



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

ANÁLISIS DE CASO CLÍNICO SOBRE:

“PERICARDITIS Y DERRAME PLEURAL EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO”

Requisito previo para optar por el título de Médico.

Autora: Almeida Hidalgo, Joceline Isabel

Tutora: Dra. Esp. Cruz Castillo, Yessenia Magaly

Junio 2022

Ambato – Ecuador

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de Tutora Asistencial del presente Análisis de Caso Clínico sobre el tema: **“PERICARDITIS Y DERRAME PLEURAL EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO”** de Almeida Hidalgo, Joceline Isabel, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos y meritos suficientes para ser sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el Honorable Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Junio 2022

LA TUTORA

**YESSENIA
MAGALY
CRUZ
CASTILLO**

Firmado digitalmente por YESSENIA
MAGALY CRUZ CASTILLO
Fecha: 2022.06.08 16:08:17 -05'00'

Dra. Esp. Cruz Castillo, Yesennia Magaly

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO

Los criterios emitidos Análisis de Caso Clínico con el tema “**PERICARDITIS Y DERRAME PLEURAL EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**”, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autora de este trabajo de grado.

Ambato, Junio 2022

LA AUTORA



Firmado electrónicamente por:
**JOCELINE ISABEL
ALMEIDA HIDALGO**

.....

Almeida Hidalgo, Joceline Isabel

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Análisis de caso clínico o parte de él 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, dentro de las regularidades de la Universidad, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, Junio 2022

LA AUTORA



Firmado electrónicamente por:
**JOCELINE ISABEL
ALMEIDA HIDALGO**

.....
Almeida Hidalgo, Joceline Isabel

APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el análisis de caso clínico sobre el tema “PERICARDITIS Y DERRAME PLEURAL EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO” Almeida Hidalgo, Joceline Isabel , estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Junio 2022

Para constancia firma:

1er Vocal

2do Vocal

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, a la Santísima Virgen María y San José por ser quienes me han dado la bendición para iniciar y recorrer este camino que comenzó como un sueño, a mis padres y a mi hermana que han sido los que me han apoyado y me han brindado la fortaleza que he necesitado con su cariño y amor incondicional, a cada uno de mis tíos que fueron como otros padres que sacrificaron su tiempo y descanso para apoyarme en toda mi etapa formativa, a cada uno de mis docentes, sobre todo a la Dra. Yessenia Cruz que más que una profesora ha sido una amiga y me ha ayudado en mi proceso de culminación de esta etapa, al Hospital IESS Ambato que se convirtió en mi hogar durante el año de internado y por último a mi Universidad Técnica de Ambato, mi Alma Máter en la que me formé y me abrió las puertas para cumplir mi sueño de convertirme en médico.

DEDICATORIA

El presente caso clínico se lo dedico de manera muy especial a Dios, a mis padres Guillermo y Raquel que han sido fundamentales y se han sacrificado por verme cumplir mis sueños, a mi hermana Karen que con su ejemplo me ha enseñado que con dedicación es posible cumplir nuestras metas pese a ser la menor de la familia, a cada uno de mis tíos Jacqueline, Azucena, Marcelo, Anita, Ruth, Carolina y Rosa que han puesto su grano de arena y también se han convertido en personas fundamentales para esta Carrera, cada uno de mis logros siempre será el suyo, todo esto se los debo a ustedes.

ÍNDICE

APROBACIÓN DEL TUTOR	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO	iii
DERECHOS DE AUTOR	iv
APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR.....	v
AGRADECIMIENTO	vi
DEDICATORIA	vii
ÍNDICE DE TABLAS	xi
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xi
RESUMEN	xii
ABSTRACT.....	xiii
INTRODUCCIÓN	1
A. DATOS INFORMATIVOS	2
B. CONTENIDOS	3
1. TEMA DE INVESTIGACIÓN:.....	3
2. JUSTIFICACIÓN:	3
3. OBJETIVO GENERAL.....	4
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
5. METODOLOGÍA	4
6. RECURSOS	4
7. DESARROLLO	6
7.1. DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO.....	6
7.1.1 Datos de filiación	6
7.1.2 Antecedentes	6
7.1.3 Motivo de consulta.....	7
7.1.4 Enfermedad actual	7

7.1.5	Revisión de Aparatos y Sistemas	7
7.1.6	Examen físico.....	8
	<i>Signos Vitales</i>	8
7.1.7	AGRUPACIÓN SINDRÓMICA	9
-	PULMONARES	9
-	DOLOR TORÁCICO	10
-	CARDÍACAS	10
-	POLIARTRITIS.....	11
7.2	IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA:.....	11
7.2.1	EXÁMENES COMPLEMENTARIOS AL INGRESO.....	11
	LABORATORIO.....	11
-	BIOMETRÍA HEMÁTICA	11
-	QUÍMICA SANGUÍNEA.....	12
	ELECTROCARDIOGRAMA	12
	IMAGEN.....	13
	RX DE TÓRAX :.....	13
7.2.2	EXÁMENES COMPLEMENTARIOS DURANTE HOSPITALIZACIÓN ..	13
	ECOCARDIOGRAMA	13
	INMUNOLÓGICOS.....	14
	CLASIFICACIÓN SEGÚN LOS CRITERIO EULAR/ ACR 2019	14
7.2.3	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	15
7.2.4	EVOLUCIÓN DURANTE HOSPITALIZACIÓN	15
8.	DESCRIPCIÓN DE LA PATOLOGÍA.....	16
8.1	PATOGÉNESIS.....	16
8.1.1	Disfunción inmunitaria	17
8.2	EPIDEMIOLOGÍA	17
8.3	FISIOPATOLOGÍA.....	18

8.4	MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	19
8.4.1	Síntomas constitucionales.....	20
8.4.2	Manifestaciones mucocutáneas.....	20
	El lupus eritematoso cutáneo agudo (ACLE)	21
	El lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE)	21
	El lupus eritematoso discoide (LED).....	21
8.4.3	Manifestaciones musculoesqueléticas	22
8.4.4	Manifestaciones hematológicas y reticuloendoteliales	23
8.4.5	Manifestaciones neuropsiquiátricas	23
8.4.6	Manifestaciones renales	24
8.4.7	Manifestaciones pulmonares.....	24
8.4.8	Manifestaciones cardiovasculares.....	24
8.4.9	Manifestaciones gastrointestinales.....	25
8.5	DIAGNÓSTICO	25
8.6	TRATAMIENTO Y MANEJO.....	28
-	Glucocorticoides:	28
-	Antimaláricos:.....	29
-	Inmunosupresores:	29
-	Terapia biológica:	29
	Propuestas de tratamiento según manifestaciones	29
8.6	DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD Y REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD	31
9.	CONCLUSIONES	33
10.	RECOMENDACIONES.....	34
	BIBLIOGRAFÍA	35

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	8
Tabla 3.	9
Tabla 4.	10
Tabla 5.	10
Tabla 6.	11
Tabla 7.	11
Tabla 8.	12
Tabla 9.	14
Tabla 10.	26
Tabla 11.	32

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.	12
Gráfico 2.	13

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

“PERICARDITIS Y DERRAME PLEURAL EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO”

Autor: Almeida Hidalgo, Joceline Isabel

Tutor: Dra. Esp. Yessenia Magaly Cruz Castillo

Fecha: Junio 2022

RESUMEN

Objetivo: Describir las manifestaciones clínicas, factores de riesgo, complejidades diagnósticas, terapéuticas y complicaciones en pacientes con pericarditis y derrame pleural secundario a Lupus Eritematoso Sistémico.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de análisis de caso clínico.

Discusión: El Lupus Eritematoso Sistémico se caracteriza por ser un trastorno multisistémico de presentación heterogénea cuya etiología guarda relación con la interacción entre factores genéticos y el medio ambiente, su presentación clínica resulta ser muy variada por lo cual representa un reto diagnóstico. Se analiza el caso de una paciente femenina de 28 años de edad que es diagnosticada de Lupus Eritematoso sistémico que presenta cuadro de manifestación articular, serositis y bicitopenia con SELENA-SLEDAI de actividad severa con 15 puntos otorgados por artritis, alopecia, úlceras orales, pleuritis, pericarditis, complemento bajo y leucopenia por lo que recibe pulsos de corticoides a altas dosis, además de Cloroquina y Micofenolato, presentando respuesta clínica favorable con disminución de la actividad de su enfermedad.

Conclusiones: El lupus es un trastorno multisistémico de presentación heterogénea, dentro de las cuales la pericarditis y el derrame pleural constituyen entre el 50 y 70% de frecuencia en su debut de presentación respectivamente, estas complicaciones se clasifican dentro de un lupus leve a moderado y pueden ser diagnosticadas a través de la historia clínica y exámenes complementarios por lo que su tratamiento se basa en antiinflamatorios como AINES y glucocorticoides como en el caso descrito.

PALABRAS CLAVES: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, ANTICUERPOS ANTINUCLEARES, DERRAME PLEURAL, PERICARDITIS, SEROSITIS

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO

FACULTY OF HEALTH SCIENCES

MEDICAL CAREER

“PERICARDITIS AND PLEURAL EFFUSION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS”

Author: Almeida Hidalgo, Joceline Isabel

Tutor: Dra. Esp. Yessenia Magaly Cruz Castillo

Date: June 2022

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical manifestations, risk factors, diagnostic and therapeutic complexities, and complications in patients with pericarditis and pleural effusion secondary to Systemic Lupus Erythematosus.

Materials and methods: Retrospective descriptive study of clinical case analysis.

Discussion: Systemic Lupus Erythematosus is characterized as a multisystemic disorder of heterogeneous presentation whose etiology is related to the interaction between genetic factors and the environment. Its clinical presentation turns out to be very varied, which is why it represents a diagnostic challenge, the case is analyzed of a female 28-year-old patient diagnosed with systemic Lupus Erythematosus who has shown joint manifestations, serositis and bicytopenia with severe activity SELENA-SLEDAI index with 15 points improved due to arthritis, alopecia, oral ulcers, pleurisy, pericarditis, low complement and leukopenia for which she received high-dose corticosteroid pulses, in addition to Chloroquine and Mycophenolate, presenting a favorable clinical response with decreased activity of his disease.

Conclusions: Lupus is a multisystemic disorder with a heterogeneous presentation, within which pericarditis and pleural effusion constitute between 50 and 70% of the frequency in its onset of presentation, respectively, and can be diagnosed through clinical history and complementary tests. Therefore, the treatment of these complications is based on anti-inflammatory drugs such as NSAIDs and glucocorticoids, as in the case described.

KEY WORDS: SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, ANTINUCLEAR ANTIBODIES, PLEURAL EFFUSION, PERICARDIT

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica de causa desconocida que puede afectar prácticamente a cualquier órgano del cuerpo(1). Las anomalías inmunológicas, especialmente la producción de varios anticuerpos antinucleares (ANA), son una característica destacada de la enfermedad(2)(3), siendo el criterio de entrada para su diagnóstico según la clasificación de la EULAR / ACR DEL 2019. La prevalencia de esta patología ha sido descrita en Europa y Estados Unidos, estudios realizados en población específica, todas estas cifras se ven condicionadas sobre todo a los factores de riesgo que posee cada población. Esta enfermedad tiene una gran prevalencia en hispanos, afrodescendientes y caucásicos(1,4) por lo que nuestra población presenta riesgo elevado al presentarla.

El desconocimiento del abordaje de esta patología puede resultar fatal en la supervivencia a largo plazo de la persona, esto debido a que el lupus es un trastorno inflamatorio crónico sin cura, puede afectar a muchos órganos y conduce a una calidad de vida muy deficiente sin un tratamiento adecuado. Los pacientes presentan características clínicas variables que van desde afectación leve a grave que puede poner en riesgo la vida del paciente. A pesar de los avances tecnológicos recientes, la comprensión de la base patológica y los factores de riesgo del LES, la patogenia exacta del LES aún no se conoce bien. El diagnóstico de LES puede ser un desafío y, aunque se han planteado varios criterios de clasificación, su utilidad en el entorno clínico sigue siendo un tema de debate.

A. DATOS INFORMATIVOS

MODALIDAD: Caso Clínico

AUTORA: Almeida Hidalgo Joceline Isabel

CARRERA: Medicina

ÁREA: Dominio Salud, Medicina, Especialidad de Medicina Interna

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Salud Humana

PERIODO: Marzo 2021 – Abril 2022

LUGAR Y FECHA DE PRESENTACIÓN: 10 de Mayo 2020

B. CONTENIDOS

1. TEMA DE INVESTIGACIÓN:

PERICARDITIS Y DERRAME PLEURAL EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

2. JUSTIFICACIÓN:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica de causa desconocida que puede afectar prácticamente a cualquier órgano del cuerpo(1). Las anomalías inmunológicas, especialmente la producción de varios anticuerpos antinucleares (ANA), son una característica destacada de la enfermedad(2)(3). La prevalencia de esta patología en Europa es de 40 por cada 100.000 habitantes caucásicos en contraste de 200 por cada 100.000 habitantes en afrodescendientes, en Estados Unidos es de 124 por cada 100.000 habitantes, todas estas cifras se ven condicionadas sobre todo a los factores de riesgo que posee cada población, como la etnia y la interacción entre las condiciones genéticas con el medio ambiental. Esta enfermedad tiene una gran prevalencia en hispanos, afrodescendientes y caucásicos(1,4). El desconocimiento del abordaje de esta patología puede resultar fatal en la supervivencia a largo plazo de la persona, esto debido a que el lupus es un trastorno inflamatorio crónico sin cura, puede afectar a muchos órganos y conduce a una calidad de vida muy deficiente sin un tratamiento adecuado, la supervivencia de 5 años posterior al diagnóstico en países desarrollados es de un 90%, el mismo que ha ido en declive en países Latinoamericanos debido a las condiciones de vida(5).

Los pacientes presentan características clínicas variables que van desde afectación leve de articulaciones y piel hasta afectación renal, hematológica o del sistema nervioso central que pone en peligro la vida(6). A pesar de los avances tecnológicos recientes, la comprensión de la base patológica y los factores de riesgo del LES, la patogenia exacta del LES aún no se conoce bien. El diagnóstico de LES puede ser un desafío y, aunque se han planteado varios criterios de clasificación, su utilidad en el entorno clínico sigue siendo un tema de debate. Para complicar las cosas, los pacientes pueden presentar sólo algunas características clínicas de LES, que pueden parecerse a otras enfermedades autoinmunitarias, infecciosas o hematológicas(7).

3. OBJETIVO GENERAL

- Describir las manifestaciones clínicas, factores de riesgo, complejidades diagnósticas, terapéuticas y complicaciones en pacientes con Pericarditis y derrame pleural secundario a Lupus Eritematoso Sistémico

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer la epidemiología y patogenia del Lupus eritematoso sistémico.
- Caracterizar las manifestaciones clínicas de la pericarditis y el derrame pleural en pacientes con lupus eritematoso sistémico.
- Describir procedimientos diagnósticos utilizados durante manejo del paciente con pericarditis y derrame pleural secundario a Lupus eritematoso sistémico.
- Explicar el tratamiento en pericarditis y derrame pleural en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

5. METODOLOGÍA

- Reporte de caso.
- Se realizará una revisión del expediente clínico y de los estudios diagnósticos indicados en el paciente, para describir las manifestaciones clínicas, los elementos más significativos en la esfera diagnóstica, terapéutica y pronóstica. Identificar los factores de riesgo y proponer acciones preventivas, así como los puntos críticos en la atención de este enfermo.

6. RECURSOS

La carrera garantiza todos los recursos para la ejecución de este estudio.

HUMANOS:

- Investigador (Autor del Análisis del Caso)
- Paciente
- Personal de salud que estuvo en contacto con el paciente (Médicos, enfermeras)
- Familiares cercanos al paciente (esposo)
- Personal administrativo (Aprobación de estudio de caso)

MATERIALES:

- Historia clínica

- Exámenes complementarios de laboratorio e imagen.
- Consentimiento informado
- Artículos científicos.: revisión, metaanálisis, estudios de cohorte, guías de práctica clínica de bases de datos como PubMed, EMBASE, UpToDate, Cochrane y base de datos del Ministerio de Salud Pública del Ecuador

ECONÓMICOS: autofinanciado por el autor.

7. DESARROLLO

7.1. DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

7.1.1 Datos de filiación

Paciente femenina de 28 años de edad, mestiza, casada, nacida en Pelileo, residente en Ambato, instrucción: Bachiller, ocupación: Quehaceres domésticos, Católica, lateralidad diestra, grupo sanguíneo A+.

7.1.2 Antecedentes

Antecedentes Patológicos Personales

Clínicos

- Hipotiroidismo hace 10 años en tratamiento con Levotiroxina 125 MCG vía oral cada día.

Quirúrgicos

- No refiere

Alergias

- No refiere

Antecedentes Patológicos Familiares

- Línea materna: Madre con hipotiroidismo

Antecedentes Gineco - obstétricos

- Menarquia: 12 años
- Pubarquia: 12 años
- Telarquia: 12 años
- Ciclos menstruales: regulares
- Duración: 5 días
- Flujo: moderado, ocupa 5 toallas al días
- Inicio de la actividad sexual: 18 años
- Número de parejas sexuales: 1
- Enfermedades de transmisión sexual: no refiere

- Métodos de anticoncepción: no refiere
- Fecha de la última menstruación: 1/8/2019
- Gestas: 1 Partos: 1 Cesárea: 0 Hijos vivos: 1 Abortos: 0 Embarazo molar: 0 Embarazo ectópico: 0

Hábitos

- Alimentación: 3-4 veces al día
- Micción: 4 veces al día
- Defecación: 1 vez al día
- Alcohol: no refiere
- Tabaco: no refiere
- Drogas: no refiere

Antecedentes socioeconómicos

Paciente vive en casa arrendada, cuenta con todos los servicios básicos, vive con esposo, relaciones familiares favorables.

7.1.3 Motivo de consulta

Disnea

7.1.4 Enfermedad actual

Paciente femenina acude por presentar disnea progresiva de aproximadamente 15 días de evolución como fecha real y aparente, acompañada de dolor torácico retroesternal de tipo punzante de intensidad 6/7 en escala de EVA, que empeora con la tos y se reduce con la inclinación hacia adelante, tos no productiva de mismo tiempo de evolución y alza térmica no cuantificada hace 48 horas, sin causa aparente, no refiere automedicación motivo por el cual acude.

7.1.5 Revisión de Aparatos y Sistemas

- Astenia progresiva de aproximadamente 2 meses que ha impedido la ejecución de las actividades diarias.
- Pérdida de peso de 5 kg aproximadamente, hace 2 meses sin causa aparente e inintencionada
- Alopecia en parches no cicatricial desde aproximadamente 2 meses

- Dolor poliarticular de pequeñas articulaciones (metacarpofalángicas) en ambas manos, tipo inflamatorio con rigidez matinal que mejora con la movilidad a lo largo del día.

Fuente de información: Directa

7.1.6 Examen físico

Signos Vitales

Tabla 1.

Tensión Arterial	110/70 mmhg	Saturación de Oxígeno	90 % a 2 lt
Frecuencia Cardíaca	82 lpm	Temperatura	36.5 C
Frecuencia Respiratoria	22 rpm		

- Paciente consciente, orientada en tiempo espacio y persona, mucosas orales semihúmedas, piel y faneras elásticas.
- Cabeza: normocefálica, cuero cabelludo con presencia de alopecia en parches, no cicatricial.
- Ojos: pupilas isocóricas normorreactivas a la luz y reflejo de acomodación, conjuntivas pálidas.
- Nariz: pirámide nasal de estructura normal, no desviaciones, fosas nasales permeables, con presencia de cánula nasal permeable.
- Boca: mucosas orales semihúmedas, con presencia de 7 máculas eritematosas, algunas de ellas presentan lesiones ulcerativas con halos blanquecinos (4), se encuentran distribuidas en mucosa labial.
- Cuello: movilidad conservada, no adenopatías
- Tórax: simétrico, expansibilidad conservada, no retracciones
- Corazón: ruidos cardíacos hipofonéticos, rítmicos, roce pericárdico.
- Pulmones: murmullo vesicular disminuido en ambas bases pulmonares y matidez en la percusión en bases.
- Abdomen: suave, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, ruidos hidroaéreos presentes

- Región inguinogenital: genitales de múltipara no secreción ni sangrado
- Extremidades: calientes, eritematosas en manos, edema y dolor a los movimientos activos en articulaciones metacarpofalángicas de ambas manos, tono fuerza y trofismo conservado, llenado capilar menos a 2 segundos.

7.1.7 AGRUPACIÓN SINDRÓMICA

- **PULMONARES**

Tabla 3.

SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDO

ALTERACIONES EN LA VÍA AÉREA	
Asma	X
Enfisema	X
Epoc exacerbado	X
Obstrucción de vía aéreo	X
AFECTACIÓN DE PARÉNQUIMA PULMONAR	
Insuficiencia cardiaca congestiva	X
Neumonía	√
Aspiración	X
AFECTACIÓN VASCULAR	
Tromboembolia pulmonar	√
ALTERACIÓN DE LA PLEURA Y PARED TORÁCICA	
Tórax inestable	X
Neumotórax	X
Derrame pleural	√

- **DOLOR TORÁCICO**
- **CARDÍACAS**

Tabla 4.

SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL ST	
Infarto agudo al miocardio	√
Infarto agudo al miocardio no q	√
SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST	
Angina inestable	√
Infarto agudo al miocardio no q	√

Tabla 5.

CARDÍACAS	
Pericarditis	√
Diseción aórtica	X
Taquiarritmia	X
Estenosis aórtica	X
Prolapso de válvula mitral	X
NO CARDIACAS	
Tromboembolia pulmonar	√
Costocondritis	X
Pleuropulmonares	√
Gastritis	X
Colecistitis	X

- **POLIARTRITIS**

Tabla 6.

INFLAMATORIA

Artritis reumatoide	√
Lupus eritematoso sistémico	√
Enfermedad reumatica	X
Por cristales	X
Infecciosas	X

7.2 IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA:

SÍNDROME CORONARIO AGUDO (INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO VS ANGINA INESTABLE) MÁS SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDO (NEUMONÍA VS DERRAME PLEURAL VS TROMBOEMBOLIA PULMONAR) MÁS POLIATRITIS (ARTRITIS REUMATOIDEA VS LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO)

7.2.1 EXÁMENES COMPLEMENTARIOS AL INGRESO

LABORATORIO

- *BIOMETRÍA HEMÁTICA*

Tabla 7.

HEMATOCRITO:	37.5
HEMOGLOBINA:	12
PLAQUETAS:	136.000
LEUCOCITOS:	2420
NEUTRÓFILOS:	79.7 %
EOSINÓFILOS:	0.1%
BASÓFILOS:	0 %
LINFOCITOS:	16.7%
MONOCITOS:	3.5%

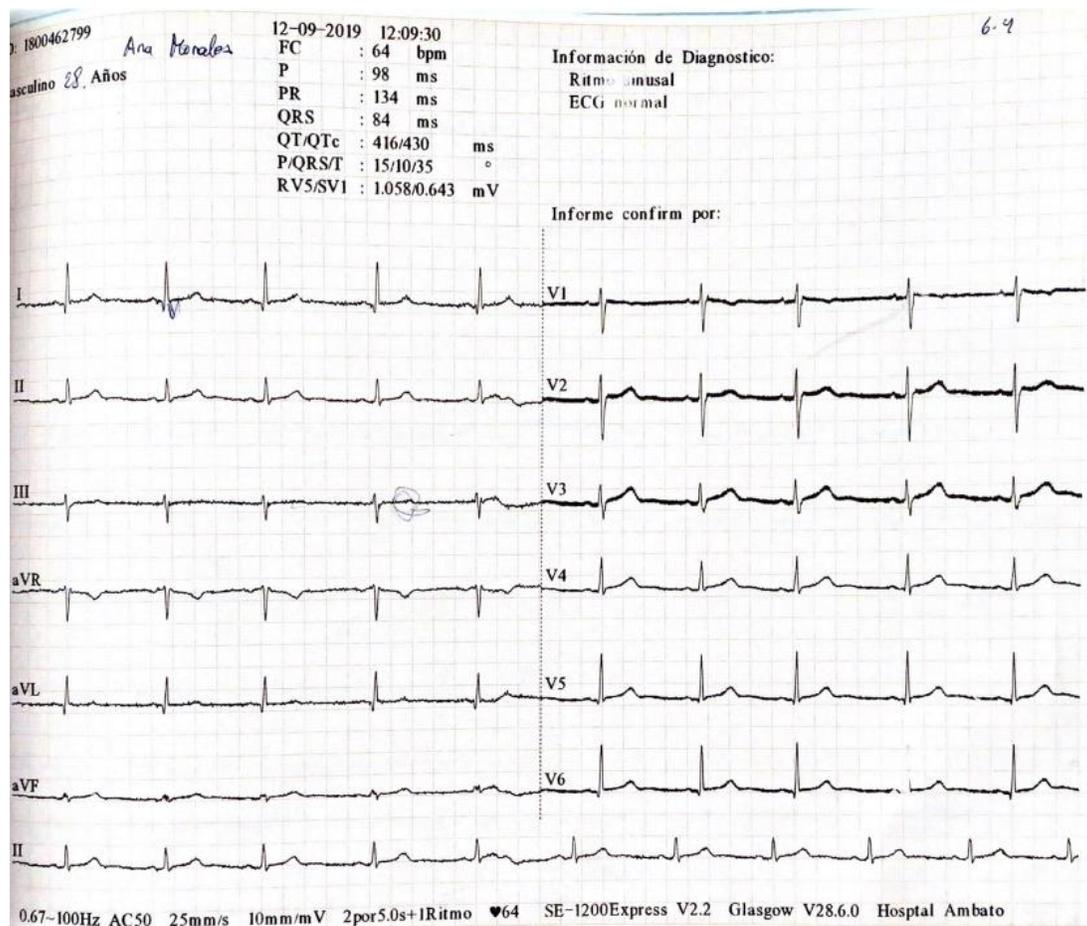
- QUÍMICA SANGUÍNEA

Tabla 8.

GLUCOSA	84.8
UREA	41.1
CREATININA	0.90
SODIO	131
POTASIO	4.74
CLORO	107

ELECTROCARDIOGRAMA

Gráfico 1.



CONCLUSIONES: Ritmo sinusal, frecuencia cardiaca de 60 lpm, eje en 0 . Alteraciones en la repolarización.

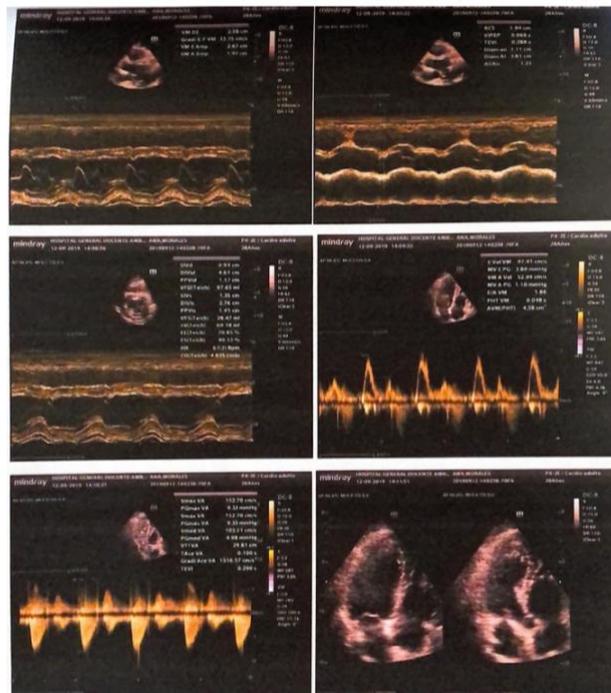
IMAGEN

RX DE TÓRAX :

- Se aprecia leve borramiento de ángulo costofrénico y costodiafragmático (no se encuentra disponible imagen en historia clínica, sólo reporte) más cardiomegalia GRADO I.

7.2.2 EXÁMENES COMPLEMENTARIOS DURANTE HOSPITALIZACIÓN ECOCARDIOGRAMA

Gráfico 2.



Eco cardiaco transtorácico: Ritmo cardiaco regular. Acústica favorable.

1. Diámetros conservados de las cámaras atriales. VD. con cinética preservada TAP: E: 2,5cm
2. Diámetro normal de la cámara ventricular izquierda, FEVI 70%. Sin alteraciones de contractilidad segmentaria

3. Flujo Doppler transmitral con patrón de función diastólica normal.
4. Válvula mitral: Morfología normal, apertura y movilidad normal de folletos, área valvular PHT: 4.58 cm², competente
5. Válvula aórtica: morfología normal, trivalvar, sin gradiente a considerar, competente
6. Válvula tricúspide con aspecto normal, permite reflujo leve. presión sistólica de arteria pulmonar calculada: 36 mmHg.
7. Pericardio normal con derrame laminar (+- 120 ml)

CONCLUSIONES:

- FUNCIÓN VENTRICULAR PRESERVADA - HIPERTENSIÓN PULMONAR LEVE - DERRAME PERICÁRDICO LAMINAR

INMUNOLÓGICOS

Tabla 9.

C3	43.6 (90-180)
C4	9.3 (10-40)
ANTI Sm	1.80 (MENOR A 15)
ANTI DNA	POSITIVO 1/640
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES ANA	POSITIVO 1/2560
ASTO CUANTITATIVO	81.0 (MENOR A 200)
PCR CUANTITATIVO	1.70 (MENOR A 5.0)
FACTOR REUMATOIDEO CUANTITATIVO	6.0 (HASTA 14)

CLASIFICACIÓN SEGÚN LOS CRITERIO EULAR/ ACR 2019

- a) ANA POSITIVO (CRITERIO DE ENTRADA)
- b) DOMINIOS CLÍNICOS:
 - Constitucional: Fiebre 2 puntos
 - Cutáneo: Aftas orales 2 puntos
 - Articular: Sinovitis en más de dos articulaciones matutino con rigidez mayor a los 30 minutos 6 puntos

- Serositis:

Derrame pleural 5 puntos

Derrame pericárdico 5 puntos

c) DOMINIOS INMUNOLÓGICOS:

- C3 Y C4 bajos 4 puntos

- Anti DNA 6 puntos

TOTAL: 30 PUNTOS

7.2.3 DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

7.2.4 EVOLUCIÓN DURANTE HOSPITALIZACIÓN

Paciente femenina que es diagnosticada de Lupus Eritematoso sistémico con criterios de manifestación articular, serositis y bicitopenia con SELENA-SLEDAI de actividad severa con 15 puntos otorgados por artritis, alopecia, úlceras orales, pleuritis, pericarditis, complemento bajo y leucopenia por lo que recibe pulsos de corticoides a altas dosis (Metilprednisolona 1000 mg intravenoso cada día por 3 días y luego Prednisona 40 mg vía oral am y 30 mg vía oral 5 pm), además de Cloroquina y Micofenolato, presentando respuesta clínica favorable con disminución de la actividad de su enfermedad.

8. DESCRIPCIÓN DE LA PATOLOGÍA

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica, con afectación multisistémica que describe varios fenotipos, con presentaciones clínicas variables en pacientes que van desde manifestaciones de tipo mucocutáneo las cuales son leves hasta afectación multiorgánica y grave del sistema nervioso central. A pesar de que el LES posee una etiología desconocida (8), varias vías inmunopatogénicas juegan un papel en el desarrollo del LES con el descubrimiento de varios anticuerpos patógenos. Pese a los recientes avances tecnológicos y la comprensión de la base patológica y los factores de riesgo del LES, el diagnóstico de LES constituye un desafío, precisamente por las características que se mencionan inicialmente, aunque se han planteado varios criterios de clasificación que se han ido actualizando con el tiempo como los criterios de la EULAR/ ACR del 2019, su utilidad en el entorno clínico sigue siendo un tema de debate y pese a ellos las guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas no los establecen como criterios definitivos para el diagnóstico de esta patología por su heterogeneidad en presentación(9)(10,11).

8.1 PATOGÉNESIS

Se ha identificado un amplio espectro de alteraciones inmunitarias descritas en LES. Los pacientes individuales pueden tener diferentes factores biológicos que subyacen al desarrollo de su enfermedad y expresión; de hecho, algunos consideran que el LES es un grupo de condiciones relacionadas en lugar de una enfermedad con una patogénesis única en espera de ser descubierta(3)(12). Las contribuciones genéticas que pueden relacionarse con el desarrollo de LES son caracterizadas como susceptibilidad poligénica, con individuos variantes genéticas que sólo aportan una pequeña cantidad de exceso de riesgo y la presunción de que una colección de variantes confiere riesgo en pacientes individuales. Existen alrededor de 80 genes de riesgo individuales a través de numerosos estudios de asociación del genoma completo en LES, la mayoría de estos vínculos claros con aspectos de la inmunidad relevantes para la patogénesis de la enfermedad, como la producción de interferón tipo 1, aclaramiento de autoantígenos y la vía del complemento. Los factores de riesgo ambientales implicados en el Lupus son la radiación ultravioleta la cual provoca la exacerbación del lupus por la apoptosis de los queratinocitos y otras células, alterando las proteínas intracelulares.

Entre otros tenemos al tabaquismo e infecciones virales, a pesar de que los estudios hasta ahora implican al virus del Epstein-Barr, bajos niveles de vitamina D y partículas contaminantes del aire. A el síndrome de lupus reversible está asociado a numerosos fármacos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral, isoniazida, hidralazina, minociclina, procainamida, entre otros que provocan el “lupus inducido por fármacos” que tiene como presentación la afección dermatológica y articular (13)(12). Las interacciones entre los diferentes factores de riesgo son complejas y sus roles exactos en el desarrollo de la enfermedad no están bien entendidos, particularmente cuando se aplica a un individuo(14).

8.1.1 Disfunción inmunitaria

La característica clásica del LES es la presencia de autoanticuerpos circulantes contra antígenos nucleares; de hecho, los criterios de clasificación más recientes para LES utilizan un anticuerpo antinuclear (ANA) positivo como punto de entrada en la clasificación. Combinado con esta evidencia de desregulación inmune adaptativa, hay una evidencia creciente de activación inmune innata, especialmente interferones tipo I(9). A pesar de la diversidad clínica, la consecuencia final de la desregulación inmunitaria en el LES es un fenotipo relativamente común de daño celular directo mediado por complejos inmunitarios e inflamación impulsada por citocinas que afecta una variedad de sistemas de órganos y conduce inexorablemente a daño tisular irreversible. La heterogeneidad de la disfunción inmunitaria que conduce a este fenotipo común contribuye a la complejidad clínica del LES, así como a la falta de biomarcadores diagnósticos y terapéuticos definitivos pese a que muchos se encuentran actualmente en investigación(10)(14).

8.2 EPIDEMIOLOGÍA

Se han informado tasas variables de prevalencia e incidencia de LES, y las diferencias se atribuyen principalmente a las diferencias de población. Los afroamericanos tienen las tasas más altas y las tasas son más altas entre las poblaciones asiáticas e hispanas en comparación con los caucásicos. La enfermedad tiende a tener una edad de inicio más temprana y es más grave en los afroamericanos. El LES afecta predominantemente a mujeres en edad fértil, con una proporción de mujeres a hombres de 9 a 1. El riesgo, sin embargo, disminuye después de la menopausia en las mujeres, aunque todavía es el doble en comparación con los hombres. Los estudios han indicado que, aunque es raro, el lupus en los hombres tiende a ser más grave. La edad juega un papel importante en el LES, y aunque la enfermedad es más común en mujeres en edad fértil, ha sido

bien reportada en la población pediátrica y anciana. El LES es más grave en los niños, mientras que en los ancianos tiende a ser de inicio más insidioso y tiene más compromiso pulmonar y serositis y menos Raynaud, erupción malar, nefritis y complicaciones neuropsiquiátricas(15).

8.3 FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis del LES es compleja y la comprensión de la patogénesis del LES está en constante evolución. Una ruptura de la tolerancia en individuos genéticamente susceptibles, ante la exposición a factores ambientales, conduce a la activación de la autoinmunidad. El daño celular causado por factores ambientales infecciosos y otros expone el sistema inmunitario a antígenos propios que conducen a la activación de las células T y B que se vuelven autosostenidas por una respuesta inmunitaria autodirigida crónica. La liberación de citocinas, la activación del complemento y la producción de autoanticuerpos provocan daño en los órganos(10).

Tanto el sistema inmunitario innato como el adaptativo desempeñan un papel en la patogenia del LES. La activación del sistema inmunitario innato es dependiente o independiente del receptor tipo Toll (TLR). Los TLR unidos a la membrana celular (TLR 2, 4, 6) se activan con la exposición al ADN y ARN extracelulares de las células moribundas, lo que conduce a la activación aguas abajo de la familia reguladora del interferón (IRF-3), NF- κ B y MAP- quinasas, que sirven como factores de transcripción para la producción de mediadores proinflamatorios como IFN- γ .

Los TLR endosómicos son activados por ARN monocatenario y ADN desmetilado y conducen a la producción de interferón-alfa y autoanticuerpos de unión a ARN, como anticuerpos contra Ro, La, Sm y RNP. La vía independiente de TLR se activa mediante sensores de ARN intracitoplasmáticos y sensores de ADN, lo que conduce a la activación de IRF3 y NF- κ B. Tanto el ADN/ARN propio como el ADN/ARN extraño, como los de los virus, pueden provocar esta activación. Los neutrófilos, al ser activados por varios factores tales como citocinas, plaquetas activadas y células endoteliales vasculares, liberan sistemáticamente sus agregados nucleares en el entorno extracelular(10).

Estos agregados nucleares pueden promover la producción de interferón-alfa por parte de las células dendríticas, mediar en la trombosis y el daño vascular y servir como autoantígenos para los linfocitos T, las plaquetas activadas y las células endoteliales vasculares liberan sistemáticamente sus agregados nucleares en el entorno extracelular(10). Estos agregados nucleares pueden promover la producción de interferón-alfa por parte de las células dendríticas, mediar en la

trombosis y el daño vascular y servir como autoantígenos para los linfocitos T. Las plaquetas activadas y las células endoteliales vasculares liberan sistemáticamente sus agregados nucleares en el entorno extracelular. Estos agregados nucleares pueden promover la producción de interferón-alfa por parte de las células dendríticas, mediar en la trombosis y el daño vascular y servir como autoantígenos para los linfocitos T.

Los linfocitos T y los linfocitos B juegan un papel importante en la patogenia del LES. Los antígenos derivados de células apoptóticas y dañadas son presentados a las células T por las células presentadoras de antígenos. Las células T en el LES muestran una expresión génica distorsionada que conduce a la producción de varias citoquinas. Estas células T producen menos IL-2, lo que conduce a una producción alterada de células T reguladoras. El aumento de IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23 aumenta la producción de células mononucleares, mientras que el aumento de IL-17 e IL-21 conduce a una mayor producción de células T. El aumento de Interferon- γ conduce a una producción defectuosa de células T. Las células T conducen a la activación de las células B autorreactivas por CD40L y la producción de citoquinas, lo que conduce a la producción de autoanticuerpos, que es un sello distintivo del LES (8)(10).

Los receptores tipo Toll en la interacción con el ADN y el ARN conducen a la activación de estas células B, y los complejos intranucleares que contienen ácido nucleico y proteína son los antígenos más prominentes que conducen a la activación de las células B. Estos autoanticuerpos son patógenos y causan daños en los órganos mediante el depósito de complejos inmunitarios, el complemento y la activación de neutrófilos, y alteran la función celular que conduce a la apoptosis y la producción de citoquinas. Además, las células B autorreactivas en SLE que son estimuladas por antígenos propios no se eliminan fácilmente debido a una deficiencia del proceso implicado en la neutralización funcional de las células B autorreactivas. Las células B también pueden servir como células presentadoras de antígenos y pueden activar las células T presentando antígenos solubles internalizados a las células T. Esto crea un bucle en el que tanto las células B como las T se activan entre sí, lo que lleva a una mayor autoinmunidad(16).

8.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El LES es una enfermedad multisistémica con varios fenotipos, y las características clínicas pueden variar desde una enfermedad muy leve con solo compromiso mucocutáneo hasta una enfermedad muy grave que amenaza la vida con compromiso multiorgánico. Todos los sistemas

de órganos pueden estar involucrados en el LES. Un perfil de autoanticuerpos a veces puede ser útil para predecir el curso de la enfermedad y las características clínicas. Varios estudios han indicado el desarrollo de anomalías serológicas varios años antes de la aparición del lupus clínico. Esto se denomina lupus preclínico, donde un paciente puede tener anomalías serológicas consistentes con LES y puede tener algunas características clínicas, pero aún no cumple con los criterios para LES. Hay evidencia de que un porcentaje significativo de estos pacientes con lupus preclínico que incluyen aquellos con lupus incompleto (11).

8.4.1 Síntomas constitucionales

Los síntomas constitucionales se observan en más del 90% de los pacientes con LES y, a menudo, son la característica de presentación inicial. Son frecuentes la fatiga, el malestar general, la fiebre, la anorexia y la pérdida de peso. Si bien más del 40% de los pacientes con LES pueden tener un brote de lupus como causa de la fiebre, siempre se deben descartar infecciones primero dado el estado inmunocomprometido de estos pacientes. Además, el LES es una causa muy rara de fiebre de origen desconocido, en la guía de lupus del Colegio Mexicano de Reumatología del 2018 se describe que la fiebre lúpica se acompaña generalmente de complemento bajo(17) por lo que este parámetro puede ser de ayuda en la exclusión de fiebre de origen desconocido.

8.4.2 Manifestaciones mucocutáneas

Más del 80% de los pacientes con LES presentan afectación mucocutánea, que es una de las manifestaciones clínicas más conocidas e identificadas. Las lesiones cutáneas del LES pueden ser específicas del lupus, mientras que también se observan varias lesiones no específicas en el LES. Las lesiones específicas del lupus incluyen:

- Lupus eritematoso cutáneo agudo (ACLE), que incluye localizado, malar y generalizado
- Lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE), que incluye anular y papuloescamoso
- Lupus eritematoso cutáneo crónico (CCLE), que incluye lupus eritematoso discoide clásico (LED), hipertrófico/verrugoso, lupus paniculitis/profundo, lupus tumidus, lupus de sabañones, lupus discoide mucoso y lupus discoide liquenoide (3).

El lupus eritematoso cutáneo agudo (ACLE)

Puede ser localizado o generalizado. La lesión distintiva de ACLE es la erupción malar o la erupción de mariposa, que es una erupción pruriginosa elevada eritematosa que afecta las mejillas y el puente nasal. La erupción puede ser macular o papular y respeta los pliegues nasolabiales (fotoprottegidos). Por lo general, tiene un inicio agudo, pero puede durar varias semanas y puede causar induración y descamación. La erupción malar también puede fluctuar con la actividad de la enfermedad lúpica. Otras erupciones en esta ubicación que deben diferenciarse de la erupción malar ACLE incluyen rosácea, erisipela, dermatitis seborreica y dermatitis perioral. El ACLE generalizado conduce a un exantema maculopapular o macular generalizado con un patrón fotosensible. Las lesiones de ACLE generalmente sanan sin dejar cicatrices(3).

El lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE)

Es una erupción fotosensible, generalizada, que no deja cicatrices y no está indurada. El SCLE puede ser papuloescamoso parecido a la psoriasis o una lesión anular o poliquística con aclaramiento central y descamación periférica. Las lesiones de SCLE pueden durar varios meses, pero por lo general sanan sin dejar cicatrices. La erupción SCLE se observa en pacientes con un anticuerpo Anti-Ro (SSA) positivo en hasta el 90% de los casos. SCLE también puede ser causado por algunos medicamentos como la hidroclorotiazida. También se ha informado en pacientes con síndrome de Sjogren y artritis reumatoide(3).

El lupus eritematoso discoide (LED)

Es la forma más común de lupus eritematoso cutáneo crónico (CCLE). El DLE puede ocurrir con o sin LES, y puede ser localizado (solo cabeza y cuello) o generalizado (arriba y debajo del cuello). Las lesiones son pápulas o placas eritematosas en forma de disco con descamación adherente y aclaramiento central. El LED se cura con cicatrices y, cuando está presente en el cuero cabelludo, puede asociarse con alopecia permanente (10). Las lesiones mucosas de LED se pueden ver en la cavidad oral y tienden a ser lesiones redondas eritematosas dolorosas con estrías hiperqueratósicas radiantes blancas. El LED hipertrófico puede imitar histológicamente al carcinoma de células escamosas. La paniculitis lúpica puede ocurrir por encima de la cintura y es menos probable que se asocie con LES. Las lesiones dan como resultado áreas deprimidas, y cuando se asocian con lesiones de LED que las recubren, se conocen como lupus profundo. El

lupus de sabañones se presenta con placas eritematosas sensibles en los dedos de manos y pies. Las lesiones de lupus tumidus son placas lisas eritematosas edematosas sin afectación epidérmica.

Las úlceras orales y nasales son comunes en el LES y, de forma aguda, a menudo son indoloras. Pueden presentarse como eritema de inicio gradual, mácula, petequias, erosiones o úlceras que afectan cualquier parte de la cavidad oral, siendo las ubicaciones más comunes el paladar duro, la mucosa bucal y el borde bermellón. La fotosensibilidad está presente en el LES en más del 90% de los casos y se caracteriza por una reacción anormal de la piel ante la exposición a los rayos ultravioleta A/B y la luz visible, una reacción que puede durar de semanas a meses. Estos pacientes también experimentan un empeoramiento de sus síntomas sistémicos con la exposición al sol. La alopecia en el LES puede deberse a DLE (cicatrices) o al cabello lúpico quebradizo y que se rompe fácilmente (sin cicatrices) en el área temporal/parietal(10). En el LES se observan otras manifestaciones cutáneas que no son específicas del LES. Estos incluyen vasculitis cutánea (leucocitoclástica o urticarial), vasculopatía (livedo reticularis, tromboflebitis superficial, fenómeno de Raynaud, eritromelalgia, telangiectasia periungueal), esclerodactilia, nódulos reumatoides, calcinosis cutis, lesiones ampollas, urticaria, eritema multiforme, acantosis nigricans, liquen plano y úlceras en las piernas.

8.4.3 Manifestaciones musculoesqueléticas

Aproximadamente del 80% al 90% de los pacientes con LES sufren afectación musculoesquelética en algún momento durante el curso de la enfermedad y pueden variar desde artralgias leves hasta artritis deformante. La artritis lúpica es típicamente una poliartritis inflamatoria simétrica no erosiva que afecta predominantemente las pequeñas articulaciones de las manos, las rodillas y las muñecas, aunque cualquier articulación puede verse afectada. La artropatía de Jaccoud es el resultado de la laxitud de la cápsula articular y los ligamentos que conduce a deformidades no erosivas de las manos, incluida la desviación cubital y la subluxación de las articulaciones metacarpofalángicas, que pueden simular la artritis reumatoide. Por lo general, estas deformidades son reducibles, aunque rara vez pueden volverse fijas (11). La necrosis avascular (con o sin uso de esteroides) puede ocurrir hasta en el 10% de los pacientes con LES y suele ser bilateral y afecta las articulaciones de la cadera. La miopatía inflamatoria con características histopatológicas similares pero menos llamativas que la polimiositis se ha observado en menos del 10% de los casos

de LES. Los pacientes con LES tienen un alto riesgo de desarrollar fibromialgia con incidencias de hasta el 20 %. Se han notificado nódulos reumatoides en pacientes con LES.

8.4.4 Manifestaciones hematológicas y reticuloendoteliales

La anemia está presente en más del 50 % de los pacientes con LES y más comúnmente es anemia de enfermedad crónica. Otras causas de anemia en el LES pueden incluir anemia por deficiencia de hierro, anemia hemolítica autoinmune positiva de COOMBS aplasia de glóbulos rojos y anemia hemolítica microangiopática que puede estar asociada con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. La leucopenia secundaria a neutropenia o linfopenia también es muy frecuente y puede ser grave. La trombocitopenia puede ser leve o grave y puede estar asociada con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y autoanticuerpos contra plaquetas, glicoproteína IIb/IIIa o receptor de trombopoyetina. La pancitopenia no es infrecuente y en ocasiones puede asociarse a mielofibrosis. La linfadenopatía blanda no dolorosa es común en el LES, aunque se han informado casos raros de linfadenitis necrotizante histiocítica (enfermedad de Kikuchi-Fujimoto). La esplenomegalia es común en el LES, mientras que se han informado casos de atrofia esplénica y asplenismo(3).

8.4.5 Manifestaciones neuropsiquiátricas

Tanto el sistema nervioso central (SNC) como el periférico (SNP) pueden estar involucrados en el LES además de varias manifestaciones psiquiátricas, aunque el diagnóstico puede ser difícil. La manifestación más común del SNC son las cefaleas intratables, reportadas en más del 50% de los casos. Se pueden observar convulsiones focales o generalizadas, y están asociadas con la actividad de la enfermedad, aunque conllevan un pronóstico favorable. Otras manifestaciones del SNC incluyen meningitis aséptica, síndrome desmielinizante que incluye neuritis óptica y mielitis, trastornos del movimiento como corea y disfunción cognitiva. Los pacientes con LES también tienen un alto riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos. Las manifestaciones del sistema nervioso periférico son neuropatías craneales y periféricas (sensoriomotoras, axonales), mononeuritis múltiple, neuropatías autonómicas y síndromes que simulan el síndrome de Guillain-Barré y la miastenia grave. Las manifestaciones psiquiátricas son especialmente difíciles de diagnosticar y manejar y pueden variar desde depresión y ansiedad hasta psicosis franca (5).

8.4.6 Manifestaciones renales

La nefritis lúpica es una complicación bien conocida y frecuente del LES. El compromiso puede variar desde proteinuria subnefrótica leve hasta glomerulonefritis progresiva difusa que conduce a daño renal crónico. La nefritis lúpica generalmente ocurre temprano en el curso del LES. La hipertensión de nueva aparición, la hematuria, la proteinuria, el edema de las extremidades inferiores y la elevación de la creatinina deben hacer sospechar nefritis lúpica. Una biopsia es crucial para estadificar la nefritis lúpica y descartar otras causas. El tratamiento de la nefritis lúpica está dictado por los hallazgos de la biopsia y el pronóstico varía para cada clase con un pronóstico excelente para las clases I y II, y malos resultados para las clases III y IV. La clase V generalmente conlleva un pronóstico favorable, excepto por las complicaciones del síndrome de nefritis, como el tromboembolismo, que son comunes en esta clase. Otras manifestaciones renales pueden incluir microangiopatía trombótica, nefritis intersticial, vasculopatía lúpica, vasculitis y arteriolosclerosis (6).

8.4.7 Manifestaciones pulmonares

La pleuritis es la manifestación pulmonar más frecuente (alrededor de 61% de los pacientes) y no siempre se asocia con derrame pleural. Otras manifestaciones pulmonares incluyen derrames pleurales exudativos, neumonitis lúpica aguda con infiltrados pulmonares bilaterales, enfermedad pulmonar intersticial que puede ser neumonía intersticial inespecífica (NSIP) o neumonía intersticial habitual (NIU), hemorragia alveolar difusa asociada con capilaritis, hipertensión arterial pulmonar, embolia pulmonar con o sin síndrome de anticuerpos antifosfolípidos) y síndrome de pulmón encogido. La explicación fisiopatológica de esta complicación se debe a la reacción autoinmunitaria resultado de las inmunoglobulinas depositadas en la pleura visceral, lo que provoca la penetración de células linfocíticas como plasmáticas y la liberación del complemento C3a y C5A, esto por lo tanto lleva a la inflamación del espacio pleural que provoca defectos en la homeostasis del mismo, disminuyendo la absorción y aumentando la permeabilidad capilar(18).

8.4.8 Manifestaciones cardiovasculares

El LES puede afectar a cualquier capa del corazón, incluido el pericardio, el miocardio, el endocardio e incluso las arterias coronarias. La pericarditis asociada con derrames pericárdicos

exudativos es la manifestación cardíaca más común de fisiopatología inmunomediada. El taponamiento cardíaco es raro. La miocarditis es rara y se asocia con anticuerpos anti-Ro (SSA). Se debe descartar una miocardiopatía asociada a la hidroxicloroquina, que en ocasiones puede requerir una biopsia endomiocárdica. Las anomalías valvulares, incluida la endocarditis de Libman-Sacks que afecta a la válvula mitral, son comunes y pueden estar asociadas con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Los pacientes con LES tienen un riesgo especialmente alto de enfermedad de las arterias coronarias, ya sea por vasculitis coronaria o, más frecuentemente, por aterosclerosis generalizada(19).

8.4.9 Manifestaciones gastrointestinales

Cualquier parte del tracto gastrointestinal puede estar involucrada en el LES y estas manifestaciones incluyen dismotilidad esofágica (especialmente el tercio superior del esófago), vasculitis mesentérica, enteritis lúpica, peritonitis y ascitis, enteropatía con pérdida de proteínas, pancreatitis y hepatitis lúpica. Además, los pacientes con SLE y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos pueden desarrollar síndrome de Budd-Chiari, trombosis de vasos mesentéricos y enfermedad venooclusiva hepática(3).

8.5 DIAGNÓSTICO

Como se ha mencionado el Lupus es una enfermedad con un abanico de presentaciones, existen criterios de clasificación que se han desarrollado a lo largo de los años con el objetivo de guiar el diagnóstico de esta enfermedad, cabe recalcar que en ciertos casos de Lupus no se presentarán los criterios presentados por lo que su uso no va por encima del criterio clínica del profesional de salud. Los criterios utilizados actualmente son los propuestos por la colaboración de la EULAR (European League Against Rheumatism) y la ACR (American College of Rheumatology) que presentan una sensibilidad que es similar a los criterios SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pero una especificidad muy superior a este(10).

Para el diagnóstico en base a estos criterios de clasificación se toma como punto de partida los ANA (Anticuerpos Antinucleares) positivos por inmunofluorescencia con títulos mayores o iguales a 1/80, pese a esto cabe resaltar que existe un porcentaje de pacientes con Lupus que no presentaran anticuerpos antinucleares y estos van del 2-3% de todos los pacientes con este trastorno(11). Pasado este criterio se asignará una puntuación si presenta alguna manifestación en

dominios clínicos los cuales son 7 grupos y en dominios inmunológicos que abarcan 3 grupos, para clasificar a un paciente con lupus eritematoso sistémico se requiere al menos un criterio clínico y una puntuación ≥ 10 .

Tabla 10.

CRITERIO DE ENTRADA

ANA POSITIVO : $\geq 1/80$ POR INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

DOMINIOS CLÍNICOS

CONSTITUCIONAL:

- FIEBRE 2 PUNTOS

CUTÁNEO:

- ALOPECIA NO CICATRICAL 2 PUNTOS
- AFTAS ORALES 2 PUNTOS
- LUPUS CUTÁNEO SUBAGUDO O LUPUS DISCOIDE 4 PUNTOS
- LUPUS CUTÁNEO AGUDO 6 PUNTOS

ARTICULAR:

- SINOVITIS O DOLOR ≥ 2 ARTICULACIONES CON RIGIDEZ MATUTINA > A 30 MINUTOS 6 PUNTOS

NEUROLÓGICO:

- DELIRIUM 2 PUNTOS
- PSICOSIS 3 PUNTOS
- CONVULSIONES 5 PUNTOS

SEROSITIS:

- DERRAME PLEURAL O PERICÁRDICO 5 PUNTOS
- PERICARDITIS AGUDA 6 PUNTOS

HEMATOLÓGICOS:

- LEUCOPENIA 3 PUNTOS
- TROMBOCITOPENIA 4 PUNTOS
- HEMOLISIS AUTOINMUNITARIA 4 PUNTOS

RENAL

- PROTEINURIA > 0.5 MG/24H 4 PUNTOS
- NEFRITIS LUPICA II O V 8 PUNTOS
- NEFRITIS LUPICA III O IV 10 PUNTOS

DOMINIOS INMUNOLÓGICOS

- ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDICOS 2 PUNTOS

1. ANTICARDIOLIPINA

2. ANTI B2 GLICOPROTEINA 1

3. ANTICOAGULANTE LÚPICO POSITIVO

- COMPLEMENTO

1. C3 O C4 BAJO 3 PUNTOS

2. C3 Y C4 BAJO 4 PUNTOS

- ANTICUERPOS

1. ANTI ADNn 6 PUNTOS

2. ANTI Sm 6 PUNTOS

8.6 TRATAMIENTO Y MANEJO

El objetivo del tratamiento del LES es prevenir el daño orgánico y lograr la remisión. La elección del tratamiento está dictada por el sistema o sistemas de órganos involucrados y la gravedad de la afectación y varía desde un tratamiento mínimo (AINE, antipalúdicos) hasta un tratamiento intensivo (fármacos citotóxicos, corticosteroides (8).

La educación del paciente, las medidas físicas y de estilo de vida y el apoyo emocional juegan un papel central en el manejo del LES. Los pacientes con LES deben estar bien informados sobre la patología de la enfermedad, la posible afectación de órganos, incluidos folletos, y la importancia de la medicación y el seguimiento del cumplimiento. Se fomentarán las técnicas de reducción del estrés, la buena higiene del sueño, los ejercicios y el uso de apoyo emocional. Fumar puede empeorar los síntomas del LES y se debe educar a los pacientes sobre la importancia de dejar de fumar. Las recomendaciones dietéticas incluirán evitar los brotes de alfalfa y la equinácea e incluir una dieta rica en vitamina D. La fotoprotección es vital, y todos los pacientes con LES deben evitar la exposición directa al sol programando sus actividades de manera adecuada(8).

Cabe recalcar que el tratamiento del lupus eritematoso sistémico es individualizado en cada paciente, esto quiere decir que dependerá de las características del paciente y la actividad de la enfermedad en él. Para ello son de gran utilidad los índices compuestos para la evaluación de la enfermedad que nos proponen los diferentes consensos y guías de práctica clínica (20). Por lo que se deben tomar en cuenta los principales grupos farmacológicos y tratamientos empleados en el lupus los cuales son:

- **Glucocorticoides:** Donde varias bibliografías lo describen como la piedra angular del tratamiento por la vía genómica clásica y la otra no genómica, su uso se aplica en lupus leve, moderado y severo con estricto seguimiento metabólico de los pacientes por los efectos adversos que su uso a largo plazo causa, pese a ellos la evidencia indica que los efectos adversos provocados por la enfermedad y complicaciones mas graves como nefritis

lúpica son mas severas en los individuos que no reciben corticoides a diferencia de los que si lo hacen(10).

- **Antimaláricos:** En esta sección se destacan la Hidroxicloroquina y la Cloroquina debido a que poseen efectos que son antitrombóticos, antiangiogénicos, hipolipemiantes, fotoprotectores y causan inhibición del factor activador de plaquetas de células B y la fosfolipasa A2, los efectos adversos mas comunes en estos fármacos se relacionan con la toxicidad retiniana por lo que requieren control oftalmológico anual. En el caso de existir contraindicaciones de estos fármacos por toxicidad ocular se puede utilizar la Quinacrina como alternativa terapéutica, su uso en lupus según grado de afectación puede ser en leve a severo(8,10).
- **Inmunosupresores:** El uso de estos fármacos puede ser en lupus moderado a severo, entre estos se encuentran: micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, metrotexate y ciclosporina(10).
- **Terapia biológica:** se ha empleado el Rituximab en el caso de lupus refractario que no responde a la terapia propuesta y Belimumab en casos de lupus leve a moderado. Últimos estudios han propuesto el uso de doble terapia inicialmente con Rituximab y posteriormente con Belimumab(10).

Propuestas de tratamiento según manifestaciones

- **Manifestaciones cutáneas:** las manifestaciones cutáneas leves generalmente se pueden tratar con corticosteroides tópicos o inhibidores de la calcineurina tópicos como el tacrolimus. La hidroxicloroquina es el fármaco de elección para la mayoría de las manifestaciones cutáneas y es muy eficaz. La quinacrina se puede utilizar en caso de intolerancia o efectos adversos de la hidroxicloroquina. Se puede usar metotrexato si no hay respuesta a la hidroxicloroquina. Para la enfermedad grave o resistente, se pueden considerar los corticosteroides sistémicos, el micofenolato mofetilo y el belimumab. Otras alternativas incluyen talidomida, ciclofosfamida, IVIG y rituximab(8).
- **Manifestaciones musculoesqueléticas:** la hidroxicloroquina es el fármaco inicial de elección para la artritis lúpica. Si no hay respuesta, se puede considerar metotrexato o leflunomida. Belimumab y rituximab se pueden considerar en casos refractarios(8).

- Manifestaciones hematológicas: Se excluirán las citopenias inducidas por fármacos. Las citopenias leves generalmente no requieren tratamiento. Para las citopenias de moderadas a graves, los corticosteroides son el pilar del tratamiento, y la azatioprina o la ciclosporina-A pueden usarse como agentes ahorradores de esteroides. Las citopenias refractarias graves pueden requerir esteroides intravenosos en dosis pulsadas, micofenolato mofetilo, rituximab, ciclofosfamida, plasmaféresis, G-CSF recombinante o esplenectomía(8).
- Manifestaciones cardiopulmonares: la serositis generalmente responde a los AINE o a las dosis moderadas a altas de corticosteroides orales. La hidroxicloroquina y el metotrexato pueden considerarse agentes ahorradores de esteroides. La neumonitis lúpica aguda requiere dosis altas de corticosteroides intravenosos en pulsos, mientras que pueden ser necesarias plasmaféresis y/o ciclofosfamida si hay hemorragia alveolar difusa. La enfermedad pulmonar intersticial se puede controlar con dosis bajas a moderadas de corticosteroides con agentes inmunosupresores como azatioprina o micofenolato mofetilo. La hipertensión arterial pulmonar requiere terapia vasodilatadora, mientras que las complicaciones trombóticas como la embolia pulmonar requieren anticoagulación. Se requieren dosis altas de corticosteroides para el tratamiento de la miocarditis y la arteritis coronaria(8).
- Manifestaciones del SNC: el diagnóstico preciso y la exclusión de otras posibles causas son fundamentales antes de iniciar el tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES. Las dosis altas de corticosteroides con agentes inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina o rituximab se usan para manifestaciones neuropsiquiátricas relacionadas con la inflamación, como neuritis óptica, meningitis aséptica, enfermedad desmielinizante, etc. La warfarina de por vida está indicada en casos de eventos tromboembólicos del SNC asociados con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Los corticosteroides en dosis altas se pueden usar en el deterioro cognitivo, aunque no hay datos sólidos al respecto (8).
- Manifestaciones renales: La nefritis lúpica (NL) debe confirmarse con una biopsia que sirve no solo para confirmar el diagnóstico, sino también para descartar otras causas, y ayuda a clasificar la enfermedad. Los NL de clase I y II se tratarán con el bloqueo del sistema Renina-angiotensina-aldosterona. La inmunosupresión con altas dosis de

corticosteroides seguida de azatioprina está indicada solo si la proteinuria es mayor a 1 gramo/día. Los NL membranosos (Clase V) también se tratarán con bloqueo del sistema Renina-angiotensina-aldosterona. Si hay proteinuria de más de 1 gramo/día (que es frecuente en NL Clase V), terapia de inducción con corticoides a dosis altas y azatioprina (enfermedad leve) o tacrolimus/ciclosporina-A/micofenolato mofetilo/ciclofosfamida IV (enfermedad moderada a grave), seguido de terapia de mantenimiento con azatioprina, micofenolato mofetilo, se utilizará ciclosporina-A o tacrolimus. Los corticosteroides se reducirán gradualmente durante la terapia de mantenimiento. La NL proliferativa (Clase III/IV) requiere una terapia más agresiva. La terapia de inducción es con dosis de pulso IV de metilprednisolona seguida de dosis altas de esteroides orales en combinación con micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida IV o azatioprina (solo en enfermedad leve en pacientes de raza blanca). La terapia de mantenimiento con micofenolato de mofetilo o azatioprina deberá continuarse durante al menos 3 años. La ciclofosfamida en pulsos IV durante 1 año se puede considerar como terapia de mantenimiento para la enfermedad grave. Los pacientes con nefritis lúpica necesitan una monitorización muy estrecha de su función renal y proteinuria, además de otros marcadores de actividad de la enfermedad de LES. Los brotes y la remisión incompleta son comunes. La terapia de reemplazo renal y el trasplante pueden ser necesarios en algunos pacientes(8).

8.6 DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD Y REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD

Para la valoración de la actividad del Lupus Eritematoso sistémico se han elaborado índices compuestos, a partir de los años 80 se han elaborado diferentes escalas con el objetivo de medir la actividad de el Lupus, sin embargo no existe un índice estandarizado o aceptado universalmente esto se debe sobre todo a las características de esta patología, como se ha mencionado anteriormente, nos enfrentamos a una enfermedad de afectación multisistémica que se caracteriza por tener periodos de remisión y activación, eso quiere decir que es fluctuante en su curso(20).

Entre estos índices compuestos para la evaluación de la actividad del Lupus Eritematoso Sistémico, se encuentran:

- British Isles Lupus Assessment group o BILAG
- European Consensus Lupus Activity Measurement o ECLAM

- Systemic Lupus Activity Index o SLAM, estudios señalan que este índice ha sido señalado por algunos profesionales como el menos adecuado para medir la actividad del lupus debido a que presenta variables que presentan una medición subjetiva como poliartralgias y malestar general.
- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure o SLEDAI, este índice presenta algunas variantes y modificaciones:
- El SELENA-SLEDAI, se utilizó con el objetivo de estudiar en las mujeres con Lupus el uso de estrógenos y progesterona.
- El SLEDAI 2000 consiste en una actualización del SLEDAI original.
- El MEX SLEDAI es la versión mexicana desarrollada por investigadores de este país.

Tabla 11.

OPORTUNIDADES DE MEJORA	ACCIONES DE MEJORA
Mejorar los conocimientos sobre disnea y dolor torácico para realizar un diagnóstico diferencial adecuado e indicar los exámenes apropiados para la confirmación de los mismos	Capacitación continua en base a evidencia científica y actualización de conocimientos. Establecer guías y algoritmos de manejo oportuno en cada servicio de atención.
Orientación a la población de la importancia de acudir lo más pronto posible al presentar signos de alarma.	Realización de actividades de prevención y promoción de salud desde los primeros niveles de atención, no solamente enfocadas en enfermedades comunes sino en patologías que en el caso de las autoinmunes pueden pasar desapercibidas por la población y pueden llegar a tener cursos graves.
Manejo y redacción de historia clínica priorizándola como la base de donde se obtiene más del 50% del diagnóstico	Capacitación y guía adecuada desde estudiantes de pregrado acerca del enfoque y manejo de la historia clínica.

Guías de práctica clínica	Actualización de guías de práctica clínica e investigación de prevalencia y morbimortalidad de trastornos autoinmunes en la población ecuatoriana.
---------------------------	--

9. CONCLUSIONES

- El lupus eritematoso sistémico se caracteriza por ser un trastorno autoinmune multisistémico con presentación heterogénea de etiología desconocida, el porcentaje de trastornos autoinmunes a nivel mundial se ha incrementado alrededor de las últimas 30 décadas según los estudios epidemiológicos, pese a que no se conoce de forma certera la patogenia de este trastorno, se sabe que se debe sobre todo a las interacciones entre factores medioambientales y factores genéticos de cada individuo.
- Las manifestaciones cardiopulmonares en el lupus eritematoso sistémico representan la forma más común de presentación, pulmonares (pleuritis, derrame pleural) alrededor del 60-70% y cardíacas (pericarditis, derrame pericárdico, muy rara taponamiento cardíaco) alrededor del 50%. Estas manifestaciones pueden ser diagnosticadas a través de un buen examen físico, encontrándose abolición del murmullo vesicular, dolor pleurítico y disnea en el caso de las pulmonares y la presencia de roce pericárdico en las cardíacas. Existen exámenes complementarios de utilidad como la Rx de tórax y el electrocardiograma que pueden complementar este diagnóstico.
- El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico como se ha mencionado es un reto diagnóstico pues no todos los pacientes se encontrarán con la misma presentación clínica, además a pesar de las guías propuestas por los colegios de reumatología americanos y europeos, en este caso los de la EULAR/ ACR 2019 si bien son de gran utilidad no en todos los pacientes se presenta como criterio de entrada anticuerpos ANA positivos, se describe en la literatura que la negatividad de estos anticuerpos puede presentarse en algunos pacientes con lupus eritematoso sistémico por lo que es de vital importancia conocer las diferentes manifestaciones clínicas que pueden presentar estos pacientes para realizar un correcto diagnóstico.

- El tratamiento de las diferentes complicaciones y manifestaciones clínicas en el Lupus Eritematoso sistémico incluyendo las cardiopulmonares se dirige sobre todo al control sistémico de la enfermedad lúpica como primera línea, si a pesar de ellos existe un cuadro refractario a nivel cardiopulmonar se realizará control de la sintomatología y en la medida de lo posible tratamiento conservador, en algunos casos se puede requerir una toracostomía o un drenaje pericárdico.

10. RECOMENDACIONES

- El lupus eritematoso sistémico en el Ecuador como tal es una enfermedad a la cual se la ha investigado muy poco en relación a nuestra población, teniendo en cuenta sobre todo que la etnia hispanoamericana se predispone a ser un factor de riesgo para el desarrollo de la misma por lo que se recomienda la investigación de la incidencia de esta patología en nuestro país.
- Si bien existe una guía de práctica clínica propuesta por el ministerio de salud pública publicada en el año 2016, los criterios actualizados no forman parte de ella y a pesar de esto, dada las características y los diferentes fenotipos de presentación de la enfermedad, su diagnóstico sigue siendo complejo, por lo que es recomendable la actualización del manejo de esta enfermedad.
- A pesar de la variedad de índices compuestos que existen para la valoración de la actividad de estos trastornos, cada población es única, por lo que es recomendable analizar los índices en nuestra población y a través de estudios extrapolados poder establecer la actividad de esta enfermedad en nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vidaurreta RNO. Lupus Eritematoso Sistémico (Les) [Internet]. Vol. 36. 2017. 21–27 p. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/Guia-lupus-eritematoso.pdf>
2. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020 Jun;172(11):ITC81–96.
3. Márquez mmdrm. “Determinación de las características clínicas, inmunológicas y epidemiológicas del Lupus Eritematoso Sistémico en el servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito en el periodo comprendido desde enero 2015 hasta diciembre. 2018.
4. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(5):715–22.
5. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019 Jan;96:1–13.
6. Sawada T, Fujimori D, Yamamoto Y. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency. *Immunol Med.* 2019 Mar;42(1):1–9.
7. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Dec;14(12):1043–53.
8. Gonzáles D, Mejía S. Lupus eritematoso sistémico : enfoque general de la enfermedad Systemic lupus erythematosus : general approach to the disease. *Rev Médica Sinerg* [Internet]. 2021;6(1). Available from: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/630/1088>
9. . ÁAJV; AG; PB; MV. Lupus Eritematoso Sistemico [Internet]. statpearls; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>
10. Narváez J. Systemic lupus erythematosus 2020. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;155(11):494–501. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.009>

11. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertias G, Boumpas DT. Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):14–25.
12. Steele M, Lopman B. Pathogenesis and clinical features. *Norovirus*. 2020;(1909):79–100.
13. Enriquez-Mejia M. Fisopatología del lupus eritematoso sistémico. *Med e Investig*. 2013;1(1):8–16.
14. Connelly K, Morand EF. Systemic lupus erythematosus: a clinical update. *Intern Med J*. 2021;51(8):1219–28.
15. Koo M. Systemic lupus erythematosus research: A bibliometric analysis over a 50-year period. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13).
16. Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Systemic Lupus Erythematosus: Is It One Disease? *Reumatol Clínica (English Ed)*. 2016;12(5):274–81.
17. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clínica*. 2019;15(1):3–20.
18. Gutiérrez-morales G, Cuevas-schacht FJ. Derrame pleural refractario en el lupus eritematoso sistémico del niño . Reporte de caso. 2014;73(4):236–42.
19. Saldarriaga C, Jaime C, Franco V, Márquez D. El corazón en lupus eritematoso sistémico : revisión estructurada de la literatura. 2013;20(3):148–54.
20. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: Revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clin*. 2014;10(5):309–20.