



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

"Lupus eritematoso sistémico"

Elaborado por

Grupo de Especialistas en Medicina Interna y Reumatología

Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia

No. 113



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

**Guía de práctica clínica
basada en la evidencia
(GPC-BE) No. 113**

“Lupus eritematoso sistémico”

**Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de guías de práctica clínica
basadas en la evidencia**

Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de guías de práctica clínica
basadas en la evidencia (GPC-BE)
GPC-BE 113 “Lupus eritematoso sistémico”
Edición 2018; págs. 90
IGSS, Guatemala.

Elaboración revisada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud –IGSS–
Oficio No. 13936 del 07 de noviembre de 2019

Revisión, diseño y diagramación:

Comisión de guías de práctica clínica basadas en la evidencia;
Subgerencia de Prestaciones en Salud.

ISBN: 978-9929-795-12-9

Derechos reservados-IGSS-2019

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro, a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

Doctora Ana Marilyn Ortíz Ruíz de Juárez
Gerente

Doctor Arturo Ernesto García Aquino
Subgerente de Prestaciones en Salud

Grupo de desarrollo

Dr. Eduardo Noel Camey Wong

Residente IV

Medicina Interna

Hospital General de Enfermedades

Dra. María Alejandra Cárcamo Urizar

Residente III

Medicina Interna

Hospital General de Enfermedades

Dr. Pablo José Paredes Flores

Residente III

Medicina Interna

Hospital General de Enfermedades

Dr. Valeria Rodríguez Cárcamo

Residente II

Reumatología

Hospital General de Enfermedades

Revisores:

Dra. Silvia María Rivera Tambito

Reumatóloga

Unidad de Consulta Externa de Enfermedades

Dr. Nilmo Noel Chávez Pérez

Reumatólogo

Jefe de Servicio Reumatología

Hospital General de Enfermedades

Comisión de guías de práctica clínica basadas en la evidencia

Msc. Dr. Jorge David Alvarado Andrade

Encargado del Departamento de Medicina Preventiva
Departamento de Medicina Preventiva

Dr. Edgar Campos Reyes

Médico Supervisor

Comisión de guías de práctica clínica basadas
en la evidencia GPC-BE

Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. María Eugenia Cabrera Escobar

Comisión de guías de práctica clínica basadas
en la evidencia de GPC-BE

Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Erika Breshette López Castañeda

Comisión de guías de práctica clínica basadas
en la evidencia GPC-BE

Subgerencia de Prestaciones en Salud

Declaración de conflicto de interés

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta guía tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.

Prólogo

¿En qué consiste la medicina basada en evidencia?

Podría resumirse, como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible **–la evidencia–**, para aplicarla a la práctica clínica.

El nivel de evidencia clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación. (Tabla 1)

Tabla 1* Niveles de evidencia

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja Calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

* **Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.**

****All or none (Todos o ninguno):** Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el **nivel de evidencia**; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales. (Tabla 2)

Tabla 2. Significado de los grados de recomendación

Grado de recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable.
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de desarrollo acuerda.

Las **guías de práctica clínica basadas en evidencia**, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes, etc.).

1a

En ellas, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **nivwel de evidencia**^{1a} (en números y letras minúsculas, con base en la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios, los cuales sustentan el **grado de recomendación de buena práctica clínica**, que se anota en el lado derecho del texto ^A (siempre en letras mayúsculas con base en la misma tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

A

Las guías, desarrollan cada temática seleccionada, con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios,

de diagnósticos y terapéuticas farmacológicas y otras.

Las guías de práctica clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las guías de práctica clínica basada en evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como **“los elementos esenciales de las buenas guías”**, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

En el IGSS, el programa de elaboración de guías de práctica clínica es creado con el propósito de ser una herramienta de ayuda en el momento de tomar decisiones clínicas. En una guía de práctica clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y

valores que estén en juego. **De ahí, la importancia del propio juicio clínico.**

Sin embargo, este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria, como a los del nivel especializado, un referente en su práctica clínica con el cual poder compararse.

Para el desarrollo de cada tema se ha contado con el esfuerzo de los profesionales –especialistas y médicos residentes– que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la **Comisión central para la elaboración de guías de práctica clínica** que pertenece a los proyectos educativos de la **Subgerencia de Prestaciones en Salud**, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y trabajo, con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares editados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, aplicable, práctica y de fácil revisión.

El IGSS tiene el alto privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo, esta guía con el propósito de

colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta noble institución.

**Comisión de guías de práctica clínica, IGSS,
Guatemala, 2019**

Abreviaturas

aCL	Anticuerpos anticardiolipina
ACR	American College of Rheumatology
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ANA	Anticuerpos antinucleares
Anti DNAds	Anticuerpos anti DNA de doble cadena
Anti-Sm	Anti-Smith
aPL	Antifosfolípido
ARN	Ácido Ribonucleico
AZA	Azatioprina
CaMK4	calcio/calmodulina dependiente de protein quinasa IV
CFM	Ciclofosfamida
CH50	Complemento total
CK	Creatin quinasa
DM	Dermatomiositis
EBV	Virus Epstein Barr
EMA	Agencia Europea del Medicamento
ENA	Antígenos nucleares extraíbles
EULAR	Liga Europea contra las enfermedades reumáticas
FANA	Fluorescencia de anticuerpos antinucleares
GPC	Guías de Práctica Clínica

HCQ	Hidroxicloroquina
IECAS	Inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina
Ig	Inmunoglobulina
IgG	Inmunoglobulina G
IGSS	Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
IgM	Inmunoglobulina M
LA	Anticoagulante Lúpico
LDH	Lactato Deshidrogenasa
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
MMF	Micofenolato de Mofetilo
MTX	Metotrexato
NL	Nefritis Lúpica
PCR	Proteína C Reactiva
PM	Polimiositis
PP2Ac	Subunidad catalítica de proteína fosfatasa 2A (Catalytic subunit of protein phosphatase 2A)
RM	Resonancia Magnética
RNP anti U1	Ribonucleoproteína U1
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SNC	Sistema Nervioso Central
SPF	Factor de protección solar
TLR	Receptor tipo Toll (Toll Like Receptor)

TPa	Tromboplastina parcial activada
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
β2-GPI	β2-glicoproteína I

Índice

1. Introducción	1
2. Objetivos	5
3. Metodología	7
4. Contenido	11
5. Anexos	53
6. Glosario	59
7. Referencias bibliográficas	69

1. Introducción

El LES es una enfermedad autoinmune de carácter sistémico. Dentro de la rareza global de las enfermedades autoinmunes, el lupus es una de las más frecuentes. Si bien el pronóstico vital de la enfermedad ha mejorado en los últimos años, el riesgo de muerte es aún de dos a tres veces el de la población general. Además, la calidad de vida relacionada con la salud es claramente inferior al resto de la población.

Aunque no se han llevado a cabo suficientes estudios de impacto económico de LES, esta enfermedad lleva aparejado un alto coste resultante de la asistencia médica, incluyendo las repetidas hospitalizaciones que suele conllevar, y de los costes indirectos derivados de la incapacidad. Asimismo, en torno al 50% de los pacientes en edad laboral se encuentran en situación de desempleo a consecuencia de su enfermedad.

Las manifestaciones clínicas del LES, su curso y pronóstico son enormemente heterogéneos, circunstancia que, unida a su baja prevalencia, dificulta no solo el adquirir la experiencia clínica suficiente, sino también el estudio de la enfermedad en ausencia de esfuerzos colaborativos y de estandarización.

La reciente aparición de directrices emitidas por las principales sociedades científicas internacionales, American College of Rheumatology (ACR) y European

League Against Rheumatism (EULAR) en aspectos concretos del LES, como es la nefritis lúpica (NL), pone de manifiesto la urgente necesidad de disponer de guías, basadas en la evidencia y en metodología rigurosa de consenso de expertos, que consideren al LES globalmente, como enfermedad sistémica, e incluyan aspectos como la gestión asistencial y la opinión de los enfermos, con frecuencia no reflejados en las directrices disponibles.

Aunque no existen estudios específicos que aborden la variabilidad en la práctica clínica referente al LES en nuestro entorno, diferentes expertos internacionales se han pronunciado en este sentido, señalando la existencia de una importante variabilidad no deseada y la necesidad de desarrollar estrategias con el propósito de reducirla. Entre estas estrategias, las GPC, basadas en la evidencia y consenso de expertos, ocupan sin duda un lugar prominente.

La complejidad de una enfermedad eminentemente sistémica como el LES, que obliga a involucrar a un buen número de especialistas en el proceso asistencial, hace necesarios esfuerzos de coordinación e integración multidisciplinar, resultando muy conveniente que estos se plasmen en documentos como las GPC con recomendaciones basadas en la evidencia científica y en principios ampliamente aceptados.

Una ulterior justificación para la elaboración de una GPC institucional sobre LES es la reciente aprobación de terapias biológicas específicas, de elevado coste

para el Seguro Social guatemalteco y potencial toxicidad, con base en evidencias procedentes de ensayos clínicos de compleja interpretación. Esta circunstancia hace oportuna la elaboración de una GPC, que lleven a cabo una adecuada evaluación de la evidencia y acerquen la misma a los clínicos implicados en el manejo del LES, facilitando la toma de decisiones y la adecuada selección de los pacientes candidatos a las mismas, así como la ineludible monitorización rigurosa de su eficacia, eficiencia y seguridad en situación de práctica clínica real.

2. Objetivos

General

Elaborar una GPC que sirva de instrumento para mejorar la atención integral a las personas con LES, estableciendo recomendaciones desarrolladas de forma sistemática y basadas en la evidencia científica.

Específicos

- Definir los conceptos básicos acerca de la patología conocida como Lupus Eritematoso Sistémico.
- Presentar el comportamiento de la enfermedad en Guatemala y países de la región.
- Describir los rasgos fisiopatológicos de la enfermedad, así como sus factores de riesgo conocidos.
- Presentar los criterios diagnósticos y de clasificación empleados en el abordaje de un paciente con sospecha de lupus eritematoso sistémico.
- Describir generalidades del abordaje terapéutico de esta patología.
- Desarrollar una herramienta útil para estandarizar el diagnóstico y tratamiento del LES.
- Fomentar una atención integral e integrada a la persona, familiares y a su entorno con una visión multidisciplinar.

- Facilitar la coordinación tanto entre los diferentes especialistas implicados en la asistencia a las personas con LES como entre los distintos niveles asistenciales, contribuyendo a avanzar en el manejo integrador de la enfermedad.
- Proporcionar información útil sobre la eficacia, seguridad y eficiencia de las diferentes técnicas de diagnóstico y opciones terapéuticas farmacológicas (específicas y sintomáticas) y no farmacológicas.
- Detectar necesidades de investigación y establecer recomendaciones para el desarrollo de investigación futura en LES.

3. Metodología

Definición de preguntas

¿Cuál es la definición de Lupus Eritematoso Sistémico?

¿Cuál es la presentación clínica del Lupus Eritematoso Sistémico?

¿Cómo se realiza el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico?

¿Cuál es el tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico?

Criterios de inclusión de los estudios

- Estudios con fecha de publicación menor a 05 años con excepción de estudios epidemiológicos de los cuales se cuente con poca información actualizada.
- Estudios de investigación (tesis, GPC, estudios epidemiológicos, etc.) que se adapten a la población guatemalteca.

Criterios de exclusión de los estudios

- Estudios con fecha de publicación mayor a 05 años con excepción de estudios epidemiológicos de los cuales se cuente con poca información actualizada.

Estrategia de búsqueda

Consultas en materiales electrónicos

- Google académico
- Libros
- MeSH, PubMed
- Guías de Práctica Clínica (GPC)
- Revistas médico-científicas

Palabras clave: Lupus Erythematosus, Systemic/epidemiology, Lupus Erythematosus, Systemic/immunology, Lupus Erythematosus, Systemic/pathology, Lupus Erythematosus, Systemic/physiopathology, Lupus Erythematosus, Systemic/statistics and numerical data, Guatemala/epidemiology

Población diana

Pacientes adultos que asisten a las diferentes unidades de atención del IGSS.

Usuarios de la guía

Profesionales médicos generales y especialistas, médicos residentes, personal de enfermería y personal paramédico.

Implicaciones para la práctica

La presente GPC pretende establecer las bases académicas que permitan al usuario de la guía abordar de manera apropiada a todo paciente con

sospecha de Lupus Eritematoso Sistémico, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico.

Limitaciones en la revisión de la literatura

Se vio limitada la revisión de la literatura en revistas médico-científicas y portales web en aquellos casos en los cuales se requería suscripción a la misma para tener acceso al artículo o información del estudio.

Fecha de la elaboración, revisión y año de publicación de esta guía:

Elaboración durante 2018-2019

Revisión enero 2019

Publicación año 2020

4. Contenido

Definición

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica debida a una lesión tisular mediada por el sistema inmunitario. Las manifestaciones del LES pueden afectar a la piel, las articulaciones, el riñón, el sistema nervioso central (SNC), el sistema cardiovascular, las serosas y los sistemas sanguíneo e inmunitario (Crow, 2017).

Datos epidemiológicos

Aparece con mucha mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres. La relación mujer: hombre es de aproximadamente 8:1 a 10:1 en los adultos, y en la mayoría de los casos se diagnostica entre las edades de 15-44 años. En niños y mujeres mayores de 55, el cociente es cercano a 2:1. La prevalencia de LES se calcula en aproximadamente 73 por 100.000 en EE.UU., y la incidencia es de 5,5 por 100.000 por año (Crow, 2017).

En ciudad de Guatemala, la Dra. Orellana con la asesoría del Dr. García Kutzbach, estudió de forma retrospectiva una cohorte de 150 pacientes con diagnóstico clínico de lupus eritematoso sistémico en una clínica privada, en la cual dieron seguimiento por 11 años, donde se determinó la morbimortalidad de estos pacientes. Entre las principales conclusiones de dicho estudio destaca que en Guatemala el sexo femenino es el grupo más afectado por LES y

2c

B

que la expectativa de vida de la muestra estudiada es comparable a la reportada en la literatura norteamericana (Antonio Iglesias Gamarra, 2001).

Otro estudio realizado en Guatemala por los profesores Eduardo A. Samayoa y colaboradores, quienes estudiaron en forma retrospectiva 181 pacientes (113 del Hospital General San Juan de Dios y 68 de la clínica privada durante 21 años), concluyeron que la mayor frecuencia de enfermedad ocurrió entre los 17 y 24 años y predominó el sexo femenino (93.9%) con una relación de 15:1 (Antonio Iglesias Gamarra, 2001).

Fisiopatología

El defecto fundamental en el LES es un fallo en los mecanismos que mantienen la autotolerancia. Aunque lo que causa este fallo en la autotolerancia sigue siendo desconocido, como ocurre en la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, intervienen factores genéticos y ambientales (Kumar, Abbas, & Aster, 2015). Hay factores genéticos que confieren predisposición al desarrollo de LES. La enfermedad comúnmente resulta del efecto combinado de variantes en un gran número de genes (Tsokos, 2011).

Factores genéticos

El LES es una patología con un trasfondo génico complejo y factores hereditarios. Hasta el 20% de los familiares de primer grado sin afectación clínica de pacientes con LES tienen

presencia de autoanticuerpos y otras anomalías inmunoreguladoras. Hay una mayor frecuencia de concordancia (>20%) en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos (1 a 3%) (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

Influencia del ambiente

Ciertos cambios epigenéticos tales como la hipometilación del ADN que causan mimetismo molecular se han atribuido a ciertos medicamentos que pueden presentar características semejantes a LES. Otros factores ambientales, tales como la exposición a humo de tabaco y luz ultravioleta, también se han asociado a LES (Tsokos, 2011) (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

La posibilidad de que ciertos virus puedan desencadenar LES se ha considerado en los últimos 40 años. La rápida seroconversión en la infección por virus Epstein-Barr (EBV) así como mayor carga viral en pacientes con LES comparado con sujetos normales, las similitudes moleculares entre el antígeno nuclear-1 de EBV y el autoantígeno común de lupus Ro, y la incapacidad de las células T CD8+ para controlar las células B infectadas por EBV sugieren que los virus podrían contribuir a la expresión de lupus (Tsokos, 2011) (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

Hormonas femeninas y género

Las hormonas contribuyen a través de mecanismos desconocidos a la mayor prevalencia de LES entre mujeres, específicamente los estrógenos. El

cromosoma X puede contribuir de forma independiente de las hormonas. Entre los genes que contribuyen a la patogenia de LES es CD40, que se encuentra en el cromosoma X. El embarazo puede agravar el LES, y aunque no está claro si los niveles crecientes de estradiol o progesterona desempeñan un papel, se ha demostrado un vínculo entre el resultado del embarazo y el estado de la enfermedad en la concepción; de hecho, los niveles de estos anticuerpos y las hormonas son más bajas durante el segundo y tercer trimestres en pacientes con LES que en mujeres embarazadas sin la enfermedad (Tsokos, 2011).

Factores inmunitarios

Estudios recientes en modelos animales y pacientes han revelado varias aberraciones inmunitarias que, en conjunto, pueden dar lugar a persistencia y activación incontrolada de los linfocitos autoreactivos (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

Entre estos factores cabe resaltar:

- **Fracaso en la autotolerancia de los linfocitos B:** da lugar a una eliminación defectuosa de linfocitos B autoreactivos en la médula ósea o a defectos en los mecanismos de tolerancia periférica (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).
- **Los linfocitos T CD4 colaboradores:** dirigidos específicamente frente a antígenos del nucleosoma también escapan a la tolerancia y contribuyen a la producción de autoanticuerpos patogénicos de afinidad alta. Los autoanticuerpos

en el LES muestran características de anticuerpos dependientes de linfocitos T producidos en los centros germinales, y se ha detectado un número aumentado de linfocitos T colaboradores foliculares en muestras de sangre de pacientes con LES (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

- **La unión del receptor tipo Toll (TLR – Toll Like Receptor) al ADN nuclear y al ARN:** contenido en los inmunocomplejos que puede activar a los linfocitos B. Estos TLR actúan normalmente detectando productos microbianos, incluidos ácidos nucleicos. De este modo, los linfocitos B específicos frente a antígenos nucleares pueden obtener segundas señales de los TLR y activarse, lo que da lugar a una mayor producción de autoanticuerpos antinucleares (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

Citoquinas y células inmunes

Entre las principales alteraciones se encuentran la activación inadecuada de las células T y B por antígenos mediados por receptores y los eventos de señalización secundarios los cuales se encuentran amplificados. Además hay una deficiente producción de interleucina-2 la cual se ha atribuido a la unión del receptor transcripcional de respuesta de AMP-cíclico llamado “modulador α ”, el cual se estimula por los niveles altos de calcio/calmodulina dependiente de protein quinasa IV (CaMK4), y además a la disminuida unión del elemento de unión y respuesta de AMP-cíclico fosforilado, que está causado por la sobreexpresión de PP2Ac (Tsokos, 2011).

Entre otros mecanismos se encuentran la producción aumentada de interleucina-17 por las células T activadas, la expresión aumentada de la molécula de adhesión CD44, reducción del número de células B y aumento del número de células plasmáticas en sangre periférica (Tsokos, 2011).

Interferón de tipo I

Estudios recientes de la expresión génica en las células mononucleares de la sangre periférica de pacientes con LES han demostrado que la activación de los genes que regula el interferón de tipo I es una característica frecuente en los pacientes con una enfermedad activa y que podría representar una activación del sistema inmunitario innato. El interferón (IFN)- α podría ser responsable de muchas alteraciones inmunitarias observadas en el LES y se le identifica como un posible objetivo terapéutico (Crow, 2017).

Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos lúpicos más característicos se dirigen contra partículas intracelulares que contienen ácidos nucleicos y proteínas ligadoras de ácidos nucleicos. El conocimiento del significado de la inducción de estos autoanticuerpos particulares puede proporcionar pistas sobre la causa del LES (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

Un análisis reciente del espectro de autoanticuerpos presente en los sueros de sujetos a los que después se diagnosticó LES ha señalado que los autoanticuerpos

reactivos frente a ciertas proteínas ligadoras del ARN, como la proteína Ro, aparecen pronto en la fase preclínica de la enfermedad, junto a la positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA). A estos les siguen con frecuencia los anticuerpos contra el ADN y, finalmente, la aparición de anticuerpos específicos frente a las proteínas espliceosómicas Smith (Sm) y la ribonucleoproteína (RNP) aproximadamente en el momento del diagnóstico (Crow, 2017).

Estas observaciones indican que las personas con progresión de proteínas contra la inmunidad humoral asociadas a ARN a anticuerpos que se unen al ADN y a otras especificidades son las que registran una autoinmunidad suficiente para manifestar síntomas clínicos. Aproximadamente un tercio de los pacientes con LES tiene autoanticuerpos reactivos con los fosfolípidos o las proteínas asociadas a ellos, en particular la β 2-glucoproteína I (β 2-GPI). Estos autoanticuerpos también pueden estar presentes independientemente del LES en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (Crow, 2017).

Inmunocomplejos y complemento

La lesión en los tejidos y órganos en el LES está mediada por el depósito o formación en el mismo lugar de inmunocomplejos y la consiguiente activación del complemento y la inflamación. El sistema del complemento, compuesto de más de 30 proteínas que actúan en conjunto para proteger al huésped frente a los microorganismos invasores, inicia la inflamación y

lesión tisular. La activación del complemento favorece la quimiotaxis de células inflamatorias y genera fragmentos proteolíticos que potencian la fagocitosis por los neutrófilos y los monocitos (Crow, 2017).

La vía clásica se activa cuando los anticuerpos se unen al antígeno y generan efectores potentes. Los mecanismos de activación de la vía alternativa difieren en que los inicia la unión de componentes del complemento activados espontáneamente en las superficies de los microorganismos patógenos o los propios tejidos (Crow, 2017).

El C3a, una anafilotoxina que se une a receptores en los leucocitos y otras células, causa la activación y liberación de mediadores inflamatorios. El C5a es una potente molécula soluble inflamatoria, anafilotóxica y quimiotáctica que promueve el reclutamiento y activación de neutrófilos y monocitos y media la activación de la célula endotelial a través de su receptor (Crow, 2017).

La liberación de intermediarios reactivos del oxígeno y del nitrógeno es un mecanismo adicional que contribuye a la lesión del tejido. Los tejidos atacados por la actividad del sistema inmunitario en el lupus son la piel, los glomérulos y las válvulas cardíacas (Crow, 2017).

Resumen: patogenia del LES

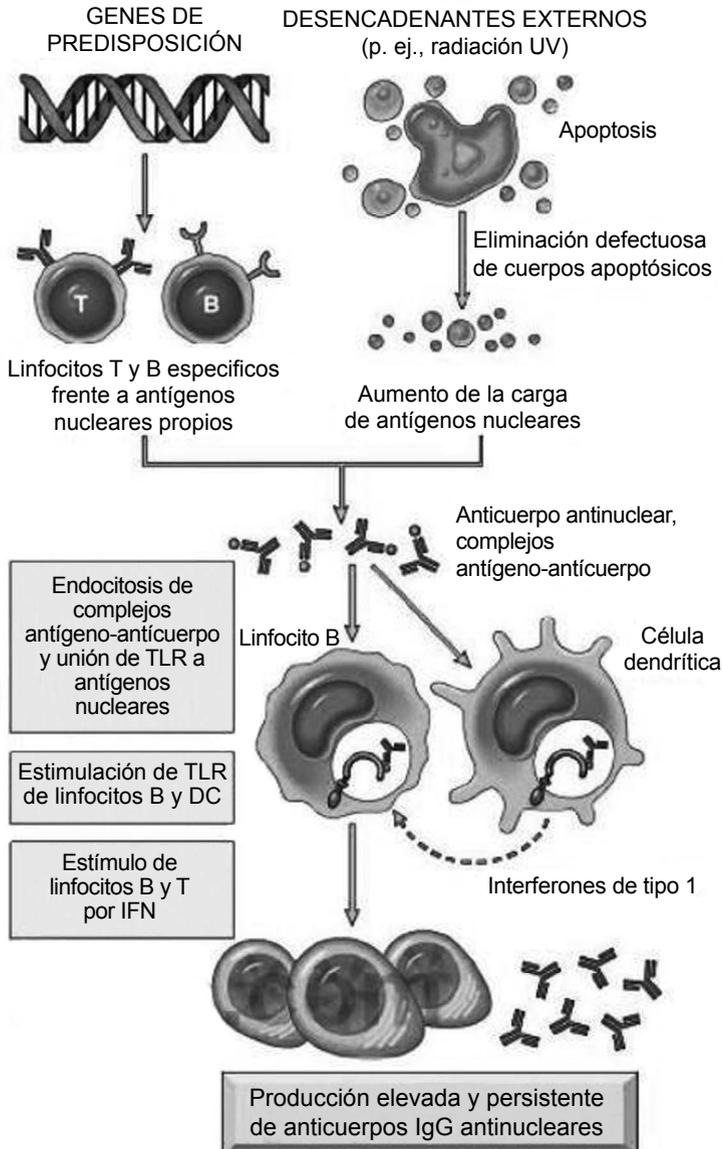
Está claro a partir de la exposición previa, que las anomalías inmunitarias en el LES, tanto las demostradas como las propuestas, son variadas y complejas. La

radiación UV y otros estímulos ambientales provocan la apoptosis de las células. La eliminación inadecuada de los núcleos de estas células da lugar a una gran carga de antígenos nucleares. Anomalías subyacentes en los linfocitos B y T son responsables de la tolerancia defectuosa, debido a lo cual los linfocitos autorreactivos sobreviven y permanecen funcionales (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

Estos linfocitos son estimulados por antígenos nucleares propios y se producen anticuerpos en contra de dichos antígenos. Los complejos de los antígenos y anticuerpos se unen al receptor para el Fc de los linfocitos B y las células dendríticas, y pueden interiorizarse. Los componentes de los ácidos nucleicos se unen a los TLR y estimulan a los linfocitos B para que produzcan más autoanticuerpos (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

Los estímulos de los TLR también activan a las células dendríticas para que produzcan interferones y otras citocinas, que aumentan más la respuesta inmunitaria y producen más apoptosis. **El resultado neto es un ciclo de liberación de antígeno y activación inmunitaria que da lugar a la producción de autoanticuerpos de alta afinidad, y al desarrollo de la enfermedad** (Figura 1) (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

Figura 1. Modelo de la patogenia en el LES



Fuente: Tomado de (Kumar, Abbas, & Aster, 2015). Modificado GPC-BE 2019.

Manifestaciones clínicas

Síntomas constitucionales

El malestar, la fatiga, la fiebre, la anorexia y la pérdida de peso se ven con frecuencia en el LES (Imboden J., 2013). La fiebre es un problema clínico desafiante. Alrededor del 42% de los pacientes con LES tienen fiebre como una manifestación de lupus activo (Hochberg & Silman, 2017).

Manifestaciones muco cutáneas

El involucro de la piel ocurre en el 70 a 85% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico en algún momento durante el curso de la enfermedad, más frecuentemente eritema malar y úlceras en paladar duro (Méndez-Flores, 2015).

Existen otras manifestaciones cutáneas como una entidad distinta del LES que es Lupus Cutáneo. Este puede constituir la única manifestación clínica de la enfermedad. Sin embargo, se debe tener siempre en cuenta que en cualquier momento pueden aparecer síntomas de enfermedad sistémica (Méndez-Flores, 2015).

Entre las manifestaciones inespecíficas destaca la fotosensibilidad, generalmente asociada a la presencia de anticuerpos anti-Ro (Galindo M., 2017). La mayoría de las reacciones cutáneas ocurren una semana o más después de la exposición al sol y duran semanas o meses (Imboden J., 2013).

Las aftas bucales, los nódulos subcutáneos y la alopecia no cicatricial son otras manifestaciones frecuentes. Otras posibles lesiones son la vasculitis leucocitoclástica, el liquen plano, la livedo reticularis, la hemorragia en “astilla” y los infartos periungueales (Galindo M., 2017).

Manifestaciones osteomusculares

El 90% de los pacientes con LES presentan afectación del aparato locomotor en el transcurso de la enfermedad. Siendo las artralgias el principal síntoma al momento de la consulta, suelen ser bien definidas, migratorias, intermitentes o diarias. Puede ser la única manifestación articular y cursar con rigidez matutina. Suele afectar a grandes y pequeñas articulaciones. Muy rara vez ocasiona erosiones radiológicas. (Galindo M., 2017).

La artropatía de Jaccoud consiste en una afectación articular muy deformante, con desviación cubital de las metacarpofalángicas e hiperextensión de las interfalángicas proximales (dedos en “cuello de cisne” y pulgar “en z”), pero con poco dolor y escasa repercusión funcional (Figura 2). Característicamente, estas deformidades son reductibles (Galindo M., 2017), es decir, pueden regresar a su posición original a diferencia de las deformidades causadas por artritis reumatoide.

Figura 2. Artropatía de Jaccoud. Mano con artropatía de Jaccoud. Deformidades en “cuello de cisne”



Fuente. Tomado de Galería de imágenes de la SER. Cortesía del Dr. Miguel A. Belmonte.

Nefritis Lúpica (NL)

La afectación renal es común en el LES y es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Se estima que hasta el 90% de los pacientes con LES tienen evidencia patológica de nefritis en la biopsia, pero la nefritis clínicamente significativa se desarrolla en solo el 60% de las personas con LES (Imboden J., 2013).

La NL generalmente se desarrolla en los primeros 36 meses de la enfermedad, aunque hay excepciones. La glomerulonefritis inmunocompleja es la forma más común de afectación renal del LES, pero también puede haber enfermedad túbulointersticial y enfermedad vascular. La presentación clínica de la NL es muy variable, desde hematuria asintomática o proteinuria (o ambas) hasta síndrome nefrótico

franco y glomerulonefritis rápidamente progresiva con pérdida de la función renal (Imboden J., 2013).

La medición precisa de la proteinuria es crítica porque es un indicador muy sensible del daño glomerular. La excreción diaria normal de proteínas es <150 mg. Aunque la herramienta estándar de oro es medir proteínas en una orina de 24 horas (Imboden J., 2013).

Las características que se ven con más frecuencia en pacientes con NL son proteinuria, cilindros urinarios, hematuria, piuria, un aumento del valor de la creatinina sérica e hipertensión. (Hochberg & Silman, 2017). Dado que la nefritis es asintomática en la mayoría de los pacientes con lupus, el análisis de orina debe solicitarse en cualquier persona con sospecha de LES.

Indicaciones de biopsia renal

La biopsia renal es necesaria, para definir exactamente el tipo de lesión y plantear la estrategia terapéutica más adecuada (Galindo M., 2017) que determinarán el pronóstico.

Indicaciones para la biopsia:

- La aparición reciente o el empeoramiento de la proteinuria >0.5 gramos en una orina de 24 horas.
- La insuficiencia renal aguda o deterioro inexplicado de la función renal.
- Aparición de cilindros (granulosos o hialinos)
- Sedimento activo (leucocituria o eritrocituria)

2a

B

- Hipertensión arterial de nueva aparición y de difícil control.
- La falta de respuesta al tratamiento o la recaída después del tratamiento. (Hochberg & Silman, 2017)

El sistema de la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal clasifica la patología glomerular en seis categorías basadas en hallazgos microscópicos de luz, inmunofluorescentes y micrográficos de electrones. Una biopsia individual puede exhibir solo una de las clases patológicas o una combinación de clases.

Tabla 3. Clasificación histológica de nefritis lúpica

ISN/RPS	Hallazgos histopatológicos	Hallazgos clínicos
1	Microscopía de luz normal; inmunocomplejos mesangiales por microscopía inmunofluorescente	Sin relevancia, raramente se realiza una biopsia
2	Inmunocomplejos mesangiales/ proliferación mesangial	Hematuria, proteinuria de bajo grado; insuficiencia renal, síndrome nefrótico no esperado
3	Inmunocomplejos mesangiales y subendoteliales/ proliferación endocapilar segmentaria en <50% del glomérulo	Hematuria, proteinuria en la mayoría, insuficiencia renal, el síndrome nefrótico no es usual

Continúa...

ISN/RPS	Hallazgos histopatológicos	Hallazgos clínicos
4	Inmunocomplejos mesangiales y subendoteliales/ proliferación endocapilar global o segmentaria en >50% del glomérulo	Hematuria, proteinuria en la mayoría, insuficiencia renal, el síndrome nefrótico no es usual
5	Numerosos inmunocomplejos subepiteliales en >50% de los glomérulos capilares	Proteinuria, a menudo en rango nefrótico; posible hematuria; usualmente no hay insuficiencia renal
6	Glomeruloesclerosis en >90% del glomérulo	Insuficiencia renal; proteinuria y hematuria a menudo están presentes

Fuente: (Salem Almaani, 2017). Modificado GPC-BE 2019.

Cada clase histopatológica presagia un pronóstico renal diferente. La nefritis de clases I y II tiene un excelente pronóstico renal y no requiere ninguna terapia específica. Por el contrario, el pronóstico renal a largo plazo de la nefritis clase III-IV es extremadamente pobre en ausencia de inmunosupresión. El pronóstico a largo plazo de la nefritis clase V es más favorable que la nefritis clase III-IV y se define en gran medida por la presencia de lesiones proliferativas asociadas, que auguran un peor pronóstico (Imboden J., 2013).

4

Repetir una biopsia renal está indicado en ciertos entornos clínicos y puede detectar la transformación de clase, que ocurre en 15-50% de los pacientes

C

con nefritis lúpica durante el curso de la enfermedad (Imboden J., 2013).

Enfermedad cardiovascular

La pericarditis aparece en el 25-40% de los pacientes con LES. Se presenta como dolor precordial, con o sin roce pericárdico y, en ocasiones, puede complicarse con derrame masivo y/o taponamiento cardíaco. El diagnóstico se confirma mediante ecocardiografía (Galindo M., 2017).

La cardiopatía valvular afecta predominantemente a las válvulas mitral y aórtica, con o sin vegetaciones no bacterianas (endocarditis de Libman-Sacks). El LES se asocia con la aterosclerosis acelerada y es en sí mismo un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (Imboden J., 2013).

Manifestaciones pulmonares

La afectación pleural es la manifestación más común. Los derrames pleurales, que suelen ser pequeños, se desarrollan en hasta el 50% de los pacientes durante el curso de la enfermedad (Imboden J., 2013).

La neumonitis lúpica, que se caracteriza por una enfermedad respiratoria aguda con fiebre, tos e infiltrados pulmonares, es muy rara y se asocia con una alta mortalidad (Imboden J., 2013).

La enfermedad pulmonar intersticial crónica, también es una complicación muy rara del LES, puede

desarrollarse de manera insidiosa o después de uno o más episodios de neumonitis lúpica aguda (Imboden J., 2013).

La rara manifestación del síndrome del pulmón encogido se caracteriza por disnea progresiva y disminución del volumen pulmonar con diafragmas elevados en ausencia de anomalías parenquimatosas o pleurales en estudios de imagen (Imboden J., 2013).

La hemorragia pulmonar es poco frecuente, sin embargo, es una de las complicaciones más graves y con mal pronóstico. Debe sospecharse en pacientes con disnea, tos, fiebre, hemoptisis de inicio súbito y con altos títulos de anti-DNA y afectación extrapulmonar. Está indicada la broncoscopia con lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial. En la radiografía de tórax se observan infiltrados alveolares parahiliares. Debe tratarse de forma muy precoz pues su mortalidad es alta (Galindo M., 2017).

El síndrome de hipoxemia aguda reversible se presenta en pacientes muy afectados y consiste en una insuficiencia respiratoria aguda, pero con radiografía de tórax normal. Aunque la patogenia es desconocida, se ha sugerido que los productos de degradación del complemento son los responsables (Galindo M., 2017).

La hipertensión pulmonar acontece en menos del 1% de los pacientes con LES y se caracteriza por disnea progresiva, tos seca y radiografía de tórax sin afectación del parénquima pulmonar (Galindo M., 2017).

Manifestaciones gastrointestinales

Se ha informado dolor abdominal en hasta 40% de los pacientes con LES y se debe tener en cuenta que el tratamiento con glucocorticoides u otros inmunosupresores puede enmascarar los signos clínicos de un abdomen agudo (Imboden J., 2013).

Las causas de dolor abdominal relacionadas con LES incluyen peritonitis, pancreatitis, vasculitis mesentérica y pseudoobstrucción intestinal, enteropatía perdedora de proteínas, entre otras. La vasculitis mesentérica es una manifestación muy rara de LES, generalmente ocurre en presencia de LES activo en otros lugares, y típicamente involucra los vasos pequeños de la submucosa del intestino delgado (Imboden J., 2013).

Las anomalías de las pruebas hepáticas pueden ocurrir en pacientes con LES durante el curso de la enfermedad, (Imboden J., 2013) como colestasis hepática secundaria a uso de esteroides, toxicidad a medicamentos o desarrollo de otra enfermedad autoinmune (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, u otros síndromes raros). En ocasiones excepcionales, se desarrolla una hepatitis crónica activa (Galindo M., 2017).

Por último, los trastornos vasculares del hígado, como el síndrome de Budd-Chiari, la enfermedad venooclusiva hepática y el infarto hepático, pueden ocurrir en el LES, especialmente en el contexto de los anticuerpos antifosfolípidos (Imboden J., 2013).

Manifestaciones neuropsiquiátricas

La participación del sistema nervioso se asocia con un pronóstico más precario. El ACR clasificó las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES en 19 síndromes distintos que abarcan tanto el sistema nervioso central como el periférico. Dolores de cabeza, enfermedad cerebrovascular, convulsiones, cambios de humor, y la disfunción cognitiva son las manifestaciones más frecuentes (Imboden J., 2013).

Tabla 4. Clasificación de síndromes neuropsiquiátricos en LES

Sistema Nervioso Central	Sistema Nervioso Periférico
Meningitis aséptica	Síndrome de Guillain-Barré
Enfermedad cerebrovascular	Desorden autonómico
Síndrome desmielinizante	Mononeuropatía
Cefalea	Miastenia gravis
Trastorno del movimiento	Neuropatía craneal
Mielopatía	Plexopatía
Convulsiones	Polineuropatía
Estado confusional agudo	
Ansiedad	
Disfunción cognitiva	
Cambios de humor	
Psicosis	

Fuente: (Hochberg & Silman, 2017). Modificado GPC-BE 2019.

Ningún estudio de laboratorio o de imagen es suficientemente sensible o específico para confirmar el diagnóstico de LES neuropsiquiátrico. En cambio,

el diagnóstico se basa en una evaluación clínica exhaustiva que se corrobora con los hallazgos (o la falta de los mismos) en imágenes cerebrales, pruebas serológicas, punción lumbar y evaluación neuropsiquiátrica (Imboden J., 2013).

Manifestaciones hematológicas

Son frecuentes, correlacionan actividad de la enfermedad y pueden o no afectar las 3 series, desarrollándose como pancitopenia, neutropenia, bicitopenia, trombocitopenia o anemia, así como afectación del sistema de coagulación y fibrinolítico (Galindo M., 2017).

La leucopenia está presente en el LES, se relaciona generalmente con actividad de la enfermedad y suele ir asociada a linfopenia. No obstante, se debe tener en cuenta que parte de los fármacos habituales en el tratamiento del LES pueden ocasionar citopenias. La leucocitosis puede aparecer asociada al tratamiento con glucocorticoides o a la presencia de infección (Galindo M., 2017).

La anemia es muy frecuente en el transcurso de la enfermedad. La anemia asociada a trastornos crónicos es la forma más característica, es normocítica y normocrómica y con niveles aumentados de ferritina. La anemia hemolítica se presenta en el 10% de los pacientes con LES. Está mediada por anticuerpos calientes tipo IgG que dan un test de Coombs positivo. No obstante, no todos los pacientes con test de Coombs positivo desarrollarán anemia hemolítica.

La anemia hemolítica puede presentarse con fiebre, astenia y dolor abdominal, asociado a una elevación en los niveles de bilirrubina no conjugada, aumento de reticulocitos y una haptoglobina disminuida o indetectable (Galindo M., 2017).

La trombocitopenia puede estar mediada por la presencia de anticuerpos antiplaquetarios. La presencia de estos anticuerpos no siempre conlleva trombocitopenia. En el 25-50% de los pacientes se trata de una trombocitopenia moderada ($100.000-150.000/\text{mm}^3$) y en el 10% es una trombocitopenia grave menor de $50.000/\text{mm}^3$. Puede producirse por destrucción periférica, hipoproliferación o secuestro esplénico (Galindo M., 2017).

La asociación de anemia hemolítica y trombocitopenia recibe el nombre de síndrome de Evans. El alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada suele ser secundario a la presencia de aPL, lo que debe confirmarse mediante la detección de anticuerpos anti-cardiolipina, anticoagulante lúpico y serología reagínica (Galindo M., 2017).

Hasta un 40% de los pacientes pueden presentar adenopatías, en general coincidiendo con el comienzo de la enfermedad o con los brotes de actividad. Habitualmente son adenopatías blandas, no dolorosas y de pequeño tamaño, localizadas en la región cervical, axilar e inguinal. La presencia de adenopatías obliga a descartar procesos infecciosos o linfoproliferativos intercurrentes, sobre todo cuando no se acompañan de otros datos de actividad lúpica (Galindo M., 2017).

Diagnóstico

El diagnóstico inicial de lupus eritematoso sistémico depende de la forma de presentación y la exclusión de diagnósticos alternativos. Dada la heterogeneidad de las presentaciones clínicas, hay algunos pacientes para quienes la constelación de presentar las características clínicas y los estudios de laboratorio de apoyo hacen que el diagnóstico de LES sea relativamente sencillo. Por el contrario, hay otros que presentan síntomas aislados o características infrecuentes de la enfermedad y representan un desafío diagnóstico (Enríquez E., 2017).

La epidemiología también debe tenerse en cuenta cuando se evalúa a un paciente con sospecha de LES, ya que ocurre principalmente en mujeres jóvenes en edad fértil (Ministerio de sanidad, 2015).

Además, el LES ocurre con mayor frecuencia en ciertos grupos raciales y étnicos, en particular los afroamericanos, asiáticos, caribeños, africanos e hispanoamericanos, en comparación con los caucásicos (Ministerio de sanidad, 2015).

La evaluación inicial requiere una historia cuidadosa y un examen físico, junto con pruebas de laboratorio seleccionadas para identificar características del LES o que sugieren un diagnóstico alternativo (Enríquez E., 2017).

4**Pruebas de laboratorio que se deben realizar ante la sospecha de LES para diagnóstico y referencia****C**

- Hematología completa y velocidad de sedimentación
- Creatinina y nitrógeno de urea sérico
- Perfil hepático (transaminasas, LDH, bilirrubinas totales y directas)
- Análisis de orina y relación de proteína a creatinina en la orina
- Proteína C Reactiva (PCR)
- Anticuerpos Antinucleares (ANA o FANA)
- Anti-DNAs
- Niveles de complemento C3 y C4
- Anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM e IgG e IgM anti-beta2-glicoproteína I) (si se tiene sospecha de síndrome antifosfolípido asociado en pacientes con pérdidas fetales y trombosis a repetición).
- Anticuerpos anti-Smith, anti-Ro, Anti-La (realizarlos cuando los anteriores estén negativos y aún se tenga alta sospecha clínica)

1a

La prueba ANA es positiva en prácticamente todos los pacientes con LES en el curso de su enfermedad. Si el ANA es positivo, se deben analizar otros anticuerpos específicos como dsDNA, anti-Smith, Ro/SSA, La/SSB y ribonucleoproteína U1 (Kaul A., 2016).

A

En algunos laboratorios, una prueba positiva de ANA por inmunofluorescencia indirecta dará lugar automáticamente a pruebas de anticuerpos antinucleares adicionales que a menudo están presentes en los pacientes con LES (Kaul A., 2016) (Caroline Gordon, 2018).

- Los anticuerpos anti-DNAs y anti-Smith son altamente específicos para LES, pero los anticuerpos anti-Smith carecen de sensibilidad. Se observan anticuerpos anti-DNAs y anti-Smith en aproximadamente el 70 y el 30% de los pacientes con LES, respectivamente.
- Los anticuerpos anti-Ro / SSA y anti-La / SSB están presentes en aproximadamente 30 y 20% de los pacientes con LES, respectivamente; sin embargo, ambos anticuerpos están más comúnmente asociados con el síndrome de Sjögren.
- Los anticuerpos RNP anti-U1 se observan en aproximadamente el 25% de los pacientes con LES, pero también se presentan en pacientes con otras afecciones y los niveles altos casi siempre están presentes en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo.
- Los anticuerpos de la proteína P antirribosomal tienen una alta especificidad, pero tienen baja sensibilidad para el LES (Kaul A., 2016).

Si la prueba ANA inicial es negativa, pero la sospecha clínica de LES es alta, entonces las pruebas

adicionales de anticuerpos pueden ser apropiadas. Esto se relaciona en parte con las diferencias en la sensibilidad y especificidad entre los métodos utilizados para detectar ANA (Kaul A., 2016).

Diagnósticos diferenciales y pruebas complementarias

Se realizarán las siguientes pruebas de laboratorio en pacientes seleccionados:

- Estudios serológicos para descartar etiología infecciosa: en pacientes con una historia breve (por ejemplo, menos de seis semanas) de artralgias o artritis predominantes, se realizarán pruebas serológicas para el parvovirus humano B19. También pruebas serológicas para el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes con hallazgos clínicos multisistémicos. Las pruebas para la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV) también pueden estar indicadas en el entorno clínico apropiado.
- Creatin quinasa (CK): una CK elevada puede reflejar miositis, que es relativamente poco frecuente en pacientes con LES. La miositis también puede sugerir un diagnóstico alternativo como Enfermedad Mixta del tejido conectivo, polimiositis (PM) o dermatomiositis (DM) (Kaul A., 2016).

5

D

Estudios de imagen

1a

- Radiografía de tórax en sospecha de afección pulmonar (derrame pleural, neumonitis lúpica, hemorragia alveolar, pulmón encogido).
- Ecocardiograma transtorácico en sospecha de afección cardiovascular (derrame pericárdico, pericarditis, hipertensión pulmonar, valvulopatías).
- Ultrasonido renal en sospecha de nefritis lúpica.
- Tomografía de tórax de alta resolución (neumopatías intersticiales, fibrosis pulmonar, neoplasias).
- Ultrasonido musculoesquelético (sospecha de sinovitis, miositis), actualmente no disponible en el IGSS.
- Resonancia magnética (RM) (por ejemplo, para déficits neurológicos focales o disfunción cognitiva) (Kaul A., 2016).

A

Criterios de clasificación

2a

Se han desarrollado criterios de clasificación para el lupus eritematoso sistémico como medio para categorizar a los pacientes (Enríquez E., 2017).

B

La Sociedad Americana de Reumatología estableció que era necesario la presencia de al menos 4 de los siguientes criterios:

Tabla 5. Criterios de Clasificación ACR

Exantema Malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, que tiende a respetar los pliegues naso labiales
Exantema discoide	Manchas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; en las lesiones más antiguas se puede producir cicatrización atrófica
Fotosensibilidad	Exantema cutáneo resultado de una reacción inusual a la luz solar, según la historia del paciente o la observación del médico
Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas, usualmente indoloras, observadas por un médico
Artritis	Artritis no erosiva con afectación de dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por hipersensibilidad, tumefacción o derrame
Serositis	<u>Pleuritis</u> : antecedentes de dolor pleurítico o auscultación de un roce por un médico o signos de derrame pleural <u>Pericarditis</u> : documentada mediante ECG, roce o signos de derrame pericárdico
Trastorno renal	Proteinuria persistente superior a 0.5g por día o superior a 3+ si no se realiza cuantificación Cilindros celulares que pueden ser hematíes, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
Trastorno neurológico	Convulsiones: en ausencia de fármacos causales o trastornos metabólicos conocidos
Trastorno hematológico	Anemia hemolítica con reticulocitosis Leucopenia: menos de 4000/mm ³ total en dos o más ocasiones Linfopenia: menos de 1500/mm ³ en dos o más ocasiones Trombocitopenia: menos de 100000/mm ³ en ausencia de fármacos causales

Continúa...

Trastorno inmunológico	<p><u>Anti DNA</u>: anticuerpos anti DNA nativo a títulos anormales</p> <p><u>Anti Smith</u>: presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear SM</p> <p>Positividad falsa de una prueba serológica para sífilis, con positividad persistente durante al menos 6 meses y confirmada mediante inmovilización de <i>Treponema pallidum</i> o prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes contra los treponemas</p>
Anticuerpos antinucleares	<p>Título anormal de anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia o técnica equivalente, en cualquier momento y en ausencia de fármacos relacionados con el síndrome de “lupus inducido por fármacos”</p>

Fuente: (Galindo M., 2017) (Caroline Gordon, 2018).Modificado GPC-BE 2019.

Estos criterios fueron validados para pacientes con enfermedad de larga evolución, lo que excluye a pacientes en fases iniciales o con enfermedad limitada (Enrriquez E., 2017).

En el 2012 se propusieron nuevos criterios de clasificación por el grupo europeo y americano EULAR/ACR, con la intención de mejorar la capacidad de identificación precoz de los pacientes y valorar el daño a corto y largo plazo (Enrriquez E., 2017).

Tabla 6. Criterios de Clasificación SLICC

Criterios clínicos	
Lupus cutáneo agudo	Exantema malar lúpico, lupus buloso, necrosis epidérmica tóxica, exantema maculopapular, fotosensibilidad en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo
Lupus cutáneo crónico	Exantema discoide, lupus hipertrófico o verrugoso, paniculitis lúpica o lupus profundus, lupus mucoso, lupus tumidus, perniosis lúpica, superposición lupus discoide/ liquen plano
Úlceras orales	Paladar o mucosa nasal en ausencia de otras causas
Alopecia no cicatricial	En ausencia de otras causas
Sinovitis	De 2 o más articulaciones con presencia de tumefacción o derrame o dolor en 2 o más articulaciones con una rigidez matutina de más de 30 minutos
Serositis	Pleuritis o pericarditis de más de un día
Renal	Cociente proteínas orina/creatinina o proteinuria de 24 horas >500mg/día o cilindros celulares hemáticos en orina
Neurológico	Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome confusional agudo en ausencia de otras causas
Anemia hemolítica	
Leucopenia	Menos de 4000/mcl en una ocasión en ausencia de otras causas
Linfopenia	Menos de 1000/mcl en una ocasión en ausencia de otras causas
Trombocitopenia	Menos de 100000/mcl en una ocasión en ausencia de otras causas
Criterios inmunológicos	
ANA	Por encima del valor de referencia de laboratorio

Continúa...

Anticuerpos anti DNA	Por encima del valor de referencia de laboratorios o 2 veces por encima del valor de referencia si es determinado por ELISA
Anti-Sm	Presencia de anticuerpos anti-Sm
Positividad anticuerpos antifosfolípidos	Anticoagulante lúpico RPR falso positivo Anti-B2 glicoproteínas I (IgG o IgM) positivo a título medio o alto Anticuerpos anticardiolipina (IgG o IgM) positivo a título medio o alto
Complemento bajo	C3, C4, CH50 (este último no disponible en IGSS actualmente)
Test de Coombs directo positivo	En ausencia de anemia hemolítica

Fuente: (Galindo M., 2017) (Caroline Gordon, 2018). Modificado GPC-BE 2019.

La clasificación con LES según los criterios de SLICC requiere que un paciente presente al menos 4 de 17 criterios, incluidos al menos 1 de los 11 criterios clínicos y uno de los seis criterios serológicos, o que el paciente tenga nefritis confirmada por biopsia compatible con LES en presencia de ANA o anti-DNAds (Enríquez E., 2017).

Los criterios de actividad de la enfermedad en el LES se basan en marcadores serológicos que 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, C4, y funcionalmente, CH50

remanente son parámetros útiles para el monitoreo de la (Kaul A., 2016).

El diagnóstico de LES se basa en el juicio de un médico experimentado que reconoce constelaciones características de síntomas y signos en el contexto de estudios serológicos de apoyo, después de excluir diagnósticos alternativos. Esto a menudo es un desafío debido a la gran variabilidad en la expresión y la gravedad de LES (Ver anexo 1) (Enríquez E., 2017).

Por lo tanto, es apropiado referir al paciente a la brevedad a una unidad de Reumatología.

Tratamiento

Glucocorticoides

2a

Los glucocorticoides, más específicamente la prednisona y la metilprednisolona, son fármacos de uso habitual. Se utilizan en situaciones de brote agudo y en el mantenimiento de la remisión. La mayoría de las recomendaciones sobre el uso de glucocorticoides en LES están basadas en la experiencia y están sustentadas, sobre todo, en la práctica habitual. Estudios farmacológicos recientes han puesto de manifiesto que los glucocorticoides ejercen su acción por dos tipos de vías diferentes, la genómica y las no genómicas. La vía genómica es la responsable de las complicaciones de su uso y la vía no genómica tiene una acción antiinflamatoria. (Sociedad Española de Medicina Interna SEMI, 2011)

A

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

2b

Los AINES se utilizan principalmente para el tratamiento sintomático de manifestaciones musculoesqueléticas de la enfermedad, fiebre y serositis y están recomendados para periodos limitados de tiempos en casos con bajo riesgo de complicaciones, hay que evaluar los acontecimientos adversos digestivos, renales y cardiovasculares, y evitar usarlos en el caso de afectación renal. (Sociedad Española de Medicina Interna SEMI, 2011)

B

Antipalúdicos

La cloroquina y la hidroxicloroquina son fármacos de elección para la mayoría de pacientes con LES. Se conoce poco el mecanismo de acción, a pesar de que su papel como inmunomoduladores es ampliamente reconocido. (Lee SJ, 2011)

1b

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. (Sociedad Española de Medicina Interna SEMI, 2011)

A

1a

En una revisión sistemática publicada recientemente, se ha observado que el uso de antipalúdicos previene la aparición de brotes de la enfermedad e incrementa

A

la supervivencia a largo plazo. Esta revisión también describe la asociación entre el uso de antipalúdicos y la prevención del daño orgánico irreversible, de la trombosis y de la pérdida de masa ósea, con un riesgo moderado de sesgo, además, usarlos durante el embarazo se ha asociado con una reducción en la actividad de la enfermedad sin ocasionar daños al feto y con una reducción del riesgo de bloqueo cardíaco congénito. (Ruiz-Irastorza G, 2010)

La toxicidad asociada al uso de antipalúdicos es poco habitual, sin embargo, cuando se presenta puede afectar la mácula, siendo esta una complicación irreversible, por lo tanto, se recomienda una revisión oftalmológica previa al inicio del tratamiento y otra de posterior con periodicidad anual. (Ruiz-Irastorza G, 2010)

Inmunosupresores

Según las recomendaciones de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), se debe reservar el tratamiento con inmunosupresores a pacientes que no responden al tratamiento con antipalúdicos ni glucocorticoides o a los pacientes en que no se puede reducir la dosis de esteroides por debajo de las que serían aceptables en un tratamiento crónico. (Fanouriakis, 2019)

- **Azatioprina:** es un análogo de la purina que inhibe la síntesis de ADN y por lo tanto la proliferación linfocitaria. Se utiliza habitualmente en casos de anemia hemolítica grave y trombocitopenia

1b

B

y para el mantenimiento de la respuesta en la nefropatía lúpica como alternativa a MMF. Los acontecimientos adversos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, úlceras orales, epigastalgias) son habituales en los pacientes tratados, así como la anemia y trombocitopenia. (Lo MS, 2012)

2b

- **Ciclofosfamida:** La ciclofosfamida es un agente alquilante que se utiliza en casos de LES con afectación orgánica grave, especialmente en casos de nefropatía lúpica, vasculitis cerebral o hemorragia alveolar. Las recomendaciones de la EULAR indican que ciclofosfamida es el único tratamiento que ha demostrado efectividad a largo plazo en pacientes con nefritis lúpica, a pesar de presentar un perfil de acontecimientos adversos desfavorable. Dentro de sus complicaciones están la cistitis hemorrágica, mielosupresión, aumento del riesgo de neoplasias y de infecciones oportunistas, e infertilidad, la cual se asocia a la dosis y la edad. (Sociedad Española de Medicina Interna SEMI, 2011)

B

2b

- **Micofenolato de mofetilo:** es un inhibidor de la síntesis de ADN, hecho que evita la proliferación de los linfocitos B y T; está aprobado para la profilaxis del rechazo agudo en el trasplante. El MMF ha demostrado una eficacia, como mínimo, similar a la ciclofosfamida y un perfil de toxicidad más favorable en estudios a corto y mediano plazos en pacientes con nefropatía lúpica y se recomienda tanto en el tratamiento de inducción

A

como en el tratamiento de mantenimiento de respuesta en combinación con glucocorticoides. Generalmente es bien tolerado, a pesar de que los acontecimientos adversos más habituales son náuseas, dolor abdominal y diarrea; también se han descrito casos de leucopenia, infecciones oportunistas y aplasia medular. (Lo MS, 2012)

2a

- **Metotrexato:** es un análogo del ácido fólico que inhibe la síntesis de purinas y por lo tanto de ADN y ARN. Es de utilidad en el tratamiento de pacientes sin afectación orgánica y con manifestaciones cutáneas o artritis asociadas a LES, con el objetivo de reducir la dosis de corticoides. Los principales acontecimientos adversos graves relacionados son mielosupresión, hepatotoxicidad y fibrosis pulmonar. (Sociedad Española de Medicina Interna SEMI, 2011)

B

Terapias biológicas

- **Belimumab:** es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la unión con su respectivo receptor en las células B. (Lo MS, 2012)

1c

Es el primer fármaco biológico aprobado como tratamiento específico del LES ya que 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 LES activo, autoanticuerpos positivos y un leve y moderado grado de actividad de la enfermedad, excluyendo

A

pacientes con afección renal y neuropsiquiátrica, obteniendo una adecuada respuesta en manifestaciones cutáneas y hematológicas. (Actualmente no disponible en Guatemala) (Furie R, 2011) (Caroline Gordon, 2018)

- **Rituximab:** 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. (Caroline Gordon, 2018)

2b

A pesar de que rituximab no está aprobado para su uso en LES, es efectivo en personas con LES activo refractario al tratamiento inmunosupresor estándar incluyendo la afectación renal y neurológica grave. Los acontecimientos adversos más relevantes de rituximab son reacciones por infusión graves, infecciones oportunistas y leucoencefalopatía multifocal progresiva. (Sistémico, 2015)

C

Monitorización de efectos adversos

Azatioprina: realizar una hematología cada 4 a 12 semanas para vigilar citopenias. Realizar cada seis meses control de creatinina, dado que si el aclaramiento disminuye se debe disminuir la dosis de AZA. Monitorizar enzimas hepáticas cada 12 semanas y, si hay anormalidades, modificar la dosis. (Sistémico, 2015)

1b

Ciclofosfamida: análisis de orina mensual durante el tratamiento o cada tres a seis meses indefinidamente, debido a la posibilidad de cistitis hemorrágica y neoplasias uroteliales, las cuales son más frecuentes en pacientes con CFM oral. Realizar una hematología control cada 4 semanas para vigilar citopenias o proceso infeccioso asociado. Examen de Papanicolau anualmente para cribado de cáncer cervical. (Sistémico, 2015)

B

Metotrexato: recuento plaquetario, creatinina sérica, enzimas hepáticas cada ocho semanas y cada dos a cuatro semanas durante los tres primeros meses si hay cambio de dosis. Albúmina cada ocho o 12 semanas. No hay recomendación clara sobre la realización de radiografía de tórax en prevención de neumonitis. Algunos grupos sugieren la realización de serologías de hepatitis B y C antes de iniciar este compuesto. (Sistémico, 2015)

Micofenolato de mofetilo: hematología cada 4 semanas al inicio del tratamiento y cada 12 semanas para seguimiento. (Sistémico, 2015)

Tratamiento no farmacológico

1b

Protección solar: debido a que la exposición de rayos ultravioleta puede exacerbar o inducir las manifestaciones sistémicas del LES, se recomienda que los pacientes eviten la exposición directa a los rayos del sol o a cualquier fuente de luz ultravioleta. Se debe utilizar bloqueador solar con protección solar

A

que sea mayor a 55 SPF (factor de protección solar) 3 veces al día todos los días. (Lehmann P, 2009)

2b

Dieta y nutrición: no existen suficientes estudios acerca de las recomendaciones en cuanto al cambio de hábitos alimenticios en pacientes con LES; sin embargo se recomienda:

C

- En pacientes con enfermedad inflamatoria activa y fiebre se sugiere aumentar la ingesta calórica.
- Uso de inhibidores de bomba de protones o antagonistas H2 con el fin de disminuir el apetito dado por el uso de corticoesteroides.
- Multivitamínicos en casos de que la ingesta diaria sea inadecuada.
- Administrar vitamina D en pacientes con niveles bajos de la misma.
- Restricción de sal en pacientes con hipertensión o nefritis. (Robb-Nicholson LC, 2014)

2b

Tabaquismo: se recomienda dejar el consumo de cigarrillos ya que se asocian con un aumento en la actividad de la enfermedad. Incrementa el riesgo cardiovascular que de por sí los pacientes con LES ya tienen. Así mismo hay evidencia que el fumar disminuye la eficacia de la hidroxicloroquina. (Formica MK, 2003)

C

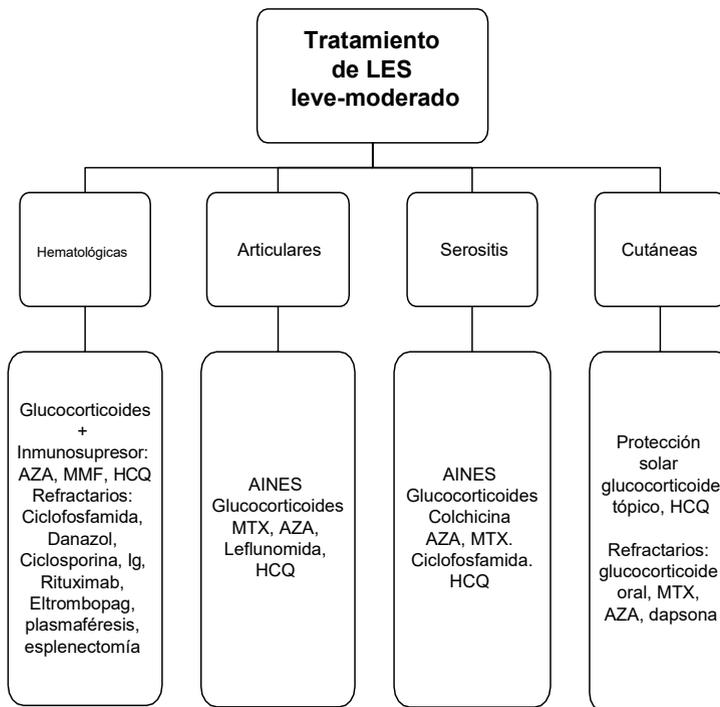
1b

Inmunizaciones: se recomienda que los pacientes con terapia inmunosupresora reciban la inmunización necesaria. Se debe administrar de forma rutinaria

A

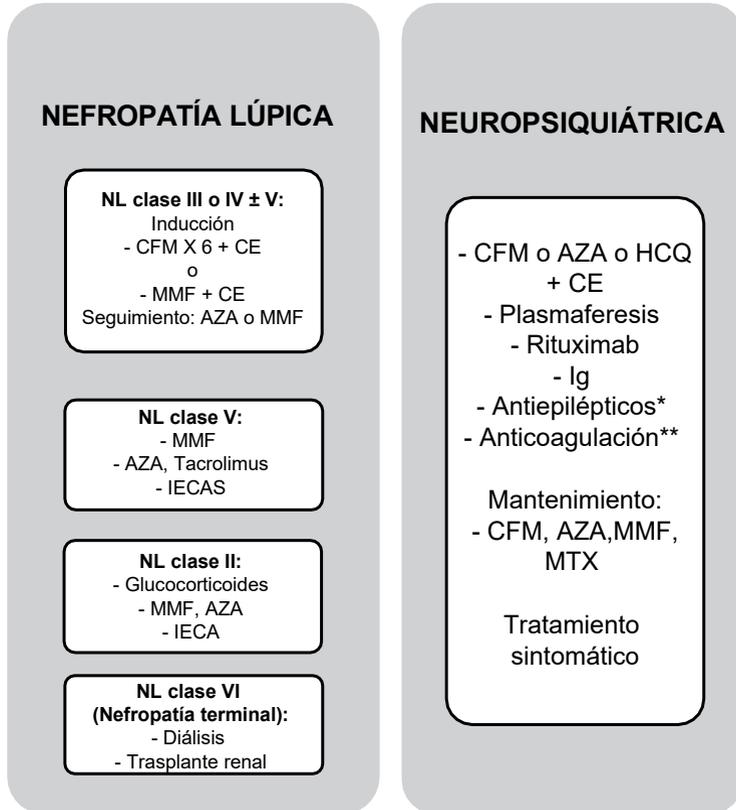
la vacuna contra la Influenza y Neumococo. No se recomienda la administración de vacunas con virus vivos atenuados ya que pueden causar complicaciones en pacientes con inmunosupresión. (O'Neill SG, 2006)

Figura 3: Algoritmo de manejo de LES leve-moderado.
Abreviaturas: AZA: Azatioprina, MMF: Micofenolato de Mofetilo, Ig: inmunoglobulinas, AINES: antiinflamatorios no esteroideos, MTX: Metotrexate, HCQ: Hidroxicloroquina



Fuente: (Fanouriakis, 2019). (DanielXibillé-Friedmann, Marcela Pérez-Rodríguez, & SandraCarrillo-Vázquez, 2018) Modificado GPC-BE 2019.

Figura 4: Algoritmo de Manejo de LES Grave.
Abreviaturas: NL: nefritis lúpica, CFM: Ciclofosfamida, CE: corticoesteroides, AZA: azatioprina, MMF: micofenolato de mofetilo, IECAS: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, MTX: metotrexato, HCQ: Hidroxicloroquina. Ig: inmunoglobulinas



*Si presenta convulsiones. **Si presenta trombosis o corea.

Fuente: (Fanouriakis, 2019) (DanielXibillé-Friedmann, Marcela Pérez-Rodríguez, & SandraCarrillo-Vázquez, 2018) (DESMOND YH YAP, 2018) Modificado GPC-BE 2019.

Tratamiento para nefritis lúpica (NL): trasplante renal

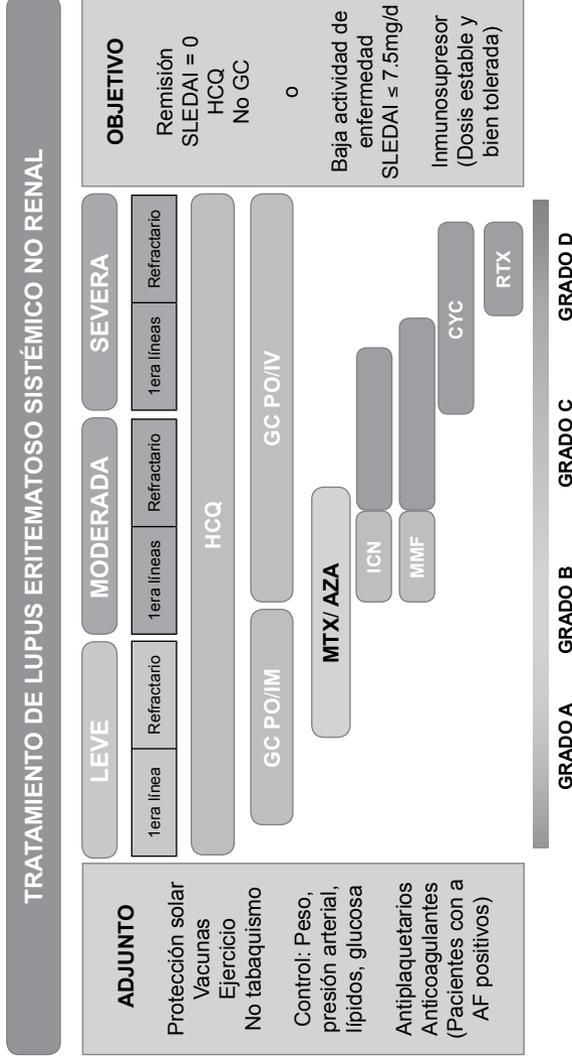
Durante el desarrollo de la enfermedad aprox. 60% de pacientes con LES presentarán algún grado de nefritis. A pesar que ha mejorado el tratamiento y pronóstico de la NL el 10-30% desarrollan enfermedad renal terminal (ERT), los cuales requieren sustitución renal.

LES fue considerado una contraindicación para trasplante renal (TR), por su alta recurrencia de NL y por su alta morbilidad, sin embargo desde 1975 se presenta como una opción de tratamiento para pacientes con NL. Y al comparar la supervivencia del injerto con otras causas de ERT en varios estudios a nivel mundial y de Latinoamérica, esta es bastante similar.

En el 2018 se llevó a cabo un estudio en donde se analizó el resultado a largo plazo de pacientes con nefritis lúpica que se sometieron a trasplante renal en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, entre enero 2005 a diciembre 2017. Fueron un total de 13 trasplantes renales. Doce pacientes (92,3%) se sometieron a hemodiálisis antes del trasplante renal y el 54% recibió dicho tratamiento durante menos de 3 años. Se realizaron cuatro trasplantes de donantes fallecidos y nueve de donadores vivos relacionados. La tasa de supervivencia del paciente fue del 100% y la supervivencia del injerto fue del 84,6% a los 18 meses. Lo que sugiere que el TR es una opción terapéutica para pacientes con Lupus eritematoso sistémico y enfermedad renal terminal. (Rodríguez, 2019)

5. Anexos

Anexo 1. Tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico No Renal



Fuente: Tomado de (Fanouriakis, 2019)

Anexo 2. Fármacos utilizados en el manejo de LES

Fármaco	Dosis	Efectos adversos	Seguimiento	Observaciones
Glucocorticoides				
Prednisona* Tableta 50 mg (Código 323)	LES leve: 7.5 - 10 mg/día LES moderado a severo: 0.5 – 1 mg/kg/día	Hipertensión, dislipidemia, aterosclerosis, hiperglicemia, osteoporosis, necrosis avascular, infecciones, aumento de peso, insuficiencia adrenal.	Perfil de lípidos anual Uroanálisis para glucosa Densitometría ósea Monitoreo de presión arterial	No retirar fármaco de manera súbita. Titular dosis paulatinamente antes de omitir.
Metilprednisolona* Uso parenteral 1g (Código 327)	1gr cada 24 horas por 3-5 días.			
Hidroxicloroquina** Tableta 400 mg (Código 934)	200 - 400 mg al día No exceder 6.5 mg/kg/día	Efectos oculares: visión borrosa, depósitos corneales y retinopatía, toxicidad macular; rash, hiperpigmentación, miopatías, cefaleas, náuseas.	Examen oftalmológico cada 6-12 meses	Indicado en manifestaciones severas de LES (NL, Anemia Hemolítica severa, Hemorragia alveolar, Mononeuritis múltiple, vasculitis, trombocitopenia severa) Disminuir la dosis en insuficiencia renal.

Continúa...

Fármaco	Dosis	Efectos adversos	Seguimiento	Observaciones
Metotrexato* Tableta 2.5 mg (Código 670)	7.5 – 15 mg/día	Alteración de pruebas hepáticas, mielosupresión, desórdenes linfoproliferativos, cirrosis, inflamación y fibrosis pulmonar.	Recuento celular, pruebas de función hepática, albumina y creatinina cada 8 semanas o más frecuentes cuando se modifique la dosis	Ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal. Usar en conjunto con ácido fólico 1 mg/día o 2.5 mg/semana.
Micofenolato Mofetil* Cápsula 250 mg (Código 727)	2 – 3 g al día	Mielosupresión, diarrea, náuseas.	Recuento celular cada 2 semanas cuando hay cambio de dosis y luego cada 8 semanas	Disminuir la dosis en insuficiencia renal.
Azatioprina* Tableta 50 mg (Código 684)	Dosis inicial 2mg/kg/día y se puede reducir a 1.5mg/kg/día después de 1 mes	Náuseas, vómitos, leucopenia, alopecia, neoplasias, trombocitopenia, hepatotoxicidad, artralgias, mialgias, fiebre	Recuento celular, pruebas de función hepática, albúmina y creatinina cada 8 semanas	Disminuir la dosis en insuficiencia renal.

Continúa...

Fármaco	Dosis	Efectos adversos	Seguimiento	Observaciones
Ciclofosfamida* Uso parenteral 1g (Código 675) Tableta 50 mg (Código 676)	Dosis: 750mg/m ² <u>Régimen NIH:</u> 0.5-1 g/m ² IV al mes por 6 meses para inducción. <u>Régimen Euro-</u> <u>lupus:</u> 500 mg cada 2 semanas por 6 semanas.	Mielosupresión, cistitis hemorrágica, cáncer de vejiga, infecciones, insuficiencia gonadal	Dosis IV: recuento celular a los 7-14 días posterior a la dosis para determinar el nadir y luego c/ 1-3 meses. Dosis oral: recuento celular cada 1-2 semanas cuando se cambia la dosis y luego c/ 1-3 meses. IV y PO: Uroanálisis, citología urinaria cada mes mientras se recibe el tratamiento y luego c/ 6-12 meses de por vida.	Disminuir dosis en insuficiencia renal, obesidad y pacientes ancianos. Administrar profilaxis para Pneumocystis jirovecii Adecuada hidratación durante el tratamiento Usar antieméticos y Mesna durante el tratamiento IV

Continúa...

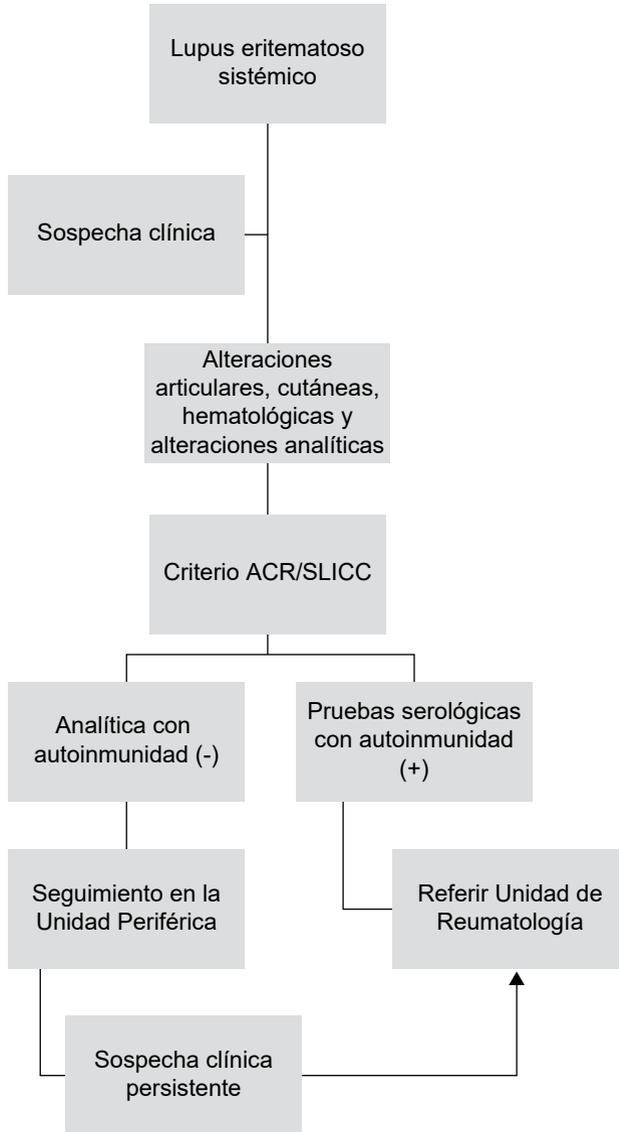
Fármaco	Dosis	Efectos adversos	Seguimiento	Observaciones
Belimumab** <i>No disponible en IGSS ni en territorio guatemalteco.</i>	10 mg/kg cada 2 semanas por 3 dosis y mantenimiento de 10 mg/kg cada 4 semanas	Náuseas, reacciones por infusión, insomnio, depresión, migraña, infecciones, leucopenia	Recuento celular, uroanálisis.	Indicado para manifestaciones de LES hematológicas, cutáneas y articulares, No indicado en manifestaciones neurológicas ni renales. Precaución por reacciones de hipersensibilidad
Rituximab* Solución inyectable 10mg/ml, vial 10 ml (Código 262)	375mg/m2 de superficie corporal por 4 semanas o dosis de 1gr día 0 y día 14.	Leucopenia, neoplasias, trombocitopenia, artralgias, mialgias, fiebre, reacciones de hipersensibilidad.	Recuento celular, pruebas de función hepática, albúmina y creatinina cada 8 semanas.	Disminuir la dosis en insuficiencia renal. Realizar tamizaje para VHB, VHC, VIH previo a su utilización. Su eficacia y seguridad en LES se ha obtenido a partir de reporte de casos fuera de la indicación para la que fue aprobado ("Off Label")

Fuente: Tomado de (Imboden J., 2013) (Fanouriakis, 2019) (Enríquez E., 2017) (DanielXibillé-Friedmann, MarcelaPérez-Rodríguez, & SandraCarrillo-Vázquez, 2018) (Caroline Gordon, 2018). Modificado GPC-BE 2019 2019.

*La eficacia y seguridad de estos medicamentos en LES se ha obtenido a partir de reporte de casos fuera de la indicación para la que fueron aprobados ("Off Label").

**Los únicos dos fármacos aprobados para LES a la fecha por FDA son Hidroxicloroquina y Belimumab.

Anexo 3. Algoritmo diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico



Fuente: Elaborado por grupo de desarrollo IGSS 2019.

6. Glosario

Ácidos nucleicos: Moléculas constituidas por la unión de monómeros, llamados nucleótidos. Estos son el ADN y el ARN y se pueden presentar libres en la naturaleza o polimerizados, formando ácidos nucleicos.

Afta: es una úlcera superficial, pequeña, redondeada, blanquecina y con borde rojo bien delimitado.

Alopecia: es la enfermedad por la cual se produce una pérdida anormal o rarefacción del cabello.

AMP-Cíclico: Llamado Adenosín monofosfato cíclico, es un nucleótido que funciona como segundo mensajero en varios procesos biológicos. Es un derivado del adenosín trifosfato (ATP), y se produce mediante la acción de la enzima adenilato ciclasa a partir del adenosín trifosfato.

Anafilotoxina: también llamadas péptidos del complemento, son los fragmentos peptídicos C3a, C4a y C5a, que se producen como parte de la activación del sistema de complemento (que causa la lisis de bacterias invasoras).

Anemia: se define como una cantidad disminuida de glóbulos rojos, como una concentración disminuida de hemoglobina en la sangre, o bien como un valor de hematocrito más bajo que lo normal.

Anti-cardiolipina: son un tipo de anticuerpo de tipo antifosfolípido. Este tipo de anticuerpos reconocen

de forma específica los fosfolípidos que forman las membranas celulares.

Anticoagulante lúpico: es una inmunoglobulina que se une a los fosfolípidos y proteínas asociadas a la membrana celular. Es un agente protrombótico, debido a que la presencia de este anticuerpo produce la precipitación y formación de trombos *in vivo*.

Anticuerpo: son glucoproteínas del tipo gamma globulina. Actúa como receptor de los linfocitos B y son empleados por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños, tales como bacterias y virus.

Anticuerpos anti C1q: Las moléculas C1q no están asociadas al proceso de opsonización, dado que su función es ser la enzima que inicia la cascada clásica del complemento. Las concentraciones de anticuerpo anti-C1q están elevadas en los pacientes afectados de LES.

Antígeno: Sustancia que al introducirse en el organismo induce en este una respuesta inmunitaria, provocando la formación de anticuerpos.

Anticuerpos anti Ro: es uno de los antígenos nucleares extraíbles (ENAs).

Apoptosis: es una vía de destrucción o muerte celular programada o provocada por el mismo organismo, con el fin de controlar su desarrollo y crecimiento, puede ser de naturaleza fisiológica y está desencadenada por señales celulares controladas genéticamente.

Ateroesclerosis: es un síndrome caracterizado por el depósito e infiltración de sustancias lipídicas en la capa íntima de las paredes de las arterias de mediano y grueso calibre.

Autoanticuerpos: es un anticuerpo desarrollado por el sistema inmunitario que actúa directamente en contra de uno o más antígenos del propio individuo.

Autoantígeno: molécula del propio organismo que, a consecuencia de una ruptura de los mecanismos de tolerancia, es reconocida como extraña e induce la aparición de una respuesta inmunitaria, lo que puede conllevar la aparición de una enfermedad autoinmunitaria.

Autoinmunitaria: Tipo de enfermedad cuyo mecanismo fisiopatológico consiste en que el sistema inmunológico del cuerpo ataca a las células sanas.

Autotolerancia: término empleado para describir la tolerancia que el sistema inmunitario presenta frente a las moléculas del propio organismo, a las que reconoce como propias, de forma que no desarrolla respuesta frente a ellas.

Bicitopenia: es la disminución de dos series sanguíneas, por ejemplo anemia + trombocitopenia; o anemia + leucopenia o la otra posibilidad es trombocitopenia + leucopenia.

Citocinas: (también denominadas citoquinas) son proteínas que regulan la función de las células que las producen sobre otros tipos celulares.

Dicigóticos: en un embarazo gemelar cuya gestación ocurre de manera simultánea y se originan por la fecundación de dos óvulos distintos por dos espermatozoides distintos.

Epigenéticos: estudio de todos aquellos factores no genéticos que intervienen en la determinación del desarrollo de un organismo. Estudio de los mecanismos que regulan la expresión de los genes sin una modificación en la secuencia del ADN.

Fagocitosis: proceso por el cual ciertas células y organismos unicelulares capturan y digieren partículas nocivas o alimento.

Fotosensibilidad: es la sensibilidad a la luz ultravioleta (UV) de la luz solar y otras fuentes de luz.

Génico: Genético. Relativo a los genes.

Haptoglobina: es una proteína plasmática que se une a la hemoglobina libre formando complejos de hemoglobina-haptoglobina, retirados de la circulación a través del hígado y catabolizados por las células del parénquima hepático.

Hematuria: también llamada eritrocituria. Se define como la presencia de hematíes (sangre) en la orina. Aunque la pérdida de sangre a través de la orina en individuos sanos es algo normal, el sangrado debe considerarse patológico cuando el paciente presenta más de 2 hematíes por campo de orina.

Hemoptisis: incluye la expectoración de esputo hemoptico o de sangre fresca procedente del

aparato respiratorio, más concretamente de la zona subglótica.

Hipometilación: pérdida de la metilación global del ADN. La metilación del ADN es un proceso por el cual se añaden grupos metilo al ADN.

Hipoproliferación: multiplicación disminuida de las células.

Interleucina: Se denominan interleucinas a un conjunto de proteínas que son sintetizadas y expresadas por los leucocitos más específicamente por los Linfocitos TCD4 y por los histiocitos y que tienen como función la intercomunicación entre las distintas subpoblaciones leucocitarias, participando en la respuesta del sistema inmunitario.

Leucocituria: Hallazgo en la orina de leucocitos en cuantía superior a 5 por campo o 5.000 leucocitos por minuto.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva: es una leucoencefalopatía producida por un virus y tiene generalmente consecuencias fatales. Se caracteriza por lesiones microscópicas progresivas y múltiples que provocan desmielinización (pérdida de mielina) en la sustancia blanca del cerebro.

Linfopenia: consiste en un número anormalmente bajo de linfocitos en la sangre, generalmente por debajo de 1.000/ μ L.

Linfoproliferativo: Los síndromes linfoproliferativos (SLP) son un grupo heterogéneo de trastornos de

origen clonal, que afectan a las células linfoides, linfocitos T (linfocitos T citotóxicos, linfocitos T colaboradores y linfocitos natural killer), linfocitos B o células plasmáticas, y que tienen en común la proliferación de células linfoides, con tendencia a invadir, además de órganos linfoides como los ganglios linfáticos y el bazo, la médula ósea y sangre periférica.

Livedo reticularis: consiste en un patrón vascular reticulado moteado causada por la inflamación de las vénulas debido a la obstrucción de los capilares por pequeños trombos.

Metacarpofalángica: las articulaciones metacarpofalángicas se crean entre las cabezas convexas de los metacarpianos y las fosillas articulares de las bases de las falanges proximales, por su carácter se acercan a las articulaciones elipsoides.

Mielosupresión: es una afección en la que disminuye la actividad de la médula ósea, lo que hace que haya menos glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Mimetismo molecular: Similitud en los determinantes antigénicos de dos moléculas concretas. Puede ocurrir que un microorganismo presente un mimetismo molecular con una molécula de un hospedador inmunocompetente.

Monocigóticos: Los gemelos monocigóticos aparecen cuando un cigoto (óvulo fecundado) se divide por causas desconocidas dando lugar a dos embriones diferentes.

Monocito: Glóbulo blanco grande y de núcleo único, agranulocito, con una cromatina fina y un citoplasma abundante. Su principal función es la fagocitosis.

Neutrófilos: Los neutrófilos son leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares, que presentan granulaciones citoplasmáticas que son teñidas por colorantes neutros. Cumplen funciones inmunitarias.

Neutropenia: es la disminución aguda o crónica de granulocitos de la sangre, caracterizada por una disminución del número de neutrófilos por debajo de 1000 - 1500 cel/mm³.

Nucleosoma: El nucleosoma es una estructura que constituye la unidad fundamental de la cromatina, que es la forma de organización del ADN en las células eucariotas.

Pancitopenia: la situación en la que existe una reducción simultánea en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en la sangre.

Piuria: presencia de pus en la orina.

Plasmaféresis: es un método mediante el cual se extrae completamente la sangre del cuerpo y se procesa de forma que los glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas se separen del plasma. Las células de la sangre se devuelven luego al paciente sin el plasma, el cual el organismo sustituye rápidamente.

Proteinuria: Presencia en la orina de proteínas en una cantidad superior a la normal.

Proteolíticos: Relacionado a la proteólisis. La proteólisis es la degradación de proteínas ya sea mediante enzimas específicas, llamadas peptidasas, o por medio de degradación intracelular.

Quimiotaxia o Quimiotaxis: Reacción de orientación de los organismos celulares libres como respuesta a un estímulo químico.

Reticulocitos: son glóbulos rojos que no han alcanzado su total madurez.

Ribonucleoproteína U1: es una nucleoproteína que contiene ARN, es decir, es un compuesto que combina tanto ácido ribonucleico como proteína. Es uno de los componentes principales del nucleoplasma. Algunas localizadas en el núcleo son conocidas como U1 a U6 que participan en el procesamiento de los ARNm.

Serología reagínica: Pruebas serológicas para el diagnóstico de sífilis.

Trombocitopenia: es la disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de $100.000/\text{mm}^3$.

Vasculitis leucocitoclástica: también llamada vasculitis por hipersensibilidad. Es una vasculitis que afecta a los vasos sanguíneos pequeños principalmente de la piel de las extremidades inferiores, aunque en un tercio de los pacientes compromete también la piel del tronco y de las extremidades superiores. Esta vasculitis es una

inflamación mediada por complejo inmune que afecta principalmente las vénulas postcapilares, aunque también las arteriolas y los capilares de la piel.

7. Referencias Bibliográficas

- Flores, A. G. (2012). Triage en la sala de urgencias. *Urgencias médicas*, 1-26.
- H, P. (2000). Triage hospitalario. *Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas*.
- General, C. d. (2012). *Triage Hospitalario de Primer Contacto en los Servicios de Urgencia de Urgencia Adultos para el Segundo y Tercer nivel*. México.
- EDUCACIÓN, P. (2010). *Proyecto G/SE/02/47*. Guatemala.
- Española, R. A. (2013). *Diccionario de la Real Academia Española*. España.
- José López Resendiz, M. D. (2006). Triage en el servicio de urgencias. *Med Int Mex*, 22:310-8.
- Alvarado Rosa, A. M. (2012). Manejo del Triage obstétrico y Código Mater en el Estado de México. *Enfermería Universitaria*, Vol.9. No. 2: 61 - 71.
- D., W. (1979). A study of nursing triage. *J. Emerg Nurs*, 5:8-11.
- Noemí Obregón, G. R. (2011). El triage obstétrico: nuevo reto para las matronas. Experiencia del Hospital Parc Taulí en la implementación de un sistema de Triage obstétrico. *Matronas Prof*, 12(2): 49-53.

- Jairo Bejarano, M. G. (2012). Evaluación inicial del paciente pediátrico ¿Cómo se debe realizar? *Univ. Med.* 54(1): 69 -78.
- Brendan M. REILLY, A. T. (2002). Impact of a Clinical Decision Rule on Hospital Triage patients with acute cardiac ischemia in the Emergency Department. *JAMA*, 288(3):342-350.
- (SEMES), S. E. (2003). *Consenso en Triage de Urgencias y Emergencias Estructurado*. España.
- Moskop JC, I. K. (2007). Triage in medicine, Part II: Underlying Values and Principles. *Ann Emerg Med*, 49(3):282-7.
- Van Veen M, S. E. (2008). Manchester Triage System in Pediatric Emergency Care: Prospective observational study. *BMJ*, 337:a1507.
- Warren DW, J. A. (2008). Revisions to the Canadian Triage and Acuity Scale paediatric Guidelines (PaedCTAS). *CJEM*, 10(3): 224-43.
- Florencio Pons Moscoso, R. T. (2009). Guía de práctica clínica para el traumatismo craneoencefálico. *MedSur*, indet.
- Antonio Iglesias Gamarra, A. I. (Diciembre de 2001). Lupus en Latinoamérica, Guatemala. *Revista Colombiana de Reumatología*, 8(4).
- Crow, M. K. (2017). Lupus Eritematoso Sistémico. En L. Goldman, & A. I. Schafer, *Goldman-Cecil*

- Tratado de Medicina Interna* (págs. 1769-1777).
Barcelona, España: Elsevier España.
- Tsokos, G. C. (2011). Systemic Lupus Erythematosus.
The New England Journal of Medicine.
- Ramos, F., & Lom, H. (2008). *Diagnóstico y tratamiento en reumatología*. (D. M. Sánchez, Ed.) México, México: El Manual Moderno.
- Fauci, A. (2013). *Harrison's Rheumatology* (3rd edition ed.). (C. Langford, Ed.) United States, United States: Mc Graw Hill Education.
- Sociedad Española de Medicina Interna SEMI. (2011). *Guías clínicas de enfermedades autoinmunes sistémicas. Lupus eritematoso sistémico*. Madrid.
- Schur PH, W. D. (2011). *Overview of the therapy and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults*. Massachusetts: UpToDate.
- Lee SJ, S. E. (2011). The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol*, 718-29.
- Ruiz-Irastorza G, R.-C. M.-Z. (2010). Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*, 20-8.
- Lo MS, T. G. (2012). Treatment of systemic lupus erythematosus: new advances in targeted therapy. *Ann N Y Acad Sci*, 138-52.

Furie R, P. M. (2011). A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 3918-30.

Lela A. Lee, V. P. (2018). *RHEUMATOLOGIC DERMATOLOGY* (Fourth Edition ed.). Elsevier.

Wallace, D. J. (20 de mayo de 2018). *UpToDate*. Recuperado el 20 de septiembre de 2017, de UpToDate: https://ezproxy.ufm.edu:2166/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults?search=lupus&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3

Kumar, V., Abbas, A., & Aster, J. (2015). Enfermedades del Sistema Autoinmunitario. En V. Kumar, A. Abbas, & J. Aster, *Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional* (págs. 218-226). Barcelona, España: Elsevier.

Méndez-Flores, S. (2015). Lupus eritematoso cutáneo, una entidad multidimensional. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 764-772.

Ministerio de sanidad, s. s. (2015). *Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico*. Canarias: Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad.

Sistémico, G. d. (2015). *Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico*. Canarias:

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Lehmann P, H. B. (2009). Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 456-61.

Robb-Nicholson LC, D. L. (2014). Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: a pilot study. *Brown Journal Rheumatology*, 500.

Formica MK, P. J. (2003). Smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *Journal of Rheumatology*, 1222.

O'Neill SG, I. D. (2006). Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. *Lupus*, 778.

Kaul A., G. C. (2016). Systemic lupus erythematosus. (M. P. Limited, Ed.) *Nature Reviews*, 2, 1-21.

Enríquez E., K. S. (2017). Protocolo diagnóstico ante la sospecha de lupus eritematoso sistémico. *Medicine*, 1463-1466.

Imboden J., H. D. (2013). *Current Diagnosis and Treatment* (3rd edition ed.). United States, United States: Mc Graw Hill Education.

Galindo M., M. R. (2017). Lupus eritematoso sistémico. Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Medicine*, 1429-1439.

Fanouriakis, A. (2019). 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 1-10.

Daniel Xibillé-Friedmann, Marcela Pérez-Rodríguez, & Sandra Carrillo-Vázquez. (2018). Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología Clínica*, 1-18.

Hochberg, M. C., & Silman, A. (2017). *Rheumatology* (Sixth edition ed., Vol. 1). Philadelphia: Elsevier.

Salem Almaani, A. M. (2017). Update on Lupus Nephritis. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*.

DESMOND YH YAP, S. Y. (2018). Lupus nephritis: An update on treatments and pathogenesis. *Asian Pacific Society of Nephrology*.

Caroline Gordon, M.-B. A.-A. (2018). The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology Guidelines*.

Rodríguez Valeria, et al. Trasplante renal en Lupus eritematoso sistémico: Experiencia en un solo centro de Guatemala. IGSS. 2019



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

7a. avenida 22-72, zona 1
Centro Cívico, Ciudad de Guatemala
Guatemala, Centroamérica
PBX: 2412-1224
www.igssgt.org



ISBN: 978-9929-795-12-9



9 789929 795129