quienes hemos permanecido juntos en este hermoso camino superando cada dificultad y consolidarnos como un gran grupo de trabajo entre alegrías, logros, fracasos y lágrimas.

A todas las personas que de alguna manera estuvieron a mi lado aportando con todo su apoyo, amor y dedicación para que logre este gran sueño.

Paulina Geovanna Zambrano Salazar

ÍNDICE GENERAL

PORTADA	i
APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DEGRADO	iii
DERECHOS DE AUTOR	iv
APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR	iv
DEDICATORIA.....	vii
AGRADECIMIENTO	viii
ÍNDICE GENERAL	viii
ÍNDICE DE TABLAS	viii
RESUMEN.....	x
SUMMARY	
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	4
2.1. OBJETIVO GENERAL:.....	4
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	4
3. DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN UTILIZADAS	5
4. DESARROLLO.....	6
4.1. DESCRIPCIÓN DETALLADA EL CASO	6
4.2. DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO	27
4.2.1. Factores de riesgo biológicos.	27
4.2.2. Factor de riesgo social	27
4.3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD	28
4.3.1. Oportunidad en la solicitud de la consulta:	28
4.3.2. Acceso a la atención médica:	29
4.3.3. Características de la atención:	29
4.3.4. Oportunidades en la remisión:.....	30
4.3.5. Trámites administrativos:.....	30
4.4. IDENTIFICACIÓN DE PUNTOS CRÍTICOS.....	30
4.5. REVISION BIBLIOGRAFICA.....	31
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES).....	31
Definición.....	31
Perspectiva histórica	31

Epidemiología:	32
Etiopatogenia.....	33
Factores de riesgo:	34
Fisiopatología	36
Manifestaciones clínicas	42
Síntomas constitucionales	42
Manifestaciones cutáneas.....	42
Manifestaciones del aparato locomotor	43
Manifestaciones hematológicas.....	43
Manifestaciones cardíacas.....	45
Manifestaciones pulmonares	45
Manifestaciones gastrointestinales	46
Manifestaciones renales	47
Manifestaciones neuropsiquiátricas.....	49
Criterios de clasificación.....	50
Índices para evaluar la actividad de la enfermedad	54
Pronóstico y gravedad.....	60
Diagnóstico.....	62
Diagnóstico diferencial	66
Tratamiento	67
Tratamientos biológicos.....	76
Uso de inmunoglobulinas.....	78
SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO SECUNDARIO O SÍNDROME DE HUGHES	81
Definición.....	81
Historia.....	82
Epidemiología.....	82
Fisiopatología	82
Clasificación.....	83
Manifestaciones clínicas	83
Diagnóstico.....	86
Tratamiento	88
4.6. CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA.....	90
5. CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES.....	91
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92
7. ANEXOS.....	96
ANEXO 1: ECO DE MIEMBRO INFERIOR.....	96

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Antígenos patogénicos en el LES.	41
Tabla 2: Clasificación de la nefritis lúpica.	49
Tabla 3: Criterios de Clasificación SLICC	52
Tabla 4: Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico según el Colegio Americano de Reumatología	52
Tabla 5: Valoración de la actividad del LES.....	56
Tabla 6: Medición de actividad lupica en pacientes portadores de lupus eritematosos sistémico.....	57
Tabla 7: Medición de actividad lupica en pacientes portadores de lupus eritematosos sistémico.....	60
Tabla 8: Anticuerpos antinucleares específicos	66
Tabla 9: Enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial del LES	66
Tabla 10: Medicamentos utilizados frecuentemente en el les. dosis, indicaciones y principales efectos adversos	80
Tabla 11: Criterios para la clasificación del síndrome antifosfolípido	86
Tabla 12: Condiciones que favorecen el diagnóstico de Síndrome Antifosfoliídico .	87
Tabla 13: Caracterización de las oportunidades de mejora.....	90

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

“LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO COMPLICADO EN ADULTO”

Autora: Zambrano Salazar Paulina Geovanna

Tutor: Dra. Esp. Jurado Melo, Verónica Cristina

Fecha: 14 de Mayo del 2018

RESUMEN

Se trata de una paciente de 51 años femenina con antecedentes de gastritis, colelitiasis, artrosis de rodillas, tendinitis del manguito rotador, (artroscopia de hombro derecho hace tres años) y síndrome del túnel carpiano derecho (liberación de nervio mediano hace cuatro años.)

Cuadro clínico actual de seis días de evolución con presencia de dolor de gran intensidad y edema que deja fóvea a nivel de la región posterior de pierna derecha. Al examen físico tórax murmullo vesicular disminuido, discretos crepitantes en base derecha; en miembro inferior derecho signo de Homans, Olow y Rosenthal positivos, venas tortuosas, ligero edema ++/+++, se realiza ECO DOPPLER y se diagnóstica trombosis de la vena femoral y tibial posterior, iniciando el tratamiento con anticoagulantes (HBPM y Warfarina), se suma cuadro de poliartralgias tipo inflamatorio, rigidez matinal, tumefacción de manos y rodillas.

El valor del factor reumatoideo positivo y anti CCP negativo, VSG Y PCR positivos dan un cuadro de artritis reumatoide seropositiva y se solicita: ANA, anti DNA dc, anti Smith, anticoagulante lúpico reportando valores positivos, las proteínas en orina de 24 horas: 718 mg, determinándose el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, Nefropatía lúpica y Síndrome antifosfolípido secundario.

Ante la presencia de la proteinuria se realiza interconsulta a Nefrología e indican el manejo de probable nefropatía lúpica con ARA II e inmunosupresores.

PALABRAS CLAVES: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA, SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO SECUNDARIO

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
MEDICAL CAREER

"LUPUS ERITEMATOSO COMPLICATED SYSTEM IN ADULT"

Autor: Zambrano Salazar Paulina Geovanna

Tutor: Dr. Esp. Jurado Melo, Verónica Cristina

Fecha: 14 de Mayo del 2018

SUMMARY

This is a 51-year-old female patient with a history of gastritis, cholelithiasis, knee osteoarthritis, rotator cuff tendonitis (right shoulder arthroscopy three years ago) and right carpal tunnel syndrome (median nerve release four years ago).

Current clinical picture of six days of evolution with presence of pain of great intensity and edema that leaves fovea at the level of the posterior region of the right leg. At physical examination thorax decreased vesicular murmur, discrete crackles in right base; in lower right limb sign of Homans, positive Olow and Rosenthal, tortuous veins, slight edema ++ / +++, ECO DOPPLER is performed and thrombosis of the femoral and posterior tibial vein is diagnosed, initiating the treatment with anticoagulants (LMWH and Warfarin), is added to inflammatory type polyarthralgias, morning stiffness, swelling of the hands and knees.

The value of positive rheumatoid factor and anti CCP negative, positive VSG and PCR give a picture of seropositive rheumatoid arthritis and it is requested: ANA, anti- DNA dc, anti- Smith, lupus anticoagulant reporting positive values, proteins in 24 hour urine: 718 mg, determining the diagnosis of systemic lupus erythematosus, lupus nephropathy and secondary antiphospholipid syndrome.

In the presence of proteinuria, Nephrology is consulted and indicates the management of probable lupus nephropathy with ARA II and immunosuppressant's.

KEYWORDS: SYSTEMIC ERITEMATOSO LUPUS, DEEP VENOUS THROMBOSIS, SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

1. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica multisistémica, fácilmente confundible con otras patologías. Tiene un espectro de manifestaciones clínicas e inmunológicas variado, y un curso clínico con episodios de exacerbación y remisión de la enfermedad que hacen que su diagnóstico sea especialmente difícil. Realizar un diagnóstico oportuno y proporcionar un tratamiento precoz ayuda a disminuir la morbilidad y permite salvar vidas. ⁽¹⁾

Según estudios de la Sociedad Española de Reumatología la prevalencia a nivel mundial es de 1/2000 habitantes siendo más frecuente entre poblaciones de hispanos y asiáticos. Pero según datos de la Fundación Americana de Lupus a nivel mundial se registran aproximadamente unos 5 millones de casos, y el 90% de quienes sufren la patología son mujeres de entre 15 y 44 años de edad, sin embargo, debemos tener en cuenta el factor étnico, por lo tanto, los 5 millones de personas no están repartidas de forma equívoca en todos los continentes, países o razas. ⁽²⁾

Según la Sociedad Chilena de Reumatología en este país hay una prevalencia de la enfermedad de 70 a 91 casos por cada 100.000 habitantes. La Asociación de Lupus en Uruguay, que funciona desde mayo del 2014 estima que hay unos 2.000 afectados en este país. La prevalencia en mujeres caucásicas es de 164 por 100 000, frente a 406 por 100 000 en las mujeres afroamericanas. En el primer congreso de la Asociación Centroamericana Caribe y Andino de Reumatología realizado en Guayaquil – Ecuador se informa sobre 112 pacientes registrados en siete hospitales de Quito, entre enero de 1984 y diciembre de 1993. En el mismo Congreso describen las características clínicas e inmunológicas de 107 pacientes en la ciudad de Guayaquil. ⁽³⁾

A mediados de los años 80 se describe el síndrome antifosfolípido (SAF) que es una condición protrombótica adquirida, se caracteriza por trombosis venosa o arterial, pérdida fetal recurrente y trombocitopenia, mediada por autoanticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti-B2 GP1). Se puede asociar a enfermedades del tejido conectivo particularmente con lupus,

denominándose SAF secundario; con una incidencia del 20 – 35% en los pacientes con LES, dentro de las manifestaciones cutáneas, el livedo reticular es la más frecuente, También puede existir como entidad única, lo que se denomina SAF primario. ⁽⁵⁾

Es una enfermedad multiorgánica, con un perfil clínico similar cuando es comparado con el LES: afectación del sistema nervioso central (migraña, epilepsia, desórdenes cognitivos), pulmonar (hemorragia alveolar), hematológico (trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune), renal (glomerulonefritis), cutáneo (livedo reticularis y úlceras cutáneas), abortos fetales de repetición, necrosis avascular ósea. Se puede estimar que presenta una prevalencia entre 3-200 casos por 100.000 habitantes; sin embargo, muchos de ellos no son diagnosticados correctamente. ⁽⁶⁾

Apareciendo principalmente en mujeres jóvenes en edad fértil; raramente se afecta a los niños y solo en el 12% de los pacientes se presenta después de los 50 años.

En un estudio de cohorte internacional, la edad media en el momento del diagnóstico fue de 34 años. La relación varón mujer fue 1:3,5 para el síndrome antifosfolípido primario y 1:7 para el secundario a LES.

La trombosis venosa profunda (TVP) es la formación de un coágulo de sangre dentro del sistema venoso profundo que ocurre con mayor frecuencia en los miembros inferiores, pero también puede ocurrir en otros lugares como brazos y abdomen.

La nefritis lúpica (NL) es la complicación clínica más frecuente del lupus eritematoso sistémico (LES), donde más de la mitad de la población y en su mayoría mujeres llegan a padecerla en algún momento de su vida; el daño renal que causa puede ir desde una clínica leve hasta una enfermedad renal crónica terminal, su diagnóstico modifica el pronóstico de LES, aumentando la morbilidad-mortalidad del paciente. Se produce en aproximadamente la mitad de los pacientes con LES, oscilando entre el 25 al 75% de los pacientes, dependiendo de la población estudiada (edad, género, raza, región geográfica) y de los criterios diagnósticos utilizados, pero hasta el 90% de los pacientes presentan lesiones histológicas sugerentes de LES en la biopsia renal. ⁽⁴⁾

Se presenta a continuación un caso clínico que basado en los 4 principios de bioética autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia, se busca el análisis del mismo salvaguardando la identidad e integridad de la paciente en cuestión.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL:

- Describir las manifestaciones clínicas, los elementos para el diagnóstico, tratamiento, pronóstico y complicaciones que se pueden presentar ante una dilación en el diagnóstico de paciente con “Lupus Eritematoso Sistémico”.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar los factores de riesgo presentes en la paciente diagnosticada con “Lupus Eritematoso Sistémico”
- Describir el procedimiento diagnóstico y terapéutico en paciente con Lupus Eritematoso Sistémico.
- Identificar los puntos críticos en la atención de paciente con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico complicado.
- Estimar el pronóstico, complicaciones, grado de actividad de la enfermedad y calidad de vida en la paciente con “Lupus Eritematoso Sistémico”
- Analizar el cumplimiento de los protocolos establecidos para el diagnóstico clínico de “Lupus Eritematoso Sistémico”

3. DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN UTILIZADAS

Historia clínica, en la que se destaca la revisión de documentos a través de los cuales se obtuvo la mayor parte de datos del caso clínico, desde el inicio de su sintomatología, atendida en las diferentes unidades y servicios hospitalarios del país, manejos clínicos, características de la atención e identificación de puntos críticos.

Información directa a través de varias entrevistas con la paciente, familiares y Hospital IESS Latacunga, que brindó la información activa y directa, la misma que permitió identificar los factores que influyeron en la atención como en la evolución de este caso clínico.

Guías de práctica clínica y artículos de revisión, los mismo que resumen y evalúan todas las evidencias relevantes con el objeto de ayudar a los médicos a escoger la mejor estrategia en cuanto al diagnóstico y tratamiento de un paciente individual, las guías clínicas fueron utilizadas para obtener definiciones, protocolos estandarizados, medidas terapéuticas y conocer las últimas recomendaciones realizadas.

Recursos tanto del Investigador (Autora del análisis del caso), personal de salud que estuvo en contacto con la paciente (médicos especialistas, residentes, internos rotativos, enfermeras) y familiares cercanos a la paciente.

4. DESARROLLO

4.1. DESCRIPCIÓN DETALLADA EL CASO

ANAMNESIS

1. Datos de Filiación

Paciente femenina de 51 años, raza mestiza, religión católica, lateralidad diestra, ocupación ama de casa, nacida en Latacunga, residente en Aláquez, Barrio San Isidro, escolaridad primaria completa, estado civil casada, grupo sanguíneo O RH positivo.

2. Motivo de Consulta

- Dolor en pantorrilla derecha (14 /03/2017)

3. Enfermedad Actual

Paciente que desde hace 6 días como fecha real y una semana como fecha aparente presenta dolor de origen brusco, de tipo urente, de gran intensidad en la región posterior de la pierna derecha, sin modificación durante el día o la noche, dificultando la marcha, sin causa aparente, irradiándose hacia la región calcánea, no disminuye con ninguna posición. Acompañándose desde hace dos días de edema moderado que deja fóvea en la región posterior de la pierna derecha que va aumentando paulatinamente, sin presencia de modificación al cambio de posición, presentando además cambio de coloración de la piel (rojizo azulado) y calor local, no consumió ninguna medicación.

4. Revisión de aparatos y sistemas

- *Revisión general*
 - Astenia: desde hace tres días
 - Anorexia: negativo
 - Dolor: negativo
 - Fiebre: negativo.

- Peso: sin patología aparente

- ***Respiratorio***

- Cianosis: negativo.
- Tos: negativo.
- Expectorcación: negativo.
- Hemoptisis: negativo.
- Disnea: negativo.

- ***Circulatorio***

- Palpitaciones: negativo.
- Edema- ascitis: negativo.
- Sincope y lipotimias: negativo.
- Palidez o rubicundez segmentaria: negativo.

- ***Digestivo***

- Boca

- Trastornos de la masticación: negativo.
- Secreción salival: sin patología aparente
- Halitosis: negativo.

- Esófago

- Disfagia: negativo.
- Odinofagia: negativo.
- Pirosis: negativo
- Regurgitación: negativo.

- Estómago y duodeno

- Náusea: negativo
- Vómito: negativo.
- Hematemesis: negativo.
- Acidismo: negativo.
- Aerofagia: negativo
- Eructos: negativo.

- Hipo: negativo
- Yeyuno , íleon y colon
- Diarrea: negativo
- Estreñimiento: negativo
- Melenas: negativo
- Meteorismo: negativo
- Características físicas de las heces: color café oscuro , consistencia blanda,cantidad normal y sin mal olor
- Sigma, recto y ano
- Tenesmo: negativo
- Hígado y vías biliares
- Acolia: negativo
- Ictericia: negativo
- Coluria: negativo
- Bazo
- Pesantez hipocondrio izquierdo: negativo

- ***Aparato urogenital***
 - Urinario
 - Frecuencia: 3 veces/día
 - Disuria: negativo
 - Tenesmo vesical: negativo
 - Incontinencia: desde hace 3 meses en poca cantidad
 - Enuresis: negativo
 - Características del chorro: fino, fuerte y continuo.
 - Características físicas de la orina: color amarillo claro, aspecto transparente y no tiene olor intenso
 - Genital femenino
 - Menarquia: a los 12 años
 - Prurito vulvar: negativo
 - Secreción vaginal: negativo
 - Trastornos en el acto sexual: negativo
 - Embarazos: 4

- Abortos: 0
- Número de hijos: 4
- Menopausia: a los 49 años
- Mamas
 - Nudosidades: negativo
 - Secreciones: negativo
- **Endocrino**
 - Cambios en el aspecto de la cara y el cuerpo: No refiere ningún cambio
 - Cambios en el color de la piel y mucosas: sin patología aparente
 - Pelo, cantidad y disposición: Cabello disminuido en cantidad, desprendible a la tracción.
 - Sudor: negativo
 - Percepción de la temperatura ambiental: no refiere alteración
 - Temblores: negativo
 - Contracturas musculares: negativo
 - Fuerza muscular: sin patología aparente
 - Cambios cualitativos y cuantitativos en la dieta: negativo
- **Nervioso**
 - Convulsiones: negativo
 - Parestesias: negativo
 - Parálisis: negativo
 - Trastornos de la conciencia: negativo
 - Sueño: sin afectación
 - Memoria: sin afectación
 - Cambios en carácter: negativo

- ***Locomotor***

- Tumefacción articular: de rodillas y hombros desde hace 1 semana
- Motilidad articular: dificultad en la movilización de las articulaciones de rodillas y hombros.
- Ruidos articulares: negativo

- **Órganos de los sentidos**

- *Aparato ocular*

- Acuidad visual: sin patología aparente
- Escotomas: negativo
- Visión color: sin alteración
- Nictalopía: negativo
- Ardor ocular: negativo
- Lagrimeo: negativo

- *Faringe*

- Ardor: negativo
- Respiración bucal: negativo

- *Laringe*

- Carraspeo: negativo
- Disfonía: negativo

- *Fosas y senos paranasales*

- Obstrucción nasal: negativo
- Secreción: negativo
- Epistaxis: negativo

- *Aparato auditivo*

- Secreciones: negativo
- Audición: sin patología aparente
- Acufeno: negativo
- Vértigo: negativo

5. Antecedentes patológicos personales

- *Antecedentes quirúrgicos*
 - Artroscopia del hombro derecho hace 3 años
 - Bursectomía y tenotomía derecha hace 4 años
 - Liberación del nervio mediano derecho hace 4 años
- *Antecedentes clínicos*
 - Gastritis diagnosticada hace 6 años tratada con omeprazol 20 mg vía oral cada día
 - Colelitiasis diagnosticada hace 5 años
 - Artrosis de rodillas diagnosticada hace 4 años
 - Neumonía y derrame pleural por dos ocasiones hace 1 año
- *Antecedentes alérgicos*

Ninguno
- *Antecedentes Gineco Obstétricos:*
 - Menarquía a los 12 años de edad
 - Telarquia a los 11 años de edad
 - Pubarquia a los 11 años de edad
 - Menopausia a los 49 años
 - Inicio de vida sexual activa 20 años
 - Parejas sexuales: 2
 - Enfermedades de transmisión sexual : no refiere
 - Gestas 4 sin complicaciones
 - Partos inducido 0
 - Abortos 0
 - Cesáreas 0
 - Hijos vivos 4

- *Hábitos*

- Alimentación: 3 veces al día , alimentación basada en carbohidratos
- Micción: 4 veces al día
- Defecación: 2 veces al día
- Alcohol: negativo
- Tabaco: Negativo
- Drogas: Negativo
- Sueño: 7 horas

6. Antecedentes patológicos familiares

- No refiere

7. Antecedentes Socio Económicos

Paciente con 30 años de matrimonio, refiere vivir con su esposo quien sufre de hipertensión arterial y su última hija de 16 años, tienen una relación intrafamiliar buena, la economía familiar se basa en la crianza y comercialización de animales, viven en una casa propia de construcción mixta, de dos pisos, conformada por tres habitaciones una cocina, un baño y una sala con todos los servicios básicos.

8. Fuente de Información

- Directa: paciente colaboradora.

EXAMEN FÍSICO

Signos vitales	Medidas antropométricas
Presión arterial: 110/80 milímetros de mercurio	Talla:140 centímetros
Frecuencia cardíaca: 114 latidos por minuto	Peso: 50 kilogramos
Frecuencia respiratoria: 22 respiraciones por minuto	Índice de masa corporal: 25.95 kilogramos/centímetros

Temperatura: 36.9° C	
Saturación: 85 % aire ambiente	

Apariencia general

Paciente de sexo femenino, adulta, orientada en tiempo, espacio y persona, Glasgow 15/15, facie álgica, hidratada, afebril, biotipo pícnico, cuya edad real concuerda con la aparente, presenta adecuada higiene y vestimenta de acuerdo a su edad, lenguaje conservado y coherente, marcha normal.

Examen por regiones

- *Piel y Faneras*

Piel de color trigüeña con hipoelasticidad, contextura lisa, laxa, normotérmica, hidratada, sin presencia de masas, manchas de hiperpigmentación, ni lesiones cicatrizantes, vello de distribución normal y uñas de apariencia normal.

- *Cabeza*

Normocefálica, sin lesiones y adenopatías, cabello de implantación y distribución normal para la edad y sexo, de color negro, largo, lacio de fácil desprendimiento a la tracción, cuero cabelludo sin masas y lesiones aparentes.

- *Ojos*

Párpados de color que guarda armonía con el resto de la piel de la cara y cubren completamente el globo ocular. Pupilas isocóricas, isoreactivas a la luz y acomodación, reflejo consensual conservado, iris de color negro, escleras anictéricas, conjuntivas rosadas, motilidad ocular conservada, fondo de ojo no explorado, cejas y pestañas de color negro e implantación normal.

- *Nariz*

Pirámide nasal de implantación y forma normal sin lesiones, leve desviación del tabique nasal hacia el lado derecho, fosas nasales permeables y senos paranasales sin dolor.

- *Boca*

Labios superiores e inferiores de forma y tamaño normal, de color violáceo, lengua geográfica, mucosas orales semihúmedas y rosadas, piezas dentales completas en regular estado general. Paladar duro, úvula y pilares amigdalinos de color rosado, forma y tamaño normal. Amígdalas hipertróficas y eritematosas. Orofaringe hiperémica y congestiva.

- *Oídos*

Pabellones auriculares de implantación normal y simétrica, conducto auditivo externo permeable, no hay presencia de secreciones.

- *Cuello*

Simétrico, el color de la piel guarda relación con el resto del cuerpo, movilidad conservada en extensión, flexión y rotación, no se palpan adenopatías, pulso carotideo presente, no presenta ingurgitación yugular y tiroides OA.

- *Tórax*

Simétrico, sin lesiones, expansibilidad conservada.

Pulmones:

Inspección: Paciente en decúbito dorsal, tórax normosómico, piel sin presencia de fistulas, edemas, ni abombamientos, respiración rítmica.

Palpación: Tejido subcutáneo conservado, no hay presencia de masas ni enfisema subcutáneo, expansibilidad pulmonar conservada, sin presencia de dolor a la palpación superficial y profunda.

Percusión: sonoridad pulmonar conservada

Auscultación: murmullo vesicular disminuido en base pulmonar derecha e izquierda, no ruidos sobreañadidos.

Corazón:

Ruidos cardiacos rítmicos, normofonéticos, sincronizados, acordes con el pulso periférico, no soplos, frecuencia cardíaca actual de 85 latidos por minuto.

Mamas:

Nudosidades y secreción: negativo

- *Abdomen*

Inspección: El color de la piel guarda relación con el resto del cuerpo, no hay presencia de petequias, equimosis, lesiones ni cicatrices, simétrico.

Palpación: Suave, depreciable, no doloroso a la palpación superficial y profunda, no visceromegalia.

Percusión: normal con variaciones de la sonoridad de acuerdo a la localización de los órganos.

Auscultación: Ruidos hidroaéreos presentes.

- *Región Lumbo sacra*

Simétrica sin desviaciones de la columna vertebral, musculatura no dolorosa, puño-percusión negativa en ambos lados, puntos ureterales superiores y medios negativos.

- *Región Inguino Genital*

Sin presencia de sonda vesical, secreción ni lesiones en labios mayores.

- *Región Ano Perineal,*

No explorada

- *Extremidades*

Superiores: Simétricas, movimiento de flexión, extensión y lateralidad conservados con presencia de leve dolor a la movilización, no edema, reflejos, sensibilidad superficial y profunda normal. Pulso radial y braquial presente, trefismo, fuerza y tono muscular normal.

Inferiores: Simétricos, pulsos distales presentes. Miembro inferior derecho: piel brillante de color rojizo azulado, caliente, venas tortuosas y edema de ++/+++ en región posterior de la pierna. Signo de Homans, de Olow y de Rosenthal positivos. El diámetro de la pierna es de 9 cm mayor que la extremidad contralateral, trofismo, fuerza y tono muscular normal.

Miembro inferior izquierdo: Reflejos, sensibilidad superficial y profunda normal. Trofismo, fuerza y tono muscular conservado.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

BIOMETRÍA HEMÁTICA

	Resultados	Valores normales
Leucocitos	5.40 k/ul	4.800 – 10.800
Hematocrito	27.5 %	38.0 – 48.0
Hemoglobina	8.6 g/dl	12.10 – 16.20
Plaquetas	462.000 k/ul	150 – 450
Monocitos	2.6 %	1.9 -9.0
Eosinófilos	0.6%	1.0 – 5.0
Linfocitos	14.4 %	20.5 – 45.5
Neutrófilos	82.4%	43.0 -65.0
Basófilos	0.0%	0.2 – 1.0
Glóbulos rojos	3.19 M/ul	3.90 – 5.20
MCV	86 fl	80.0 – 100.0
MCH	26.9 pg	32.0 – 36.0

Ferritina 1152 ng/mL (18 a 160 ng/mL)

	Valor	Valor normal
Ferritina	1400 ng/mL	(18 a 160 ng/mL)
Reticulocitos	3.5 %	(0.5% – 1.5%)
AST	34	(0-33)
ALT	7	(0-33)
GGT	26	(0-61)

TIEMPOS DE COAGULACIÓN

TP	25,0 segundos	10 – 14 segundos
TTP	46 segundos	25 – 45 segundos
INR	2,24	0.8-1.2

DÍMERO D: 600 ng/ ml (< 500 ng/ml)

COOMBS DIRECTO: positivo

QUÍMICA SANGUÍNEA

	Resultado	Valores normales
Glucosa	97.20 mg/dl	70.00 – 100.0
Nitrógeno ureico (BUN)	18.4 mg/dl	
Creatinina	0.69 mg/dl	0.70 – 1.30

ELEMENTAL MICROSCÓPICO DE ORINA

Color:	amarillo
Aspecto :	ligeramente turbio

Densidad	1.020
PH :	6.5
Leucocitos:	negativo
Proteínas:	negativo
Glucosa:	normal
Cetonas:	negativo
Urobilinógeno:	normal
Sangre:	50
Nitritos:	negativo
Piocitos:	1-2/c
Hematíes:	20-25/c
Bacterias:	escasas
Bilirrubinas:	negativo

ECO DOPPLER DE MIEMBRO INFERIOR DERECHO: En el tercio inferior del muslo derecho se observa dilatación de la vena femoral y tibial posterior con contenido ecogénico en su interior, no responde a la compresión, ausencia de flujo y onda espectral. Impresión diagnóstica: Trombosis de la vena femoral y tibial posterior. Para observar la imagen revisar el anexo 1

9. AGRUPACIÓN SINDRÓMICA

SÍNTOMAS	SÍGNOS
Dolor de tipo urente en región posterior de pierna derecha	Dificultad para caminar
Dificultad para caminar	Edema moderado que deja fóvea en la región posterior de la pierna
Astenia	Cambio de coloración de la piel
Dolor articular	Calor local
	Taquicardia
	Murmullo vesicular disminuido en bases pulmonares
	Facie álgica
	Signo de Homans positivo
	Signo de Olow positivo
	Signo de Rosenthal positivo
	Venas tortuosas

1. Síndromes edematosos	1.1 Edema de causa venosa
	1.2 Edema Linfático
	1.3 Edema de causa infecciosa
	1.4 Edema ocupacional , postural y post ejercicio
2. Síndromes dolorosos	2.1 Articular
	2.2 Extraarticular

SÍNDROME EDEMATOSO

EDEMA DE CAUSA VENOSA	
<ul style="list-style-type: none">• Edema moderado que deja fóvea en la región posterior de la pierna derecha• Dolor localizado• Cambio de coloración de la piel• Calor local• Dificultad para caminar• Signo de Homans positivo• Signo de Olow positivo• Signo de Rosenthal positivo	Trombosis venosa profunda

SÍNDROMES DOLOROSOS

ARTICULAR	
<ul style="list-style-type: none">• Dolor articular• Calor local	Poliartritis

10. IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA

Trombosis venosa profunda en miembro inferior derecho

11. CONCLUSIÓN

El diagnóstico de la trombosis venosa profunda se apoya en tres pilares fundamentales: 1. Cuadro clínico, 2. Factores de riesgo y 3. Exámenes complementarios. En el cuadro clínico: piel brillante de color rojizo azulado, caliente, edema que deja fóvea de ++/+++ y dolor urente localizado en región

posterior de la pierna derecha. Signo de Homans, de Olow y de Rosenthal positivos. El modelo de predicción clínica de trombosis venosa profundad (Test de Wells) es un modelo predictivo de diagnóstico que tiene en cuenta los síntomas, los signos y los factores de riesgo, permite categorizar al pacientes con una probabilidad diagnóstica en este caso da un puntaje de 3 que corresponde a alta probabilidad . En los exámenes complementarios el dímero-D es positivo más la presencia de ECO DOPPLER DE MIEMBRO INFERIOR DERECHO en donde en el tercio inferior del muslo derecho se observa dilatación de la vena femoral y tibial posterior con contenido ecogénico en su interior que no responde a la compresión más ausencia de flujo y onda espectral lo que confirma el diagnóstico. Se debe iniciar tratamiento con antitrombótico , anticoagulante (enoxaparina) en combinación con antagonistas de la vitamina K (warfarina) para tratar el coágulo presente en la pierna .

RP.

1. Dieta blanda
2. CSV c/8h
3. Reposo absoluto
4. SS al 0,9% 1000 cc IV QD
5. Enoxaparina 60 mg SC c/12 horas
6. Iniciar warfarina 5 mg ½ tableta QD en la noche
7. Espiranolactona 50 mg VO QD
8. Paracetamol 1 gramo VO c/8 horas
9. NBZ con 15 gotas de bromuro de ipratropio + 2cc de SS 0,9% STST y c/8h
10. Miembro inferior derecho medias elásticas
11. Miembro inferior levantado
12. Prohibido inyecciones intramusculares

13. Fisioterapia respiratoria

SEXTO DÍA DE HOSPITALIZACIÓN

Paciente refiere dolor de moderada intensidad en articulaciones metacarpofalángicas de las dos manos y rodillas, desde hace dos días, sin causa aparente, acompañado de edema, rigidez matinal y sinovitis en articulación de las rodillas.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

PCR cualitativo ultrasensible	+++
ANTI CITRULINADOS cuantitativo	6.1 U/mL
FACTOR REUMATOIDEO	+
VSG	33 mm/h
INR	1.29
TP	14,2 segundos

	Resultados	Valores normales
Leucocitos	3.20 k/ul	4.800 – 10.800
Hematocrito	29.5 %	38.0 – 48.0
Hemoglobina	9.2 g/dl	12.10 – 16.20
Plaquetas	462.000k/ul	150 - 450
Monocitos	3.0%	1.9 -9.0
Eosinófilos	1.0%	1.0 – 5.0
Linfocitos	19.1 %	20.5 – 45.5
Neutrófilos	76.9%	43.0 -65.0
Basófilos	0.0%	0.2 – 1.0
Glóbulos rojos	3.39 M/ul	3.90 – 5.20

MCV	87 fl	80.0 – 100.0
MCH	27.1 pg	32.0 – 36.0
MCHC	31.2	32 -36
MPV	7.3	7.4 – 10.4

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA: Artritis reumatoide seropositiva

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva se apoya en tres pilares fundamentales: 1. Cuadro clínico, 2. Exámenes complementarios y 3. Criterios de clasificación de la EULAR/ACR de artritis reumatoide 2010. En el cuadro clínico tenemos: dolor de moderada intensidad en articulaciones metacarpofalángicas de las dos manos y rodillas, edema, rigidez matinal y sinovitis en articulación de las rodillas. El valor del factor reumatoideo positivo y anti CCP negativo, VSG Y PCR positivos. Criterios de clasificación de la EULAR/ACR de artritis reumatoide 2010: presentando un puntaje de 6 que confirma el diagnóstico.

Los nuevos criterios de AR sólo se aplicarán sobre una determinada población diana que debe tener las siguientes características:

- 1) presentar al menos una articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada)
- 2) dicha sinovitis no se pueda explicar por el padecimiento de otra enfermedad

Un paciente será clasificado de AR si la suma total de las siguientes variables es ≥ 6 :

A. Afectación articular. *

- 1 articulación grande afectadas §
- 2-10 articulaciones grandes afectadas
- 1-3 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones)

Puntuación

0
1
2

4-10 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones)	3
>10 articulaciones (al menos una pequeña)	5
B. Serología (al menos se necesita un resultado)	
FR y anti-PCC negativos	
FR y/o anti-PCC positivos bajos (<3 valor normal)¶	0
FR y/o anti-PCC positivos altos (>3 valor normal)¶	2
	3
C. Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
D. Duración de los síntomas	
< 6 semanas	0
> 6 semanas	1

FR: factor reumatoide; anti-PCC: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado.

* La afectación articular se refiere a cualquier articulación inflamada o dolorosa a la exploración y en la que pueda evidenciarse mediante pruebas de imagen la sinovitis.

§ “Articulaciones grandes” se refiere a hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

¶ En aquellos lugares donde sólo se informa el FR como positivo o negativos, el resultado positivo debe puntuarse como positivo a títulos bajos.

RP.

1. Prednisona 10 mg VO QD por 7 días

Anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA)	197,2	(Positivo > 20)
Anticuerpos Antinucleares (ANA)	8	(Positivo > 1,2)
Anticuerpos ANTI - Smith	200	(Positivo mayor a 25)
Anticoagulante lúpico	2	(Positivo moderado)

C 3	0,6	(0,9- 1,8)
C 4	0,04	(0,1- 0,4)
Proteínas en orina de 24 horas	718 MG /24 H	(Hasta 140mg /24 h)

TP	25,0
INR	2,27

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA: Lupus eritematoso sistémico, Síndrome antifosfolípido secundario.

RP.

1. Prednisona ½ tableta con el desayuno 10 mg QD
2. Azatioprina 1 tableta a las 8 am y 8 pm 50 mg BIT
3. Cloroquina 1 tableta con el desayuno 250 mg QD
4. Losartán 1 tableta a las 8am 50 mg QD
5. Warfarina 1 tableta y media cada día 5 mg QD

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico se apoya en dos pilares fundamentales: 1. Cuadro clínico y 2. Exámenes complementarios. Presentándose en la paciente artritis no erosiva (valor del factor reumatoideo positivo , anti CCP con reporte negativo, VSG Y PCR positivos, presencia de inflamación de articulaciones metacarpofalángicas y rodillas) , nefropatía (presencia de proteinuria : 718MG /24 H) , alteración hematológica (anemia hemolítica con reticulosis ,linfopenia , leucopenia) ,alteración inmunológica (Anticuerpos anti-ADN de doble cadena , Anticuerpos Antinucleares , Anticuerpos ANTI - Smith, Anticoagulante lúpico positivos) y anticuerpos antinucleares positivos lo que corresponde a 5 criterios del Colegio Americano de Reumatología para confirmar el diagnóstico . Tiene: 3 Criterios mayores: anticuerpos antinucleares, manifestaciones articulares, nefropatía y 2 Criterios menores: leucopenia y anemia hemolítica (Coombs positivo).

Para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido secundario: la presencia del lupus eritematoso sistémico para la condición de secundario, como criterio clínico: la trombosis venosa profunda y criterio de laboratorio: Anticoagulante lúpico: 2 (positivo moderado). Por lo que se decide iniciar el tratamiento.

4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

4.2.1 Factores de riesgo biológicos.

Según estudios de la Sociedad Española de Reumatología la prevalencia del Lupus Eritematoso Sistémico a nivel mundial es de 1/2000 habitantes siendo más frecuente entre poblaciones de hispanos y asiáticos. Pero según datos de la Fundación Americana de Lupus a nivel mundial se registran aproximadamente unos 5 millones de casos, y el 90% de quienes sufren la patología son mujeres de entre 15 y 44 años de edad, sin embargo, debemos tener en cuenta el factor étnico, por lo tanto, los 5 millones de personas con Lupus Eritematoso Sistémico no están repartidos de forma equánime en todos los continentes, países o razas.

En América Latina suceden dos problemáticas: en primer lugar, no hay mayores datos actualizados de índices de epidemiología del Lupus Eritematoso Sistémico por país. Según la Sociedad Chilena de Reumatología en este país hay una prevalencia de la enfermedad de 70 a 91 casos por cada 100.000 habitantes. La Asociación de Lupus en Uruguay, que funciona desde mayo del 2014 estima que hay unos 2.000 afectados en este país. La prevalencia en mujeres caucásicas es de 164 por 100 000, frente a 406 por 100 000 en las mujeres afroamericanas.

En el primer congreso de la Asociación Centroamericana Caribe y Andino de Reumatología realizado en Guayaquil – Ecuador se informa sobre 112 pacientes registrados en siete hospitales de Quito, entre enero de 1984 y diciembre de 1993.

4.2.2 Factor de riesgo social

Edad y Sexo

La enfermedad se puede presentar a cualquier edad, pero es más común entre los 30 y 50 años, predomina en mujeres en edad fértil en una relación de 10:1 respecto a los hombres. El porcentaje de hombres afectados aumenta con la edad. Pero en la infancia la relación puede ser de 5:1 y entre pacientes mayores de 65 años de 2:1.

En el 65% de los casos la enfermedad comienza, entre la segunda y la cuarta década de la vida; el 20% de los enfermos tiene menos de 16 años y el 15% restante más de 55 años. La tasa de supervivencia de los pacientes con LES se encuentra entre el 85 y 92% a los 10 años; lo cual es un avance importante en las expectativas de vida para estos pacientes ya que hace 30 años la tasa de supervivencia no superaba el 77%.

La enfermedad es más frecuente en hispanoamericanos, aborígenes americanos, afro-americanos y asiáticos que en blancos caucásicos

En EEUU, la incidencia anual es de 27,5 por millón de habitantes para las mujeres blancas, y de 75,4 por millón en las negras. Existe una predisposición genética, existiendo mayor probabilidad de enfermedad en los miembros de las familias de enfermos de LES que en la población general. Se ha encontrado asociación con ciertos genes del complejo mayor de histocompatibilidad.

4.3 ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD

4.3.1 Oportunidad en la solicitud de la consulta:

La conducta adecuada a seguir ante un paciente con una sospecha clínica de trombosis venosa profunda, síndrome antifosfolipídico y nefropatía lúpica es el traslado inmediato a un hospital de segundo nivel, en donde se realizarán valoraciones y exámenes complementarios que ayuden a encasillar la gravedad del diagnóstico y la oportunidad del manejo adecuado e inmediato; tal como lo indican las bibliografías consultadas. La paciente del presente caso al acudir al servicio de emergencia de una determinada casa de salud, donde la valoraron y empezaron con el tratamiento adecuado para la misma sin demoras demostrando que su solicitud de consulta fue atendida inmediatamente según requería el cuadro complejo que la paciente presentaba.

4.3.2 Acceso a la atención médica:

La atención médica inicial que recibió la paciente fue inmediata al acudir al servicio de emergencia en donde fue valorada y se decidió su ingreso para manejo de especialidad, si bien es cierto no se cumplió con la estructura de niveles de atención de salud en la que se basa nuestro sistema de salud actualmente, la paciente tuvo oportunidad de recibir atención inmediata que no retrasaron su manejo diagnóstico y terapéutico.

4.3.3 Características de la atención:

El manejo en el área de emergencia se basa en la atención clínica inmediata en cualquier tipo de paciente y además una monitorización adecuada y permanente, conjuntamente tener el acceso a los equipos que se dispone en la unidad de salud, nuestra paciente al ser receptada y valorada por el servicio se tomó medidas generales, y se realizó acciones inmediatas.

Lamentablemente en este caso la paciente en estudio tuvo una demora en el diagnóstico y referencia a una unidad de mayor complejidad puesto que fue manejada por facultativo privado que demoró el diagnóstico y manejo.

La paciente ingresa al HOSPITAL IESS LATACUNGA luego de varios días de evolución de su cuadro, cuando según refieren las guías de práctica clínica y la bibliografía consultada se debió tomar en cuenta los antecedentes que la paciente ya venía presentando, los mismos que utilizando las diferentes escalas que encontramos para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico nos hubieran ahorrado tiempo para la aplicación del tratamiento indicado en esta patología, evitando la presencia de afectación de más sistemas.

4.3.4 Oportunidades en la remisión:

La paciente no fue derivada de manera oportuna para su manejo en el HOSPITAL IESS LATACUNGA cabe recalcar que la misma fue valorada por facultativo privado quien demoró algunos días el diagnóstico de la paciente, por lo tanto ella espera el tiempo mencionado y acude por sus propios medios al no ver mejoría de su cuadro clínico.

4.3.5 Trámites administrativos:

El Modelo de Atención Integral en Salud del Ecuador (MAIS), se orienta al cumplimiento de las políticas nacionales del Plan del Buen Vivir y es uno de los mecanismos para el reconocimiento del mandato Constitucional sobre el derecho que tiene todo ciudadano del acceso a la atención oportuna, pertinente e integral de la salud. El contar con un marco normativo e instrumentos necesarios para la implementación, ejecución y control del subsistema de referencia, derivación, contrareferencia, referencia inversa y transferencia por niveles de atención y complejidad constituye una necesidad del Sistema Nacional de Salud (SNS), con el propósito de permitir el acceso inmediato de la comunidad y, si se requiere, la continuidad de la atención en los niveles de mayor complejidad.

4.4 IDENTIFICACIÓN DE PUNTOS CRÍTICOS

Los puntos críticos del caso son:

- Desconocimiento de enfermedad de base y sus complicaciones
- Retraso en la adquisición de un adecuado tratamiento
- Falta de una adecuada valoración por parte del personal de salud
- Demora en la realización de exámenes diagnósticos
- Demora en la transferencia a un nivel de mayor complejidad de atención de la salud

4.5 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Definición

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad muy heterogénea, inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune y de etiología desconocida, pertenece al grupo de las enfermedades del Tejido Conectivo (ETC), también llamadas Enfermedades del Mesénquima o Mesenquimopatías. Caracterizada por afectación de múltiples órganos y sistemas y por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA).

Tiene una actividad fluctuante a lo largo del tiempo, por lo que es indispensable una monitorización estandarizada y objetiva de la enfermedad. Es por eso que se han desarrollado instrumentos validados, los más utilizados son: índice SELENA-2K y SELENA-SLEDAI para determinar el grado de actividad, y el índice SLICC para valorar el daño estructural. ⁽⁷⁾

Perspectiva histórica

La designación lupus eritematoso sistémico ha tenido varias modificaciones con el pasar del tiempo debido al mayor conocimiento que se ha ido adquiriendo sobre esta enfermedad.

Se utilizó el término “lupus” (lesión parecida a la mordedura de lobo) en los siglos XV y XVI para describir a unas ulceraciones faciales que se extendían de forma progresiva y destructiva. Bielt individualizó estas lesiones cutáneas e introdujo el término “eritema centrífugo”, que corresponde a la forma discoide de la enfermedad en el año 1833.

Hebra y Pierre Cazenave presentan por primera vez la denominación “lupus eritematoso”, su predominio en el sexo femenino y afección articular veinte años más tarde. En 1872, Moritz Kaposi describió las lesiones faciales “en vespertilio” (murciélago), características de la enfermedad.

La aportación de Friou de los anticuerpos antinucleares (ANAs) mediante inmunofluorescencia fue otro aspecto importante para el diagnóstico. A partir de los años 60 se comenzaron a identificar los anticuerpos dirigidos contra el DNA en pacientes con afección renal o con actividad clínica. Conocimientos en el rol de proteínas del complemento (C3-C4) en la inflamación, y avances en las técnicas de laboratorio inmunes permitieron la identificación de autoanticuerpos como: anti-Sm, Anti-RNP, anti-Ro y anti -La, antígenos nucleares extractables (ENAs); como elementos diagnósticos.

Se identificaron numerosos anticuerpos dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo (anti-ENA) en los años 70 y en los años 80 la descripción de los anticuerpos antifosfolípidos ha aumentado el abanico de autoanticuerpos con interés clínico y patogénico. Se han llevado a cabo largos estudios epidemiológicos que han conducido al reconocimiento de la extensa variabilidad clínica y pronóstica de la enfermedad donde el compromiso del médico y el paciente es la clave del éxito terapéutico. ⁽⁸⁾

Epidemiología:

La enfermedad se puede presentar a cualquier edad, pero es más común entre los 30 y 50 años, predomina en mujeres en edad fértil en una relación de 10:1 respecto a los hombres. El porcentaje de hombres afectados aumenta con la edad. Pero en la infancia la relación puede ser de 5:1 y entre pacientes mayores de 65 años de 2:1.

Su prevalencia va de 40 casos por 100.000 habitantes en blancos caucásicos del norte de Europa a 200 casos por 100.000 habitantes en afro-americanos. La incidencia es alrededor de 1 a 24 por cien mil habitantes en EE. UU, América del Sur, Europa y Asia. ⁽⁹⁾

En el 65% de los casos la enfermedad comienza entre la segunda y la cuarta década de la vida; el 20% de los enfermos tiene menos de 16 años y el 15% restante más de 55 años. La tasa de supervivencia de los pacientes se encuentra entre el 85 y 92% a los 10 años; lo cual es un avance importante en las expectativas de vida para estos pacientes ya que hace 30 años la tasa de supervivencia no superaba el 77%.

El primer caso documentado de Lupus Eritematoso sistémico en el Ecuador fue publicado por G.A. Fassio y Juan Tanca-Marengo en la Gaceta Médica de Guayaquil en el año de 1950. Nueve años después Juan Tanca-Marengo en la misma revista publica la primera casuística ecuatoriana sobre lupus de acuerdo a los criterios de la época sobre 22 pacientes y demostró la presencia de la célula LE y 19 casos altamente sospechosos, en donde no identifica las células LE. Luna, Yepes y Muriel describen 20 pacientes atendidos en el hospital Andrade Marín en Quito.

En el primer congreso ACCA (Asociación Centroamericano Caribe y Andino de Reumatología) realizado en Guayaquil la doctora Patricia Merlo informa sobre 112 pacientes registrados en siete hospitales de Quito, entre enero de 1984 y diciembre de 1993. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron artritis, artralgias, fiebre y manifestaciones cutáneas. ^(10,3)

La enfermedad es más frecuente en hispanoamericanos, aborígenes americanos, afro-americanos y asiáticos que en blancos caucásicos. ⁽⁹⁾

El lupus puede afectar simultáneamente numerosos sistemas del organismo por lo que provoca gran morbilidad y mortalidad. La mortalidad está causada por infecciones, enfermedad cardiovascular acelerada, y por complicaciones de la insuficiencia renal. La supervivencia a 5 años supera actualmente el 90% en países desarrollados, sin embargo, esto no es así en América Latina donde es más frecuente y más grave. En la cohorte latinoamericana de lupus de inicio reciente GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus) los factores socioeconómicos fueron marcadores pronósticos importantes.

Las tasas de supervivencia publicadas en Chile son 92% a 5 años, 77% a 10 años y 66% a 15 años. En esa serie los factores que afectaron la mortalidad fueron actividad a la presentación, compromiso renal y la presencia de trombocitopenia. Las causas de muerte son: 16% Actividad lúpica, 32% Infección, 31% Accidente vascular, infarto del miocardio. ⁽⁹⁾

Etiopatogenia

En la patogenia intervienen diferentes factores: genéticos, hormonales y ambientales, entre los que cabe acentuar algunas infecciones, particularmente

víricas , exposición a la luz ultravioleta que contribuyen a la pérdida de la tolerancia inmunológica o algunos fármacos que interactúan dando lugar a una pérdida de la tolerancia del organismo a sus propios constituyentes, lo que ocasiona la producción de autoanticuerpos, la formación de complejos inmunes y finalmente la producción de daño tisular.

El espectro de afectación clínica es muy amplio, siendo las manifestaciones cutaneomucosas, hematológicas, articulares y la nefritis lúpica las más frecuentes ⁽¹¹⁾

Factores de riesgo:

Hormonas: el 90% de los pacientes que tienen lupus son mujeres, por lo que se atribuye a las hormonas femeninas un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, por el contrario, las hormonas masculinas y el cromosoma Y proporcionan un efecto protector. ⁽¹²⁾

Se ha registrado una baja incidencia de la enfermedad antes de la menarquia o después de la menopausia, pero se ha observado un aumento de agudizaciones durante los ciclos menstruales, el embarazo, en los periodos post-parto y el puerperio o asociadas al uso de anticonceptivos orales.

Los estrógenos: causan la pérdida de la tolerancia y facilitan la supervivencia de los linfocitos B autorreactivos a través del aumento en la expresión génica y de los linfocitos T CD40. Estas hormonas in vitro, actúan en la reducción de apoptosis, de células mononucleares de sangre periférica, reducción de niveles de TNF- α , activan las células dendríticas (DC) y reducen el número de colonias de granulocitos y macrófagos.

La prolactina (PRL): estudios demuestran su papel como una verdadera citocina, y su expresión parece estar asociada a la clínica del lupus eritematoso generalizado (LEG), y al igual que los estrógenos, estimula la expresión de linfocitos T CD40 y el rescate de linfocitos B autorreactivos. ⁽¹³⁾

Familia: El tener un familiar hombre con lupus eritematoso sistémico no incrementa el riesgo de enfermedades autoinmunes entre los familiares, pero si el paciente es una mujer el riesgo para un familiar es del 95%, independientemente del sexo, siendo

10 veces más frecuente en los familiares de los pacientes con lupus que en la población general. ⁽¹²⁾

Fármacos: numerosos fármacos como quinidina, procainamida, hidralazina, isoniacida, clorpromacina, metildopa y minociclina son capaces de inducir una variante de lupus llamado lupus farmacológico. En esta forma de lupus, las manifestaciones dermatológicas y articulares son frecuentes y las manifestaciones renales y neurológicas son raras. ⁽¹⁴⁾

Enfermedades víricas: se relaciona el antecedente de enfermedades virales con síntomas similares en un periodo previo a la aparición del lupus; por lo que se ha convertido en un reto el identificar el agente causal en particular, y hasta la fecha sólo se ha podido asociar en parte al virus Epstein-Barr. Se ha demostrado asociación temporal entre la infección por virus Epstein-Barr y la aparición de manifestaciones lúpicas.

Radiación ultravioleta: es el factor ambiental más ligado a lupus; provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células, o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se vuelvan antigénicas.

El factor genético: un individuo genéticamente susceptible necesita la exposición de múltiples estímulos ambientales que condicionaran el desarrollo de la enfermedad. La tasa de coincidencia en gemelos monocigotos es de 25% aproximadamente y 2% en gemelos dicigotos, se han identificado diversos genes en familias que tienen múltiples miembros con lupus, principalmente en el locus 86.

Se ha demostrado la asociación del lupus con antígenos HLA clase 2 (HLA-DR2 y DR3) tanto en raza blanca como negra; así como con enfermedades hereditarias por deficiencia de complemento: C1r, C1s, C1, INH, C4, C2, C5 y C8, principalmente con deficiencia de C2.

Genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) particularmente HLA-A1, B8 y DR3 se han ligado a lupus, la respuesta de los linfocitos T al antígeno es desencadenada cuando el receptor de la molécula en la superficie de la célula T

reconoce el complejo formado por el antígeno y el péptido del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en la superficie de la célula presentadora de antígeno (CPA). Diferentes tipos de células del sistema inmune actúan como presentadoras de antígeno tales como los linfocitos B, células dendríticas (CD) y macrófagos.

El genotipo del complejo mayor de histocompatibilidad determina cuáles moléculas estarán disponibles para los antígenos presentados y consecuentemente serán reconocidas por las células T, por tal motivo determinados genes del complejo mayor de histocompatibilidad se asocian con un riesgo mayor de desencadenar la respuesta inmune contra antígenos propios y padecer enfermedades como lupus. ⁽¹⁴⁾

Fisiopatología

El sistema inmunológico de nuestro cuerpo normalmente produce proteínas llamadas anticuerpos para proteger al organismo de virus, bacterias y otras sustancias extrañas denominadas antígenos.

En las enfermedades autoinmunes como el lupus, el sistema inmunológico se “confunde” y no diferencia entre las partículas extrañas (antígenos) y las propias células, y produce anticuerpos en contra de “sí mismo” los que se llaman “autoanticuerpos”, y se unen con los antígenos propios (autoantígenos) formando múltiples inmunocomplejos que son los que causan la inflamación y el daño en diversos órganos y tejidos. ⁽¹⁵⁾

Presentándose una activación e hiperreactividad de los linfocitos B (LB) y formación de autoanticuerpos, mediados por la secreción de diversas citocinas producidas por linfocitos T (LT).

Los principales indicadores de la enfermedad son los autoanticuerpos, complejos inmunes, factores del complemento y las células autorreactivas.

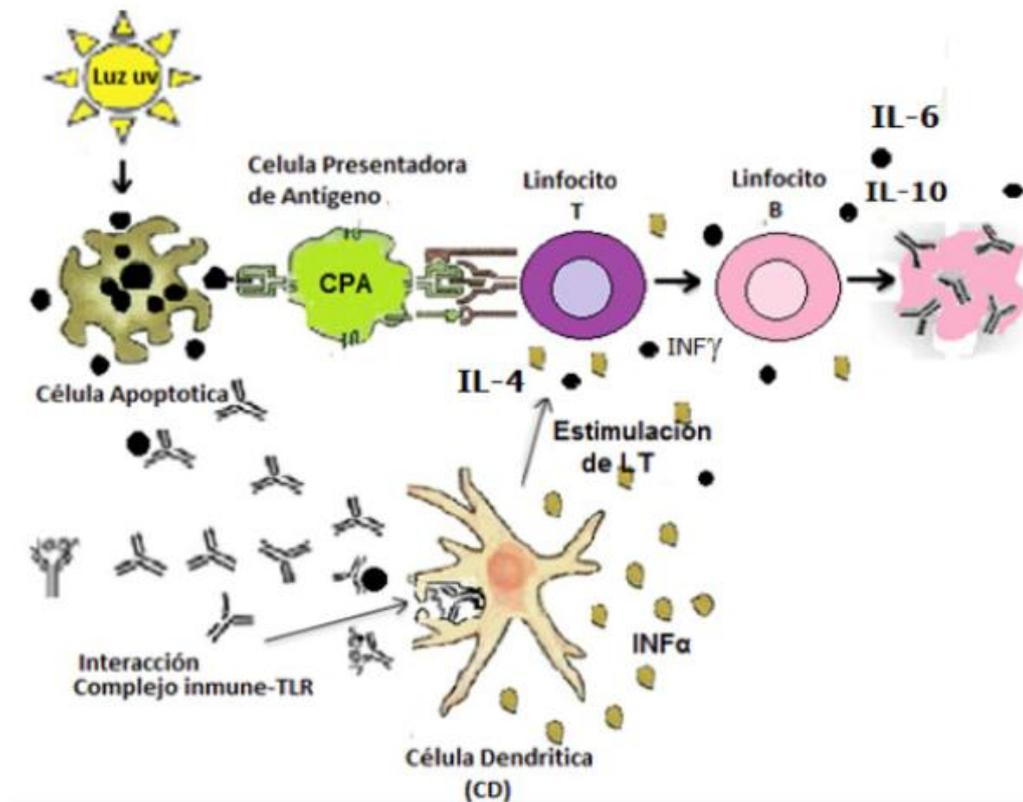
Una de las manifestaciones celulares evidentes es un trastorno en el proceso de muerte celular denominado «apoptosis», así como en el aclaramiento o depuración de estas células apoptóticas por parte de un sistema de macrófagos especializados.

Incluye además inflamación e incremento de muerte celular por apoptosis, donde se presenta una deficiencia en la eliminación de restos celulares o cuerpos apoptóticos por los fagocitos, cuyos restos se transportan en vesículas para ser liberados, obteniendo una generación constante de autoantígenos modificados (que en un individuo sano el sistema fagocítico los degrada antes de su liberación), exponiéndolos al sistema inmune.

Las células apoptóticas que no son fagocitadas a tiempo pueden entrar en un estado de necrosis secundaria, desintegrándose y liberando su contenido citoplasmático. De esta forma pierden su estado antiinflamatorio y ganan potencial inflamatorio. Dichas alteraciones llevan a la activación de células B y T autorreactivas también alteraciones en los mecanismos que normalmente regulan la apoptosis, incluyendo la participación de varias proteínas como fas y bcl-2, provocando la aparición de linfocitos autorreactivos y, por lo tanto, a la producción de autoanticuerpos característicos del lupus, como son anticuerpos anti DNA de doble hebra y otros antinucleares.⁽¹³⁾

La tolerancia inmunológica de las células B y T para las células apoptóticas se pierde y los linfocitos son activados por estos autoantígenos; la inflamación y la producción de autoanticuerpos es iniciada por las células plasmáticas, lo que resulta en un cuadro clínico inflamatorio típico del lupus y que afecta al cuerpo entero.⁽¹⁶⁾

Figura 1. Esquema general de la inmunopatogenia en LES.



Fuente: Lupus eritematoso generalizado: características generales, inmunopatogenia y antígenos de relevancia

Lo anterior lleva a la generación de autoanticuerpos que están dirigidos a antígenos propios. Los autoanticuerpos se unen a los antígenos propios (RNA, DNA, restos apoptóticos, etc.) que entran al torrente sanguíneo.

A estas uniones se les denomina complejos inmunes (antígeno-anticuerpo) como se aprecia en la figura 1, los cuales se pueden depositar en las membranas basales llevando a la activación del complemento, lo que provoca la aparición del proceso inflamatorio y en consecuencia manifestaciones clínicas dependiendo del órgano blanco, un ejemplo son aquellos complejos inmunes formados por anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-sdDNA) que participan en el daño renal y cutáneo.

Otros complejos inmunes se unen al receptor FcγRIIa de las células dendríticas plasmocitoides (DCp) o al receptor de antígeno del linfocito B (LB) específico.

Ya acoplados al receptor, serán internalizados y se unirán a uno de los receptores de la membrana endosómica Toll like receptor (TLR) que son parte del sistema inmunitario innato.

Se han descubierto 13 TLRs distintos localizados en membrana celular o en vesículas endosómicas y tienen gran especificidad por su ligando respectivo. El TLR-7 reconoce específicamente RNA de cadena simple y el TLR-9 a DNA (ambos en membrana endosómica), ya unidos éstos complejos antígeno-anticuerpo con los receptores TLRs activan una cascada de cinasas que conllevan a la síntesis masiva de interferón alfa (INF- α), llamado interferón tipo 1 (Figura 1).

Además de la estimulación de INF- α , se producen las citocinas IL-2, IFN γ , IL-4, IL-6, IL-10 y factor del crecimiento transformante beta.

Después de la síntesis del interferón tipo 1, se estimula la activación de los linfocitos T (células autorreactivas que escaparon a la tolerancia central), los cuales interaccionan con los linfocitos B, donde ocurre la unión de receptores de los linfocitos T (TCR) con el péptido antigénico a través del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), produciéndose el acoplamiento entre las moléculas CD40 de linfocitos B como célula presentadora de antígenos y su enlace CD40L de los linfocitos T.

Este acoplamiento de los linfocitos T, induce la producción de citocinas, las cuales al actuar sobre los linfocitos B estimulan la producción de anticuerpos (Figura 1), llevando a una mayor formación de complejos inmunes y la activación de linfocitos T citotóxicos (LTc) (liberan ácidos nucleicos y proteínas por mecanismos de citotoxicidad dependientes de granzimas) que entregan autoantígenos y continúan el círculo patogénico. ⁽¹³⁾

Citocinas: Una de las citocinas más importantes es el interferón tipo 1, el cual, actúa como una molécula de estrés en el sistema inmune, señalando peligro en la patogenicidad y sus efectos influyen sobre la mayoría de los procesos de regulación, es decir, actúa como un factor inmunomodulador en varias células blanco, como células dendríticas (CD), células dendríticas plasmocitoides (DCp), linfocitos T

citotóxicos (LTc), células naturales killer (NK), linfocitos T cooperadores (Th), linfocitos B, etc.

Las IL-4, IL-6, e IL-10, ayudan al desequilibrio de los linfocitos T cooperadores Th1 y Th2, favoreciendo la respuesta Th2, las cuales tienen una participación con INFg al inicio de la enfermedad, favoreciendo linfocitos T cooperadores Th1 y Th2 en fases tardías y finalmente estas interleucinas participan también con TGF- β coestimulando las células T nativas, activándolas para diferenciarse a células Th1 o Th2.

Para la activación constante de linfocitos B, encontramos el factor activador de linfocitos B (BAFF), el cual es regulado por INFg, IL-10 e IL-6. El INFg también participa en el desequilibrio de la tolerancia hacia autoantígenos, aumentando la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II. Otra citocina descrita en el lupus eritematoso generalizado, es el TNFa, que junto con INFg e IL-10 están relacionadas con nefritis lúpica y la IL-6 con lupus discoide cutáneo.⁽¹³⁾

Autoanticuerpos: Se han encontrado anticuerpos contra muchos autoantígenos (nucleares, de membrana celular, proteínas plasmáticas y de la matriz extracelular), pero la mayoría se unen a antígenos nucleares. Los anticuerpos antinucleares (ANA) se presentan en un 98- 99.5% en pacientes con lupus, el 0.5% que no los presentan se denominan seronegativos. Se pueden encontrar 3 tipos de ANA:

El primer tipo: se conoce como anticuerpos antinucleares (ANA) naturales y son los encontrados en títulos bajos en el organismo.

El segundo tipo: se produce como el resultado de procesos infecciosos y sus títulos bajan cuando se resuelve el proceso de infección que les dio origen.

El tercer tipo: son los autoinmunes, los cuales reflejan la pérdida de tolerancia a lo propio y su origen es multifactorial.

El estudio de los anticuerpos antinucleares (ANA) se inició con la identificación de células del lupus (célula LE) en pacientes con lupus, descrito por Hargraves en 1948, a partir de su descubrimiento estas células fueron utilizadas para confirmar el diagnóstico.

Sin embargo, años después se demostró su baja especificidad al encontrarlas presentes en Artritis Reumatoide con 25%, síndrome de Sjögren 15–20%, cirrosis pancreática (33%), hepatitis crónica activa 50–70% y en otras enfermedades 1–2% como miastenia gravis y púrpura trombocitopenia idiopática.

En 1959 Holman demostró que las células LE se debían a la presencia de anticuerpos que reconocían antígenos nucleares. A la fecha se conocen más de 100 antígenos específicos de lupus, sin embargo, los más estudiados y con mayor especificidad son: DNA de cadena doble (dsDNA), DNA de cadena simple (ssDNA), antígenos nucleares extractables (ENA) como (Sm RNP, Ro y La), histonas y cromatina.

Tabla 1: Antígenos patogénicos en el LES.

Especificidad antigénica	Prevalencia (%)	Principal efecto clínico
sdDNA	70-80	Enfermedad renal y de piel
Nucleosomas	60-90	Enfermedad renal y de piel
Ro	30-40	Enfermedad renal y de piel, problemas cardiacos fetales.
La	15-20	Problemas cardiacos fetales.
Sm	10-30	Enfermedad renal
Receptor NMDA	35-50	Enfermedad SNC
Fosfolípidos	20-30	Trombosis, abortos.
a actina	20	Enfermedad renal.
C1q	40-50	Enfermedad renal.

Fuente: Lupus eritematoso generalizado: características generales, inmunopatogenia y antígenos de relevancia

Los anticuerpo anti-sdDNA nativos o de doble cadena son muy importantes ya que son los principales para diagnóstico y análisis de la enfermedad, se observa que están presentes en el 40-60% de los pacientes, y es muy específica para lupus, en comparación con los anticuerpos anti-ssDNA que a pesar de que se halla en un 90%

de los pacientes con lupus, es menos específico ya que se encuentra en otras enfermedades autoinmunes.

Los antígenos DNA son los principales promotores en el daño renal, se encuentran ubicados en el colágeno de la membrana basal del riñón y la piel, donde los anticuerpos anti-DNA se unirán a ellos, desencadenando una respuesta inflamatoria donde interviene los múltiples mediadores inflamatorios. ⁽¹³⁾

Manifestaciones clínicas

Los pacientes manifiestan alteraciones: renales, articulares, hematológicas, vasculares, arteriosclerosis, arteriopatía coronaria y osteoporosis entre las más frecuentes.

Se cree que es la enfermedad autoinmune con más variedad serológica y clínica, es por ello que se considera como no órgano-específica, ya que puede afectar a cualquier órgano de muy diversas formas y grados, por consiguiente, presenta un número amplio de autoanticuerpos en cada paciente. ⁽¹³⁾

Síntomas constitucionales

La astenia, anorexia y pérdida de peso son frecuentes, su presencia sugiere actividad de la enfermedad. La fiebre, aunque puede estar presente al inicio o durante el curso de la enfermedad por la actividad de ésta, alertar por la posibilidad de una infección concomitante.

Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones en la piel pueden ser muy diversas. Se clasifican en específicas e inespecíficas.

Dentro de las lesiones específicas:

Lupus eritematoso cutáneo agudo. - es la forma más representativa, rash malar o en alas de mariposa, caracterizado por lesiones eritematosas y elevadas de distribución malar. Tiende a respetar los surcos nasogenianos. Suele estar precipitado por la exposición solar y nunca deja cicatriz. Se encuentra en el 30% de los pacientes.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo. -lesiones eritematosas escamosas que dejan un área hipopigmentada, en áreas expuestas, pero también en zonas fotoprotegidas.

Lupus eritematoso cutáneo crónico. - lesiones específicas que engloba a las lesiones discoideas, el lupus eritematoso hipertrófico y la paniculitis lúpica.

Las lesiones inespecíficas: fotosensibilidad, aftas orales, nasales, nódulos subcutáneos y alopecia son frecuentes. También pueden observarse hemorragias en astilla, livedo reticularis, infartos periungueales o vasculitis leucocitoclástica, fenómeno de Raynaud ocurre en más del 50 %

Manifestaciones del aparato locomotor

Se presenta al inicio de la enfermedad en un 90% de los pacientes. Pueden ser artralgias, e ir acompañadas de rigidez matutina, o bien oligo o poliartritis, de grandes y pequeñas articulaciones, que muy raras veces ocasiona erosiones articulares. Es característica la desviación cubital reductible de las articulaciones metacarpo falángicas, llamada artropatía de Jaccoud, con hiperextensión de las articulaciones inter falángicas proximales (dedos en cuello de cisne). Las roturas tendinosas son frecuentes, especialmente en tendón rotuliano, aquileo y extensores de las manos.

Manifestaciones hematológicas

Los pacientes con lupus desarrollan con frecuencia alteraciones en uno o más de los tres tipos de células sanguíneas (citopenias) : trombocitopenia, anemia, leucopenia durante el curso de la enfermedad.

Trombocitopenia: disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales, es decir, con un recuento plaquetario inferior a 100.000/mm³. En términos generales, los valores normales se ubican entre 150.000/mm³ y 450.000/mm³ plaquetas por milímetro cúbico, es la más frecuente, si hay la asociación de anemia hemolítica y trombocitopenia recibe el nombre de síndrome de Evans.

Anemia: Es debida a anemia de trastorno crónico. La anemia hemolítica que se presenta en un 10 % puede ser severa. Si bien la más característica es la anemia

hemolítica autoinmune, mediada por anticuerpos calientes de tipo IgG que dan lugar a un test de Coombs positivo. Puede presentarse con fiebre, astenia y dolor abdominal. Otras formas de anemia son la anemia por insuficiencia renal, la anemia microangiopática, la anemia ferropénica y la aplasia producida por fármacos.

Leucopenia: Encontrándose recuentos de leucocitos por debajo de $4.500/\text{mm}^3$ en más del 50 % de pacientes. Aunque tiene utilidad en el diagnóstico, raramente da problemas, salvo que sea severa, con recuentos inferiores a $2000/\text{mm}^3$. Se relaciona con la actividad de la enfermedad y suele ir asociada a linfopenia disminución del número de linfocitos.

Trombofilia : Algunos pacientes , en especial aquellos con anticuerpos antifosfolípidos o con síndrome nefrótico severo, tienen un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica, que se puede manifestar como trombosis venosa o como enfermedad arterial.

El alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial sugiere la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Existen dos síndromes caracterizados por citopenias y trastornos de la coagulación que se pueden asociar al lupus:

Síndrome antifosfolípido: descrito inicialmente en conexión con el lupus, se observa en un 20-35 % de los pacientes, siendo independiente de la actividad y severidad de la enfermedad. Se caracteriza por trombosis arterial y venosa, abortos recurrentes, citopenias y enfermedad neurológica, junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anti- β 2-glicoproteína I. La presencia de este síndrome empeora el pronóstico de los pacientes con LES.

Síndrome hemofagocítico: se ha descrito asociado al lupus y, en ocasiones, como forma de presentación de la enfermedad. Se trata de un cuadro con fiebre mantenida, pancitopenia progresiva, organomegalia, disfunción hepática, coagulopatía y aumento notable de la ferritina. El dato definitivo es la presencia de células macrofágicas fagocitando células hematopoyéticas en médula ósea, bazo y/o ganglios linfáticos.

Manifestaciones cardíacas

La pericarditis: es la manifestación cardíaca más frecuente, cursa con dolor precordial, con o sin roce pericárdico, y puede llegar a ocasionar taponamiento cardíaco. Responde bien al tratamiento con glucocorticoides.

La miocarditis: es poco frecuente, puede presentarse en forma de trastornos de la conducción, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca.

La endocarditis: en pacientes con anticuerpos anticardiolipina pueden encontrarse anomalías valvulares conocidas como endocarditis de Libman-Sacks. La enfermedad coronaria es muy prevalente en estos pacientes, probablemente con una patogenia multifactorial (aterosclerosis, corticoides, vasculitis, trombosis, nefritis). Es una causa importante de mortalidad.

Manifestaciones pulmonares

Las alteraciones a nivel pulmonar y pleural son frecuentes en los pacientes se puede observar pleuritis, con o sin derrame pleural, neumonitis intersticial, hipertensión pulmonar y hemorragia alveolar. El riesgo de acontecimientos tromboembólicos está aumentado en los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos.

La neumonitis lúpica: suele presentarse al inicio de la enfermedad, y cursa con disnea acompañada de tos, hemoptisis o fiebre, se piensa en un posible daño de la unidad alveolo capilar. En la radiografía de tórax pueden verse infiltrados uni o bilaterales, localizados en bases y acompañados frecuentemente de derrame pleural. La gasometría muestra hipoxemia. Es crucial diferenciarlo de una infección. ⁽³⁰⁾

La hemorragia pulmonar: es menos frecuente. Se presenta de forma similar, siendo más habitual la hemoptisis. Cursa con descenso del hematocrito, y en la radiografía de tórax se observan infiltrados alveolares parahiliares. Debe tratarse de forma inmediata porque el pronóstico es muy malo.

El pulmón encogido ("shrinking lung"): es poco frecuente. Aunque se desconoce su patogenia, se ha sugerido la existencia de una disfunción diafragmática como su posible causa. Cursa con disnea, dolor torácico pleurítico episódico y disminución

progresiva del volumen pulmonar en ausencia de fibrosis intersticial o enfermedad significativa de la pleura y se caracteriza por trastornos radiológicos, consistentes en elevación de ambos diafragmas con atelectasias laminares, y alteración ventilatoria restrictiva con disminución de la difusión en las pruebas funcionales respiratorias (PFR).

El tratamiento clásico se basa en corticoides y la fisioterapia puede ser de utilidad. El síndrome de hipoxemia aguda reversible cursa como una insuficiencia respiratoria aguda, con radiología normal. Aparece en pacientes muy deteriorados.

La hipertensión pulmonar: aparece en menos de un 1% de los pacientes, y su pronóstico es muy malo. Cursa con disnea progresiva y tos seca. Suele acompañarse de fenómeno de Raynaud y presencia de anticuerpos anti-RNP.

La fibrosis pulmonar: aparece de forma insidiosa, a lo largo de meses. Las pruebas funcionales respiratorias muestran un patrón restrictivo, y en la radiografía de tórax se puede observar un infiltrado de predominio en ambas bases pulmonares.

La pleuritis: es muy frecuente, se describe hasta en un 50% de los pacientes, uni o bilateral. El líquido pleural suele ser un exudado de predominio linfocitario, con cifra de glucosa normal e hipocomplementemia, y el título de ANA y anti- DNA suele ser positivo.

Manifestaciones gastrointestinales

Son poco frecuentes. La presencia de dolor abdominal debe hacer pensar en la posibilidad de peritonitis aséptica (una forma de serositis), trombosis e isquemia abdominal por vasculitis, o pancreatitis.

Puede coexistir una hepatitis crónica activa, si bien la causa más frecuente de elevación de transaminasas es en las fases de actividad de la enfermedad es habitual encontrar elevación de las enzimas hepáticas GOT y GPT que se normalizan con el tratamiento esteroideo y control de la enfermedad.

Puede también observarse cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmune, hiperplasia nodular regenerativa y síndrome de Budd-Chiari.⁽¹¹⁾

Manifestaciones renales

La afectación renal es muy frecuente. Un 50% de pacientes presentan anomalías en la analítica urinaria en el momento del diagnóstico, siendo la alteración más frecuente la proteinuria (80%); un 40% de pacientes presentarán hematuria o piuria a lo largo del curso de la enfermedad.

Generalmente, estas alteraciones aparecen en los primeros 6-36 meses de la enfermedad. El compromiso renal es una de las manifestaciones más graves, con una elevada morbimortalidad. Abarca desde una nefritis silente considerada como el estadio más temprano del compromiso renal a un síndrome nefrótico con deterioro del filtrado glomerular.

Este último puede presentar una progresión rápida a enfermedad renal terminal, lo que determina la necesidad de un diagnóstico temprano. Las características más comúnmente encontradas en la nefritis lúpica son la proteinuria, presencia de cilindros urinarios, hematuria, piuria, aumento del nivel de creatinina e hipertensión. La biopsia renal es esencial para determinar el tipo de compromiso y esto es fundamental para su manejo terapéutico y pronóstico. La mayoría de los pacientes presentan alguna anomalía en la biopsia renal manifestándose esto en la microscopía de luz o con otras técnicas especiales como la inmunofluorescencia o la microscopía electrónica. La afectación renal puede ser secundaria a una glomerulonefritis, a nefritis intersticial, enfermedad tubular, microangiopatía trombótica, vasculitis, aterosclerosis o vasculopatía lúpica.

La clasificación de nefropatía lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología y de la Sociedad de Patología Renal considera seis tipos de afectación renal (Tabla 2).

Tabla 2: Clasificación de la nefritis lúpica.

Clase I	Nefritis Lúpica mesangial mínima
	Glomérulos normales a la microscopia óptica pero con inmunodepositos mesangiales
Clase II	Nefritis Lúpica mesangial proliferativa
	Pueden encontrarse unos pocos depósitos subendoteliales o subepiteliales a la inmunofluorescencia o a la microscopia electrónica

	pero no a la microscopia óptica
Clase III	Nefritis Lúpica proliferativa focal
	<i>Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar global o segmentaria con lesiones activas o inactivas, focales</i>
Clase III (A)	Lesiones activas: Nefritis lúpica proliferativa focal
Clase III (A/C)	Lesiones activas y crónicas: Nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante
Clase III (C)	Lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares: Nefritis lúpica esclerosante focal.
Clase IV	Nefritis lúpica difusa
	Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar global o segmentaria, activa o inactiva, difusa que envuelve a > 50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase está dividida en una segmentaria difusa (IV-S), nefritis lúpica donde más del 50% de los glomérulos comprometidos tienen lesiones segmentarias, y una difusa global cuando más del 50% de los glomérulos comprometidos tienen lesiones globales. La lesión segmentaria está definida como una lesión glomerular que envuelve menos del asa con poca o sin proliferación glomerular.
Clase IV-S (A)	Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa
Clase IV-G (A)	Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa global difusa
Clase IV-S (A/C)	Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa y esclerosante
	Lesiones activas y crónicas : nefritis lúpica proliferativa global difusa y esclerosante
Clase IV-S (C)	Lesiones crónicas inactivas con cicatriz: nefritis lúpica esclerosante segmentaria y difusa
Clase IV-G	Lesiones crónicas inactivas con cicatriz: nefritis lúpica esclerosante

(C)	global difusa
Clase V	Nefritis lúpica membranosa
	Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas a la microscopia óptica y a la inmunofluorescencia o a la microscopia electrónica con o sin alteraciones mesangiales.
	La nefritis lúpica clase V puede ocurrir en combinación con la clase III y IV, caso en el cual ambos son diagnosticados.
Clase VI	Nefritis lúpica con esclerosis avanzada $\geq 90\%$ de los glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual.

Fuente: Sociedad Internacional de Nefrología/ Sociedad Patología Renal 2003

La remisión completa de la nefritis lúpica se ha asociado a una supervivencia a los 10 años de un 92%. A diferencia de lo citado para la remisión completa, solo un 43 a 45% de los pacientes con remisión parcial sobreviven a los 10 años. Las recaídas renales en la nefritis lúpica ocurren de un 27% a un 66%; y esto se asocia a un mayor riesgo de deterioro renal posterior con toxicidad adicional por las drogas inmunosupresoras. ⁽¹⁷⁾

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Tanto el Sistema Nervioso Central (SNC) como el sistema nervioso periférico (SNP) pueden estar comprometidos. Como las manifestaciones pueden ser tanto neurológicas como psicológicas, comúnmente son llamadas neuropsiquiátricas.

El compromiso del SNC puede ser difuso y manifestarse como disfunción cognitiva, trastornos del humor y psicosis; o ser focal y presentarse como accidentes cerebrovasculares. La afectación neuropsiquiátrica se ha descrito en más del 50% de los pacientes, siendo la disfunción cognitiva, la manifestación más frecuentemente reportada.

El lupus puede afectar todos los dominios cognitivos asociándose frecuentemente a una discapacidad social e inhabilidad funcional.

Aunque inicialmente se atribuyó el daño neurológico a mecanismos vasculíticos, actualmente se sabe que el hallazgo de una auténtica vasculitis como causante de las manifestaciones neurológicas en el lupus es raro. Sin embargo, muchos pacientes pueden tener una vasculopatía que cause daño directo y que además afecte la barrera hematoencefálica, permitiendo a los anticuerpos llegar hasta el sistema nervioso.

Esta vasculopatía se caracteriza por una acumulación perivascular de células mononucleares, sin destrucción de los vasos sanguíneos. Puede haber pequeños infartos por obstrucción luminal. No se conoce la patogénesis de esta vasculopatía, aunque los anticuerpos antifosfolípido pueden jugar un papel, al menos en algunos casos.

Una acelerada aterosclerosis puede contribuir al riesgo de ictus en los pacientes. Se han demostrado diferentes autoanticuerpos que pueden estar relacionados con la enfermedad neurológica: anticuerpos antineuronales, anticuerpos linfocitotóxicos, anticuerpos antifosfolípido (se asocia a un mayor riesgo de ictus, crisis comiciales recurrentes, y anomalías en las imágenes de resonancia magnética), anticuerpos antiproteína P ribosomal.

La psicosis lúpica es menos frecuente. El estado confusional agudo (síndrome orgánico-cerebral) es un trastorno del nivel de conciencia que abarca desde un leve trastorno de la conciencia hasta el coma.

Síndromes neurológicos focales: son muy frecuentes la cefalea y la migraña. Las convulsiones suelen aparecer de forma temprana. Los accidentes vasculares cerebrales, la mielitis transversa, el síndrome de Devic, el síndrome de Guillain Barre, la corea y la migraña se asocia con los anticuerpos antifosfolípido.

Síndromes neurológicos del sistema nervioso periférico: los más frecuentes son la polineuritis sensitivo motora, la multineuritis y la afectación de los pares craneales.

(11)

Criterios de clasificación

Según el Systemic lupus International collaborating clinics (SLICC), 2012

El diagnóstico del lupus se basa en criterios definidos, que han experimentado una gran evolución a lo largo de los años. Los criterios de clasificación actualmente utilizados son los del Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group (SLICC) que identificó 17 criterios.

Los criterios SLICC tienen una sensibilidad superior a los criterios previos (SLICC 94% vs American College of Rheumatology (ACR) 86%), sin embargo, en cuanto a la especificidad es semejante; ACR 93% y SLICC 92%.

Al utilizar los criterios de clasificación SLICC se consigue un menor número de errores con respecto a la clasificación de los pacientes con lupus; por lo tanto, los criterios SLICC que se observan en la **Tabla 3** representan mejor el compromiso orgánico e inmunológico, permitiendo también un diagnóstico más temprano.⁽¹⁷⁾

Tabla 3: Criterios de Clasificación SLICC

Criterios Clínicos	Criterios Inmunológicos
<ol style="list-style-type: none"> 1. Lupus Cutáneo Agudo o Subagudo 2. Lupus Cutáneo Crónico 3. Ulceras orales (paladar, bucal, lengua) o nasales 4. Alopecia no cicatrizal 5. Sinovitis ≥ 2 o más articulaciones 6. Serositis: pleuritis o pericarditis (≥ 1 día) 7. Renal: ratio Proteína /creatinina o proteinuria de 24 hs ≥ 500mg o presencia de cilindros hemáticos 8. Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome orgánico cerebral. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ANA 2. Anti – DNA 3. Anti – Sm 4. Antifosfolípidos 5. Hipocomplementemia (C3, C4 y CH50) 6. Coombs directo (+) en ausencia de anemia hemolítica

<p>9. Anemia hemolítica autoinmune</p> <p>10. Leucopenia < 4.000 o linfopenia < 1.000; ≥ 1 vez</p> <p>11. Trombocitopenia < 100.000 ≥ 1 vez</p>	
<p style="text-align: center;">Se clasifica a un paciente como portador de LES si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nefritis lúpica comprobada por biopsia + ANA o Anti – DNA (+) • Reúne ≥ 4 criterios: incluyendo por lo menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico 	

Fuente: Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus.

Según la Sociedad Americana de Reumatología (American College of Rheumatology)

Se basa en 11 criterios, de los cuales se requieren 4 o más de estos criterios, ya sea en secuencia o simultáneamente, durante cualquier intervalo de la observación, la especificidad y sensibilidad son del 95% y 75%, respectivamente. Estos criterios fueron publicados en 1982 por el comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del American College of Rheumatology (ACR), y fueron revisados en 1992.

Tabla 4: Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico según el Colegio Americano de Reumatología

Criterio	Definición
1. Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, respetando los pliegues nasolabiales
2. Rash discoide	Zonas eritematosas elevadas con escamas queratóticas adherentes y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica
3. Fotosensibilidad	Erupciones cutáneas desproporcionadas tras exposición a la luz solar. Por historia u observada por el medico

4. Ulceras orales	Ulceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras, observadas por el medico
5. Artritis	Artritis no erosiva en dos o más articulaciones periféricas, con inflamación, derrame sinovial o dolor a la palpación
6. Serositis	Pleuritis: historia clínica convincente. roce auscultado por un médico o demostración de derrame pleural o Pericarditis: documentada por ECG. roce auscultado por un médico o demostración de derrame pericárdico.
7. Nefropatía	Proteinuria persistente superior a 0.5 g/día o >3+ si no se ha cuantificado. o Cilindruria: de hematíes o hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixtos
8. Alteración neurológica	Convulsiones o psicosis, en ausencias de trastorno metabólico, electrolítico o de fármacos que las puedan producir
9. Alteración hematológica	Anemia hemolítica con reticulocitosis o Leucopenia < de 4.000/mm ³ en ≥ 2 ocasiones o Linfopenia < de 1.500/mm ³ en ≥ 2 ocasiones o Trombopenia < de 100.000/mm ³ no

	secundaria a fármacos.
10. Alteración inmunológica	Anti DNA positivo O Anti Sm positivo O Anticuerpos Antifosfolípidos positivos basado en 1) Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM (+) a títulos medios o altos 2) Anticoagulante lúpico (+) o Serología luética falsamente (+) durante al menos 6 meses
11. Anticuerpos antinucleares positivos	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente en ausencia de fármacos capaces de producir lupus inducido por los mismos
Para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico son necesarios cuatro de estos 11 criterios, no necesariamente simultáneos	

Fuente: Lupus eritematoso sistémico.

Índices para evaluar la actividad de la enfermedad

La herramienta más sencilla para la valoración de la actividad en la práctica clínica diaria es la valoración global por parte del médico, la misma que está sujeta a una importante variabilidad intra e interobservador

Los criterios de actividad de la enfermedad se basan en marcadores serológicos, se realizan mediciones seriadas cada mes, y los cambios en los niveles de anticuerpos anti-DNA aparecen como el mejor predictor de actividad clínica.

Los anticuerpos C1q son útiles para el seguimiento de compromiso proliferativo renal. Los niveles de factores del complemento C3 like, C4, y funcionalmente, CH50 remanente son parámetros útiles para el monitoreo de la enfermedad. ⁽¹⁸⁾

La actividad lúpica se refiere a las manifestaciones clínicas debido a un proceso inflamatorio subyacente y reversible en un momento determinado, que de no controlarse mediante los mecanismos de defensa inmunológicos y/o agentes terapéuticos, produciría disfunción celular y finalmente lesión. Tradicionalmente han existido elementos clínicos e inmunológicos útiles para medir o monitorizar la actividad lúpica. Así tenemos que la alopecia y la astenia pueden asociarse con actividad de la enfermedad. ⁽³¹⁾

Para la medición de la actividad de la enfermedad los tests serológicos más frecuentemente empleados han sido los siguientes: Niveles del complemento sérico (C3, C4, CH50), anticuerpos anti – DNA ds, anticuerpos anti – Sm y otros tipos específicos de ANA, inmunocomplejos circulantes, niveles de crioglobulinas séricas, niveles séricos del receptor de la IL-2, entre otros.

En la práctica cotidiana, el grado de actividad clínica es juzgado subjetivamente de acuerdo a la experiencia del médico tratante y en conjunto con los elementos de laboratorio antes expuestos. Durante los últimos 30 años se han creado más de 60 sistemas para intentar definir y medir la actividad del lupus.

Estos índices de actividad requieren, para poder ser utilizados universalmente , contar con varias propiedades básicas : deben ser reproducibles, es decir , deben arrojar el mismo resultados cuando lo aplican diferentes observadores, deben ser validados , representar lo que se quiere medir adecuando correctamente la evaluación clínica y de laboratorio , deben tener sensibilidad para recoger evaluaciones clínicas y predecir brotes de actividad , deben ser prácticos o de fácil utilización en la clínica diaria. ⁽¹⁹⁾

En los últimos años, se han desarrollado, validado y traducido a varios idiomas algunos índices de actividad. La finalidad de su desarrollo ha sido servir como herramientas objetivas para estudios de cohortes de pacientes con lupus. Además, permiten estandarizar el seguimiento del lupus y valorar de forma más precisa la enfermedad, y facilitan la toma de decisiones terapéuticas.

Entre las herramientas desarrolladas para la valoración de la actividad del lupus se encuentran los siguientes:

1. European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM).

2. Systemic Lupus Activity Measure (SLAM)
3. SLAM revisado (SLAM-R)
4. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure(SLEDAI)
5. Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (MEX-SLEDAI)
6. SLEDAI modificado (SLEDAI-2K)
7. Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI
8. British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)
9. BILAG revisado (BILAG-2004)
10. Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ)
11. Lupus Activity Index (LAI)

Tabla 5: Valoración de la actividad del LES

ÍNDICE	CENTRO/GRUPO	AUTORES
SLEDAI	Universidad de Toronto	Gladman, Urowitz
BILAG	Escuela de Medicina de Birmingham, Bath, Glasgow y Dublin.	Isenberg, Snaith, Symmons Coppock, Bacon
LAI	Universidad de California, Johns Hopkins, Batilmore	Petri, Hellmann, Hochberg
SLAM	Brigham and Womens´s Hospital, Harvard Medical Sschool, Boston	Liang, Socher, Larson, Schur.
ECLAM	The Consensus Study group of the European workshop for Rheumatology research.	Vitali, Bombardieri, Vencivelli, Smolen

Fuente: Manejo general del lupus eritematoso sistémico

Todas estas escalas o índices han demostrado ser válidos para medir la actividad y además son capaces de predecir daño y mortalidad. ⁽²⁰⁾

Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico. SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

La actividad de la enfermedad se evalúa a través de una combinación de datos en la historia clínica, el examen físico, pruebas funcionales de órganos específicos, y los estudios serológicos para instaurar tratamiento y evaluar la respuesta al mismo.

El índice SLEDAI fue creado por un grupo de expertos reumatólogos y metodólogos de Canadá y diferentes centros de Estados Unidos durante una conferencia de estudio de pronóstico del lupus, celebrada en Toronto en 1985. Consiste en 24 aspectos, agrupados en 9 sistemas.

El rango de puntuación en SLEDAI va de 0 a 105, pero en la práctica usualmente no se superan los 45 puntos; un paciente está activo cuando tiene puntuaciones mayores de 10. Refleja la actividad de la enfermedad en los últimos diez días.

La reactivación de la enfermedad se refiere a un cambio en la actividad que puede ocurrir en cualquier aspecto de la misma y durante su evolución. Se ha reportado que una reactivación leve o moderada corresponde a una calificación SLEDAI igual o menor de 10 y una puntuación mayor de 10 se considera como fuerte actividad de la enfermedad.

Cuando la calificación SLEDAI, al inicio de la enfermedad, es igual o mayor de 20, esto constituye un valor predictivo vinculado a mortalidad. ⁽¹⁹⁾

Tabla 6: Medición de actividad lúpica en pacientes portadores de lupus eritematosos sistémico

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteraciones graves en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y

			comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea Lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o Miositis comprobada por biopsia.

4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infecciones u otras causas.
4		Proteinuria	>5 g/24h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	>5 leucocitos/c. excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Perdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	>25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	>38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm ³ . Excluir fármacos.
PUNTUACIÓN TOTAL		Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.	

Fuente: Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico. SLEDAI.

Tabla 7: Medición de actividad lúpica en pacientes portadores de lupus eritematosos sistémico

Actividad leve o moderada	Actividad severa
Cambio en SLEDAI > 3 puntos	cambio en SLEDAI > 12 puntos
Lupus discoide nuevo/empeoramiento, fotosensibilidad, vasculitis cutánea profunda, lupus ampoloso, úlceras nasofaríngeas Pleuritis Pericarditis Artritis Fiebre (LES)	Nuevo/empeoramiento LES-SNC Vasculitis Nefritis Miositis PK <60.000 Anemia: Hb <7% o una disminución de Hb >3% Requerimiento: prednisona doble Prednisona > 0.5 mg/Kg/día en la hospitalización
Aumento de la prednisona, pero no > 0.5 mg/Kg/día	Prednisona > 0.5 mg/Kg/día
Adición de AINEs o hidroxicloroquina	Nueva ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, Hospitalización (LES)
>= 1.0 de incremento el score de global del médico (PGA), pero no a más de 2.5	Aumento de PGA > 2.5

Fuente: Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico. SLEDAI.

Pronóstico y gravedad

El pronóstico depende de sus manifestaciones y de los órganos comprometidos. En general, las manifestaciones cutáneas se relacionan con poco daño, menos incidencia de lupus neuropsiquiátrico y buen pronóstico. El compromiso renal en estudios prospectivos y retrospectivos ha demostrado ser de mal pronóstico, igualmente el compromiso neuropsiquiátrico.

Desde el punto de vista del laboratorio, la anemia grave se correlaciona con compromiso y falla renal y mortalidad. La trombocitopenia < 100.000 se asocia con enfermedad renal y compromiso neuropsiquiátrico, evolución desfavorable y disminución de la sobrevida. La leucopenia y linfopenia han sido asociadas con mala evolución.

La presencia de anticuerpos anti-DNA medida por método de Farr se ha asociado a compromiso renal, progresión a falla renal y disminución de la sobrevida.

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos se ha relacionado con daño del sistema nervioso central y compromiso renal grave. Los anticuerpos anti-RNP se han relacionado con compromiso renal en algunos estudios, pero otros han demostrado una relación favorable con la nefritis. Los anticuerpos anti-Ro/SSA se han relacionado con compromiso de piel y poco compromiso renal.

Con fines prácticos, se ha clasificado al lupus en dos grupos según la gravedad de sus manifestaciones: ⁽³²⁾

Lupus leve a moderado: se consideran como manifestaciones leves a las manifestaciones generales, fiebre, compromiso mucoso y cutáneo (alopecia, fotosensibilidad, eritema agudo, subagudo y crónico), compromiso articular, serositis, fenómeno de Raynaud y a las manifestaciones hematológicas menores como anemia no hemolítica, leucopenia y trombocitopenia leve (> 50.000 plaquetas). La pesquisa de un lupus leve a moderado amerita una derivación normal al reumatólogo.

La Sociedad Americana de Reumatología considera las siguientes características como las de un lupus leve:

1. Diagnóstico confirmado o altamente posible
2. Enfermedad clínicamente estable
3. Ausencia de compromiso vital
4. Función normal o estable en los sistemas u órganos que son blancos probables del LES (riñón, piel, articulaciones, sistema hematológico, pulmón, corazón, sistema gastrointestinal, sistema nervioso central)
5. Ausencia de toxicidad de la terapia

Lupus grave: aquel que tiene compromisos que denotan mal pronóstico a corto o largo plazo, ya sea por afectar uno o varios órganos que pueden llevar a daño irreversible con compromiso de la función o disminución de la sobrevida. La pesquisa de un lupus grave amerita una derivación de urgencia. Se incluyen los siguientes ejemplos de daños:

Renal: glomerulonefritis rápidamente progresiva, nefritis persistente, síndrome nefrótico.

Neuropsiquiátrico: convulsiones, accidente vascular encefálico, mielitis transversa, síndrome desmielinizante, mono y polineuritis, neuritis óptica, coma, psicosis, estado confusional agudo.

Hematológico: anemia hemolítica, leucopenia severa (leucocitos < 1.000/mm³), trombocitopenia severa (<50.000/mm³), púrpura trombocitopénica trombótica.

Cardiovascular: enfermedad coronaria, endocarditis de Libman-Sacks, miocarditis, pericarditis con taponamiento cardíaco, hipertensión arterial maligna.

Pulmonar: hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, tromboembolismo pulmonar,

Pulmón encogido (*shrinking lung*), neumonitis, fibrosis intersticial.

Gastrointestinal: vasculitis mesentérica, pancreatitis.

Piel: compromiso dérmico generalizado con ulceraciones o ampollas.

Síndrome antifosfolípido (SAF): trombosis arterial o venosa, infartos, SAF catastrófico (SAFC).

Misceláneas: vasculitis localizada o sistémica, miositis. ⁽¹⁾

Diagnóstico

Se realiza mediante la combinación de síntomas, signos y alteraciones inmunológicas. No existen hallazgos patognomónicos, lo que, asociado a la complejidad de la enfermedad, la heterogeneidad en su debut y el tiempo necesario para su pleno desarrollo, explica la dificultad para identificar a los pacientes en un estadio temprano. Se distingue un periodo subclínico, seguido de una fase clínica con el debut de los síntomas y signos. ⁽²⁰⁾

La presentación más típica es la de una mujer joven con compromiso del estado general, artralgiás o artritis, fiebre, úlceras mucosas, alopecia y lesiones cutáneas diversas; siendo lo más característico la fotosensibilidad y el eritema sobre las mejillas y el dorso de la nariz. Puede a veces encontrarse hipertensión arterial, orinas espumosas, dolor pleurítico o dolor abdominal.

No siempre la presentación es típica; puede tratarse de un niño, un adulto mayor o un varón y/o debutar con síntomas de mayor gravedad como compromiso de conciencia, accidente cerebrovascular, convulsiones o psicosis; o con compromiso neurológico medular o periférico, síndrome nefrítico o nefrótico, equimosis o anemia hemolítica.

En niños es más frecuente debutar con compromiso renal grave, encefalopatía o anemia hemolítica.

En el adulto mayor (10%-20%) puede dar síntomas inespecíficos; son menos frecuentes las manifestaciones cutáneas, fotosensibilidad, artritis y nefritis aguda, y más frecuentes la serositis, el compromiso pulmonar, fiebre, fenómeno de Raynaud. También es necesario pensar en la posibilidad de lupus en mujeres con abortos a repetición, trombosis arterial o venosa, flebitis o accidente vascular encefálico. ⁽¹⁾

Los exámenes de laboratorios son útiles, para el diagnóstico de la enfermedad, para evaluar la evolución de los pacientes y la adherencia terapéutica. Los más empleados son: hemoglobina, velocidad de sedimentación, plaquetas, leucograma con diferencial, anticoagulante lúpico, C3, C4, inmunoglobulinas, serología, ANA, Anti-DNA, anti-SM, determinación de anticuerpos antifosfolípidos, conteo de Addis, proteinuria de 24 horas, ecocardiograma, biopsia de piel por inmunofluorescencia y biopsia renal, entre otros. ⁽¹²⁾

Entre los exámenes de mayor utilidad en el diagnóstico están:

1. hemograma: (en busca de anemia crónica o anemia de carácter hemolítico,

Leucopenia, linfopenia; en la fase aguda puede haber neutropenia, plaquetopenia)

La presencia de anemia (Hb < 11 gr/ dl) es una de las alteraciones más frecuentes, encontrándose en más del 50% de estos pacientes, especialmente durante los periodos de actividad. Suele tratarse de una anemia por trastorno crónico debida a una deficiente incorporación de hierro en los eritroblastos.

Se caracteriza por ser normocítica-normocrómica, con niveles de hierro sérico bajos y ferritina elevada. El número de reticulocitos es normal. Generalmente es leve-moderada y responde al tratamiento de la enfermedad de base. La anemia por pérdida de hierro no es infrecuente en estos pacientes.

La anemia hemolítica autoinmune sólo aparece en un 10% de los pacientes con lupus, siendo mucho más frecuente la presencia de un test de Coombs directo positivo sin signos de hemólisis (20%). La anemia hemolítica se caracteriza por un

test de Coombs directo positivo, sideremia y recuento de reticulocitos elevados, aumento en plasma de bilirrubina no conjugada y descenso de haptoglobina.

La presencia de una infección o el tratamiento con glucocorticoides pueden aumentar la haptoglobina sérica. ⁽³³⁾

La leucopenia (leucocitos $< 4.500 / \text{mm}^3$) asociada a linfopenia (linfocitos $< 1.500 / \text{mm}^3$) es característica de los pacientes con lupus. Aunque menos frecuente, también puede aparecer neutropenia.

El hallazgo de trombocitopenia (plaquetas $< 100.000 / \text{mm}^3$), generalmente sin clínica importante, también es frecuente en estos pacientes. Todos estos procesos están mediados por anticuerpos. La presencia de anticuerpos frente a componentes individuales de la cascada de la coagulación determina un alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina (actividad anticoagulante lúpico).

La VSG está elevada durante los brotes de actividad y en las complicaciones infecciosas. Su aumento está ligado a las alteraciones porcentuales de las gammaglobulinas y a la presencia de anemia. También se eleva en el lupus inducido por fármacos.

La PCR sólo se eleva en caso de artritis, serositis o presencia de una infección concomitante. Esto nos puede ayudar en el abordaje de un paciente con lupus que presenta fiebre.

La afección hepática se estudia mediante la determinación de las enzimas hepáticas y el estudio de coagulación. Entre el 30-70% de los pacientes con lupus presentan hipergammaglobulinemia. La presencia de hipoalbuminemia también es habitual (50%). Su causa más frecuente es el síndrome nefrótico, en el que aparece asociada con aumento de las fracciones alfa y beta de las globulinas.

La presencia de dislipemia es muy frecuente en los pacientes con LES. Puede aparecer en el contexto de un síndrome nefrótico, en relación al tratamiento farmacológico (corticoides, ciclosporina) o ligada a mecanismos inflamatorio-

autoinmunitarios. Los niveles de fibrinógeno plasmático se correlacionan con la actividad y el tiempo de evolución del lupus.

2. complemento: C3 y C4 (disminuidos en enfermedad activa), la hipocomplementemia es frecuente en los pacientes dado que el complemento se fija a los inmunocomplejos y se consume. Los niveles de CH50 y C3 guardan buena relación con la actividad clínica. La utilidad de la fracción C4 es menor.

3. EMO: (para evidenciar proteinuria, hematuria, leucocituria, o cilindros)

4. Estudio de la función renal: (compromiso reciente o rápidamente progresivo).

La determinación de urea y creatinina y un estudio básico de la orina nos permite evaluar si hay compromiso renal

5. VDRL o RPR: falsamente positivo.

6. Anticuerpos antinucleares (ANA): Estos anticuerpos están presentes hasta en un 99% de pacientes activos sin tratamiento, por lo que son de mucha utilidad ante la sospecha inicial. Pero son bastante inespecíficos y no son exclusivos del lupus, pueden estar presentes en otras condiciones reumatológicas o en enfermedades infecciosas, o post vacunación, pero su presencia en el contexto clínico antes mencionado da mayor probabilidad al diagnóstico. Si están positivos se deben solicitar anticuerpos más específicos, como anti DNAn y anti ENA, como el anti Sm, anti RNP, antihistonas, anti Ro y anti La.

Anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipinas).

Aumento de reactantes de fase aguda en los periodos de actividad de la enfermedad.

Los ANA sólo pueden tener un valor pronóstico en un paciente con lupus cuando su título se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Entre los sujetos sanos hay un porcentaje que presentan títulos altos de autoanticuerpos y nunca desarrollan la enfermedad. Tampoco podemos saber cuáles de estos sujetos permanecerán asintomáticos y cuales desarrollarán manifestaciones clínicas.

La ausencia de ANA en principio descarta el diagnóstico, salvo en los raros casos de lupus con ANA negativos que suelen diagnosticarse fácilmente por la presencia de manifestaciones cutáneas características y anticuerpos anti-Ro. ⁽¹¹⁾

Tabla 8: Anticuerpos antinucleares específicos

Anti DNAds	LES (especifico) Nefritis lúpica
Anti-Sm	LES (especifico)
Anti-RNP	EMTC En LES se asocia con: Miositis, Dismotilidad esofágica, Raynaud, Esclerodactilia, enfermedad pulmonar intersticial
Anti-Ro	Síndrome de SjÖgren LES, rash fotosensible, lupus eritematoso cutáneo subagudo, LES con ANA negativo, lupus neonatal
Anti-La	Síndrome de SjÖgren LES, lupus neonatal

Fuente: Lupus eritematoso sistémico, enfermedades reumáticas.

Diagnóstico diferencial

Él lupus es un desafío diagnóstico para el no experto y puede simular otras condiciones con las cuales hay que hacer diagnóstico diferencial.

Las enfermedades infecciosas son una posibilidad en aquellos que se presentan con: fiebre, adenopatías y rash como la mononucleosis infecciosa, infección por Parvovirus B19, HIV.

Pero también hepatitis virales si hay compromiso hepático, o endocarditis bacteriana si hay soplos cardíacos o lesiones sugerentes de vasculitis cutáneas. Muchas condiciones se pueden presentar con compromiso del estado general y dolor articular y/o muscular, entre ellas la fibromialgia, los síndromes paraneoplásicos, o presentarse como artritis franca en la que hay plantear artritis virales, reactivas y otras enfermedades del tejido conectivo. ⁽²¹⁾

Debido a que las presentaciones del lupus son múltiples y variadas, el diagnóstico diferencial también es muy amplio. ⁽¹¹⁾

Tabla 9: Enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial del LES

AUTOINMUNES, REUMÁTICOS, INFLAMATORIAS	INFECCIOSAS	OTRAS
Enfermedad mixta del Tejido	Endocarditis Bacteriana	Fibromialgia

Conectivo		
Conectivopatías indiferenciadas	Enfermedad de Whipple	Síndrome de fatiga crónica
Síndrome antifosfolípido	Infecciones virales	Leucemia
Artritis Reumatoide	Artritis Reumatoide	Síndromes Linfoproliferativos
Síndrome de Felty	Lepra	Síndromes Paraneoplásicos
Artritis idiopática juvenil	Sífilis secundaria	Porfirias
Síndrome de Sjögren	Brucelosis	Crioglobulinemias
Esclerodermia	Enfermedad de Lyme	Amiloidosis
Polimiositis/Dermatomiositis	Meningococemia crónica	Linfadenopatía angioinmunoblástica
Polimialgia Reumática		Émbolos de colesterol
Vasculitis		
Sarcoidosis		
Púrpura Trombocitopénica idiopática		
Púrpura Trombótica Trombocitopénica		
Hepatitis autoinmunes		
Enfermedad Inflamatoria Intestinal		
Cirrosis Biliar Primaria		
Tiroiditis Autoinmune		
Fiebre Mediterránea familiar		
Fiebre Reumática		
Espondiloartropatías		

Fuente: Lupus eritematoso sistémico, enfermedades reumáticas.

Tratamiento

No tiene un único tratamiento, sino que varía en función de las manifestaciones que se vayan produciendo. Por esta razón, los tratamientos que se utilizan en esta

enfermedad pueden ser muy diferentes de unos pacientes a otros e incluso pueden variar bastante en un mismo paciente a lo largo de la evolución de la enfermedad.

El tratamiento consiste en utilizar medicamentos que modulen (inmunomoduladores) o que supriman (inmunosupresores) el sistema inmunológico. ⁽²²⁾

Se debe enfrentar y controlar los episodios de la enfermedad aguda y planear estrategias que supriman los síntomas a un nivel aceptable para el enfermo y que prevengan a la vez el daño de órganos. Los pacientes en este proceso pueden experimentar algún efecto adverso a los fármacos utilizados.

La elección de los medicamentos dependerá de:

- a) Si la manifestación lúpica es tal que amenaza la vida o a un órgano blanco por lo que justifica el uso de terapias potentes pero agresivas.
- b) Si esta manifestación se juzga potencialmente reversible.
- c) La evaluación de cómo balancear el tratamiento de la enfermedad con la prevención de las complicaciones tanto del lupus como de los medicamentos. ⁽¹⁾

Medidas higiénico sanitarias

Hay una serie de medidas generales aplicables a todos los pacientes como por ejemplo uso de protectores solares, control dietético, pérdida de peso, ejercicio físico o evitar el consumo de tabaco y las situaciones de estrés.

Farmacoterapia

Los fármacos más utilizados para el tratamiento son antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides, antipalúdicos, inmunosupresores y, más recientemente, las terapias biológicas. ⁽²³⁾

➤ Antiinflamatorios no esteroideos.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se utilizan generalmente para el tratamiento de la artritis, problemas musculoesqueléticos, fiebre, y serositis en los pacientes con o sin bajas dosis de corticoides o drogas antimaláricas. Los efectos adversos mayores del tratamiento incluyen alteraciones renales y hepáticas,

disconfort gastrointestinal, sangrado y meningitis aséptica. Los AINES inhibidores específicos de la cicloxigenasa-2 tienen menos toxicidad gastrointestinal, pero los demás efectos adversos pueden ocurrir en porcentajes similares comparados con los inhibidores de la cicloxigenasa-1.

➤ **CORTICOIDES TÓPICOS E INTRALESIONALES.**

Los corticoides tópicos, ya sea los de acción corta (hidrocortisona, 0.125% al 1%) o de acción larga (betametasona 0.01% al 0.1%) se utilizan para los rashs relacionados. El acetónido de triamcinolona puede inyectarse intralesionalmente para el tratamiento del lupus eritematoso discoide (LED). Las inyecciones intraarticulares de corticoides pueden ser de valor en el tratamiento de la artritis severa del lupus.

➤ **Drogas antimaláricas o antipalúdicos**

Actualmente se recomienda iniciar el tratamiento con antipalúdicos desde el momento del diagnóstico especialmente en casos de ausencia de manifestaciones orgánicas graves de la enfermedad, este tratamiento se tiene que mantener incluso en presencia de actividad visceral grave, en situaciones de remisión prolongada y en administración concomitante con corticoides o inmunosupresores. La dosis óptima de hidroxicloroquina no está definida, pero la pauta habitual suele ser entre 200- 400 mg/día.

La cloroquina/ hidroxicloroquina son muy útiles en reducir la dermatitis, artritis, fatiga, el número de brotes de actividad y el daño residual acumulado por lo que se considera fundamental su uso permanente. Los antimaláricos pueden producir toxicidad retinal, por lo que se deben controlar con estudios oftalmológicos periódicos; aun así, se considera que se pueden mantener de por vida en pacientes con lupus. ⁽²³⁾

Las drogas antimaláricas se acumulan en los lisosomas, pueden conducir al incremento intracelular de PH resultando en la interrupción de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II. Disminuyen el procesamiento de antígenos y su presentación. También disminuyen la estimulación de células T

CD4+ y la generación de citoquinas proinflamatorias, como interleuquina 1 (IL-1), IL-2, IL-6, y factor de necrosis tumoral alfa. Estos efectos inmunomoduladores son la base de los efectos terapéuticos de estas drogas en el lupus.

Se utilizan generalmente para tratar síntomas constitucionales (fiebre, fatiga), músculo esqueléticas, piel y pleuríticos. El sulfato de hidroxiclороquina (Plaquenil; 400 mg/día) es el agente más comúnmente usado. Los efectos adversos incluyen hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD y toxicidad ocular (depósito de droga corneales y maculares). El daño ocular temprano es reversible, por lo que se recomienda un examen oftalmológico cada 6 meses a todos los pacientes que reciben tratamiento con éstas drogas. Aunque no se recomienda el inicio de éste tratamiento durante el embarazo, la mayoría de los médicos prefieren continuar el tratamiento durante el embarazo porque el daño del feto por exacerbaciones del LES parece ser mayor que el riesgo de anomalías fetales y teratogenicidad causadas por la droga, se asocia con una reducción del riesgo de bloqueo cardíaco congénito (habitual en el lupus neonatal).⁽²⁴⁾

Se recomienda el uso de hidroxiclороquina (HCQ) por su mayor seguridad como tratamiento base de todos los pacientes sin contraindicaciones para su uso. El tratamiento con antipalúdicos aumenta la supervivencia, su uso disminuye el riesgo de brotes, daño orgánico irreversible, infecciones graves, trombosis arteriales y venosas y síndrome metabólico. Además, tienen una baja frecuencia y gravedad de efectos adversos.

La toxicidad de la cloroquina es superior a la de la hidroxiclороquina (HCQ), particularmente a nivel retiniano. Se sugiere la combinación de mepacrina e hidroxiclороquina (HCQ) en pacientes con actividad lúpica refractaria, sobre todo cutánea. Se ha encontrado que la adición de mepacrina al tratamiento de base (incluida hidroxiclороquina) en personas con LES activo a pesar del tratamiento convencional reduce la actividad de la enfermedad y la dosis de prednisona.

En pacientes con toxicidad retiniana por antipalúdicos, se sugiere la sustitución de H hidroxiclороquina o cloroquina por mepacrina. El riesgo de toxicidad retiniana por

hidroxicloroquina parece aumentar de forma relevante a partir de dosis acumulada de 1.000 g.

Para la mepacrina, sin embargo, no se ha descrito toxicidad retiniana. Se sugiere vigilar la toxicidad retiniana en pacientes tratados con hidroxicloroquina o cloroquina, al menos, una exploración ocular basal durante el primer año de tratamiento y, anualmente, tras 5 años de tratamiento, si bien el control debe iniciarse más tempranamente en pacientes con maculopatía de otro origen o con factores de riesgo adicionales.

Debido al riesgo de toxicidad retiniana asociado al uso prolongado de hidroxicloroquina y, sobre todo, de cloroquina, se sugiere monitorizar periódicamente la posible afectación retiniana. Las recomendaciones en cuanto a la periodicidad de las exploraciones oculares derivan de las recomendaciones más recientes del American College of Ophthalmology. Entre estas recomendaciones está también el incluir entre las técnicas de cribado al menos una técnica sensible como la tomografía de coherencia óptica dominio espectral, la autofluorescencia retiniana o el electroretinograma multifocal junto con un campo visual automatizado. ⁽²⁵⁾

➤ **Agentes inmunosupresores.**

Corticoides o Glucocorticoides

Los glucocorticoides han constituido durante años la base del tratamiento debido a la capacidad antiinflamatoria e inmunosupresora; actualmente continúan siendo el tratamiento más importante y efectivo para los brotes agudos de la enfermedad, y además han demostrado una reducción en la mortalidad asociada a su uso. ⁽²³⁾

La mayoría de los pacientes se tratan con corticoides una o más veces durante el curso de la enfermedad. Los corticoides reducen la inflamación y rápidamente inmunomodulan los sistemas inmunes innatos y adaptativos, ocasionando mejoría de las manifestaciones relacionadas con el lupus. La dosis y modo de tratamiento de los corticoides depende de la severidad y tipo de órgano involucrado en la enfermedad.

Por lo tanto los corticoides tópicos pueden considerarse en un rash cutáneo menor; dosis bajas de prednisona oral (0.1 a 0.2 mg/kg) debería considerarse para artritis y enfermedad cutánea difusa; dosis media (0.5 mg/kg) debería considerarse para lupus moderado (pleuropericarditis, compromiso hematológico) y alta dosis de prednisona oral (1.0 a 1.5 mg/kg) o metilprednisolona intravenosa (1g o 15 mg/kg) por 3 días consecutivos se usa generalmente para la enfermedad severa (renal, CNS, vasculitis sistémica).

La dosis inicial de corticoides debería darse durante 4 a 6 semanas. Luego, la dosis se va bajando acorde a la respuesta clínica del paciente. Debido a que el tratamiento prolongado con corticoides puede ocasionar varios efectos adversos, incluyendo hiperglucemia, osteoporosis, hipertensión, glaucoma, alteraciones gastrointestinales, miopatía, y aterosclerosis acelerada, lo ideal es discontinuar el tratamiento con corticoides en todos los pacientes que entran en remisión; sin embargo, algunos pacientes son esteroides dependientes y requieren de un tratamiento a largo plazo con dosis bajas o de un agente inmunosupresor alternativo para mantener la remisión.⁽²⁴⁾

Se sugiere no superar dosis de 30 mg/día de prednisona en personas con nefritis lúpica. La dosis debe ser individualizada. El tratamiento con dosis medias de prednisona (≤ 30 mg/día) obtiene una tasa de respuestas similar al tratamiento con dosis altas en pacientes con nefritis lúpica, reduciendo el riesgo de episodios adversos.

Se recomienda no superar la dosis de 30 mg/día de prednisona en el resto de las manifestaciones. Esta recomendación fue elaborada por consenso, a partir de la evidencia de que el tratamiento con glucocorticoides aumenta el riesgo de infecciones de forma dependiente de la dosis y se asocia a daño irreversible, sin que existan datos comparativos que apoyen la mayor eficacia de las dosis altas frente a las medias-bajas. En brotes graves, se recomienda tratamiento coadyuvante con pulsos de metil-prednisolona. Los pulsos de metil-prednisolona mejoran la respuesta a corto plazo en pacientes con actividad lúpica. La combinación de pulsos de metil-prednisolona y ciclofosfamida en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica mejora la eficacia de ambos fármacos por separado. Se sugiere reducir rápidamente la dosis de glucocorticoides (prednisona) para alcanzar los 5 mg/día como muy tarde

antes de los 6 meses, retirándolos completamente lo antes posible. El tratamiento con glucocorticoides se asocia a daño irreversible y aumenta el riesgo de infecciones de forma dependiente de la dosis

Si se requiere tratamiento de mantenimiento, se recomiendan dosis de prednisona no superiores a 5 mg/día. Existen datos que apoyan que dosis de prednisona inferiores a 5-6 mg/día no provocan un aumento del riesgo de sufrir daño irreversible clínicamente relevante, si bien el objetivo es llegar a su suspensión total. Se sugiere utilizar pulsos de metil-prednisolona inferiores a 1.000 mg. Los pulsos de metil-prednisolona no producen efectos adversos serios ni daño irreversible cuando se usan a dosis inferiores a 1.000 mg/día. A dosis superiores se asocian a mayor riesgo de infección grave. ⁽²⁵⁾

➤ **Uso de inmunosupresores no biológicos**

El grupo de fármacos inmunosupresores para el tratamiento incluye ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, azatioprina y metotrexato. ⁽²³⁾

- **Ciclofosfamida:** es un agente sintético antineoplásico. Su actividad interfiere con el crecimiento celular (especialmente las células pre-B) y con varias funciones celulares. Es el principal tratamiento, junto con los corticoides a altas dosis para la nefritis lúpica, lupus del CNS, y vasculitis sistémica severa.

El régimen de dosis más común es el del protocolo del Instituto Nacional de Salud que incluye a la ciclofosfamida intravenosa (1 g/m² de superficie de área corporal) cada mes por 6 meses consecutivos y luego 1 vez cada 3 meses por 2 años.

En otro protocolo, la ciclofosfamida se aplica intravenosa 500 mg cada 2 semanas por 3 meses consecutivos (6 tratamientos). Dosis mayores de ciclofosfamida (200 mg/kg), seguida de implantación de células madre, se utilizan en pacientes con nefritis lúpica severa, aunque éste régimen se asoció con alta mortalidad y morbilidad.

La ciclofosfamida oral diaria parece ser menos efectiva en los pacientes con lupus. El efecto adverso mayor del tratamiento con ciclofosfamida incluye las infecciones severas, alopecia, malignidades (linfoma/carcinoma de vejiga) e infertilidad. Se necesitan de medicaciones potentes, pero menos tóxicas para el tratamiento de pacientes con lupus severo. ⁽²⁴⁾

Se recomienda ciclofosfamida intravenosa como primer fármaco inmunosupresor en el tratamiento de las manifestaciones no renales graves.

La ciclofosfamida intravenosa con prednisona o metilprednisolona es mejor que los glucocorticoides solos en el tratamiento a corto y largo plazo del lupus neuropsiquiátrico y en la reducción de sus recidivas. Mejora la clase funcional de la escala New York Heart Association y reduce la presión arterial pulmonar sistólica en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada.

En pacientes con actividad renal y/o no renal refractaria a glucocorticoides o dependiente de los mismos, la adición de la ciclosporina A puede reducir la actividad e inducir remisión de la enfermedad a corto plazo. El tratamiento con ciclosporina A no es menos efectivo que el de azatioprina y ambos fármacos tienen un efecto ahorrador de glucocorticoides similar a medio plazo. ⁽²⁵⁾

El último documento de consenso de la SEMI y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) recomienda que el tratamiento de inducción en pacientes con nefritis lúpica grave (clase III y IV) consista en glucocorticoides más ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo. ⁽²³⁾

- **Metotrexate:** actúa por inhibición competitiva del ácido fólico reductasa que es esencial para la síntesis de ADN y del crecimiento celular. Es efectivo en el tratamiento de la artritis relacionada al lupus y el compromiso dermatológico como régimen de segunda línea en dosis 15 a 25 mg semana (oral o intramuscular). Los efectos adversos principales son estomatitis, supresión de médula ósea, hepatitis y fibrosis pulmonar. ⁽²⁴⁾

Se recomienda como primer fármaco inmunosupresor en el tratamiento del lupus no renal con actividad moderada, particularmente en las manifestaciones cutáneas y articulares. En personas con actividad lúpica extrarrenal a pesar del tratamiento convencional, la asociación de metotrexato (7,5- 20 mg/semana) reduce la actividad global, articular y cutánea de la enfermedad a corto/medio plazo (6/12 meses) con un efecto ahorrador de glucocorticoides.

Se recomienda asociarlo con la administración de 5 mg/semana de ácido fólico por vía oral, como mínimo, con un día de diferencia entre los dos. ⁽²⁵⁾

- **Azatioprina:** es un análogo de las purinas que inhibe la síntesis del ADN y por lo tanto la proliferación linfocitaria. Se utiliza habitualmente en casos de anemia hemolítica grave y trombocitopenia y para el mantenimiento de la respuesta en la nefropatía lúpica como alternativa al mofetil micofenolato a dosis de 1,5-2 mg/kg/día. ⁽²³⁾

Es efectivo en el tratamiento de la artritis, serositis y manifestaciones mucocutáneas relacionadas con el lupus. También se utiliza como un agente ahorrador de esteroides en los pacientes lúpicos que no pueden suspender o reducir la dosis del tratamiento con corticoides. No está claro cómo la azatioprina participa en el tratamiento de la nefritis lúpica; sin embargo, algunos protocolos sugieren su uso por 2 o 3 años luego de los 6 meses iniciales de tratamiento con ciclofosfamida.

El principal efecto adverso de la azatioprina es la supresión de la médula ósea y hepatotoxicidad, que generalmente aparece con una dosis diaria que exceda 2.5 mg/kg. ⁽²⁴⁾

Se sugiere el uso de inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina A, leflunomida o micofenolato como alternativas al tratamiento del lupus no renal. La asociación de azatioprina con prednisona podría reducir la tasa de brotes en personas con lupus grave. ⁽²⁵⁾

- **Mofetil Micofenolato** : es un inhibidor reversible de la enzima monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMP), alterando la síntesis de purina. Es un inhibidor específico de los linfocitos B y T porque éstas células son altamente dependientes de monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMP) deshidrogenasa para la síntesis de purinas, es decir es un inhibidor de la síntesis de DNA, hecho que evita la proliferación de los linfocitos B y T y está aprobado para la profilaxis del rechazo agudo en el trasplante.

Se administra oral de 1 a 3 g/d. La dosis inicial recomendada en el tratamiento de inducción es de 1g/día por vía oral (en 2 tomas), que hay que aumentar progresivamente en 2 semanas hasta dosis de 2-2,5 g/día (en 2 o 3 tomas diarias); la dosis de mantenimiento recomendada es de 1,5-2 g/ día, divididos en 2 tomas. ⁽²³⁾

Recientemente, se ha demostrado que en combinación con corticoides es tan efectivo como la ciclofosfamida en el tratamiento de la nefritis lúpica, tiene un perfil de toxicidad más favorable en estudios a corto y medio plazos en pacientes con nefropatía lúpica; se recomienda tanto en el tratamiento de inducción como en el tratamiento de mantenimiento de respuesta en combinación con glucocorticoides.

Los efectos adversos incluyen el dolor abdominal y pancreatitis, supresión de la médula ósea e infecciones severas. Sin embargo, es mucho menos tóxico que la ciclofosfamida y porque la eficacia de éstos dos agentes es similar, probablemente reemplazará a la ciclofosfamida como el tratamiento principal para el lupus severo. ⁽²⁴⁾

➤ **Tratamientos biológicos.**

- **Belimumab** : es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B humana (BLyS), una citoquina clave en la supervivencia y diferenciación celular de los linfocitos B sobreexpresada en los pacientes con lupus y bloquea así la unión con su respectivo receptor en las células B.

Se trata del primer fármaco biológico aprobado como tratamiento específico del LES: en 2011 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó belimumab en base a los estudios de fase III BLISS 52 y BLISS 76 como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus activo, autoanticuerpos positivos y un alto grado de actividad de la enfermedad, todo y el tratamiento estándar. ⁽²³⁾

Se recomienda utilizar en personas con lupus activo no debido a afectación renal o neurológica, que no respondan al tratamiento estándar. Ha mostrado particular eficacia en el tratamiento de manifestaciones musculoesqueléticas y cutáneas . Se sugiere considerar candidatas a tratamiento con belimumab a las personas con LES activo y ausencia de respuesta tras al menos 3 meses de tratamiento que incluya antipalúdico, prednisona y, al menos, un inmunosupresor a dosis adecuada; o bien, cuando se precisa prednisona a dosis igual o superior a 7,5 mg/día para mantener la remisión a pesar del uso de antipalúdicos y, al menos, un inmunosupresor; o ante la contraindicación de inmunosupresores. ⁽²⁵⁾

- **Rituximab (anti- CD 20 mAbs) :** es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente al antígeno CD20, expresado principalmente por los linfocitos B, y promueve la depleción mediante la citotoxicidad mediada por anticuerpos y por el complemento. ⁽²³⁾

El CD 20 se expresa en las células B, pero no en las células plasmáticas. El Rituximab fue efectivo en el tratamiento de la artritis reumatoidea y linfoma no Hodgkin. La depleción significativa de células B concomitantemente con la mejoría clínica se observó en 11 de 17 pacientes con LES que recibieron tratamiento con rituximab. En otro estudio de 7 pacientes con LES y nefritis lúpica resistente a ciclofosfamida, la adición de rituximab resultó en mejoría clínica y reducción serológica de autoanticuerpos anti-ds-ADN. ⁽²⁴⁾

Se sugiere en pacientes con afectación renal, neurológica o hematológica grave que no responda al tratamiento inmunosupresor de primera línea, el rituximab parece mostrar efectividad en personas con LES activo refractario

al tratamiento inmunosupresor estándar, incluyendo la afectación renal y neurológica graves. Cuando han fracasado o no se pueden utilizar las medidas terapéuticas habituales (incluyendo belimumab y rituximab), se podrían considerar: infliximab (en artritis y nefritis refractarias), etanercept (artritis y serositis), abatacept (especialmente en artritis) y tocilizumab (déficit de control de la actividad clínica).

Infliximab ha mostrado cierta eficacia en pacientes lúpicos con nefritis y artritis refractarias, si bien con un estrecho margen de seguridad.

El etanercept ha sido eficaz en pacientes con artritis y serositis refractarias, sin efectos adversos graves a corto plazo y sin empeoramiento de la actividad renal.

El abatacept podría ser efectivo en la artritis lúpica. El tocilizumab ha mostrado ciertos beneficios en el control de la actividad clínica del LES. Esta recomendación de buena práctica va en la línea de las propuestas en el Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de tratamientos biológicos en el LES. ⁽²⁵⁾

➤ **Uso de inmunoglobulinas:**

La inmunoglobulina intravenosa (IVIG; alta dosis, 1.5 g/kg) es un tratamiento seguro, aunque costoso, para los pacientes con lupus. Es altamente efectiva para el tratamiento de la anemia hemolítica y la trombocitopenia autoinmune. Estudios no controlados han reportado la eficacia del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en pacientes con nefritis lúpica. El uso de inmunoglobulinas intravenosas está justificado en trombocitopenia inmune grave con riesgo vital por hemorragia activa o bien cuando se requiera una intervención quirúrgica o procedimiento de riesgo hemorrágico. ⁽²⁴⁾

En función del tratamiento farmacológico administrado y de la situación clínica del paciente, podemos considerar el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas, calcio y vitamina D, bisfosfonatos, estatinas y antihipertensivos incluyendo inhibidores de la

enzima convertidora de la angiotensina; los estrógenos se pueden utilizar, pero hay que hacer una evaluación de los riesgos asociados.

➤ **Hormonas sexuales.**

El lupus es una enfermedad predominante de las mujeres jóvenes. Varios estudios de ratones con lupus han demostrado el efecto beneficioso de los andrógenos y los antagonistas de los estrógenos (tamoxifeno) en el curso del lupus. La terapia de reemplazo hormonal se demostró que incrementa el porcentaje de rebrote de lupus. Se reportó que el Danazol sería efectivo en el tratamiento de la trombocitopenia relacionada con el lupus, pero la terapia con testosterona no fue efectiva en el tratamiento de 34 mujeres con lupus. Los tratamientos hormonales con análogos de los andrógenos o con antagonistas de estrógenos pueden ser de valor en el tratamiento del LES. ⁽³⁴⁾

➤ **Anti interferón- alfa mAbs.**

El anti interferón alfa tiene un importante efecto en la patogénesis del LES. Un ensayo controlado reciente, aleatorizado, doble ciego, de 51 pacientes con LES demostró que el tratamiento con anti-INF-alfa mAbs fue seguro y bien tolerado con reducción de la actividad de la enfermedad determinada por el índice de actividad de la enfermedad LES. ⁽²⁴⁾

MEDICAMENTOS UTILIZADOS FRECUENTEMENTE EN EL LES. DOSIS, INDICACIONES Y PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS

Tabla 10: Medicamentos utilizados frecuentemente en el lupus dosis, indicaciones y principales efectos adversos

Medicamento	Dosis	Indicaciones frecuentes	Efecto adverso frecuente
AINES, analgésicos	Dosis límite superior	Artralgia, artritis, serositis	Gastrointestinales, renales, cardiovasculares, alergias
Corticoides	1 aplicación tres	Lupus cutáneo	Atrofia,

tópicos	v/día		despigmentación, infección, foliculitis
Protector solar	FPS > 30- tres v/día	Lupus cutáneo	Dermatitis de contacto
Prednisona o Prednisolona	0.1 – 1 mg/kg/día	Artritis, Serositis, compromiso de órganos (lupus leve o grave)	Cushing, infecciones, HTA, diabetes, acné, glaucoma, necrosis ósea, osteoporosis, insuficiencia cardiaca
Metilprednisolona	Ig-IV /día/tres días		
Hidroxicloroquina	200-400 mg/día	Artritis, Serositis, lupus piel (lupus leve o grave)	Daño retina, agranulocitosis, anemia, miocardiopatía, neuropatía, convulsiones
Cloroquina	250 mg/día		
Metotrexato	7.5-25 mg/semana	Artritis. Lupus cutáneo	Teratogenia, citopenias, fibrosis pulmonar, infección supresión medular, toxicidad hepática
Leflunomida	20 mg/día	Artritis, nefritis	Teratogenia, citopenias, fibrosis pulmonar, infección supresión medular, toxicidad hepática
Ciclofosfamida	Oral: 1.5-3mg/kg/día IV: 0.5-1 g/m ² /mes/seis meses Considerar MESNA	Compromiso renal, neuropsiquiátrico, hematológico, lupus grave	Teratogenia, Cistitis, cáncer, supresión medula, infección citopenias, esterilidad
Micofenolato de mofetil	2-3 g/día	Compromiso renal, hematológicos, lupus grave	Teratogenia, diarrea, tos, infección, edema, fiebre
Azatioprina	2-3mg/kg/día	Compromiso renal,	Teratogenia, citopenia,

		hematológicos, lupus grave	supresión medular, infección, pancreatitis
Rituximab	Ig/semana/2 v/&6- 12/meses	Terapia de excepción, refratariedad en lupus grave	Infección, citopenias, leucoencefalopatía
Inmunoglobulinas IV	400-1 000 mg/Kg/día 2-5/días	Compromiso hematológico o neuropsiquiátrico grave, SA lupus grave refractario	Sobrecarga de volumen

Fuente: Ministerio de salud pública del ecuador. Lupus eritematoso sistémico (LES).

Guía de práctica clínica. 2013

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO SECUNDARIO O SÍNDROME DE HUGHES

Definición

Es un trastorno de hipercoagulabilidad, enfermedad sistémica autoinmune caracterizado por la presencia de trombosis a repetición tanto venosas como arteriales y morbilidad en el embarazo: abortos espontáneos tempranos recurrentes o pérdidas fetales, asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF), los más conocidos son los anticuerpos anticardiolipina (ACA), el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I (β 2-GPI). En más del 50% de las pacientes se presenta solo síndrome antifosfolípido primario, pero puede ir asociado a otras enfermedades inmunológicas, siendo la más común él LES, llamándose síndrome antifosfolípido secundario⁽²⁶⁾

El síndrome es poco reconocido y subdiagnosticado y si no recibe tratamiento puede tener consecuencias graves.

Historia

Fue descrito por primera vez hace 27 años en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y presencia de anticuerpos anticardiolipina, quienes presentaban un síndrome de coagulación que afectaba las arterias y las venas. ⁽²⁷⁾

Epidemiología

El LES afecta de 1-20 cada 100.000 mujeres, de las que aproximadamente el 30 – 35 % sufre un SA secundario. Se puede estimar que presenta una prevalencia entre 3–200 casos por 100.000 habitantes; sin embargo, muchos de ellos no son diagnosticados correctamente. Aparece principalmente en mujeres jóvenes en edad fértil; raramente se afecta a los niños y solo en el 12% de los pacientes se presenta después de los 50 años. La relación varón: mujer es de 1:3,5 para el SA primario y 1:7 para el SA secundario a LES. Los pacientes ≥ 50 años suelen ser varones y tener mayor prevalencia de accidente cerebro vascular y enfermedad cardíaca coronaria. Menos del 1% de los pacientes con SA primario o secundario desarrolla una forma catastrófica. ⁽²⁸⁾

Fisiopatología

Los mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípido son heterogéneos e incluyen activación de las células endoteliales, inhibición directa de la vía de la proteína C activada, alteraciones de la función plaquetaria y la activación del complemento. Inducen moléculas proadhesivas, proinflamatorias y procoagulantes, lo que explicaría la producción de trombosis.

Afectan la cascada de la coagulación y la inflamación. En un proceso mediado por la glucoproteína I $\beta 2$, los anticuerpos antifosfolípido se unen a las plaquetas y las células endoteliales activando las células endoteliales e induciendo un estado procoagulante. La unión de los anticuerpos también activa el complemento dando como resultado el reclutamiento de otras células inflamatorias, la activación de factores tisulares, el daño endotelial y, finalmente, la trombosis.

Los anticuerpos antifosfolípido se hallan en el 1-5% de los sujetos aparentemente sanos. Su prevalencia aumenta con la edad y puede ser influenciada por enfermedades crónicas, infecciones, cáncer y ciertos fármacos. En estas

enfermedades, la positividad suele estar representada por títulos bajos de anticuerpos IgM que no se asocian con trombosis o efectos obstétricos adversos. ⁽²⁷⁾

Clasificación

Puede ser primario o estar asociado a otra patología autoinmune subyacente, principalmente al LES, en el cual aparece hasta en un 20-30% de ocasiones.

Manifestaciones clínicas

Puede manifestarse de varias maneras. El marcador clínico más importante es la trombosis, que da lugar a la mayoría de las manifestaciones de este síndrome.

Trombosis venosa: Es más frecuente que la arterial. Las venas que se afectan con más frecuencia son las de las extremidades inferiores, tanto las superficiales como las profundas, generalmente son recurrentes y pueden acompañarse de embolismo pulmonar. Se ha estimado que hasta un 19% de pacientes con trombosis venosas y/o embolismo pulmonar tiene anticuerpos antifosfolípido.

También se han descrito casos de trombosis de vena subclavia, axilar, suprahepática (síndrome de Budd-Chiari), renal, porta y vena central de la retina.

En una cohorte de 1.000 pacientes, el primer síntoma fue la trombosis venosa profunda en la pierna (32%) y el embolismo (14%).

El anticoagulante lúpico está estrechamente relacionado con la trombosis venosa, ACV, tanto en el LES como en la población general, este efecto se nota más en <50 años, también predice la trombosis venosa y la pérdida fetal mejor que los anticuerpos anticardiolipina.

Las pacientes con positividad para los 3 anticuerpos tienen un riesgo particularmente elevado de morbilidad o tromboembolismo en el embarazo. Los factores de riesgo de trombosis como el tabaquismo (enfermedad arterial) y los anticonceptivos orales (trombosis venosa) aumentan más el riesgo de trombosis en presencia de anticuerpos antifosfolípido.

Trombosis arterial: Las más comunes son las cerebrales, se producen ataques de isquemia transitoria, incluso infartos únicos o múltiples, pudiendo evolucionar a demencia multiinfarto. Los anticuerpos antifosfolípido aparecen en numerosos estudios como un factor de riesgo independiente para desarrollar accidente cerebral

vascular en la población general. También pueden producirse trombosis de las arterias coronarias, renales, mesentéricas y enfermedad de Addison por trombosis adrenal.

Los cuadros trombóticos arteriales más comunes son el ACV y el ataque isquémico transitorio (AIT), los cuales constituyen la manifestación inicial en el 13% y 7% de los pacientes.

Los cuadros trombóticos recurrentes son comunes: 70% de recurrencia venosa y 90% de recurrencia arterial.

Manifestaciones obstétricas: Es una de las principales causas conocidas de abortos a repetición, con una prevalencia aproximada de un 10%. Las pérdidas fetales durante el segundo y tercer trimestre del embarazo son la complicación obstétrica más característica del Síndrome antifosfolípido (SAF), presente en alrededor del 50% de las pacientes. También se puede encontrar retraso en el crecimiento intrauterino, la preeclampsia, prematuridad, sufrimiento y muerte fetal.

Manifestaciones neurológicas: Son frecuentes y produce diferentes manifestaciones clínicas. Pueden debutar con un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio, pero también se han descrito síndromes neurológicos no trombóticos asociados a los anticuerpos antifosfolípido.

La epilepsia es una clara asociación de la presencia de los anticuerpos antifosfolípido en pacientes con LES y en pacientes con SAF primario, es infrecuente encontrar la mielitis transversa, la corea y el síndrome de Guillain-Barré.

Manifestaciones cardíacas: Las manifestaciones más frecuentes son las alteraciones valvulares (engrosamientos y vegetaciones), enfermedad arterial oclusiva (aterosclerosis e infarto de miocardio), trombos intracardiacos, disfunción ventricular e hipertensión pulmonar.

Los anticuerpos antifosfolípido pueden asociarse a aterosclerosis acelerada. La valvulopatía es la manifestación cardíaca más frecuente y más importante; la válvula mitral es la que se afecta con más frecuencia, seguida de la aórtica, y raramente necesitan reemplazo valvular. El mecanismo preciso por el que las válvulas se deforman no se conoce por completo.

Manifestaciones pulmonares: Además de los embolismos pulmonares, que ocurren en un tercio de los pacientes con trombosis venosa profunda, hay que añadir el desarrollo de hipertensión pulmonar de origen tromboembólico y que puede conducir a fallo cardiaco derecho, síndrome de distrés respiratorio del adulto y hemorragia intraalveolar.

Manifestaciones renales: Las estructuras vasculares del riñón pueden afectarse, dando lugar a diversas consecuencias clínicas, como la hipertensión grave, proteinuria, hematuria, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. Puede aparecer una nefropatía terminal. Otros tipos de afectación renal, como la glomerulonefritis membranosa, la glomerulonefritis pauci-inmune con formación de semilunas, la nefropatía IgA, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la glomerulonefritis con depósitos aislados de C3 y la vasculitis asociada a anticuerpos antifosfolípido.

Manifestaciones hematológicas: La trombocitopenia se presenta en alrededor de un 25% de pacientes, pero sólo en un 5% es grave, normalmente suele ser moderada. En algunos pacientes es la única manifestación y pueden ser diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática mientras no desarrollen trombosis y pérdidas fetales.

Manifestaciones osteoarticulares: Las artralgiás son bastante frecuentes en el SAF primario y secundario, la artritis se describe fundamentalmente en el SAF secundario asociado a LES. La osteonecrosis aparece frecuentemente asociada a los anticuerpos antifosfolípido en pacientes con y sin trastornos autoinmunes.

Manifestaciones cutáneas: La livedo reticularis es la lesión cutánea más frecuente se caracteriza por una disminución del flujo sanguíneo en las arteriolas y dilatación de vénulas y capilares y afecta principalmente a los codos, carpos y miembros inferiores. La oclusión de arterias y arteriolas distales de los dedos puede producir síntomas de isquemia, gangrena y necrosis digital.

Otras manifestaciones descritas han sido úlceras, hemorragia subungueal, lesiones purpúricas recurrentes, necrosis cutánea e infartos, nódulos y eritema palmoplantar.

Manifestaciones oculares: La isquemia e infarto de la retina pueden aparecer secundariamente a la oclusión de pequeños vasos. ⁽²⁶⁾

Diagnóstico

Se requiere el cumplimiento de los criterios clínicos y la positividad de las pruebas de laboratorio en al menos 1 de 3 análisis realizados en 2 ocasiones separadas por semanas porque solo los anticuerpos antifosfolípido persistentes tienen importancia clínica. Se requiere la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios de laboratorio. Estos criterios son muy útiles para la clasificación de pacientes. ⁽²⁷⁾

Tabla 11: Criterios para la clasificación del síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos
Fenómenos trombóticos
Uno o más episodios clínicos de trombosis de pequeños vasos arteriales o venosos en cualquier tejido u órgano
Manifestaciones obstétricas
Una o más muertes inexplicadas de fetos morfológicamente normales después de la semana 10 de gestación
Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales, antes de la semana 34 de gestación
Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicados antes de la semana 10 de gestación, una vez excluidas otras causas como anomalías en la anatomía materna, o alteraciones hormonales o cromosómicas paternas y maternas
Criterios de Laboratorio
Anticuerpos anticardiolipina de isotipo IgG o IgM en sangre, presentes a título medio o alto, en dos o más ocasiones, separadas al menos 12 semanas, determinadas mediante técnicas de ELISA dependientes de β -GPI.
Anticoagulante lúpico presente en plasma, en dos o más ocasiones, separadas al menos 12 semanas, determinadas de acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia
Anticuerpos anti- β -GPI de isotipo IgG o IgM en sangre, presentes a título medio o alto, en dos o más ocasiones, separadas al menos 12 semanas, determinadas mediante

técnicas de ELISA.

La clasificación se establece con la presencia de un criterio clínico y un criterio de laboratorio.

Fuente: Lupus eritematoso sistémico (II) y síndrome antifosfolípido.

Tabla 12: Condiciones que favorecen el diagnóstico de Síndrome Antifosfolipídico

Condiciones que favorecen el diagnóstico de Síndrome Antifosfolipídico

Alerta roja

- Trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar inexplicados en pacientes <50 años.
- ACV en <50 años.
- Ataque isquémico transitorio en <50 años.
- Trombosis recurrente.
- Trombosis en un sitio inusual.
- Pérdida fetal inexplicada luego de la 10ª semana de gestación.
- Preeclampsia precoz grave.
- Restricción del crecimiento intrauterino grave.
- Preeclampsia con trombocitopenia grave.
- Valvulopatía cardíaca (combinada con otros síntomas de este cuadro).
- Diagnóstico nuevo de LES.

Alerta amarilla

- Livedo reticularis
- Fenómeno de Raynaud.
- Trombocitopenia persistente inexplicada.
- Pérdida del embarazo precoz recurrente.

Fuente: Lupus eritematoso sistémico (II) y síndrome antifosfolípido.

Tratamiento

Es muy importante la sospecha precoz, ya que el tratamiento puede reducir la mortalidad y la morbilidad en personas relativamente jóvenes que sufren enfermedades como el accidente cerebrovascular (ACV), el infarto de miocardio y la trombosis venosa profunda. Debido a esta presentación clínica variada, los pacientes consultan a diferentes especialistas.

El tratamiento del Síndrome antifosfolípido tiene dos pilares fundamentales:

- antiagregantes plaquetarios
- anticoagulantes.

No se usan corticoides ni inmunosupresores en el SAF primario; sí, en el secundario a LES

Profilaxis primaria: Eliminar o controlar otros factores de riesgo trombótico, como el hábito tabáquico, la hipertensión, las hiperlipidemias, la obesidad, el sedentarismo o el tratamiento con estrógenos.

Se recomienda en pacientes que presentan de forma persistente anticoagulante lúpico o títulos altos de anticuerpos anticardiolipina especialmente si coexisten otros factores de riesgo trombótico adicionales o en presencia de anticuerpos anti-β₂-GPI. La práctica médica con estos pacientes es administrar dosis bajas de ácido acetil salicílico (75-150 mg/d). No hay datos actualmente sobre la eficacia de otros antiagregantes. La mayoría de autores preconizan el uso de dosis bajas de aspirina (81-100 mg/d) y/o hidroxiclороquina en LES.

Prevención de las recurrencias trombóticas: Tras una o varias trombosis, indistintamente de si es arterial o venosa, si el diagnóstico de SAF se confirma el tratamiento debe ser la anticoagulación oral. ⁽²⁹⁾

El nivel de protección contra trombosis venosas y arteriales se correlaciona directamente con el nivel de anticoagulación. Se recomienda mantener un INR entre 2,5-3 para prevenir las recurrencias venosas, y más intensa (INR 3-4) para aquellos pacientes con trombosis arterial o para aquellos que presentan recurrencias venosas a pesar de tener ya anticoagulación oral.

En cuanto a la duración, actualmente se sigue aconsejando mantener la anticoagulación oral de por vida. En pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, sin cuadro clínico de SAF, se pueden usar bajas dosis de aspirina (Grado de recomendación: B).

En pacientes con SAF y trombosis aguda se debe iniciar heparina, posteriormente cambiar a warfarina; la duración del tratamiento es indefinida (Grado de recomendación: A).

En pacientes embarazadas con SAF, se deben usar aspirina y heparina (Grado de recomendación: A).

En cuanto a la interacción con otros medicamentos, hay que tener en cuenta la que hay entre los dicumarínicos y la azatioprina por el uso de ésta en pacientes con LES.

La azatioprina reduce la efectividad de los dicumarínicos y, de esta forma, algunos pacientes en anticoagulación oral necesitan dosis más altas para mantener el mismo INR cuando se inicia tratamiento con azatioprina y, al contrario, si el tratamiento con azatioprina es reducido o suspendido puede producirse una elevación importante del INR, con el consiguiente riesgo de sangrado. ⁽²⁶⁾

4.6 CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA

Tabla 13: Caracterización de las oportunidades de mejora

OPORTUNIDADES DE MEJORA	ACCIONES DE MEJORA
Identificar los distintos factores de riesgo probables para lupus eritematoso sistémico y reconocerlos en la población	Estudiar actualizaciones de manera permanente sobre el tema , debido a que se trata de una patología que aún se encuentra en estudio
Aclarar criterios diagnósticos, que indiquen progresión de lupus eritematoso sistémico.	Actuar de forma inmediata clasificando a cada paciente y así evitar que estos tengan más sistemas afectados.
Dar un diagnóstico oportuno y precoz.	Utilizando pruebas de laboratorio específicas y confiables (Inmunológicas).
Facilitar la atención y acceso a las diferentes especialidades de la medicina.	Es una enfermedad multisistémica, que requerir en cualquier momento atención médica por especialidades.

Fuente: Paulina Zambrano

5 CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES

Conclusiones

- El respectivo manejo del lupus eritematoso sistémico es combinado ya que se trata de una patología de afectación multisistémica, por lo que la identificación de los factores de riesgo y manifestaciones clínicas deben ser oportunas para evitar un deterioro importante de la calidad de vida de estas personas.
- El conocimiento de los métodos diagnósticos y terapéuticos es indispensable para una identificación oportuna y derivación a un nivel superior de atención en salud para su manejo y posterior seguimiento lo cual se ha logrado solo con una preparación permanente e información actualizada.
- La atención médica en el primer nivel de atención de salud es el pilar fundamental para determinar un diagnóstico por lo que si esta se realiza en forma adecuada orienta al manejo de la patología evitando la dilación del tratamiento de la misma y sus complicaciones.
- Se considera conveniente evaluar periódicamente el grado de actividad o de recaídas en el lupus eritematoso sistémico y el daño residual o persistente de la función de órganos. Estas evaluaciones son necesarias y según el cuadro clínico, algunas de ellas se deberían realizar cada 1-2 meses en los casos graves; ya que se ha demostrado que una actividad persistente y elevada de la enfermedad junto con el número de recaídas, son los mejores predictores de daño residual y mortalidad.

Recomendacion

- Se recomienda fortalecimiento del primer nivel de atención en cuanto a promoción y prevención de salud para crear conciencia de autocuidado en los pacientes para que de esta manera tengan un seguimiento periódico de su salud y no solamente consulten cuando tengan alguna patología.

6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6.1 BIBLIOGRAFÍA

- Abumohor, G.P. (2013). Enfermedades del Tejido Conectivo: Importancia del diagnóstico precoz .Connective Tissue Diseases: Importance of Early diagnosis. Rev. Med. Clin. Condes - 2013; 23(4) 391-400 (21)
- Belmonte, M.A., Castellano, J.A., Román, J.A., Rosas, J.C. (2013).Lupus eritematoso sistémico .Enfermedades reumáticas. Actualización SVR. Sociedad Valencia Reumatología. 1056 págs. (11)
- Bermúdez, W.M., Vizcaíno Luna, Y., Bermúdez, W.A.(2017). Lupus eritematoso sistémico. Artículo de revisión. Acta Médica del Centro. Vol. 11 No. 1 ,30-40. (12)
- Brito,V.V., Sueroa,G.A., Mejía,N.(2014).Prevalencia de lupus eritematoso sistémico en pacientes que visitaron el departamento de medicina interna del hospital Dr. Salvador B. Gautier . Sistema de Información Científica. Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. ISSN: 0378-7680, 20-30. (2)
- Calvo,J., Cuadrado, M.J., Pino,M., Sanz,M.A., López,N. (2015).Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad, 200-220.(20)
- Camacho, M.J. (2014). Síndrome Antifosfolípido. Protoc Diagn Ter Pediatr. Asociación española de pediatría ,1:79-89. (27)
- Cervera,R. Revisión, Estrategias terapéuticas en el síndrome antifosfolipídico. Elsevier España, Reumatol Clin. 2016; 6(1):37–42. (29)
- Coka,M.A.(2014).Lupus eritematoso sistémico salud. Ciencia UNEMI,4-10. (10)
- Colmán, I., AvilaI, G., Acosta, M.E., Aquino, A., Centurión, O., Duarte, M (2016). Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico-LES. Artículo de Revisión/ Review Article. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2016; 14(1):94-109 (17)
- Criterios Revisados ACR-LUPUS .Federación española de lupus. 112 – 127. (18)

- Elbirt, D.,Sthoeger, D., Asher, I., Sthoeger, Z.M.(2015). Manejo del lupus eritematoso sistémico. *IntraMed. Medicina General*.40-60. (24)
- Enríquez,M.G.(2013). Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico, artículo de revisión. *Revista de Medicina e Investigación* 2013; 1(1):8-16 (14)
- García, A., Narváez, J.M., Camero, N.M., Burgos, I.R., Casado, M.C., Sánchez, A.J., Santoyo, J.(2015). Abdomen agudo en paciente con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido. Importancia del diagnóstico y tratamiento precoz. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. Vol. 107, N. ° 1, pp. 41-44. (6)
- García, A.T., Aranda, J.M., Camero, N.M., Fernández, I.R., Casado, M.C., Sánchez,A.J., Santoyo, J.(2015). Abdomen agudo en paciente con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido. Importancia del diagnóstico y tratamiento precoz. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, Vol. 107, N. ° 1, pp. 41-44. (28)
- Gómez, D., Duran, N.P., Carreras, S.V., Catalán, A.(2013).Tratamiento del lupus eritematoso sistémico. *Generalitat de Catalunya*. Volumen 23, número 5. 114 – 200. (23)
- González, R., Calvo, J. (2015).LES lupus eritematoso sistémico. *Sociedad Española de Reumatología* ,110-130. (22)
- González, V.R., Riverón, J.M., Silva, E.E., Parlá, R. (2016). Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Presentación de un caso .*Systemic Lupus Erythematosus*. Case presentation. Vol 4, No. 3, 15 -28. (4)
- Guía clínica AUGE Lupus Eritematoso Sistémico, serie guías clínicas MINSAL (2013).*Sociedad Chilena de Reumatología (SOCHIRE)*, 17 -20. (9)
- Guibert, Z. M., Reyes, G. A., Hernández, A., Torres,R.(2013). Medición de actividad Lupica en pacientes portadores de Lupus Eritematosos Sistemico (LES). *Servicio Nacional de Reumatología, C. Habana, Hospital CIMEQ*, 115 – 135. (19)
- Historia del Lupus (2015).*Universidad Miamónides,Facultad de Ciencias de la Salud – Especialización en Reumatología*, 22 -30. (8)
- Lupus en Latinoamérica, Ecuador. (2013). *Revista Colombiana de Reumatología*. 8 No. 4,10-15. (3)

- Lupus Eritematoso Sistémico. (2017).Fundación española de reumatología, 10 -30. (15)
- M.C. Fernández, m.c.(2014).Lupus eritematoso sistémico (II) y síndrome antifosfolípido. Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Móstoles. Madrid. España,10(32):21,28-35. (26)
- Martín, M.M., Fernández, F.I., Ruíz, G., Reigosa, J.M.,Sánchez, J.M.(2016). Guía de práctica clínica para el lupus eritematoso sistémico: recomendaciones para el abordaje clínico general. Elsevier España, Med Clin (Barc).146(9):413–433 (25)
- Martínez, M.P., Gutiérrez, E.O., Zapata, M., Sánchez, S.H.(2013). Lupus Eritematoso Generalizado: Características Generales, Inmunopatogenia y Antígenos de Relevancia. MedPub Journals, archivos de medicina, 45-50. (13)
- Molina, J.G.(2014). Lupus eritematoso sistémico. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría, Reumatología.32-39. (7)
- Olmos, F.X., Suárez, L.M., Velázquez, C.A., Sotelo, N., Manjarrez, N.(2014). Lupus Eritematoso Sistémico en la Edad Pediátrica. Bol Clin Hosp Infant Edo Son ,31(2); 101-106 (5)
- Pacheco, D., Carvallo, A., Radrigán, F., Neira, O., Abumohor, P.(2013). Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Guía de Práctica Clínica (Adopción LES chilena) .Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 120-142. (1)
- Tengo lupus vivir con la enfermedad. Fisiopatología, 30 -37. (16)

6.2 BASE DE DATOS UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

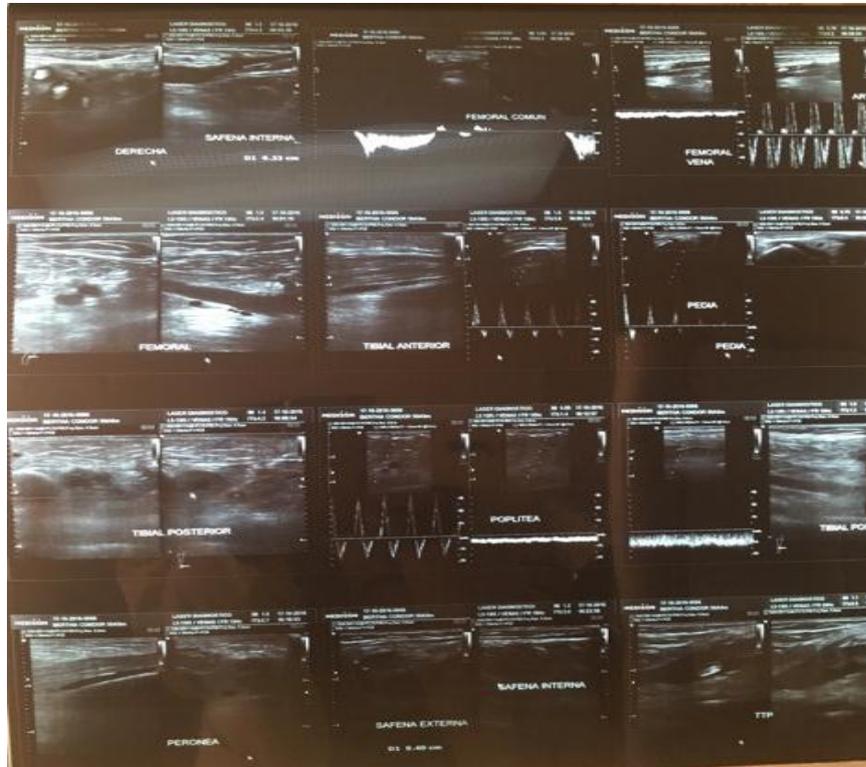
- SPRINGER Adriana, R., Fonseca, M., Ignez, C., Gaspar,E., Marcelo, L.(2014). Performance of the new SLICC classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus, in two observation periods: a Brazilian study. European Pediatric Rheumatology, 1-10. Springer. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186%2F1546-0096-12-S1-P318.pdf>. (33)
- SPRINGER Beuy, J., Wiwani,V.(2017). Prolactin and systemic lupus erythematosus. Editorial CSIC Consejo Superior de Investigación Científica.

1-7.Springer. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12026-017-8916-0.pdf>. (31)

- SPRINGER Esdaile, E.J., Fortin, P.R., Liang, M., Lipsky.P (2014).LUPUS: New targets, New approaches. BioMed Central, 2-23. Springer. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186%2Far4624.pdf>. (30)
- SPRINGER Otter, S., Kumar, P., Gow, N., Dalbeth, K.A., Davies, S., Panthakalam, K.(2015). Foot problems in patients with systemic lupus erythematosus; under-reported and under-treated. . Journal of Foot and Ankle Research, 1-10. Springer. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186%2F1757-1146-8-S2-O31.pdf>. (32)
- SPRINGER Sevgi,Y., Aydın, E.(2015). Reply to the letter “Mean platelet volume as a surrogate marker of inflammation in systemic lupus erythematosus”. Clin Rheumatol,1-4.Springer. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10067-014-2591-5.pdf>. (34)

7 ANEXOS

ANEXO 1: ECO DOPPLER DE MIEMBRO INFERIOR DERECHO



Fuente: Historia Clínica