

GUÍA ¿ES LUPUS?

EDUCANDO SOBRE LUPUS A MÉDICOS
DE ATENCIÓN PRIMARIA Y FUTUROS
MÉDICOS DE LATINO AMÉRICA



Organizan:



Con el apoyo de:



GUÍA ¿ES LUPUS?

EDUCANDO SOBRE LUPUS A MÉDICOS
DE ATENCIÓN PRIMARIA Y FUTUROS
MÉDICOS DE LATINO AMÉRICA

AUTORES

Isabel Acosta Colmán, MD, PhD

- Coordinadora de la Unidad de Investigación en Sistémicas del Departamento de Reumatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Asunción.
- Especialista en Medicina Interna, Universidad Nacional de Asunción.
- Especialista en Reumatología, Universidad Autónoma de Barcelona.
- Máster en Enfermedades Autoinmunes, Universidad de Barcelona.
- PhD en Medicina Interna, Universidad Autónoma de Barcelona.
- Miembro de GLADEL.

Ernesto Carlos Cairoli Morossini, MD, PhD

- Especialista en Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.
- Magister y Doctor en Ciencias Biomédicas, Pro.In.Bio, Universidad de la República, Uruguay.
- Unidad de enfermedades autoinmunes, Hospital Evangélico y Centro Asistencial del Sindicato Médico del Uruguay, Montevideo, Uruguay.
- Miembro de GLADEL.

Luis J. Catoggio, MD, PhD, MACR

- Especialista en Medicina Interna.
- Especialista en Reumatología.
- Médico Honorario, Reumatología, Hospital italiano de Buenos Aires.
- Director, Doctorado en Ciencias de la Salud. Instituto Universitario, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Co-fundador de GLADEL.

Cristina Drenkard, MD, PhD

- Especialista en Reumatología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
- Epidemióloga Clínica, División de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, México.
- PhD en Epidemiología Clínica por la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
- Profesora Emérita de la Universidad Emory, Atlanta, Georgia, Estados Unidos.
- Directora de Hablemos de Lupus, GLADEL.

Leandro Ferreyra Garrot, MD

- Especialista en Clínica Médica, Universidad Nacional De Córdoba.
- Especialista en Reumatología, Universidad Nacional de Buenos Aires.
- Especialista en Reumatología, Sección de Reumatología. Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano Agustín Rocca de San Justo.
- Miembro de GLADEL.

Yurilís Fuentes Silva, MD

- Especialista en Medicina Interna, Universidad de Oriente (UDO) en Bolívar, Venezuela.
- Especialista en Reumatología, Universidad Central de Venezuela, Venezuela.
- Doctoranda en Ciencias de la Educación, Universidad Nacional Experimental de Guayana, Venezuela.
- Coordinadora de Hablemos de Lupus, GLADEL.

**Grupo Latino Americano De Estudio de Lupus (GLADEL)
2023**

Débora Guaglianone, MD

- Especialista en Medicina Interna, Sanatorio Parque de Rosario.
- Especialista en Reumatología, Hospital Provincial de Rosario.
- Médico adjunto en el Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (GO CREAR), Grupo Oroño, Rosario Argentina.
- Miembro de GLADEL.

María Teresa Martínez de Filártiga, MSc

- Doctor en Bioquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.
- Maestría en Ciencias con especialidad en Inmunología.
- Máster Universitario en Oncología Molecular.
- Directora del laboratorio Curie, Asunción Paraguay.
- Miembro de GLADEL.

Bernardo A. Pons-Estel, MD, MACR

- Especialista en Reumatología.
- Director del Centro Regional de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes (CREAR) de Rosario, Argentina.
- Coordinador del Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL).
- Máster por la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR).
- Máster por la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR).
- Máster por el Colegio Americano de Reumatología (ACR).

Guillermo Javier Pons-Estel, MD, PhD

- Medico adjunto en el Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (GO CREAR), Grupo Oroño, Rosario Argentina.
- Director de la Unidad de Investigación de la Sociedad Argentina de Reumatología.
- Coordinador del proyecto GLADEL 2.0: "Marcadores de Nefritis Lupica".
- Especialista en Medicina Interna, Universidad Nacional de Rosario.
- Especialista en Reumatología, Colegio de Médicos de la 2da Circunscripción. Rosario, Argentina.
- Máster en Enfermedades Autoinmunes; Universidad de Barcelona.
- PhD en Medicina Interna, Universidad Autónoma de Barcelona.

Carlos Enrique Toro Gutiérrez, MD, PhD

- Medicina Interna y Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.
- Máster en Enfermedades Autoinmunes, Universidad de Barcelona, España.
- Expresidente, Asociación Colombiana de Reumatología.
- Secretario General de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR).
- Docente Pontificia Universidad Javeriana, Centro de Referencia en Osteoporosis & Reumatología Cali, Colombia.
- Miembro de GLADEL.

**Grupo Latino Americano De Estudio de Lupus (GLADEL)
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA

616.979 Grupo Latino Americano De Estudio de Lupus (GLADEL)

G892g Guía ¿Es Lupus? Educando sobre lupus a médicos de atención primaria y futuros médicos de América Latina / Isabel Acosta Colmán, editora. Asunción: GLADEL; 2023.

60 p.; 20,0 x 14,8 cm.

ISBN: 978-99925-3-970-5

1. Enfermedades autoinmunes; Lupus. 3. Latinoamérica. I. Título. II. GLADEL

La presente publicación es el resultado de un proceso participativo e intersectorial liderado por GLADEL.

© Grupo Latino Americano De Estudio de Lupus (GLADEL)

Está autorizada la reproducción y divulgación del contenido de este material a través de cualquier medio, siempre y cuando se cite la fuente.

Edición: 2023

Diseño:

Studio Conrads

Asunción, Paraguay

www.studioconrads.com

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| Prólogo Luis José Catoggio Bernardo A. Pons-Estel | 09 |
| Capítulo 1 Lo que el clínico debe saber sobre el lupus Cristina Drenkard | 10 |
| Capítulo 2 Manifestaciones más frecuentes en lupus Isabel Acosta Colmán María Teresa Martínez de Filártiga | 14 |
| Capítulo 3 El laboratorio en el lupus eritematoso sistémico Leandro Gabriel Ferreyra Garrot | 23 |
| Capítulo 4 Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico ¿Suma simple de criterios? Carlos Enrique Toro Gutiérrez | 28 |
| Capítulo 5 Derivación oportuna y tratamiento no farmacológico del paciente con lupus eritematoso sistémico Ernesto Carlos Cairoli Morossini | 36 |
| Capítulo 6 Tratamiento farmacológico del lupus Débora Guaglianone Guillermo Javier Pons-Estel | 44 |
| Capítulo 7 Autogestión: un proceso clave para el paciente con lupus Yurilis Fuentes Silva | 50 |

PRÓLOGO

Luis José Catoggy y Bernardo A. Pons-Estel

Co-fundadores de GLADEL.

La presente guía no pretende ser un texto sobre lupus sino ayudar a los médicos de atención primaria de la salud, médicos de familia y clínicos a tener conceptos claros para poder sospechar tempranamente esta enfermedad, y así organizar el viaje más adecuado de transferencia con el especialistas en el tema, y contratransferencia con el médico de cabecera para evitar consecuencias para las/os pacientes, a veces graves.

En enfermedades multisistémicas con manifestaciones tan variadas como el lupus, su reconocimiento no es fácil, particularmente si no se lo sospecha, y el retraso en el diagnóstico es tan frecuente como perjudicial para los pacientes por el daño progresivo que conlleva.

El comienzo leve y paulatino de la enfermedad permite cierta demora, pero las manifestaciones potencialmente graves como la anemia hemolítica, la plaquetopenia autoinmune, la enfermedad renal rápidamente progresiva, la neumonitis aguda o el compromiso neurológico grave, no.

Esta guía tiene la característica de estar escrita por reumatólogos o internistas con interés en esta enfermedad que además, y esto es esencial, tienen interés en la interrelación con los médicos de atención primaria para juntos planificar y establecer estrategias educativas que permitan el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de los pacientes con una enfermedad tan compleja como es el lupus. De ahí el enfoque práctico. Es posible que algunos capítulos ahonden un poco en algunas áreas, pero la intención es alertar a los médicos que ven primero a estos pacientes, aumentar el índice de sospecha y derivar tempranamente a estos pacientes al especialista.

También esperamos que quede claro el rol del médico de cabecera en la atención de estos pacientes y su manejo en conjunto con el reumatólogo o internista especializado para beneficio de los pacientes. Así, capítulos como “¿Qué debe saber el clínico sobre lupus?”, “Derivación oportuna” y, muy fundamentalmente, “Autogestión del paciente con lupus” contribuyen con este objetivo. El empoderamiento de las/os pacientes con lupus es esencial y debe ser reconocido y fomentado por todos nosotros.

Esperamos que esta guía sea de ayuda tanto para los médicos que primero ven a estos pacientes como para estudiantes avanzados de medicina.

CAPÍTULO 01

LO QUE EL CLÍNICO DEBE SABER SOBRE EL LUPUS

Cristina Drenkard

Universidad Emory, Atlanta, EEUU.
Miembro de GLADEL.

Definición. El lupus es una enfermedad autoinmune crónica que puede presentar manifestaciones clínicas muy variadas, ya sea con afección multisistémica (lupus eritematoso sistémico o LES) o localizada en la piel (lupus eritematoso cutáneo o LEC). Debido a que el LES es más frecuentemente evaluado por los médicos clínicos, mientras que los pacientes con LEC suelen recurrir a los dermatólogos, en este capítulo nos referiremos predominantemente al LES.

Etiopatogenia. La etiopatogenia del LES es compleja ya que no hay una causa establecida de la enfermedad, sino la confluencia de múltiples factores en su desarrollo. Entre ellos cabe destacar una mayor susceptibilidad genética que junto a factores ambientales y sociales determinan cambios epigenéticos con pérdida de la tolerancia inmune, hiperactividad de linfocitos B, producción de autoanticuerpos y fenómenos inflamatorios en los tejidos afectados.

Epidemiología. Se calcula que el LES podría afectar a más de 5 millones de personas en el mundo. Aunque puede afectar a personas de cualquier edad, sexo o raza, esta enfermedad tiene predilección por las mujeres jóvenes y personas de piel de color, incluyendo afroamericanos y afrocaribeños, indígenas, asiáticos, así como mestizos latinoamericanos. Por cada hombre hay aproximadamente 9 a 15 mujeres con LES y por cada persona de piel blanca hay aproximadamente 3 a 5 personas de piel de color con LES. En los EEUU, se estimó que más de 200.000 personas vivían con LES en el año 2018, resultando en una prevalencia de 73/100.000 habitantes. Sin embargo, debido a la mayor susceptibilidad entre las mujeres, la prevalencia en la población femenina alcanzó 130/100.000, comparada con 15/100.000 en la población masculina. La incidencia del LES, es decir el número de casos nuevos por 100.000 habitantes por año varía entre 3 y 8/100 mil personas / año según las poblaciones estudiadas, con mayores tasas en los grupos de alto riesgo (mujeres jóvenes y personas de raza no blanca). En América Latina, la prevalencia del LES varía entre 40 a 90 casos /100.000 habitantes, pero se eleva a 200/100.000 en las mujeres, comparada con 20/100.000 en los hombres. Las poblaciones de mestizos, indígenas y afrocaribeños tienen mayores tasas de prevalencia e incidencia que las poblaciones blancas. De la misma manera, la gravedad del LES es mayor entre pacientes pertenecientes a estos grupos de riesgo.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas del LES son muy heterogéneas ya que dependen de los tejidos y órganos afectados por el proceso autoinmune y de la intensidad de los cuadros inflamatorios que ocurren como consecuencia del ataque autoinmune. Cuando hay producción y depósito de autoanticuerpos en los tejidos, se produce inflamación activa de los órganos o sistemas afectados con las correspondientes manifestaciones clínicas, lo cual se conoce como actividad del LES. En muchos pacientes los periodos de actividad autoinmune alternan con otros de remisión clínica. Así, en diferentes momentos del curso de la enfermedad pueden verse afectados uno o varios órganos con mayor o menor intensidad, siguiendo patrones no lineales de actividad.

Entre las manifestaciones inflamatorias más frecuentemente reconocidas se pueden incluir artritis y artralgiás, úlceras orales, exantema en la región malar, alopecia, fotosensibilidad con exantema en áreas expuestas de la piel, pleuritis o pericarditis con o sin derrame, afección renal o nefritis lúpica, afección cardiovascular con miocarditis o endocarditis no bacteriana, gran variedad de manifestaciones del sistema nervioso central, citopenias autoinmunes, linfadenitis, fiebre y pérdida de peso. Con mucha frecuencia el LES puede también causar manifestaciones “intangibles” como fatiga, dolores generalizados, postración, depresión y problemas de memoria. Estas manifestaciones son más difíciles de interpretar en relación a sus mecanismos patogénicos pero que afectan considerablemente la calidad de vida del paciente. Finalmente, el LES puede causar manifestaciones de daño crónico irreversible en órganos previamente afectados por los procesos inflamatorios, ya sea por retraso en el diagnóstico y tratamiento, falla terapéutica, falta de adherencia, o incluso secundarias a la toxicidad de los medicamentos utilizados para controlar la actividad. Entre estas, cabe destacar la insuficiencia renal crónica terminal, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, enfermedad cardiovascular, accidentes vasculares cerebrales, atrofia cerebral, problemas oculares (cataratas, glaucoma), insuficiencia arterial o venosa, atrofia gonadal, osteoporosis y necrosis ósea avascular.

Curso, gravedad y pronóstico. El LES puede comenzar bruscamente con fiebre y manifestaciones multisistémicas, o de manera insidiosa con síntomas leves o intangibles que van y vienen y que por ser más difíciles de diagnosticar pueden llevar a importantes retrasos en el diagnóstico y tratamiento. La gravedad del LES varía ampliamente, desde formas leves a otras potencialmente fatales, según los órganos afectados y la intensidad de la inflamación.

Entre las manifestaciones graves que se consideran emergencias médicas porque pueden poner en peligro la vida del paciente se incluyen la nefritis lúpica con falla renal aguda, las manifestaciones del sistema nervioso central (síndromes confusionales agudos, psicosis, convulsiones, accidentes vasculares cerebrales) las citopenias

autoinmunes graves (anemia hemolítica, trombocitopenia, pancitopenia), así como la neumonitis diseminada y hemorragia pulmonar con insuficiencia respiratoria y miocarditis con falla cardiovascular. Por otro lado, la nefritis lúpica se observa en hasta 60% de la población latinoamericana con LES, presentándose muchas veces como una manifestación silente de inicio, por lo que puede llevar a insuficiencia renal crónica si no se diagnostica y trata tempranamente.

La respuesta terapéutica no depende solo de la naturaleza propia de la enfermedad y de los agentes utilizados para controlarla, sino también de la premura con que se inicia el tratamiento, la experiencia del médico tratante en el uso de los medicamentos disponibles y la adherencia al tratamiento. Como en otras enfermedades crónicas, el pronóstico del LES depende de múltiples factores, incluyendo aquellos inherentes a la enfermedad, al entorno social y al comportamiento del paciente en relación a su enfermedad. Los determinantes sociales de la salud son claves en el pronóstico, no solo los factores relacionados al acceso a la salud y la calidad de la atención médica, sino también, los niveles de pobreza, marginación, educación, trabajo, nutrición y estrés crónico. La educación que el paciente recibe sobre la enfermedad, sus creencias en relación a ella y el apoyo que recibe del entorno para autogestionarla son otros aspectos que influyen sobre los desenlaces.

Diagnóstico. El diagnóstico depende fundamentalmente de la sospecha clínica ante la presencia de manifestaciones multisistémicas en un paciente perteneciente a alguno de los grupos demográficos de alto riesgo (ej., mujer joven, personas de raza no blanca) o en pacientes de cualquier grupo demográfico en quienes no se ha podido explicar la causa de manifestaciones multisistémicas o de manifestaciones generales e inespecíficas como artralgias, fatiga, exantemas, pérdida de peso, fiebre, adenopatías o depresión.

Es importante reconocer que el LES puede simular otras enfermedades del tejido conjuntivo, como la artritis reumatoide, la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, la esclerosis sistémica, y la polimiositis. Por otro lado, una infección (ej., la endocarditis bacteriana, la mononucleosis infecciosa o la histoplasmosis), así como la sarcoidosis, el síndrome paraneoplásico y las enfermedades linfoproliferativas también pueden simular un LES.

Una buena historia clínica y estudios de laboratorio de rutina son fundamentales para orientar el diagnóstico y ayudar a diferenciar el LES de otras enfermedades. Ante la sospecha clínica de LES, los estudios de rutina iniciales comprenden hemograma completo, orina completa, perfil químico con enzimas renales y hepáticas y anticuerpos antinucleares (ANA). Dependiendo de las manifestaciones clínicas, el médico podrá pedir otros estudios complementarios. Cabe destacar que, si bien más del 95% de

los pacientes con LES tienen ANA positivo, este test no es específico de LES. Se han encontrado ANA positivo en personas sanas y en múltiples condiciones (ej., vasculitis, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, esclerodermia, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis autoinmune, enfermedades infecciosas crónicas, HIV, neoplasias), así como inducidos por fármacos. Una prueba de ANA positiva en presencia de fatiga y dolor miofascial generalizado sin otros hallazgos clínicos o de laboratorio rara vez es significativa.

Rol del médico de atención primaria en el diagnóstico temprano. Estudios recientes demuestran que el diagnóstico temprano continúa siendo una necesidad insatisfecha en la población de pacientes con LES. En países desarrollados que cuentan con recursos médicos avanzados, el tiempo desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico, aun puede tomar entre 2 y 6 años y se requiere la evaluación de al menos tres médicos diferentes. Todo esto repercute en los desenlaces, ya que la demora diagnóstica se asocia a mayor tasa de reactivaciones, mayor daño orgánico y menor supervivencia. Debido a que la mayoría de los pacientes que reciben un diagnóstico de LES han consultado inicialmente con clínicos generales, el médico de atención primaria juega un papel clave en la sospecha diagnóstica y la derivación temprana al reumatólogo.

BIBLIOGRAFÍA

- Yazdany J, Dall, Era M. Definition and Classification of Lupus and Lupus-Related Disorders, Chapter 2, pages 15-22 in Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes, Wallace DJ and Hahn BH. Editors, Elsevier, 2019.
- Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16039, 2016.
- Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis*;82(8):999-1014, 2023
- Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I. What is new in systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*;11(1):27-32, 2015.
- Lim SS, Drenkard C. The Epidemiology of Lupus, Chapter 3, pages 23-43, in Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes, Wallace DJ and Hahn BH. Editors, Elsevier, 2019.
- Drenkard, C, Lim SS. Update on lupus epidemiology: advancing health disparities research through the study of minority populations. *Curr Opin Rheumatol* 31(6): 689-696, 2019.
- Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among Hispanics and non-Hispanics. *Medicine (Baltimore)*;83(1):1-17. 2004.
- Cervera R, Doria A, Amoura Z, et al. Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. *Autoimmun Rev*;13(6):621-9, 2014.
- Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, et al. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*; 6(1):7, 2020.
- Reátegui-Sokolova C, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, et al. Predictors of renal damage in systemic lupus erythematosus patients: data from a multiethnic, multinational Latin American lupus cohort (GLADEL). *RMD Open*;6(3); 2020.
- Porta SV, Ugarte-Gil MF, García-de la Torre I, et al. Controversies in Systemic Lupus Erythematosus: Are We Treating Our Patients Adequately? *J Clin Rheumatol*;28(2):e651- e658. 2022.

CAPÍTULO 02

MANIFESTACIONES MÁS FRECUENTES EN LUPUS

Isabel Acosta Colmán^{1,2}, Maria Teresa Martínez de Filártiga^{2,3,4}

¹Universidad Nacional de Asunción UNA, Departamento de Reumatología, San Lorenzo, Paraguay.

²Miembro de GLADEL

³Universidad Nacional de Asunción UNA, Cátedra de Inmunología, San Lorenzo, Paraguay

⁴Laboratorio Curie

La heterogeneidad del lupus eritematoso sistémico (LES), reconocida desde hace tiempo por los clínicos, supone ahora un reto para toda la comunidad científica, desde los genetistas hasta los investigadores clínicos. Aunque la evolución de los pacientes con LES ha mejorado mucho, siguen existiendo muchas necesidades no cubiertas, la principal de las cuales es el desarrollo de terapias más seguras y eficaces. A continuación se comentarán las manifestaciones más frecuentes en el LES.

Manifestaciones mucocutáneas. El lupus eritematoso cutáneo agudo, el lupus cutáneo subagudo y el lupus discoide son las tres manifestaciones más comunes del lupus eritematoso cutáneo. También hay varias manifestaciones cutáneas menos comunes del lupus, como el lupus tumidus, la paniculitis lúpica, el LES bulloso, la necrólisis epidérmica tóxica, lupus discoide hipertrófico o verrucoso y lupus discoide mucoso, éstas pueden a su vez ser menos específicas y estar presentes en otras patologías autoinmunes como las lesiones vasculíticas.

La lesión más representativa del lupus cutáneo agudo es el eritema maculopapular o en alas de mariposa que cubre las mejillas y el puente nasal. Puede estar presente hasta en un 52% de los pacientes con LES al momento del diagnóstico y es desencadenado por la exposición solar. Ver figura 1.

Las lesiones del lupus subagudo pueden presentarse como lesiones eritematosas o anulares tal y como se observa en la figura 2, o pueden tener un aspecto no indurado, psoriasisiforme y papuloescamosa.

Finalmente el lupus eritematoso discoide es una de las manifestaciones cutáneas más comunes del lupus y se clasifica como lupus eritematoso cutáneo crónico. Las lesiones se distribuyen clásicamente en la cara, el cuero cabelludo y las orejas. Los hallazgos cutáneos del lupus discoide se caracterizan por placas eritematosas en forma de moneda de tamaño variable con hiperqueratosis folicular adherente y taponamiento. Ver figura 3.



Figura 1. Lesión eritematosa de bordes netos e irregulares localizada en la región malar que respeta el surco nasogeniano.



Figura 2. Papulas eritemato descamativas ovales y redondeadas, bien delimitadas de 1 a 2 cm de diámetro que asientan en escote compatible con un Lupus Subagudo probable.



Figura 3. Múltiples placas eritemato-descamativas, con bordes hiperpigmentados y centro atrófico localizadas en antebrazos, compatibles con lesiones de lupus eritematoso discoide.

Después del diagnóstico inicial del lupus cutáneo, el riesgo de progresión a LES varía entre un 5 y un 18% dentro de los 3 a 5 años.



Figura 4. Úlcera oral ubicada en la mucosa del paladar duro.

La afectación de la mucosa oral de los pacientes con LES se observó en el 61,4%, aproximadamente sobre todo como aftas orales, erosión, hiperqueratosis y pigmentación, que se produjeron principalmente en el paladar duro, seguido del paladar blando y el bermellón del labio inferior, tal y como se observa en la figura 4.

Manifestaciones articulares. La afectación articular en el LES es una de las manifestaciones más frecuente en el LES cuya prevalencia oscila entre el 69% y el 95%. Esta manifestación puede presentar fenotipos heterogéneos, desde leves artralgias hasta una artritis erosiva, deformante e invalidante. La artralgia es el síntoma más frecuentemente referido por los pacientes como dolor persistente, migratorio, asociado a rigidez matutina sobre todo en manos pero sin tumefacción evidente en la gran mayoría de los casos. En la mayoría de los pacientes, este proceso inflamatorio no está asociado a erosiones óseas ni al desarrollo de deformidades.

Los pacientes con LES también pueden padecer una artropatía más grave, que conduce a la discapacidad. En particular, la artropatía de Jaccoud que afecta a aproximadamente el 3-13% de los pacientes, se asocia a una enfermedad de larga duración. Este trastorno específico parece describirse como una alteración de los ligamentos de las manos y los pies, que da lugar al desarrollo de subluxación articular, con deformidades similares a las identificadas en los pacientes con AR. Ver figura 5.



Figura 5. Mano con artropatía de Jaccoud. Flexión y subluxación de metacarpofalángicas, desviación cubital y dedos en «cuello de cisne» de ambas manos.

Manifestaciones Neurológicas. La manifestación neurológica del LES o lupus neuropsiquiátrico es un verdadero desafío desde el diagnóstico al tratamiento. El diagnóstico se realiza en primer lugar descartando otras causas (ej., infecciosas, metabólicas) que pudieran ser responsables de la clínica del paciente. Incluye una variedad de síntomas que tienen un impacto sobre el pronóstico de la enfermedad y constituye la segunda causa de morbilidad y mortalidad en el LES. La prevalencia de esta manifestación varía ampliamente entre el 4% y el 91%; esto puede atribuirse a la variabilidad de las presentaciones clínicas, a los diferentes criterios de selección y a la heterogeneidad entre las poblaciones estudiadas. Las manifestaciones centrales pueden presentarse como un déficit neurológico focal (ej., eventos tromboembólicos) o difuso (ej., afectación psiquiátrica). Los diferentes síndromes neuropsiquiátricos están definidos por el Colegio Americano de Reumatología tal y como se observa en la Tabla 1.

Tabla 1. Síndromes neuropsiquiátricos según los criterios propuestos por el Colegio Americano de Reumatología.

| AFECCIÓN CENTRAL DEL LES | AFECCIÓN PERIFÉRICA DEL LES |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Meningitis aseptica* | Síndrome de Guillain-Barré |
| Enfermedad cerebrovascular* | Neuropatía autonómica |
| Síndrome desmielinizante* | Mononeuropatía |
| Cefalea* | Miastenia Gravis |
| Trastornos del movimiento* | Neuropatía craneal |
| Mielopatía* | Polineuropatía |
| Síndrome convulsivo* | Plexopatía |
| Estado confusional agudo** | |
| Ansiedad** | |
| Disfunción cognitiva** | |
| Alteraciones del humor** | |
| Psicosis* * | |

*Cuadros focales, **Cuadros difusos

Manifestaciones Renales. La nefritis lúpica (NL) es un importante factor de riesgo de morbilidad y mortalidad en el LES, que confiere al paciente una mayor tasa de mortalidad en relación a los pacientes con LES sin NL. Es importante destacar que la supervivencia a 10 años mejora del 46% al 95% si se consigue la remisión de la NL.

Si se sospecha una afectación renal, debe considerarse la posibilidad de realizar una biopsia renal. El umbral clínico para realizar una biopsia renal no está bien definido, pero se sugiere realizar una biopsia si la proteinuria es ≥ 500 mg/día, con o sin otras anomalías clínicas, o cualquier nivel de proteinuria o hematuria con deterioro de la función renal que no pueda atribuirse a otra causa.

Tabla 2. Clasificación de la nefritis lúpica según ISN/RPS.

**DE LA DE CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA SEGÚN ISN/RPS.
(PUBLICADA EN 2004, POR WEENING JJ ET AL)**

Clase I: nefritis lúpica mesangial mínima

Normal por microscopía convencional, pero depósitos por inmunofluorescencia

Clase II: nefritis lúpica proliferativa mesangial

- Hiper celularidad mesangial pura de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por microscopía convencional, y depósitos inmunes mesangiales
- Pueden haber unos pocos depósitos inmunes en paredes capilares por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, pero no por MC

Clase III: nefritis lúpica focal

GN endo o extracapilar activa o inactiva focal, segmentaria o global comprometiendo <50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales

- Clase III (A): Lesiones activas: *nefritis lúpica proliferativa focal*
- Clase III (A/C): Lesiones activas y crónicas: *nefritis lúpica proliferativa y esclerosante focal*
- Clase III (C): Lesiones inactivas crónica con cicatrización glomerular: *Nefritis lúpica esclerosante focal*

Clase IV: nefritis lúpica difusa

GN endo o extracapilar activa o inactiva difusa, segmentaria o global comprometiendo \geq 50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Se divide en difusa segmentaria (IV-S) cuando \geq 50% de glomérulos tienen lesiones segmentarias, y difusa global (IV-G) cuando \geq 50% tienen lesiones globales. Se define segmentario como una lesión que compromete < 50% del penacho. Se incluyen en esta clase casos con "asas de alambre" sin o con poca proliferación

- Clase IV-S (A): Lesiones activas: *nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa*
- Clase IV-G (A): Lesiones activas: *nefritis lúpica proliferativa global difusa*
- Clase IV-S (A/C): Lesiones activas y crónicas: *nefritis lúpica proliferativa y esclerosante segmentaria difusa*
- Clase IV-G (A/C): Lesiones activas y crónicas: *nefritis lúpica proliferativa y esclerosante global difusa*
- Clase IV-S (C): Lesiones crónicas inactivas con cicatrización glomerular: *nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa*
- Clase IV-G (C): Lesiones crónicas inactivas con cicatrización glomerular: *nefritis lúpica esclerosante global difusa*

Clase V: nefritis lúpica membranosa

- Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por microscopía convencional y por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, con o sin alteraciones mesangiales
- Puede ocurrir en combinación con las Clases III ó IV y en estos casos se diagnosticarán ambas clases.
- Puede haber cualquier grado de hiper celularidad mesangial.
- Pueden haber lesiones crónicas esclerosantes avanzadas

Clase VI: nefritis lúpica esclerosante avanzada

\geq 90% de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual

La clasificación histopatológica utilizada actualmente es la realizada por la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*. En la siguiente tabla se puede observar la clasificación de la NL desde el punto de vista anatomopatológico.

Manifestaciones hematológicas. Las manifestaciones hematológicas pueden estar presentes al momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad. Estas manifestaciones pueden ser heterogéneas y presentarse como leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, purpura trombótica trombocitopénica, y mielofibrosis. En la siguiente tabla observamos las manifestaciones hematológicas más frecuentes, con el porcentaje de prevalencia y el criterio diagnóstico para cada una de ellas.

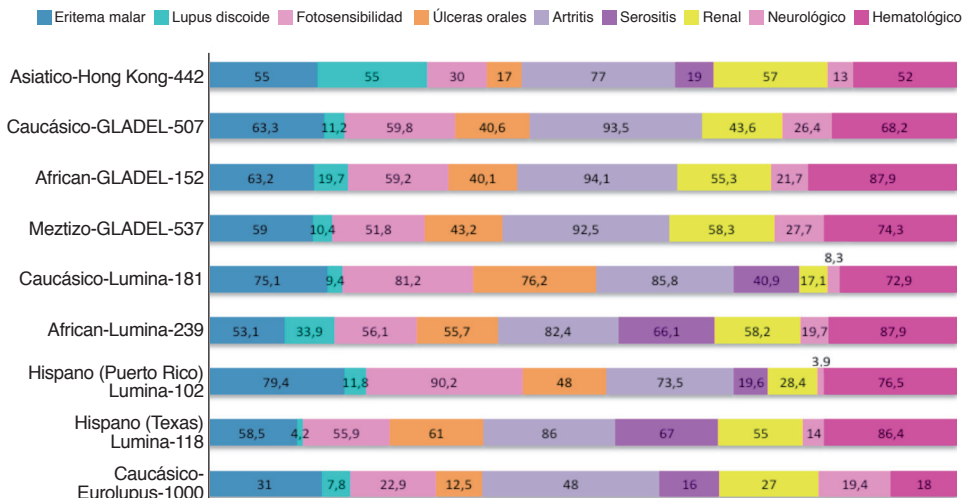
Tabla 3. Porcentaje de las distintas manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico.

| MANIFESTACIÓN HEMATOLÓGICA | CRITERIO PARA EL DIAGNÓSTICO | PREVALENCIA |
|----------------------------|--|-------------|
| Leucopenia | < 4000 células /mm ³ | 50 a 60% |
| Linfopenia | <1500 células /mm ³ | 20 a 93% |
| Trombocitopenia | <100.000/mm ³ | 10 a 15% |
| Anemia hemolítica | Test de Coombs-positivo Datos laboratoriales de hemólisis | 20-30% |

Estas manifestaciones clínicas pueden presentarse en diferentes frecuencias según la etnia analizada. En el gráfico 1 se observan las distintas manifestaciones descritas en las diferentes cohortes de LES del mundo y lo que llama la atención es que la afectación renal es más frecuente en la etnia de origen africano, mestizo, asiático con relación a la raza caucásica de la cohorte de Eurolupus y a las subcohortes caucásicas de LUMINA y GLADEL.

En conclusión podemos decir que el LES es una enfermedad con una clínica heterogénea, que puede afectar a prácticamente todos los órganos, por lo que se la conoce como la enfermedad de las mil caras. Es una enfermedad cuya severidad y presentación clínica puede estar influenciada por factores como la raza, la edad y el sexo. Por todo esto la evaluación y el tratamiento del paciente de forma personalizada contribuye al mejor manejo de esta enfermedad.

Gráfico 1. Manifestaciones clínicas reportadas por las distintas cohortes del mundo. Gráfico elaborado en base a lo publicado por las distintas cohortes de lupus del mundo.



BIBLIOGRAFÍA

- Cooper EE, Pisano CE, Shapiro SC. Cutaneous Manifestations of Lupus: Systemic Lupus Erythematosus and Beyond. *Int J Rheumatol.* 2021;2021:6610509.
- Petersen M. P., Moller S., Bygum A., et al. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus and the associated risk of systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Denmark. *Lupus.* 2018; 27: 1424–1430, 2018.
- Ribero S., Savino S., Borradori L., et al. The cutaneous spectrum of lupus erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* 2017; 53:291–305.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic Lupus Erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European Working Partyon Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 1993; 72:113-24.
- Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(5):542-5.
- Ball EM, Bell AL. Lupus arthritis do we have a clinically useful classification? *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:771–9.
- Santiago MB, GalvaoV. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of clinical characteristics and review of the literature. *Medicine.* 2008;87:37–44.
- Cruz Whitley J, Aronowitz P. Jaccoud’s Arthropathy. *J Gen Intern Med.* 2018 Sep;33(9):1583. doi: 10.1007/s11606-018-4559-7.
- Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus:new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheum* 2019; 15:137-152.
- Sato S, Temmoku J, Fujita Y, et al. Autoantibodies associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: the quest for symptomspecific biomarkers. *Fukushima J Med Sci.* 2020;66(1):1-9.
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608.
- Lerang K, Gilboe I-M, Steinar Thelle D, et al. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Lupus;* 2014. 23: 1546–1552, 2014.

- Chen YE, Korbet SM, Katz RS, et al; Collaborative Study Group: Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 46–53.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004: 241–250.
- Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Monsebaiz-Mora C, et al. Active haematological manifestations of systemic lupus erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality. *Lupus*. 2017;26:640–5.
- Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1): e000078. .
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003; 82: 299–308.
- González LA, Toloza SM, McGwin G et al. Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): its influence on susceptibility and outcomes. *Lupus*. 2013 Oct;22(12):1214-24.
- Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among 'Hispanics'. *Medicine* 2004; 83: 1–17.

CAPÍTULO 03

EL LABORATORIO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Leandro Gabriel Ferreyra Garrott

Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
Miembro de GLADEL.

Introducción: El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos que pueden dañar diversos tejidos y órganos del cuerpo. El diagnóstico del LES se basa en una combinación de criterios clínicos y de laboratorio. La evaluación de la actividad y la gravedad de la enfermedad se realiza mediante la monitorización de los síntomas clínicos y los resultados del laboratorio. En este capítulo, se revisarán los principales estudios de laboratorio utilizados en el diagnóstico y seguimiento del LES.

A) Pruebas de rutina:

1. Hemograma completo: El hemograma completo es una herramienta útil en la evaluación inicial de pacientes con sospecha de LES. Los pacientes con LES pueden presentar anemia, leucopenia y trombocitopenia debido a la destrucción de células sanguíneas por anticuerpos y a inflamación sistémica o por toxicidad de las drogas usadas en su tratamiento.

2. Velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR): La VSG y la PCR son pruebas de inflamación sistémica que pueden ser útiles en la evaluación de la actividad del LES. La VSG mide la velocidad a la que los glóbulos rojos se asientan en un tubo de ensayo y puede estar elevada en pacientes con LES activo. La PCR es una proteína producida por el hígado en respuesta a la inflamación y también puede estar elevada en pacientes con LES activo.

3. Función renal: El panel de laboratorio general incluye análisis de orina, electrolitos séricos, urea y creatinina sérica. En pacientes con compromiso renal del LES, la evaluación de la función renal a través de la medición de la creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular (TFG) es fundamental. El nivel sérico de creatinina es un indicador importante de la función renal y su aumento puede indicar un daño renal progresivo. La TFG se puede calcular utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault o la ecuación de MDRD. Además, la proteinuria es una señal importante de daño renal y se puede medir mediante una prueba de tira reactiva o cuantificando la excreción de proteínas en la orina de 24 horas.

4. Proteinuria: La proteinuria es una de las pruebas de laboratorio más importantes para evaluar el compromiso renal en el LES. La presencia de proteinuria en el LES se debe a una lesión glomerular y puede ser indicativa de nefritis lúpica. Se define como la excreción de más de 0,5 gramos de proteína en orina de 24 horas. La proteinuria puede ser evaluada a través del índice proteinuria/creatinuria (o relación proteinuria/creatinuria) que puede extrapolar la cantidad de proteínas de 24 horas a través del análisis de una muestra parcial de orina.

5. Sedimento urinario: La hematuria es otra prueba de laboratorio que se utiliza en el compromiso renal del LES. La presencia de hematuria en el LES puede ser indicativa de una nefritis lúpica. La hematuria se define como la presencia de glóbulos rojos en la orina. Puede ser evaluada mediante una tira reactiva de orina, pero se debe confirmar mediante un análisis cuantitativo en una muestra de orina de 24 horas. La presencia de hematuria puede ser intermitente o persistente y puede variar en intensidad. La detección de hematias dismórficos permite diferenciar hematuria baja de la de origen renal y el conteo anormal sería superior a 5 hematias por campo. Otro dato importante es la leucocituria mayor a 5 x campo, este hallazgo es de suma importancia porque nos debe llevar a descartar presencia de infección urinaria.

6. Función hepática: La función hepática se puede evaluar mediante la medición de los niveles séricos de transaminasas y bilirrubina. En pacientes con LES, los niveles de transaminasas pueden estar elevados debido a la inflamación y la actividad de la enfermedad o por efecto de algunas drogas utilizadas en su tratamiento (ej., antiinflamatorios no esteroideos y otros).

B) Laboratorio inmunológico:

1. Anticuerpos antinucleares (ANA) o anticuerpos anticeulares (ACC): Los ANA son el primer estudio de laboratorio que se debe solicitar en pacientes con sospecha de LES. Los ANA son anticuerpos dirigidos contra diversos componentes celulares nucleares, incluyendo el ADN, la histona y otras proteínas nucleares. Los ANA están presentes en aproximadamente el 95% de los pacientes con LES y son considerados una característica diagnóstica clave de la enfermedad. Sin embargo, los ANA también pueden estar presentes en otras enfermedades autoinmunitarias y en individuos sanos, por lo que la interpretación de los resultados de los ANA debe ser cuidadosa y considerada en el contexto clínico.

2. Anticuerpos específicos: Además de los ANA, existen varios anticuerpos específicos que se asocian con el LES y que pueden ser útiles en el diagnóstico y en la evaluación de la actividad de la enfermedad. Algunos de los anticuerpos específicos más comunes incluyen:

- Anticuerpos anti-ADN: Los anticuerpos anti-ADN son autoanticuerpos dirigidos contra el ácido desoxirribonucleico (ADN) y se encuentran en alrededor del 70% de los pacientes con LES. Estos anticuerpos se dividen en dos categorías principales: anticuerpos anti-ADN de doble cadena o anti-ADNdc y anticuerpos anti-ADN de cadena simple. Los anticuerpos anti-ADNdc son más específicos para el LES y pueden ser útiles en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Los anticuerpos anti-ADNdc se han asociado con enfermedad renal, actividad de la enfermedad y lupus grave y su presencia puede ayudar a diferenciar el LES de otras enfermedades autoinmunitarias. Además, la presencia de anticuerpos anti-ADNdc puede ser útil en la predicción de la progresión de la enfermedad renal y en la selección de terapias inmunosupresoras.

- Anticuerpos anti-Sm: Los anticuerpos anti-Smith (anti-Sm) son un tipo de anticuerpos específicos de autoinmunidad que se encuentran en aproximadamente el 30-40% de los pacientes con LES. Estos anticuerpos se dirigen contra una proteína nuclear conocida como proteína Sm, que es un componente de partículas ribonucleoproteicas pequeñas que están involucradas en la maduración del ARN en el núcleo celular. En cuanto a la utilidad clínica de los anticuerpos anti-Sm en el LES, se ha demostrado que los pacientes con anticuerpos anti-Sm tienen más probabilidades de tener enfermedad renal lúpica activa, lo que puede influir en el tratamiento y la monitorización de estos pacientes.

- Anticuerpo anti-Ro: El anticuerpo anti-Ro, también conocido como anticuerpo anti-SSA, es uno de los autoanticuerpos que se encuentran comúnmente en pacientes con LES. Estos autoanticuerpos son producidos por el sistema inmunológico del paciente y atacan las células y tejidos del propio cuerpo. En el lupus, el anticuerpo anti-Ro se asocia a menudo con la enfermedad cutánea sub-aguda, especialmente en forma de erupción malar. Sin embargo, también puede estar presente en otros tipos de lupus, como el lupus neonatal y el lupus inducido por medicamentos. La presencia del anticuerpo anti-Ro en la embarazada con lupus puede tener implicaciones clínicas significativas, ya que se ha demostrado que los hijos o hijas de estas pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca y problemas de conducción cardíaca, como el bloqueo cardíaco congénito.

- Anticuerpo anti-La: El anticuerpo anti-La, también conocido como anticuerpo anti-SSB, es otro de los autoanticuerpos que se encuentran comúnmente en pacientes con LES. Estos autoanticuerpos son producidos por el sistema inmunológico del paciente y atacan las células y tejidos del propio cuerpo. En el LES, el anticuerpo anti-La se asocia a menudo con la enfermedad cutánea sub-aguda y con la enfermedad hepática autoinmunitaria. Sin embargo, también puede estar presente en otros tipos de lupus, como el lupus neonatal y el lupus inducido por medicamentos.

- **Anticuerpo anti-RNP:** Los anticuerpos anti-ribonucleoproteína (anti-RNP) reaccionan contra proteínas asociadas como U1-RNA y la forma U1-snRNP. La presencia del anticuerpo anti-RNP en el LES puede ser indicativa de una enfermedad más grave, con mayor incidencia de enfermedad pulmonar y trastornos vasculares, como vasculitis, hipertensión pulmonar y fenómenos trombóticos. La presencia de estos anticuerpos puede ser útil para distinguir el LES de otras enfermedades autoinmunes como la esclerodermia, miositis, hipertensión pulmonar o fibrosis, aunque la sensibilidad y especificidad de estos anticuerpos para el LES no son del 100%.

C) Complemento:

Los niveles de complemento pueden ser útiles en la evaluación de la actividad del LES. El complemento es una serie de proteínas plasmáticas que interactúan en cascada para desencadenar una respuesta inflamatoria y lisis celular. Tres vías principales activan el complemento: la vía clásica, la vía alternativa y la vía de lectina. En el LES, la activación del complemento puede ocurrir por cualquiera de estas vías.

El componente C3 del complemento es el más afectado en el LES y se ha demostrado que los niveles de C3 y C4 están disminuidos en la mayoría de los pacientes con LES activo. La disminución de los niveles de C3 y C4 o hipocomplementemia puede estar relacionada con la actividad de la enfermedad, la gravedad de los síntomas y también se ha asociado con el compromiso renal y la enfermedad neurológica en el LES.

D) Situaciones especiales:

1. Síndrome antifosfolípido (SAF) asociado a LES: El SAF es un trastorno autoinmunitario que se caracteriza por la presencia de anticuerpos que atacan a los fosfolípidos, una clase de lípidos que se encuentran en las membranas celulares y en la sangre. Se estima que hasta un tercio de los pacientes con LES también presentan SAF.

Los anticuerpos más frecuentes en el SAF son los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y los anticoagulantes lúpicos (ACL). Los aCL son anticuerpos que se dirigen contra la cardiolipina, un fosfolípido que se encuentra en la membrana celular y en la sangre. Los ACL son anticuerpos que interfieren en la coagulación de la sangre, aumentando el riesgo de trombosis.

Además de los aCL y ACL, también existen otros anticuerpos asociados al SAF, como los anti- β 2-glicoproteína I (anti- β 2GPI) y los anti-fosfatidilserina/proteína aniónica (anti-PS/PA). La presencia de estos anticuerpos en pacientes con LES se asocia con un mayor riesgo de trombosis, tanto arterial como venosa, y con un mayor riesgo de

complicaciones obstétricas, como abortos recurrentes y preeclampsia. También se ha demostrado que la presencia de estos anticuerpos se asocia con una mayor actividad de la enfermedad y un mayor daño acumulativo en pacientes con LES.

2. Hemólisis en LES: Los marcadores serológicos de hemólisis en el LES incluyen la haptoglobina, la elevación de la LDH (lactato deshidrogenasa), el recuento de reticulocitos mayor a 2% y la hiperbilirrubinemia. La haptoglobina es una proteína que se une a la hemoglobina liberada por los eritrocitos dañados y es degradada por el sistema retículo-endotelial. La disminución de los niveles de haptoglobina en el suero es un indicador sensible de hemólisis intravascular. La LDH es una enzima que se encuentra en las células de la mayoría de los tejidos y se libera al torrente sanguíneo cuando las células se destruyen. Los niveles elevados de LDH en el suero también son indicativos de hemólisis intravascular. Los reticulocitos son precursores inmaduros de los eritrocitos que se liberan de la médula ósea en respuesta a la hemólisis. Los niveles elevados de reticulocitos en el suero son un marcador de regeneración eritrocitaria y pueden indicar una respuesta a la hemólisis. La bilirrubina indirecta se eleva en casos de hemólisis porque los eritrocitos dañados liberan hemoglobina, que se descompone en bilirrubina. La prueba de Coombs directa se utiliza para determinar si hay anticuerpos de unión a eritrocitos (IgG) o complemento (C3) en las membranas eritrocíticas. La prueba de Coombs indirecta se utiliza para detectar anticuerpos IgG contra los eritrocitos en el suero de un pacientes. Ambas pruebas pueden ser útiles para el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunitaria. La prueba positiva no significa por sí sola que exista hemólisis, solo el 10 % de los pacientes con LES tiene anemia hemolítica autoinmune clínicamente importante.

BIBLIOGRAFÍA

- Catoggio LC, Rosa JE, Saucedo CM, et al. Urgencias reumatológicas /1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : delhospital ediciones, 2017
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
- Chan EKL, von Mühlen CA, Fritzler MJ, et al; ICAP Committee. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021-The 6th Workshop and Current Perspectives. *J Appl Lab Med.* 2022 Jan 5;7(1):322-330
- Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jul;78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30862649; PMCID: PMC6585284.

CAPÍTULO 04

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ¿SUMA SIMPLE DE CRITERIOS?

Carlos Enrique Toro Gutiérrez

Secretario General de Liga Panamericana de Asociaciones en Reumatología PANLAR.

Miembro de GLADEL.

Universidad Javeriana de Cali, Colombia.

Centro de Referencia en Osteoporosis & Reumatología, Cali, Colombia.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad sistémica autoinmune que se caracteriza por un compromiso inflamatorio que puede afectar múltiples órganos. Es una enfermedad sistémica, caracterizada por una gran variedad de síntomas y signos, siendo una patología más frecuente en mujeres jóvenes, con la posibilidad de afectar a todas las razas.

El diagnóstico de la enfermedad es a menudo difícil de realizar y se basa en la identificación de manifestaciones clínicas al interrogatorio y el examen físico, sumado a la correcta interpretación de las pruebas de laboratorio que sirven para confirmar la sospecha clínica. En la Tabla 1, se presentan algunas de las características más frecuentes de la enfermedad distribuidos por dominios.

Podríamos pensar que realizar el diagnóstico de LES es algo fácil, como realizar una suma simple de criterios, sin embargo, no es algo tan simple como ésto, puesto que el cuadro clínico puede ser de difícil reconocimiento y a su vez las manifestaciones clínicas pueden tener también explicaciones alternas. Para interpretar las pruebas diagnósticas se requiere cierta experiencia, teniendo en cuenta que no existe una sola prueba que sea completamente específica o suficiente para realizar el diagnóstico de la enfermedad por sí sola.

Un aspecto importante para aclarar es referente al concepto de criterios de clasificación respecto a criterios diagnósticos. Los criterios que conocemos de esta enfermedad y de muchas otras en reumatología, son principalmente criterios de clasificación, los cuales fueron creados con fines de investigación, con el propósito de armonizar criterios y homogeneizar la población que será objeto de estudio.

Por su parte, los criterios diagnósticos se utilizan a nivel individual y la experiencia del médico es clave para soportar un diagnóstico específico. En LES, por ejemplo, no existen criterios diagnósticos, sólo criterios clasificatorios, los cuales, sin embargo,

Tabla 1. Características más frecuentes de la enfermedad distribuidos por dominios.

| MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES EN PACIENTES CON LES | |
|--|---|
| Constitucionales | Fiebre, malestar general, fatiga |
| Articular | Dolor articular inflamatorio, artritis |
| Mucocutáneo | Alopecia, úlceras orales, eritema malar, lupus discoide |
| Hematológico | Trombocitopenia, anemia, leucopenia, trombosis* |
| Renal | Nefritis lúpica, proteinuria |
| Neuropsiquiátrico | Delirio, psicosis, convulsiones, evento cerebrovascular, mielitis |
| Hepatobiliar | Hepatitis autoinmune, colangitis |
| Serosas | Pleuritis, pericarditis, ascitis |



| ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS MÁS FRECUENTES EN LES | |
|---|--|
| ANA, anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, Anti-RNP, anti-La positivos, C3 y/o C4 bajo, Coombs positivo | |
| Anticuerpos antifosfolípidos positivos: | |
| Anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG-IgM, anti-beta-2-glicoproteína IgG-IgM | |

*Siempre descartar la presencia de síndrome antifosfolípido

muchas veces se utilizan para soportar la impresión clínica del médico que realiza el diagnóstico a nivel individual. En la tabla 2 se presentan las diferencias conceptuales entre los criterios diagnósticos y los criterios clasificatorios.

En 2019, la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y el *American College of Rheumatology* (ACR) elaboraron nuevos criterios de clasificación para el LES (EULAR/ACR-2019), con una mayor sensibilidad y especificidad respecto a los anteriores criterios ACR de 1997 y SLICC de 2012. En la Tabla 3 se muestra la evolución de los criterios de clasificación de LES.

Tabla 2. Del diagnóstico a la clasificación.

| DIFERENCIAS ENTRE EL DIAGNÓSTICO Y LA CLASIFICACIÓN | | |
|---|---|--|
| Objetivo Información de base Aplicabilidad |  | Diagnóstico Pronóstico individual, tratamiento Información ilimitada de varias fuentes No existen criterios diagnósticos |
| |  | Clasificación Investigación, grupo homogéneo Limitada, a los criterios objetivos Si existen criterios de clasificación |

- Un paciente puede tener diagnóstico de lupus, sin cumplir los criterios de clasificación.
- No obstante, los criterios de clasificación pueden servir de guía para el diagnóstico clínico

Tabla 3. Evolución de los criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico.

| EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO | | |
|--|---|--|
| ACR 1982/1997 | SLICC 2012 | ACR/EULAR 2019 |
| 4 de 11 (Cualquiera) | Histología compatible con nefritis lúpica + ANA o anti-DNA ó 4 de 17 (al menos 1 inmunológico) | ANA positivo ($\geq 1/80$)+ 10 puntos |
| Sensibilidad 77-91% | Sensibilidad 92-97% | Sensibilidad 96-98% |
| Especificidad 91-96% | Especificidad 74-88% | Especificidad 93-96% |

En los criterios actuales (ACR/EULAR 2019), se introducen variaciones importantes las cuales se enumeran a continuación:

1. Los anticuerpos antinucleares (ANA), pasan a ser un criterio introductorio, obligatorio para considerar la aplicabilidad de estos criterios clasificatorios. El valor a partir del cual se consideran significativos es 1/80 (medido en células HEp-2 o equivalente).
2. Se han redistribuido los criterios, en criterios clínicos e inmunológicos, a su vez subdivididos por dominios, resultando 7 dominios clínicos y 3 dominios inmunológicos. Los dominios clínicos son constitucional, hematológicos, neuropsiquiátricos, mucocutáneos, compromiso de serosas, musculoesquelético y renal. Los dominios inmunológicos son anticuerpos antifosfolípidicos, bajos niveles de complemento y anticuerpos específicos de LES.
3. Dentro de cada dominio, se han valorado la presencia de cada uno de los criterios con una puntuación, en la cual solo se incluye el criterio que da mayor puntuación según su peso relativo dentro de cada dominio.
4. Los criterios pueden presentarse en diferentes momentos y no necesitan superponerse para sumarse.
5. Una puntuación ≥ 10 permite clasificar al paciente como LES, con una sensibilidad del 96 al 98% y una especificidad del 93 al 96%.

PROCESO DIAGNÓSTICO

El aspecto más importante a la hora de realizar el diagnóstico de LES, especialmente en atención primaria, es entender cómo realizar el proceso diagnóstico. Este

Tabla 4. Se presentan los nuevos criterios clasificatorios de lupus eritematoso sistémico, ACR/EULAR 2019.

| CRITERIOS ACR/EULAR 2019 PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO | | | |
|---|---------------|--|---------------|
| Manifestaciones clínicas | Puntos | Parámetros inmunológicos | Puntos |
| Manifestaciones constitucionales | | | |
| Fiebre | 2 | Anticardiolipina IgG > 40 GPL Anti-B2GP1 IgG >40 U Anticoagulante lúpico | 2 |
| Manifestaciones cutáneas | | | |
| Alopecia | 2 | Complemento | |
| Úlceras orales | 2 | C3 o C4 bajo | 3 |
| Lupus cutáneo subagudo o lupus discoide | 4 | C3 y C4 bajo | 4 |
| Lupus cutáneo agudo | 6 | Anticuerpos específicos Anti-ADN | 6 |
| Manifestaciones articulares | | | |
| Sinovitis o dolor en ≥2 articulaciones | 6 | Anti-Sm | 6 |
| Manifestaciones neuropsiquiátricas | | | |
| Delirio | 2 | | |
| Psicosis | 3 | | |
| Convulsiones | 5 | | |
| Serositis | | | |
| Derrame pleural o pericárdico | 5 | | |
| Pericarditis aguda | 6 | | |
| Manifestaciones hematológicas | | | |
| Leucopenia | 3 | | |
| Trombocitopenia | 4 | | |
| Hemolisis autoinmune | 4 | | |
| Manifestaciones renales | | | |
| Proteinuria ≥0,5g/día | 4 | | |
| Nefritis lúpica clase II o V | 8 | | |
| Nefritis lúpica clase III o IV | 10 | | |

- Los criterios son de clasificación y no de diagnóstico
- Criterio de entrada: ANA 1/80
- Para la clasificación se requiere una puntuación ≥10
- Siempre explorar causas alternativas
- Solo cuenta el criterio más alto de cada dominio
- Se requiere la presencia de al menos un dominio clínico.

proceso diagnóstico consiste básicamente de dos pasos, primero la evaluación clínica y segundo, la confirmación con paraclínicos y no al revés. Ver Figura 1.

PROCESO DIAGNÓSTICO

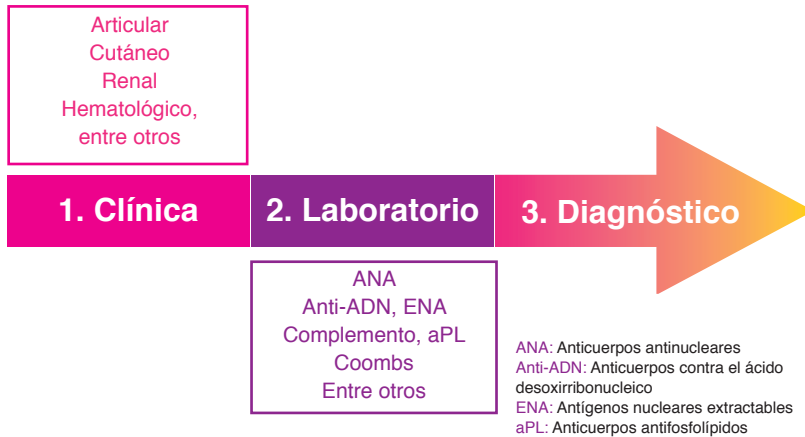


Figura 1. Etapas del proceso diagnóstico en lupus eritematoso sistémico.

1. ¡La evaluación clínica siempre es lo más importante!

Todo parte desde la evaluación clínica, a través del reconocimiento de los síntomas y signos más frecuentes de la enfermedad. Para esto es importante realizar un adecuado interrogatorio haciendo especial énfasis en las manifestaciones más comunes de la enfermedad y realizar una revisión de síntomas por sistema exhaustiva.

El dolor articular, especialmente de características inflamatorias, es el síntoma más frecuente en las enfermedades reumáticas, y en el caso del LES no es la excepción. Se recomienda especial énfasis en la evaluación del dolor articular. En la Tabla 5 se presentan las características más importantes del dolor articular inflamatorio.

Al interrogar por dolor articular, debemos identificar la presencia de dolor articular inflamatorio, diferenciándolo del dolor de carácter mecánico, que es mucho más frecuente, pero que habitualmente no se correlaciona con enfermedad autoinmune o inflamatoria reumática.

La correcta interpretación del dolor permite orientar el diagnóstico del paciente con LES o con otras enfermedades reumáticas. En la Figura 2 se presenta una propuesta de un algoritmo diagnóstico del dolor articular que permite aproximarnos no solo al diagnóstico de LES sino de otras enfermedades reumáticas frecuentes.

Tabla 5. Características del dolor articular en reumatología

| CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR ARTICULAR EN REUMATOLOGÍA | | |
|---|--------------------|-----------------------|
| Características | Dolor inflamatorio | Dolor mecánico |
| Predominio horario | Matutino, nocturno | Vespertino |
| Relación con actividad física | Mejora el dolor | Empeora el dolor |
| Relación con el reposo | Empeora el dolor | Mejora el dolor |
| Rigidez matutina | Presente | Ausente o mínima |
| Tiempo de evolución | Semanas a meses | Meses a años |
| Signos inflamatorios* | Presentes | Generalmente ausentes |

*Edema, calor, eritema (menos frecuente).

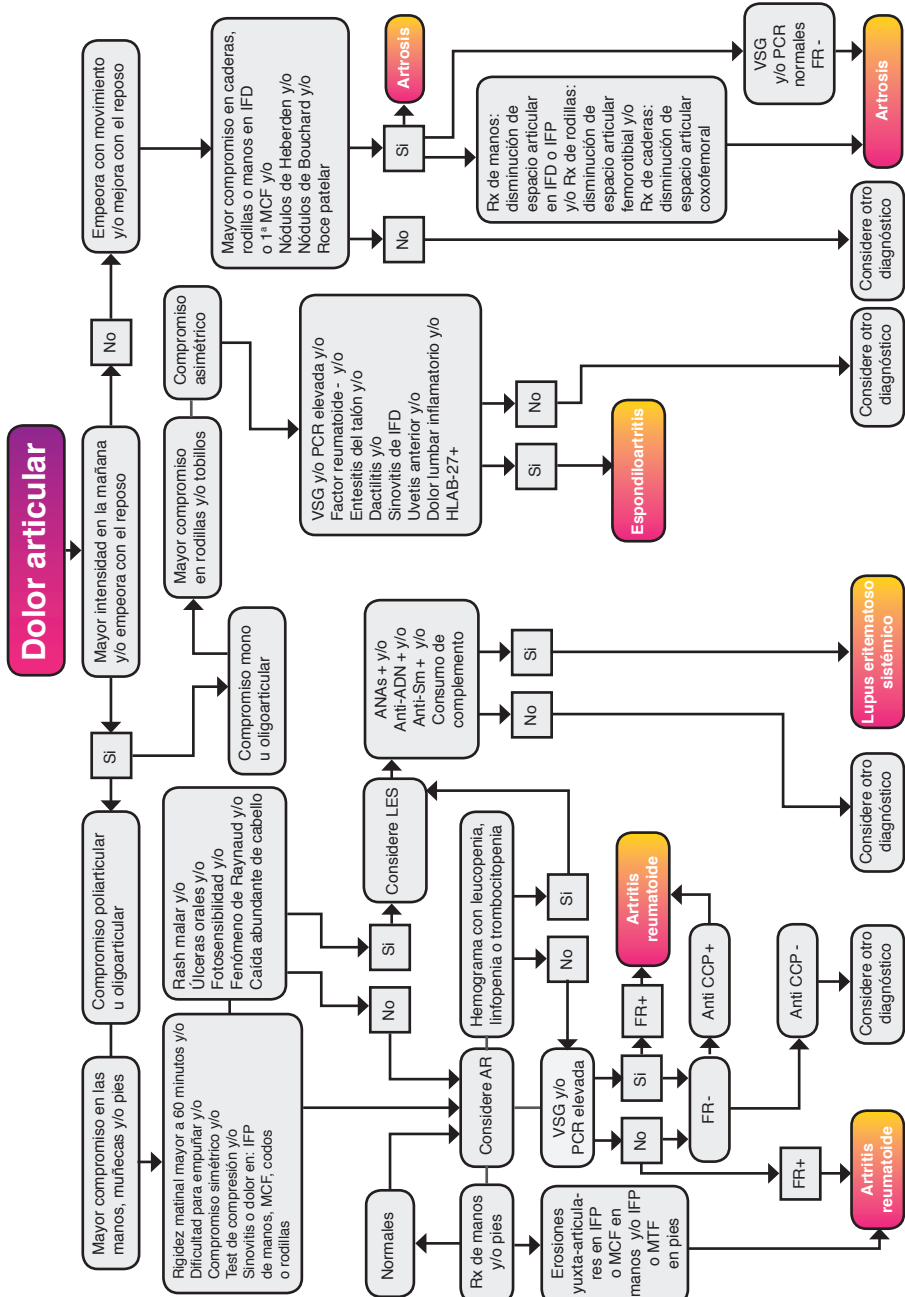
No obstante, tener en cuenta que, si bien el dolor articular es probablemente el síntoma más frecuente, no todos los pacientes con LES presentan dolor articular, por lo cual es importante estar atento y reconocer los otros síntomas que esta enfermedad puede presentar a nivel mucocutáneo, hematológico, renal o neuropsiquiátrico, entre otros.

2. ¡No todo ANA que brilla es lupus!

Los estudios de inmunología son un aspecto supremamente importante en el diagnóstico de LES. Sin embargo, la evaluación de estos estudios solo debe realizarse después de una amplia evaluación clínica, dado que el papel de estos estudios es apoyar la impresión clínica ante la sospecha de la enfermedad, razón por la cual no se recomienda realizar estas pruebas en pacientes en los que no se sospecha la enfermedad, dado que algunos de estos exámenes son inespecíficos y pueden generar confusión a la hora de interpretar los resultados.

Los estudios inmunológicos se deben interpretar a la luz de la clínica, por lo cual no todo ANA que brilla es lupus.

Como conclusión, el proceso diagnóstico de LES parte de un contexto clínico adecuado, en el cual factores epidemiológicos (ej., mujeres, edad reproductiva, etc.), sumados a la presencia de manifestaciones clínicas características de la enfermedad, confirmado por pruebas específicas de la misma, permiten realizar un diagnóstico con alto índice de confiabilidad o una clasificación de la enfermedad de acuerdo con el cumplimiento de criterios de clasificación. La experiencia del médico es fundamental al momento de realizar el diagnóstico, puesto que no se trata de una simple suma de criterios.



FR: factor reumatoide; MCF: metacarpofalángicas; IFP: interfalángicas proximales; IFD: interfalángicas distales; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de eritrosedimentación globular; anti-ADN: anticuerpos dirigidos contra el ácido desoxirribonucleico; Rx: radiografía; AR: Artritis Reumatoide; anti-CCP: anticuerpos anticitrulinados; LES: lupus eritematoso sistémico.

Figura 2. Algoritmo de interpretación de dolor articular. Adaptado del artículo de Daniel Fernandez et al.

BIBLIOGRAFÍA

- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Arthritis Rheumatol. 2019 Sep; 71(9): 1400–1412.
- Hochberg MC . Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1725;1997
- Petri M , Orbai A-M , Alarcón GS , et al . Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012;64:2677–86
- Fernández-Ávila D, Rojas MX, Mora S, et al. Clin Rheumatol 2021;40(4):1581-1591.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 EULAR/ACR Clasificación Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Arthritis Rheumatol. 2019 Sep; 78(9): 1151–1159.

CAPÍTULO 05

DERIVACIÓN OPORTUNA Y TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DEL PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Ernesto Carlos Cairolí Morossini^{1,2,3}

¹Unidad de enfermedades autoinmunes, Hospital Evangélico, Montevideo, Uruguay.

²Centro Asistencial del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU), Montevideo, Uruguay.

³Miembro del grupo GLADEL.

1) ¿Cuándo derivar al paciente con lupus eritematoso sistémico: oportunidad de derivación? El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) depende de la presencia de hallazgos clínicos y estudios de laboratorio que sostengan el planteo de dicha enfermedad autoinmune sistémica. La confirmación del diagnóstico puede demorar días, semanas, meses, o incluso años, especialmente cuando la forma de presentación es pauci-sintomática. La demora del diagnóstico, lleva al desarrollo de daño orgánico agudo grave y éste, al desarrollo de secuelas en un número importante de pacientes, por lo que la precocidad del diagnóstico y la derivación oportuna, son la valiosa ventana de oportunidad para preservar función orgánica, mejorar la calidad de vida y evitar repercusiones a nivel afectivo, emocional, social y familiar de la persona con LES.

La sospecha del diagnóstico se establece construyendo “escenarios de probabilidad clínica”. Ese escenario de probabilidad clínica, muchas veces escapa a los criterios de clasificación y a los resultados de laboratorio estándar y se compone con evidencias clínicas y analíticas simples, donde el valor surge de su consideración en conjunto, como una verdadera sumatoria de hallazgos, que construyen el “escenario de probabilidad clínica” de LES.

Forman parte del escenario clínico: a) sexo femenino; b) edades donde las variaciones fisiológicas en los niveles de estrógenos se comportan como disparadores de enfermedades autoinmunes (menarca, menopausia, aborto, puerperio); c) etnia, donde los grupos étnicos no caucásicos tienen formas de presentación más graves y a menor edad; d) antecedentes obstétricos con abortos a repetición, hijos prematuros, desarrollo de pre-eclampsia (sugestivos de la existencia de anticuerpos antifosfolípídicos) y e) existencia de antecedentes familiares de enfermedad autoinmune sistémica.

Algunas de las evidencias surgidas de estudios de laboratorio de baja complejidad que suman al escenario de probabilidad diagnóstico son: a) hemograma con anemia normocítica normocrómica, anemia hemolítica, neutropenia, linfopenia, plaquetopenia;

b) alteraciones en la función renal, principalmente en el examen de orina simple, con sedimento patológico (sedimento activo) y proteínas en rango patológico (proteinuria nefrótica o no nefrótica); c) evidencia de actividad inflamatoria inespecífica como elevación de la velocidad de eritrosedimentación o sedimentación globular, aumento de la fracción gammaglobulina en el análisis de proteínas del suero (proteinograma electroforético). Cabe mencionar que la elevación de la proteína C reactiva (PCR) en pacientes con LES se la relaciona con brotes de lupus cuando se afectan las serosas (pleura, pericardio) o con infecciones bacterianas en curso.

La sospecha clínica y analítica de la existencia de LES, podría evaluarse de forma más específica, mediante la solicitud de un mínimo de estudios representado por: 1) hemograma, 2) examen de orina, 3) función renal, 4) anticuerpos antinucleares (ANA), 5) nivel de complemento (C3 y C4) y 6) estudios dirigidos a detectar anticuerpos antifosfolípidicos (principalmente anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipinas).

2) ¿Cómo gestionar la derivación: construcción de un sistema de referencia-contrareferencia adaptado a la posibilidad de cada equipo asistencial?. Una vez establecida la sospecha frente a un escenario de probabilidad clínica y en presencia o ausencia de los estudios específicos para el diagnóstico de LES, con el objetivo de lograr un diagnóstico precoz y evitar el desarrollo de mayor actividad y potenciales secuelas, se debe referir el paciente al especialista de la forma más rápida y eficiente posible.

Si bien la realidad de cada sistema de salud es diferente, como regla general, se recomienda que el paciente sea referido al especialista en reumatología o a grupos de medicina interna dedicados a la asistencia de pacientes con enfermedades autoinmunes. En forma ideal, el equipo asistencial deberá tener al paciente como centro, y sobre ese eje, se constituirá un triángulo de microgestión conformado por: a) la medicina familiar y comunitaria, b) la reumatología (o medicina interna) y c) la especialidad que de soporte al órgano o sistema mayormente afectado por el LES (por mencionar algunos ejemplos como nefrología, dermatología, neurología), en caso que sea necesario.

Muchas veces los tiempos de espera para derivar son prolongados y dependerá de nosotros encontrar alternativas que permitan ganar tiempo y evitar retrasos en el diagnóstico y en el desarrollo de daño agudo grave. En este sentido, es de buena medicina, contar con un sistema de “micro-autogestión” donde cada médico conoce quien puede ofrecer una rápida y eficiente respuesta, muchas veces disponiendo del tiempo personal del médico tratante y de la especialidad que podrá recibirlo. En ocasiones se puede lograr como sobre agenda o sobre cupo, en otras existen cupos disponibles para urgencias y en otras ocasiones, se podrá referir al paciente a un servicio de emergencia, donde el especialista que lo reciba podrá captar el paciente y desde

dentro de la estructura hospitalaria, acelerar el proceso diagnóstico, ya sea comenzando a estudiar desde la emergencia o ingresando el paciente y realizar estudios desde el sector de internación. La consulta en emergencia tiene el inconveniente de sobrecargar dicha área, pero si se mantiene la demora asistencial, probablemente termine consultando en ese mismo servicio, pero con mayor gravedad y mayor riesgo vital. La médica o médico a quien se deriva el paciente, son en general colegas de nuestro conocimiento y confianza, de quien sabemos son capaces de recibir al paciente y ponerlo en el camino apropiado para llegar al diagnóstico de la manera más rápida posible.

3) ¿A dónde derivar el paciente con sospecha de LES? Una vez establecida la sospecha clínica de LES y en contacto con la médica o médico a quien será referido, es necesario definir cuál será la vía de acción necesaria para resolver el problema diagnóstico del paciente con diagnóstico potencial de LES.

a) En el caso del paciente con sospecha de LES no grave, el cual queda representado por la presencia de fatiga, artritis, artralgias, brote cutáneo, fotosensibilidad, alopecia, úlceras orales, fiebre de días de evolución sin foco clínico evidente, alteraciones de laboratorio de sospecha (citopenias, orina con sedimento activo no relacionada a infección), sería recomendable derivarlo a una consulta de policlínica en la brevedad posible.

b) En el caso del paciente con sospecha de LES grave, el cual queda representado por la presencia de síndrome nefrótico, alteraciones de la función renal, psicosis, convulsión, mielitis, accidente cerebrovascular, miocarditis, derrame pericárdico, derrame pleural, anemia hemolítica, plaquetopenia, trombosis venosa o arterial asociada o no a síndrome antifosfolipídico, embarazo en curso con sospecha de LES (que si bien no es grave, debe ser referido por tratarse de una gestación de alto riesgo), sería recomendable derivarlo a consulta a un servicio de emergencia, o coordinar su ingreso hospitalario de forma urgente.

c) En el caso del paciente con LES previamente diagnosticado, a los efectos de evitar el desarrollo de eventos potencialmente graves se podría, derivar a consulta con reumatología o medicina interna en casos de actividad clínica del LES, detección de efectos adversos o intolerancia del tratamiento inmunomodulador y/o inmunodepresor del LES, o deseos de planificación familiar. En casos donde los pacientes presenten alteraciones no relacionadas directamente con el LES, las mismas se podrán resolver en la misma consulta de medicina familiar o de medicina general.

Probablemente los puntos de mayor incidencia e intervención de la medicina familiar y comunitaria en el paciente con LES se encuentren a nivel de:

- 1) prevención primaria de riesgo cardiovascular,
- 2) cesación del tabaquismo,
- 3) orientación de la dieta y mantenimiento de peso acorde,
- 4) estimular en la realización de ejercicio físico aeróbico (ajustado a cada situación),
- 5) adherencia a las medidas de fotoprotección,
- 6) cumplimiento del esquema de vacunación vigente,
- 7) promover los controles con ginecología y orientar en la elección del método anti-conceptivo apropiado,
- 8) implementar medidas en la prevención de osteopenia - osteoporosis,
- 9) sistematizar los estudios en la prevención primaria y detección precoz de neoplasias, acorde a la edad de cada paciente y expuestos a mayor riesgo como resultado del tratamiento inmunodepresor.

4) Formalidades y aspectos éticos de la consulta. La consulta requiere de aspectos éticos y formales que deben ser cumplidos. En cuanto al contenido, es fundamental que quien reciba al paciente con LES en su consulta, comprenda con absoluta claridad cuál es la situación a resolver y cuál es la pregunta a responder. Es necesario a su vez, describir con claridad cuál o cuáles son las estructuras asistenciales deficientes, para continuar con el correcto estudio y tratamiento del paciente, a los efectos de si será necesario manejarlo en conjunto o si necesitara un período de ingreso hospitalario para acelerar los estudios e iniciar el tratamiento de forma precoz.

En la derivación debe quedar claro, el acuerdo tácito de compartir la asistencia con dicho colega, pero, ante todo, debe tenerse presente que se trata de una decisión compartida entre el paciente y el médico tratante en ese momento.

La consulta debe quedar registrada en la historia clínica del paciente, documentando la necesidad de dicha derivación y cuidando otros aspectos formales y éticos de la consulta. En ocasiones se toman fotografías del paciente o de sus estudios y se los envían por métodos electrónicos (mail o teléfono). Cuando esto ocurre se debe: a) en primer lugar, solicitar el consentimiento médico informado y de preferencia dejarlo registrado en forma escrita en la historia clínica, b) en segundo lugar, se deben omitir datos de identificación de la persona (nombre en los estudios, tatuajes u objetos personales que lo identifiquen), y c) en tercer lugar, se debe restringir el envío de las imágenes solamente al colega que recibirá al paciente y evitar la circulación de dichas imágenes por grupos o redes de comunicación.

5) Medidas generales terapéuticas y tratamiento no farmacológico del paciente con LES. Información – educación sobre el LES.

La instancia educativa sobre los aspectos relacionados con el LES debe realizarse con mayor profundidad y realizarse en las primeras consultas. Debe informarse al paciente, familia y amigos que lo acompañan a la consulta, haciendo énfasis en los aspectos principales de los riesgos evolutivos y del tratamiento. Se debe sugerir la lectura adicional con información apropiada de folletería, páginas web o manuales para pacientes y estimular que el paciente traiga sus dudas y preguntas para consultas sucesivas. Un sitio web especialmente diseñado para pacientes con lupus es www.hablemosdelupus.org construido por parte del equipo médico del Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus (GLADEL).

Debe reconocer las situaciones que pueden desencadenar un brote del LES (ej., infección, exposición solar, embarazo, aborto, puerperio, interrupción del tratamiento) y alertarlo sobre el beneficio de la rápida consulta. En el seguimiento, siempre se debe recordar la importancia de hábitos de vida saludables, fotoprotección, vacunación acorde a cada situación, métodos anticonceptivos y planificación familiar cuando corresponda.

Valorar la adherencia al tratamiento. Valorar la adherencia y cumplimiento del tratamiento es importante para no confundir el incumplimiento del tratamiento con la presencia de refractariedad o fracaso del mismo.

Es difícil identificar con certeza el grado de adherencia al tratamiento. Nos podemos guiar clínicamente por la presencia de efectos adversos evidentes, como facies de Cushing en el caso de los glucocorticoides, hiperpigmentación en dorso, piernas o rostro con la toma de hidroxicloroquina, o simplemente observar el bronceado de la piel en épocas de sol intenso en quienes no se protegen de la radiación solar. Debemos preguntar sobre la toma de la medicación y revisar la hoja de indicaciones que el paciente lleva consigo. En estudios de investigación, se evalúan como parámetros indirectos de adherencia la contabilización del número de comprimidos en las tabletas, número de recetas presentadas o retirada de medicación en la farmacia hospitalaria centralizada. La presencia de múltiples tratamientos (polifarmacia), bajo nivel de instrucción formal, paciente con escasos recursos económicos y la presencia de depresión, son factores que predisponen a la mala adherencia al tratamiento del LES.

Realización de ejercicio físico aeróbico, higiene del sueño e impacto del estrés emocional.

Salvo durante el episodio de actividad y/o con limitación motora importante, se debe estimular al paciente con LES para que realice ejercicio físico. La actividad física regular mejora el perfil de riesgo cardiovascular relacionado con hipertensión arterial, dislipemia y sobrepeso - obesidad, favorece la mineralización ósea, evita la

atrofia muscular, disminuye la fatiga y mejora la calidad del sueño. Actividades físicas como caminar, nadar, realizar ejercicio aeróbico de bajo impacto o andar en bicicleta, baile o danza, deben ser estimuladas en su realización. En el caso del yoga o en la práctica de pilates, en pacientes con osteoporosis se recomienda consulta con fisiatría, para evitar ejercicios que incrementen el riesgo de fracturas vertebrales. Si bien la evidencia científica es escasa de la relación entre el LES y la meditación y el *mindfulness*, ambos métodos permiten un mejor manejo de la ansiedad, así como elevar el umbral de dolor, mejoran la calidad de vida, y en algunos casos es posible reducir el consumo de psicofármacos. La práctica de taichi es apropiada sobre todo en personas de mayor edad o aquellas con movilidad restringida.

Tanto el ejercicio físico como los buenos hábitos a la hora de dormir (higiene del sueño) son dos factores muy importantes para abatir la fatiga del paciente con LES. Es recomendable establecer la misma hora para ir a dormir, evitar el consumo de bebidas estimulantes en horas de la tarde, evitar realizar ejercicio físico intenso antes de acostarse, no mirar televisión en la cama antes de ir a dormir, evitar el uso de la computadora, tablet o teléfono celular dos horas antes de ir dormir (para evitar la exposición a la luz azul que altera la producción de melatonina), entre las medidas más destacables.

Si bien se ha implicado al estrés emocional como factor asociado a inducción o exacerbación del LES, aún no se ha logrado demostrar con estudios clínicos de manera concluyente dicha relación. No obstante, la reducción del estrés emocional es importante y aconsejable en pacientes con LES.

Cese del tabaquismo. El paciente tabaquista con LES debe ser referido de inmediato a una unidad especializada para dejar el hábito. El tabaquismo es un factor de riesgo multifactorial en el LES: a) se trata de un factor de riesgo cardiovascular mayor, b) incrementa el riesgo de desarrollo de lupus cutáneo, el cual es más frecuente en tabaquistas y c) disminuye el efecto de la hidroxiclороquina en el control del lupus cutáneo, con descenso del efecto cercano al 50%.

Evitar la fotoexposición y aplicación de medidas de fotoprotección. La exposición a la radiación ultravioleta, especialmente de tipo B, es un factor inductor y activador del LES. La exposición a la luz solar entre las 10 hs y las 16 hs es altamente nociva para el paciente con LES, coincidiendo con el pico máximo de radiación UV.

La presencia de anticuerpos anti-Ro/SSa se asocia a fotosensibilidad en el 90% de los pacientes caucásicos con LES. Algunos fármacos (especialmente analgésicos y antibióticos con sulfamidas) son fotosensibilizantes, por lo que de tener opción debería utilizarse un fármaco alternativo. Además de la fotoprotección que confiere el tratamien-

to con hidroxiclороquina, existen medidas a implementar para evitar la fotoexposición: a) evitar exponerse al sol entre las 10 hs y las 16 hs, debiendo evitar actividades al descubierto b) utilizar prendas de vestir holgadas, de color oscuro, c) lentes de sol y sombrero de ala ancha (10 cm) al salir fuera de sitios cubiertos y d) aplicación de pantalla solar 15 a 30 minutos antes de la fotoexposición, con factor de protección solar de al menos 30 (o mayor si es posible), evitando aplicar en áreas de piel lesionada y reaplicando la pantalla solar al cabo de 2 a 3 horas.

Evitar la fotoexposición es un objetivo específico ya que induce daño cutáneo y a la vez es capaz de activar el LES de forma sistémica con afectación orgánica grave.

Dieta y tratamientos complementarios - alternativos. La dieta del paciente con LES no es diferente de ninguna otra dieta de salud y bien balanceada. No hay una “dieta para pacientes con lupus”. Existen alimentos con mayor o menor contribución a un balance inflamatorio o anti-inflamatorio, pero esas características también son aplicables a dietas saludables, especialmente anti-aterogénicas. La dieta para cada paciente con LES deberá ajustarse a corregir variables presentes como la obesidad, dislipemia, hipertensión arterial, síndrome metabólico (debiendo en estos casos ser hipocalórica, hipolipídica, hiposódica, anti-aterogénica), aportando una cantidad moderada de proteínas en caso de injuria renal. Es ampliamente recomendable incluir vitaminas y minerales antioxidantes, ácidos grasos poli-insaturados, como principales factores dietarios anti-inflamatorios, dirigidos a mejorar la salud cardiovascular, especialmente la inclusión de ácidos grasos omega 3, contenidos en gran proporción en pescados como atún, sardina, arenque, salmón y aceites de pescado, de canola, de oliva y en menor cantidad en el aceite de soja. Algunos estudios en otras enfermedades articulares, abogan en favor del uso de té verde (consumido en dosis altas en forma de comprimidos). En el caso concreto de la cúrcuma, existe evidencia en favor de su uso en pacientes con LES. Independientemente de la evidencia, es beneficiosa la inclusión en la dieta de ácidos grasos omega 3, té verde y cúrcuma.

Los suplementos orales con vitamina D deben considerarse en pacientes con lupus cutáneo y en pacientes en tratamiento con glucocorticoides.

Por otra parte, existe evidencia experimental de algunos alimentos con demostrada capacidad activadora del sistema inmunológico (e hipotéticamente perjudiciales para el paciente con LES), por lo que se recomienda evitar comidas o infusiones que contengan:

a) brotes de alfalfa (o suplementos que la contengan), ya que contiene L-canavanina, agente que interfiere en procesos reguladores a nivel de linfocitos T.

b) echinacea purpúrea (a veces asociada en su formulación a raíces de astragalus), con propiedades inmunoestimulantes a nivel respiratorio, pero capaces de inducir la activación del LES a otro nivel.

c) ácidos grasos omega 6, con presencia de mediadores inflamatorios y riesgo de incremento en la actividad del LES (contenido en aceite de maíz y girasol y en menor cantidad en el aceite de soja).

También se advierte (sin evidencia científica concluyente) sobre el uso de tintas para el cabello como desencadenante de actividad del LES, siendo aconsejable utilizar las fórmulas en base a tintas naturales (extractos de plantas tipo henna). Con reportes de casos y escasa evidencia, se recomienda evitar los implantes mamarios de silicona por los posibles efectos activadores sobre el LES.

BIBLIOGRAFÍA

- Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G, et al. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Pract Res Clin Rheum* 2013; 27: 329-340.
- Chasset F, Francés C, Barete S, et al. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 634-639.
- Chong BF, Werth VP. Management of cutaneous lupus erythematosus. En "Dubois' Lupus erythematosus and related syndromes, Ninth edition, ELSEVIER, 2019. Daniel J. Wallace and Bevra Hannanhs Hahn; Cap 58: 719 - 726.
- Klack K, Bonfa E, Borba Neto EF. Diet and nutritional aspects in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Rheumatol* 2012; 52: 384 – 408.
- Molina E, Petri M, Manno R, et al. A prescription for exercise in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2021; 30: 2183-2190.
- O’Kane, McCourt C, Meggitt S, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous lupus erythematosus 2021. *Br J Dermatol* 2021; 185: 1112-1123.
- Parodis I, Girard-Guyonvar’h, Arnaud L, et al. EULAR recommendation for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, online first: 10 July 2023. Doi: 10.1136/ard-2023-22.

CAPÍTULO 06

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL LUPUS

Débora Guaglianone¹, Guillermo Javier Pons-Estel^{1,2}

¹Miembro de GLADEL. ²Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (CREAR), Grupo Oroño, Rosario.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que puede afectar múltiples órganos y puede evolucionar a daño irreversible y disminución de la calidad de vida.

El objetivo principal del tratamiento es inducir la remisión o en caso de no ser posible la baja actividad de la enfermedad, para esto es esencial intervenir de manera temprana y agresiva teniendo en cuenta un abordaje multidisciplinario y personalizado, con el propósito de controlar la actividad de la enfermedad y las comorbilidades al igual que prevenir el daño orgánico y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVOS A CORTO PLAZO

- Reducir la actividad de la enfermedad
- Mejorar la calidad de vida
- Reducir el riesgo y el número de brotes

OBJETIVOS A LARGO PLAZO

- Prevención de los brotes
- Minimizar acumulación de daño
- Manejo multidisciplinar de las comorbilidades
- Prevenir toxicidad asociada al tratamiento
- Limitar el uso de glucocorticoides

A continuación, nos enfocaremos en los aspectos fundamentales que todo médico de atención primaria debe conocer para brindar un cuidado adecuado y oportuno a los pacientes con LES. Para esto nos basaremos en la guía: “*Primeras guías latinoamericanas de práctica clínica para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico*”, GLADEL/PANLAR (Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus/ Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología), que establece 5 conceptos básicos que debemos tener en cuenta para el correcto tratamiento del LES.

PRINCIPIOS GENERALES

- 1- El tratamiento debe ser individualizado, los especialistas y médicos generalistas deben trabajar juntos. Se debe promover el compromiso activo de pacientes y sus familiares para establecer el plan terapéutico.
- 2- El objetivo terapéutico debe ser alcanzar y mantener la remisión o la baja actividad de la enfermedad tan pronto como se haga el diagnóstico y durante el mayor tiempo posible.
- 3- El tratamiento debe incluir fotoprotección, prevención de osteoporosis, riesgo cardiovascular, síndrome metabólico e infecciones, y dar soporte psicológico y asesoramiento durante el embarazo.
- 4- Todos los pacientes con lupus deben recibir antimaláricos, excepto aquellos que se niegan o que tienen contraindicaciones absolutas.
- 5- Los glucocorticoides, si son clínicamente necesarios, independientemente de las manifestaciones de la enfermedad del paciente, deben prescribirse con la dosis más baja posible y durante el período de tiempo más corto.

1. El tratamiento debe ser individualizado, los especialistas y médicos generalistas deben trabajar juntos. Se debe promover el compromiso activo de pacientes y sus familiares para establecer el plan terapéutico. Cada paciente presenta características únicas, por lo tanto, el enfoque de tratamiento debe ser individualizado y adaptado a las necesidades específicas de cada individuo. Es esencial establecer una colaboración estrecha entre el reumatólogo y el médico de atención primaria para brindar una atención integral. También es importante fomentar la adherencia al tratamiento, lo cual implica involucrar de manera activa al paciente y a sus familiares en la toma de decisiones ya que esto fortalece su compromiso, lo que promueve una mejor adherencia al tratamiento. Información de calidad para pacientes y familiares puede ser encontrada en la web: <https://www.hablemosdelupus.org>

2. El objetivo terapéutico debe ser alcanzar y mantener la remisión o la baja actividad de la enfermedad tan pronto como se haga el diagnóstico y durante el mayor tiempo posible. Aunque actualmente no se cuenta con una cura definitiva para el LES, el objetivo principal es lograr la inactividad de la enfermedad (remisión) o, en su defecto, mantener una baja actividad a lo largo del tiempo. Esto se logra a través de un abordaje terapéutico integral y una vigilancia constante de los síntomas y signos de la enfermedad.

3- El tratamiento debe incluir fotoprotección, prevención de osteoporosis, riesgo cardiovascular, síndrome metabólico e infecciones, y dar soporte psicológico y asesoramiento durante el embarazo. Es importante destacar que los brotes de la enfermedad, los eventos cardiovasculares y las infecciones son las principales causas de hospitalización y mortalidad en los pacientes con LES. Por lo que es fundamental adoptar medidas preventivas para reducir la incidencia de estos eventos. Algunas estrategias incluyen la protección solar y brindar apoyo psicológico para gestionar el estrés ya que ambas pueden ser desencadenantes de brotes.

El LES es la enfermedad autoinmune sistémica que confiere mayor riesgo cardiovascular. Para prevenir estos eventos se recomienda realizar un interrogatorio de los factores de riesgo cada 6 meses, esto implica evaluar y controlar aspectos como la hipertensión, la dislipidemia y la obesidad, promover estilos de vida saludables, como una alimentación equilibrada, la práctica regular de ejercicio físico y el abandono del hábito de fumar. Estas medidas no solo ayudan a reducir el riesgo cardiovascular, sino que también contribuyen al bienestar general de los pacientes.

El objetivo recomendado para el control de la presión arterial es mantenerla por debajo de 130/80 mmHg. Para lograrlo se sugiere el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de la angiotensina.

En cuanto al manejo de la dislipidemia, se recomienda evaluar el perfil lipídico del paciente y promover tanto el cambio en el estilo de vida como la utilización de terapias farmacológicas con el objetivo de controlar los niveles de lípidos según los parámetros utilizados para la población general.

El LES se asocia frecuentemente con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL), lo cual aumenta el riesgo de trombosis. Es fundamental considerar esta asociación (LES más síndrome antifosfolípido) para prevenir el desarrollo de eventos trombóticos. En el caso de portadores asintomáticos de aFL con un perfil de alto riesgo (presencia de anticoagulante lúpico o triple positividad), se recomienda la profilaxis con aspirina.

En cuanto a la prevención de infecciones, se debe realizar inmunizaciones previas a la instauración de terapias inmunosupresoras. En los pacientes inmunosuprimidos, se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas y optar por vacunas inactivadas. La guía Colegio Americano de Reumatología de 2022 para la vacunación en adultos con enfermedades reumáticas destaca las siguientes recomendaciones:

1. Administrar la vacuna antineumocócica a todos los pacientes con enfermedades reumáticas que toman medicamentos inmunosupresores.
2. Recomendar la vacunación contra el herpes zóster con la vacuna recombinante en pacientes mayores de 18 años que toman medicamentos inmunosupresores.
3. Suspender el metotrexato durante 2 semanas después de la vacunación contra la influenza, si la actividad de la enfermedad lo permite.
4. Administrar la vacuna contra la influenza estacional a los pacientes con enfermedades reumáticas, incluso si su enfermedad está activa, están tomando dosis altas de glucocorticoides (GC) y/o están recibiendo rituximab.
5. En pacientes con enfermedades reumáticas que reciben rituximab, las vacunas que no sean para la influenza deben administrarse al menos 6 meses después de la última dosis de rituximab.
6. Tener en cuenta la vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV) en mayores de 26 años y menores de 45 años que estén tomando medicamentos inmunosupresores y no estén vacunados previamente.

Estas recomendaciones son fundamentales para garantizar la protección contra infecciones en pacientes con LES y se observan en la figura 1. Así también se debe recordar que en pacientes con enfermedades autoinmunes como el lupus existe la contraindicación de usar vacunas de virus vivos atenuados como la de fiebre amarilla. Es esencial que los médicos estén informados y apliquen estas pautas en la práctica clínica, priorizando la seguridad y la salud de los pacientes.

Finalmente, existe un elevado riesgo de infecciones por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes que utilizan dosis prednisona ≥ 20 mg o equivalente por más de 14 días, por lo cual se recomienda la profilaxis con trimetoprima sulfametoxazol mientras se utilicen estas dosis de GC.

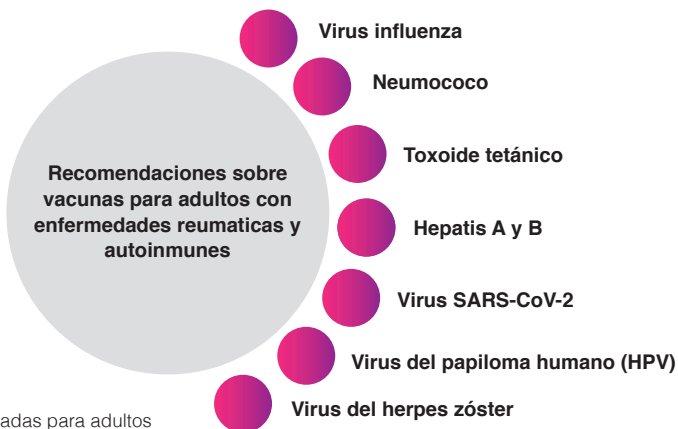


Figura 1. Vacunas recomendadas para adultos con enfermedades reumáticas.

4. Todos los pacientes con lupus deben recibir antimaláricos, excepto aquellos que se niegan o que tienen contraindicaciones absolutas. Los antimaláricos son fármacos esenciales en el tratamiento del LES y deben ser recomendados para todos los pacientes, a menos que exista una clara contraindicación, la cual suele ser extremadamente infrecuente. Entre los antimaláricos, la hidroxicloroquina (HCQ) es el más comúnmente utilizado a una dosis 5 mg/kg/peso corporal real.

Aunque inicialmente se pensaba que su utilidad se limitaba al control de las manifestaciones cutáneas y articulares, actualmente sabemos que tiene efectos importantes en la inhibición de los mecanismos fisiopatológicos del LES. A lo largo de los últimos 13 años, se han realizado más de 10 estudios por el Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL) que han revelado los múltiples beneficios de la HCQ en el lupus. Entre ellos destaca, el efecto protector y la posibilidad de retrasar la progresión de la nefritis lúpica, una complicación grave de la enfermedad, con una prevalencia estimada entre el 30% y el 65%. Además, sirven para prevenir o tratar manifestaciones hematológicas y eventos tromبóticos, controlar la actividad de la enfermedad, prevenir el daño y mejorar la supervivencia.

5. Los glucocorticoides (GC), si son clínicamente necesarios, independientemente de las manifestaciones de la enfermedad del paciente, deben prescribirse con la dosis más baja posible y durante el período de tiempo más corto. Los GC forman parte del tratamiento estándar del LES para el alivio de los síntomas agudos y el control de los brotes. Sin embargo, son uno de los principales factores que pueden causar daño orgánico, se estima que hasta el 80% del daño en el LES puede ser atribuido al uso persistente de dosis superiores a 5 mg de prednisona, y por lo tanto debe evitarse su uso crónico siempre que sea posible.

Los GC son hormonas que actúan a través de dos vías: genómica y no genómica. La vía genómica está asociada con los efectos adversos, mientras que la vía no genómica es más rápida y tiene menos efectos adversos, ya que no actúa a través de la transactivación y la transrepresión. Es importante destacar que la vía genómica se satura, lo que significa que se alcanzan los efectos antiinflamatorios máximos con dosis menores a 30 mg. Por otro lado, la vía no genómica alcanza sus efectos antiinflamatorios máximos con dosis iguales o superiores a 125-500 mg.

Para optimizar el tratamiento en manifestaciones severas de la enfermedad se recomienda utilizar pulsos de metilprednisolona 125-500 mg/día por 3 días para activar la vía no genómica, seguidos de dosis bajas por vía oral para evitar la saturación de la vía genómica. Esta estrategia terapéutica ha demostrado ser muy efectiva y asociarse a menos efectos adversos.

Actualmente, el objetivo de mediano a largo plazo es minimizar la dosis diaria de GC a $\leq 7,5$ mg/día. Sin embargo, diferentes revisiones sistemáticas de la literatura han demostrado que dosis de 7,5 mg se asocian con eventos cardiovasculares, infecciones y glaucoma; dosis de 5 mg pueden inducir osteoporosis, síndrome de Cushing y cataratas, mientras que dosis de 2,5 mg pueden causar hiperglucemia.

Por lo tanto, el uso de GC en el tratamiento del LES debe ser cuidadosamente considerado, debiendo siempre utilizarse la dosis más baja posible y durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas y la actividad de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, et al. *Ann Rheum Dis* 2021;80:14–25.
- Pons-Estel B, Bonfa E, Soriano ER, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1549-1557.
- Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, et al. *Lancet* 2022 400: 733–43.
- Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. *Ann Rheum Dis* 2022;81:768–779.
- Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75:333-348.
- Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, et al. *Autoimmun Rev*. 2004;3:423–453.
- Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1801–1808.
- Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. *J Rheumatol*. 2003;30:1955–1959.
- Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, et al. *J Rheumatol*. 2009;36:560–564.
- Chen SY, Choi CB, Li Q, et al. *Arthritis Care Res*. 2015;67:1086–1094.
- Sheane BJ, Gladman DD, Su J, et al. *Arthritis Care Res*. 2017;69:252–256.
- van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:958–967.
- Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. *Rheumatology* 2012;51:1145-53.

CAPÍTULO 07

AUTOGESTIÓN: UN PROCESO CLAVE PARA EL PACIENTE CON LUPUS

Yurilis Fuentes Silva

Departamento de Medicina, Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, Venezuela.

Programa de Doctorado en Ciencias de la Educación, Universidad nacional Experimental de Guayana.

Miembro de GLADEL.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta fundamentalmente a mujeres en edad reproductiva, es compleja, presenta alta heterogeneidad clínica, pudiendo afectar a cualquier órgano y sistema con síntomas y signos diferentes en cada paciente. El objetivo terapéutico final es lograr la remisión o baja actividad, que implica la ausencia de síntomas de la enfermedad o una mínima expresión de éstos, respectivamente. Desde la perspectiva de los pacientes en remisión, el LES es una condición de salud compleja, crónica, generadora de emociones negativas y altos costos en salud, en donde puede haber agregación familiar e interferencia con la maternidad, sin embargo, puede impulsar a cambios para el desarrollo personal, y convertirse en un motivo social para ayudar a otros. Conocer la perspectiva de los pacientes, nos ayuda a entender sus necesidades y preocupaciones.

De modo que, para controlar al LES, es necesario tomar en consideración aspectos relacionados con el conocimiento de la enfermedad y el tratamiento, así como un conocimiento del sistema de salud para poder atender las posibles complicaciones y establecer el control de la enfermedad. Los pacientes perciben que el LES es trivializado, incomprendido y estigmatizado por sus familiares, amigos y médicos, lo que intensifica su sensación de aislamiento.

El objetivo ideal en el tratamiento del LES es lograr la remisión, una de las maneras para lograrlo es a través de la educación para la autogestión y el empoderamiento sobre la enfermedad para lo cual se necesitan intervenciones educativas, psicosociales y de autocuidado para promover resiliencia mental, estrategias de afrontamiento positivas, autodefensa y capacidades de participación social, y así lograr mejores resultados de tratamiento y salud en los pacientes con LES.

Tanto la remisión como la baja actividad de la enfermedad se han asociado a mayor supervivencia y menor daño acumulado, de igual forma las últimas guías latinoamericanas de tratamiento del LES proponen un modelo de toma de decisiones compartidas con los pacientes con sus médicos, para lo cual se necesita de un paciente empoderado.

La remisión es un concepto relativamente reciente en LES y existen varias definiciones en donde la más aceptada en la actualidad son los criterios DORIS (*Definition of Remission in Systemic Lupus Erythematosus*), inicialmente considerada como un estado de ausencia de síntomas y signos del LES por un periodo estable de seis meses, con marcadores serológicos negativos, aunque el último consenso este parámetro de laboratorio no es indispensable, considerando puntajes de actividad en "0", la evaluación global del médico en <0.5 (0-3), dosis de prednisolona de máximo 5 mg/día y dosis estable de antimaláricos, inmunosupresores y biológicos. De por sí la remisión es un estado deseable, pero no siempre fácil de alcanzar, sin embargo, se recomienda su determinación para uso clínico, educación e investigación para estudios clínicos y observacionales. La remisión está relacionada con prevención de daño orgánico como se ha demostrado en revisiones sistemáticas de la literatura y en diversas cohortes de pacientes con LES como la italiana de Padova, e inclusive latinoamericanas como la multinacional de GLADEL (Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus), SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) y Almenara de Perú.

El diagnóstico temprano del LES es el primer paso para lograr la remisión, evitar daño orgánico y lograr una buena calidad de vida, generalmente esta primera sospecha diagnóstica se da entre los médicos de atención primaria, quienes deben derivar oportunamente al reumatólogo, para que pueda instaurarse un tratamiento en forma temprana y luego fortalecer el proceso de autogestión para que el paciente pueda llevar adelante su enfermedad.

La mayor parte de los pacientes con LES tienen escasos conocimientos sobre su enfermedad para el momento del diagnóstico, y la mayoría de ellos describe como una experiencia negativa la información que reciben en ese momento inicial. Tanto en España como en Latinoamérica hay estudios que enfatizan que es frecuente el desconocimiento sobre el lupus al momento del diagnóstico. El desconocimiento de la enfermedad es percibido por los pacientes como un aspecto negativo y tanto la información como la educación sobre la enfermedad, son elementos que ayudan a afrontarla, porque finalmente tener conocimiento sobre la enfermedad les ayuda a lidiar con ella y, la autogestión les ayuda a estar más activos en la vida cotidiana y en las actividades sociales.

La autogestión es un concepto que ha evolucionado en forma histórica desde el cuidado de sí que implica un conjunto de prácticas mediante las cuales un individuo establece cierta relación consigo mismo y se constituye en objeto de sus propias acciones hasta un concepto más nuevo como la alfabetización sanitaria que está referido a un conjunto de conocimientos, habilidades y experiencias en materia de salud que permiten que una persona (no profesional sanitario) conozca su propio estado de salud y cómo cuidarse, esto implica no solo tener conocimientos sobre la enfermedad sino

también de cómo aprender a transitar por el sistema de salud. Dado que el tratamiento de una enfermedad crónica se basa en corresponsabilidad entre médico y paciente, con especial énfasis en la disposición y el conocimiento que el paciente asuma para lograr una mejor calidad de vida.

La pregunta obligada sería ¿dónde debería comenzar el proceso de autogestión? Debería comenzar desde el primer contacto con el paciente. Estudios recientes llevados a cabo desde la rama educativa de GLADEL muestran que los pacientes latinoamericanos refieren que sus principales fuentes de información son los medios de comunicación, en especial los digitales, donde resalta la internet, también a través del personal sanitario, de pares y familiares y de personas sin lupus. Los pacientes latinoamericanos con LES manifiestan que hay barreras para obtener información de los médicos generales y estudiantes de medicina por el desconocimiento de éstos sobre la enfermedad, de modo que es muy importante que en el primer nivel de atención los médicos tengan herramientas necesarias para el correcto abordaje de un paciente con LES.

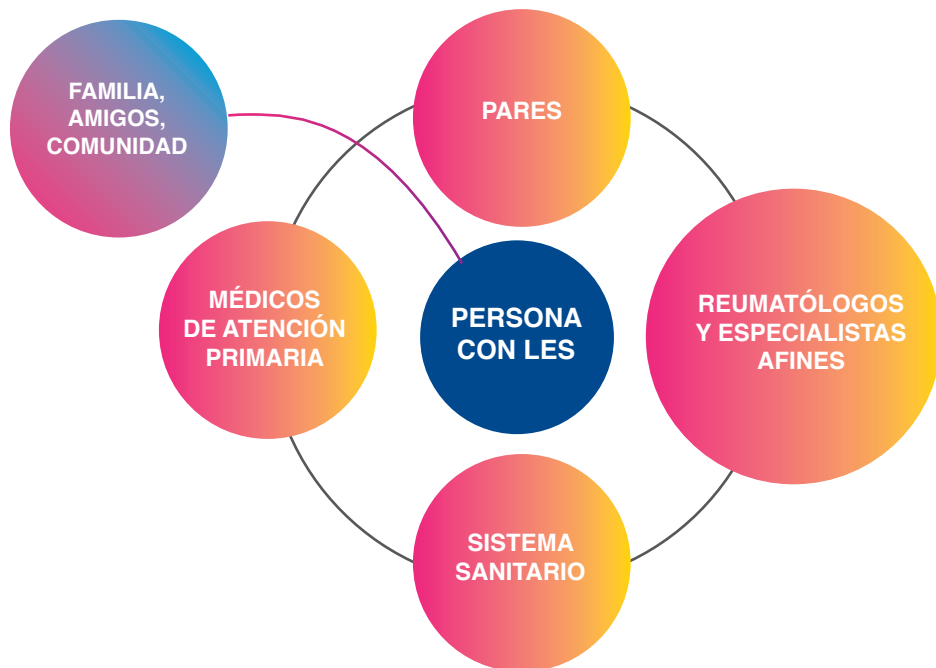


Figura 1. Actores implicados en el proceso de autogestión del paciente con lupus eritematoso sistémico.

La labor educativa que favorezca la autogestión tendría que partir de iniciativas educativas favorecidas desde los reumatólogos, sin embargo, en Latinoamérica hay un número insuficiente de médicos en esta especialidad, de igual forma son escasos los programas de formación en reumatología en la región, con distribución desigual y con falta de oportunidades en el campo laboral, lo cual configura que el médico de atención primaria constituye un eslabón importante en el proceso de autogestión del paciente con LES (Figura 1).

El tiempo inicial de encuentro con el paciente en el consultorio es limitado y existe mucha información que debe ser abordada, sin embargo, es necesario priorizar de acuerdo con la necesidad particular e interés del paciente. Podemos dividir el abordaje inicial del paciente en atención primaria en dos grandes grupos, el primero va referido a los pacientes con sospecha diagnóstica de LES que aún no han recibido la confirmación y, en segundo lugar, los pacientes que ya tienen un diagnóstico confirmado de LES.

En el primer caso, de los pacientes con sospecha diagnóstica de LES, es necesario dar una orientación general sobre la sospecha clínica antes de referir al reumatólogo y orientación acerca del tratamiento, en especial en el caso donde se indiquen glucocorticoides, por ejemplo.

El segundo grupo de pacientes con LES se refiere a los pacientes que ya tienen el diagnóstico, en quienes es conveniente reforzar tres aspectos fundamentales:

1. Conocimiento sobre la enfermedad
2. Tratamiento: farmacológico y no farmacológico
3. Funcionamiento del sistema sanitario local

Información sobre la enfermedad. La información que debe proporcionarse a los pacientes debe ser gradual y dosificada de acuerdo con aspectos generales de la enfermedad y atendiendo las necesidades que tienen y a sus manifestaciones clínicas particulares, entendiendo que el LES se presenta diferente en cada persona. Dado que existe poco tiempo disponible en la consulta médica y que el paciente recurre a la internet en primera instancia para informarse sobre la enfermedad es importante educar al paciente sobre fuentes confiables de información en esta fuente digital como el programa educativo en línea Hablemos de Lupus de GLADEL-PANLAR y las diferentes asociaciones de pacientes adscritas a la Red ASOPAN (Red Panamericana de Asociaciones de Pacientes Reumáticos) de PANLAR, que constituyen recursos educativos valiosos por cuanto ofrecen herramientas que favorecen la autogestión y el autocuidado.

Tabla 1. Ejemplos de comentarios para pacientes con sospecha diagnóstica de lupus eritematoso sistémico.

| SITUACIÓN | PREGUNTA DEL PACIENTE | MODELO DE RESPUESTA APROPIADA DEL MÉDICO |
|--|---|--|
| Ante el diagnóstico nuevo | ¿Cuál es mi diagnóstico? | Aún no puedo darle un diagnóstico definitivo, sin embargo, los síntomas que presenta hacen posible un diagnóstico de una enfermedad inmunológica, que significa una enfermedad del sistema de defensa del organismo, que se desordena y puede atacar al mismo cuerpo. |
| Ante un eventual uso de glucocorticoides | Probablemente el paciente no haga preguntas | Este medicamento que le voy a indicar es un medicamento antiinflamatorio e inmunosupresor (disminuye la capacidad del sistema de defensa) que controla los síntomas que usted presenta, sin embargo, no es capaz de curar. Son medicamentos de uso delicado y que deben ser usados solo bajo prescripción médica, no se recomienda cambiar la dosis ni las indicaciones dadas ni prolongar el tratamiento más allá de lo indicado porque pueden provocar efectos adversos serios como hipertensión, elevación de los niveles de azúcar en la sangre, osteoporosis, gastritis, acné, alteración en las grasas, entre otros. |

Información sobre el tratamiento. Es importante que el paciente comprenda que el tratamiento del LES tiene un aspecto farmacológico, en donde los antimaláricos constituyen el pilar fundamental del tratamiento dado que está demostrado su efecto benéfico en cuanto aumenta la sobrevida, disminuye el riesgo de infecciones, disminuye la frecuencia e intensidad de los brotes de la enfermedad, disminuye el riesgo de trombosis, el daño acumulado, el riesgo cardiometabólico, el riesgo a desarrollar neoplasias y el consumo de glucocorticoides.

Asimismo, es importante explicarles que existen diversos tratamientos que pueden o no requerirse, como lo son los glucocorticoides y los fármacos inmunosupresores. Los pacientes con LES de Latinoamérica tienen como una de sus necesidades, comprender los riesgos y efectos adversos de los glucocorticoides, lo cual no solo es importante por los posibles cambios físicos sino también por el riesgo de automedicación o ajuste de dosis por cuenta propia, lo que pondría al paciente

en riesgo de complicaciones como hiperglicemia, osteoporosis, riesgo de infecciones, hipertensión arterial, gastritis, entre otros efectos adversos de cuidado. Los fármacos inmunosupresores y terapia biológica serán indicados por el reumatólogo y no siempre se requieren como parte del tratamiento, se utilizan ante manifestaciones clínicas específicas o como ahorradores de glucocorticoides.

Los pacientes desean llevar una vida normal y se deben enfocar en el cumplimiento del tratamiento para lograr la remisión, adoptando estilo de vida saludable, incluyendo modificaciones en la dieta, haciendo ejercicio regular, evitando el estrés y sobrecarga de trabajo que pueden exacerbar la enfermedad. Fundamentalmente el tratamiento no farmacológico del lupus implica cambios en el estilo de vida, con relación a:

- Control de factores ambientales: es necesario el uso de protector o pantallas solares, además de vestimenta que cubra la mayor parte de la piel, uso de sombrillas o sombreros para limitar la exposición al sol, debido a que éste puede desencadenar un brote de LES. Asimismo, es importante evitar el hábito tabáquico activo o pasivo porque está asociado con mayor daño orgánico en el LES.
- Alimentación saludable, prefiriendo una dieta antiinflamatoria como la dieta mediterránea, de protección cardiovascular.
- Realización de actividad física y ejercicio, aspecto fundamental para las personas con LES por sus múltiples beneficios sobre la salud cardiovascular, sistema inmunológico, entre otros.
- Manejo del estrés, es bien conocido que los eventos estresantes pueden ser disparadores de brotes o exacerbaciones del lupus, consistente con estudios latinoamericanos en donde las personas con LES destacaron la importancia de manejar el estrés como cambio en el estilo de vida por lo perjudicial que podía ser para la enfermedad.

Funcionamiento del sistema de salud. Un aspecto importante como lo menciona el concepto de alfabetización sanitaria es que para que el paciente se autogestione debe aprender a transitar por el sistema de salud, así también lo han manifestado pacientes con LES de Latinoamérica que han logrado la remisión prolongada. La red de salud en Latinoamérica es compleja, tiene barreras en cuanto el acceso al propio sistema de salud, barreras en la relación médico-paciente, barreras a la hora de concretar citas, existen trámites engorrosos para la obtención de medicamentos y un aspecto importante es que el paciente debe aprender a cómo actuar ante una eventual emergencia de salud, de modo que pueda atenderse oportunamente, evitando complicaciones.

Rol de los pares, grupos y asociaciones de pacientes. En América existen iniciativas para educar a pacientes con LES con herramientas para autogestión, en Latinoamérica existen importantes iniciativas como la Universidad del Paciente y la Familia que ofrece

a pacientes formación acreditada y otras iniciativas educativas desde PANLAR y Red ASOPAN como lo es el programa de paciente experto, que está actualmente en desarrollo y busca la formación de los pacientes con enfermedades crónicas reumáticas en materia de autocuidado. Estudios realizados en Latinoamérica muestran que los participantes consideran como positiva la información que reciben desde sus pares, encontrando que esta les sirvió para aprender sobre la enfermedad y también representa apoyo y acompañamiento, de modo que se debe fomentar esta herramienta como fuente de información aliada, entendiendo que en muchas ocasiones estas fuentes puede tener un impacto negativo, por lo heterogénea de las manifestaciones clínicas entre los pacientes, lo cual puede conllevar a comparaciones entre ellos y establecimiento de pronósticos no ajustados necesariamente a la realidad de ese paciente.

Efecto de la comunidad y sociedad en la autogestión. Es importante también que todos los médicos involucrados en el tratamiento del LES, incluyendo a los médicos de atención primaria, comprendan el impacto negativo que la comunidad y sociedad en general puede tener en materia de autogestión en LES, dado que es frecuente que los pacientes de Latinoamérica al manifestar en la comunidad a otras personas sobre su diagnóstico, reciban comentarios con relación a la muerte de alguna persona conocida con lupus, por lo cual muchas veces anticiparse a este tipo de comentarios y que entiendan a lo que se enfrentarán, puede minimizar el efecto negativo de los mismos hasta que el paciente pueda tener mejor entendimiento de su enfermedad.

Conclusiones. La autogestión es un proceso clave para lograr los objetivos terapéuticos en el LES, y debido a que es un proceso en sí mismo complejo, requiere la participación de diversos actores donde los médicos de atención primaria tienen un rol fundamental en conjunto con el reumatólogo, asociaciones de pacientes y la familia para generar la confianza que el paciente necesita para iniciar su proceso de aprendizaje y poder tener bienestar y calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Fuentes-Silva YJ, Leal Ortiz N. Remisión Sostenida En Lupus Eritematoso Sistémico: Aproximación Fenomenológica Para La Autogestión. Universidad Nacional Experimental de Guayana, Puerto Ordaz, Venezuela; 2023.
- Sutaranto B, Singh-Grewal D, McNeil HP, et al. Experiences and Perspectives of Adults Living With Systemic Lupus Erythematosus: Thematic Synthesis of Qualitative Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. • 2013;65(11):1752-1765. doi:10.1002/acr.22032
- Moreira-Segura C, Delgadillo-Espinoza B. La virtualidad en los procesos educativos: reflexiones teóricas sobre su implementación. *Tecnología en Marcha*. 2014;28(1):121-129.
- Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1549-1557. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213512

- Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, et al. Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2019;15(1):3-20. doi:10.1016/j.reuma.2018.03.011
- van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-967. doi:10.1136/annrheumdis-2013-205139
- van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000538. doi:10.1136/lupus-2021-000538
- Ugarte-Gil MF, Mendoza-Pinto C, Reátegui-Sokolova C, et al. Achieving remission or low disease activity is associated with better outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000542. doi:10.1136/lupus-2021-000542
- Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):104-110. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211613
- Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, et al. Remission and Low Disease Activity Status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2071-2074. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211814
- Ugarte-Gil MF, Hanly J, Urowitz M, et al. Remission and low disease activity (LDA) prevent damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(11):1541-1548. doi:10.1136/ard-2022-222487
- Ugarte-Gil MF, Gamboa-Cardenas RV, Reátegui-Sokolova C, et al. LLDAS (lupus low disease activity state) and/or remission are associated with less damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus from a primarily Mestizo population: data from the Almenara Lupus Cohort. *Lupus Sci Med.* 2022;9(1):e000616. doi:10.1136/lupus-2021-000616
- Waldron N, Brown S, Hewlett S, Elliott B, et al. 'It's More Scary Not to Know': A Qualitative Study Exploring the Information Needs of Patients with Systemic Lupus Erythematosus at the Time of Diagnosis. *Musculoskeletal Care.* 2011;9(4):228-238. doi:10.1002/msc.221
- Fuentes-Silva Y, Solé M, Acosta C, et al. Epistemic injustice and educational needs for self-management in systemic lupus erythematosus. In: Friday 07 October 2022 from 13:00 to 14:10. Lupus Foundation of America; 2022:A93-A94. doi:10.1136/lupus-2022-elm2022.143
- Monte TCS, Mateo PF, Izquierdo MG, et al. An online survey of the Spanish Lupus Patient Association (FELUPUS): patient perceptions and experiences. *Clin Rheumatol.* 2023;42(5):1259-1265. doi:10.1007/s10067-023-06500-3
- Beckerman NL. Living With Lupus: A Qualitative Report. *Soc Work Health Care.* 2011;50(4):330-343. doi:10.1080/00981389.2011.554302
- Foucault M. Historia de La Sexualidad III - La Inquietud de Si. Vol III. Siglo XXI Ediciones.; 1997.
- Navarro-Rubio MD, Rudd R, Rosenfeld L, Arrighi E. [Health literacy: Implications for the health system]. *Med Clin (Barc).* 2016;147(4):171-175. doi:10.1016/j.medcli.2016.02.010
- Fuentes-Silva YJ. Revalorización del cuidado de sí: empoderamiento en LES, un acto de educación entre pares. *COPÉRNICO.* 2021;18(34):6-14.
- Fuentes-Silva Y, Sánchez Carreño J. Impacto Del Currículo Oculto En Educación Para Autogestión En Lupus Eritematoso Sistémico. Universidad Nacional Experimental de Guayana, Puerto Ordaz, Venezuela; 2023.
- Sociedad Española de Reumatología. Expertos advierten del incremento de las enfermedades reumáticas y de la falta de especialistas. Fundación FER: <https://www.ser.es/expertos-advierten-del-incremento-de-las-enfermedades-reumaticas-y-de-la-falta-de-especialistas/>.
- Fernández-Ávila DG, Patino-Hernandez D, Kowalskii S, et al. Rheumatology Training in Latin America. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology.* 2022;28(2):e440-e443.
- Barahona-Correa JE, Romero-Alvernia DM, Rueda-Ortiz C, et al. Social media as source of information for Spanish-speaking patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2022;31(8):953-962 doi:10.1177/09612033221098884
- Fuentes-Silva Y, Elera-Fitzcarrald C, Reátegui-Sokolova C, et al. Let's Talk About Lupus live video chats with an expert: an interactive Facebook resource for patient education about lupus. In: *Journal of Clinical*

Rheumatology, 25(3S)-S1-S96.; 2019.

- Drenkard C, Fuentes-Silva Y, Parente Costa Seguro L, et al. Let's Talk about Lupus. Overview of an Innovative, High-Reach, Online Program to Fill the Education Gaps of Latin Americans Living with Lupus. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2022;28(2):368-374. doi:10.1097/RHU.0000000000001728
- Danza Á, Graña D, Goñi M, et al. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Med Chil*. 2016;144(2):232-240. doi:10.4067/S0034-98872016000200012
- Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, et al. Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus. Ten Questions and Some Issues. *J Clin Med*. 2020;9(9):2709. doi:10.3390/jcm9092709
- Case S, Sinnette C, Phillip C, et al. Patient experiences and strategies for coping with SLE: A qualitative study. *Lupus*. 2021;30(9):1405-1414. doi:10.1177/09612033211016097
- UPF. UPF – Universidad de Pacientes. Accessed February 4, 2023. <https://universidaddepacientes.org/>
- Williams EM, Dismuke CL, Faith TD, et al. Cost-effectiveness of a peer mentoring intervention to improve disease self-management practices and self-efficacy among African American women with systemic lupus erythematosus: analysis of the Peer Approaches to Lupus Self-management (PALS) pilot study. *Lupus*. 2019;28(8):937-944. doi:10.1177/0961203319851559
- Drenkard C, Feldman CH. Untangling the complexity of medication adherence in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):605-606. doi:10.1038/s41584-020-0490-5
- Twumasi AA, Shao A, Dunlop-Thomas C, et al. Exploring the Perceived Impact of the Chronic Disease Self-Management Program on Self-Management Behaviors among African American Women with Lupus: A Qualitative Study. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(3):147-157. doi:10.1002/acr2.11117

ISBN: 978-99925-3-970-5



9 789992 539705