

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Una enfermedad autoinmune de difícil manejo
Análisis de Caso**

Veronika Nicole Benítez Pazmiño

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico

Quito, 26 de agosto de 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Una enfermedad autoinmune de difícil manejo

Veronika Nicole Benítez Pazmiño

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Luis Pedroza Ph.D.,

Firma del profesor

Quito, 26 de agosto de 2019

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante:

Nombres y apellidos:

Veronika Nicole Benítez Pazmiño

Código:

00116380

Cédula de Identidad:

1717155806

Lugar y fecha:

Quito, 26 de agosto de 2019

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es una compleja enfermedad autoinmune mulsistémica que afecta alrededor de 20-150 de cada 100.000 personas alrededor del mundo, con una mayor incidencia en mujeres de edad fértil. Al ser una patología que compromete a casi la mayoría de órganos y tejidos vitales, se han desarrollado a través de los años múltiples herramientas diagnósticas con el fin tratar de obtener un diagnóstico temprano y consigo brindar opciones terapéuticas que intenten disminuir la tasa de morbimortalidad de los pacientes portadores de dicha enfermedad. La heterogenicidad en su presentación clínica, que comúnmente incluye síntomas constitucionales, rash y artritis, representa un desafío médico tanto en diagnóstico, tratamiento y avances terapéuticos. La situación clínica del paciente se vuelve aún más desafiante cuando existen complicaciones orgánicas severas como citopenias autoinmunes, nefritis lúpica o afectación del sistema nervioso central, que se asocian a peores resultados. Es importante su temprano reconocimiento para frenar el avance de la enfermedad y lograr alcanzar una remisión que mejore el pronóstico a largo plazo. El presente caso trata de una paciente con cinco años de evolución de lupus eritematoso sistémico asociado a complicación renal y con difícil manejo de la enfermedad.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, enfermedad autoinmune, dolor poliarticular, manifestaciones extraarticulares, tratamiento.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a complex autoimmune multisystemic disease that affects about 20-150 of every 100,000 people around the world, with a higher incidence in women of childbearing age. Being a pathology that involves almost most of the vital organs and tissues, multiple diagnostic tools have been developed over the years in order to try to obtain an early diagnosis and therapeutic options that attempt to reduce the morbidity and mortality rate of patients with this disease. Heterogeneity in its clinical presentation, including constitutional symptoms, rash and arthritis, represents a medical challenge both in diagnosis, treatment and therapeutic advances. The patient's clinical situation becomes even more challenging when there are severe organic complications such as autoimmune cytopenias, lupus nephritis or central nervous system involvement, which are associated with worse outcomes. Its early recognition is important to slow the progression of the disease and achieve a remission that improves the long-term prognosis. The present case concerns a patient with five years of evolution of systemic lupus erythematosus associated with renal involvement and with difficult management of the disease.

Keywords: systemic lupus erythematosus, autoimmune disease, polyarticular pain, extra-articular manifestations, treatment.

TABLA DE CONTENIDO

Historia Clínica.....	9
Lista de problemas.....	11
Diagnósticos diferenciales.....	11
Explicación del caso clínico.....	24
Discusión.....	43
Conclusiones.....	44
Referencias.....	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Causas comunes de dolor poliarticular.....	12
Tabla 2. Causas mayores de poliartritis inflamatoria.....	13
Tabla 3. Primeros exámenes de laboratorio solicitados.....	17
Tabla 4. Criterios diagnósticos de AR del 2010.....	18
Tabla 5. Valores de anticuerpos antinucleares.....	21
Tabla 6. Resultados de exámenes adicionales.....	22
Tabla 7. Exámenes de control en primer año de tratamiento.....	37
Tabla 8. Exámenes de control al segundo año de la enfermedad.....	37
Tabla 9. Indicaciones de biopsia renal.....	38
Tabla 10. Control de proteinuria.....	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Criterios de clasificación de la EULAR Y ACR para lupus eritematoso sistémico.....	23
Figura 2. Causas de lupus eritematoso sistémico.....	25
Figura 3. Patogénesis de lupus eritematoso sistémico.....	27
Figura 4. Algoritmo terapéutico para LES extra-renal.....	34
Figura 5. Clasificación de nefritis lúpica.....	39
Figura 6. Recomendaciones terapéuticas para nefritis lúpica clase III-IV.....	42

HISTORIA CLINICA

Anamnesis:

Datos de filiación: paciente de 30 años de edad, nacida y residente en Loja, instrucción superior, ocupación diseño y publicidad, casada, con grupo sanguíneo ORH+.

Antecedentes:

Antecedentes Patológicos Personales:

- Síndrome de ovario poliquístico
- Lipomatosis interauricular

Antecedentes Quirúrgicos:

- Apendicectomía laparoscópica a los 17 años

Antecedentes Familiares:

- Madre hipotiroidea
- Abuela materna diabética
- Abuelo paterno hipertenso

Antecedentes gineco-obstétricos: menarquia a los 13 años, ciclos regulares cada 30 días, acompañados de dismenorrea. Planificación familiar ninguna. Gestas: 0, Abortos: 0, Partos: 0, Cesárea: 0, Hijos vivos: 0

Alergias: No refiere

Medicación: Metformina

Enfermedad Actual: paciente joven que refiere seis semanas de evolución de dolor e hinchazón articular a nivel de muñecas y rodillas que empeora en las mañanas. Ha ingerido por varias ocasiones paracetamol con alivio parcial de los síntomas. Además, refiere haber perdido 2kg de peso no intencional en el último mes, acompañado de una mayor caída de cabello al cepillarse en las mañanas y mayor cansancio físico en comparación al que sentía de costumbre.

Examen Físico:

Signos vitales:

TA:100/60, FC: 90 LPM, FR: 20 X MINUTO, Sat O2: 94%, T: 36.6°C

Neurológico: despierta, consciente, orientada en las tres esferas.

Piel: eutermica, hidratada.

Cabeza: caída de cabello en buena proporción.

Ojos: pupilas isocóricas, normoreactivas a la luz.

Boca: mucosas orales húmedas, presencia de dos lesiones ulcerativas en boca, orofaringe no congestiva.

Cardio pulmonar: ruidos cardiacos rítmicos, expansibilidad simétrica, murmullo vesicular conservado, no ruidos sobreañadidos.

Abdomen: suave, depresible, no doloroso, no organomegalias, RHA presentes.

Extremidades: dolor articular al movimiento activo y pasivo que predomina en ambas muñecas y rodillas, acompañado de signos de inflamación. No edemas, pulsos distales presentes, llenado capilar menor a 3seg.

Lista de problemas

1. Dolor e inflamación articular
2. Alopecia
3. Lesiones ulcerativas en boca
4. Pérdida de peso
5. Fatiga

Diagnósticos diferenciales

En la presentación del caso lo que más llama la atención es el dolor poliarticular simétrico que posee la paciente. Sin embargo, hay que considerar que este no es un hallazgo aislado del examen físico, sino que también se acompaña manifestaciones extrarticulares como lesiones ulcerativas en boca, caída de cabello, fatiga y pérdida de peso. Juntando todos estos datos obtenidos de la historia clínica, se podría pensar en una enfermedad más de origen sistémico que una local.

Otro dato muy importante a tomar en cuenta es que los síntomas y signos mencionados se presentan en una paciente femenina en edad fértil, lo cual recae en mayores posibilidades de asociarse a una etiología autoinmune o infecciosa, en lugar de pensar en malignidad.

Con esta información se puede discernir entre las posibles causas de dolor poliarticular que pueden estar afectando a la paciente.

Tabla 1. Causas comunes de dolor poliarticular.

Enfermedad	Cronología	Inflamación	Patrón	Simetría	Relación mujer a hombre
Infección por parvovirus B19	Aguda	Si	Articulaciones pequeñas	Si	3:1 a 4:1
Artritis reumatoide	Crónica	Si	Articulaciones grandes y pequeñas	Si	3:1 a 4:1
Lupus eritematoso sistémico	Crónica	Si	Articulaciones pequeñas	Si	9: 1
Osteoartritis	Crónica	No	Articulares de extremidades inferiores, carpometacarpeanas, e interfalángicas proximales y distales	Si/No	1:1 a 2:1
Fibromialgia	Crónica	No	Difuso	Si	9: 1
Espondilitis anquilosante	Crónica	Si	Articulaciones grandes	Si	1:1 a 1:5
Artritis psoriásica	Crónica	Si	Articulaciones grandes y pequeñas	Si/No	1:1

(Richie & Francis, 2003)

Tomando en cuenta las características de cada una de las patologías mencionadas en la tabla anterior, se observa que varias se correlacionan más con la clínica de la paciente que otras. Comenzando con la cronología, en la que cabe diferenciar que el dolor poliarticular agudo se define como aquel que ha estado presente por menos de seis semanas y suele asociarse con un desorden autolimitado. A diferencia de las crónicas que duran más de seis semanas y suelen estar asociadas a enfermedad sistémicas que requieren tratamiento permanente (Richie & Francis, 2003). Cabe recalcar también que la poliartralgia con duración de menos de seis semanas se correlaciona más con artritis viral o con síntomas tempranos de una enfermedad reumática sistémica.

Otra diferencia crucial en el algoritmo diagnóstico es la presencia de signos de inflamación articular, como eritema, calor y edema, que diferencia a un dolor articular debido a una artralgia de uno por artritis (Shmerling, 2019).

Tabla 2. Causas mayores de poliartritis inflamatoria.

Causa	Enfermedad
Artritis infecciosa	-Bacteriana: enfermedad de Lyme, endocarditis -Viral
Artritis post infecciosa	-Fiebre reumática -Artritis reactiva -Infección entérica
Patologías reumáticas sistémicas	-Lupus eritematoso sistémico -Vasculitis sistémica -Esclerosis sistémica -Polimiositis -Síndrome de Behcet
Artritis Reumatoide	
Otras sistémicas	-Sarcoidosis -Malignidad

(Shmerling, 2019)

Si tomamos en cuenta la presencia inflamación más dolor articular que presentó la paciente podemos descartar solo por historia clínica y examen físico una posible fibromialgia o una artrosis. Debido a que la fibromialgia es un trastorno músculo

esquelético difuso, común en mujeres entre los 20-55 años de edad. Caracterizado principalmente por dolor generalizado, trastornos del sueño y fatiga. El dolor se ubica predominantemente en los músculos y aunque a veces suele acompañarse de dolor articular, no presenta signos inflamatorios como en este caso. Además, al examen físico se encuentra sensibilidad a la palpación y diversos puntos dolorosos positivos, que la paciente no presentó. Esta enfermedad no posee ninguna alteración de laboratorio o imagen, razón por la cual se opción se descarta solo por presentación clínica (Goldenberg, 2019).

Por otro lado, se descarta como probable diagnóstico una artrosis, aunque es más común en mujeres, su presentación aumenta con la edad. Siendo más prevalente a partir de los 50 años. Además, en la clínica los pacientes con artrosis suelen presentar inestabilidad en la articulación afectada, deformidad, limitación en el movimiento y dolor que empeora con el pasar del día y afectación articular asimétrica. En las mujeres es mucho más frecuente la aparición de nódulos, presentándose como áreas de hipertrofia no inflamatoria en las articulaciones interfalángicas distales (Nódulos de Heberden) o en las proximales (Nódulos de Bouchard), con la particular característica de tener en su gran mayoría una predisposición familiar fuerte (Doherty, 2017). Tanto epidemiología, examen físico de la paciente e historia familiar hicieron este diagnóstico poco probable, por lo cual fue descartado.

Al hablar de las artritis inflamatorias es importante tener en cuenta que las asociadas a infección, sea bacteriana o viral, se presentan como un dolor monoarticular agudo. Además de que suelen asociarse a pocos síntomas constitucionales como fiebre y fatiga, pero no se asocian a manifestaciones extra articulares.

Al hablar de una infección por parvovirus B19, se puede presentar como una artritis de inicio agudo más frecuentemente en mujeres. Los síntomas articulares afectan predominantemente a manos, pies, rodillas y muñecas, acompañándose de rigidez articular. Sin embargo, estos síntomas se resuelven en tres semanas sin dejar ninguna secuela (Jordan, 2019). Por el tiempo de evolución de la enfermedad y por las demás manifestaciones sistémicas presentadas en el caso, se pone de lado la posibilidad de una etiología infecciosa y se pone a consideración patologías sistémicas.

La presencia de signos y síntomas de afectación mutisistémica, como los que se evidencian en la historia clínica, orientan a un diagnóstico más preciso de enfermedades sistémicas reumáticas. Entre las cuales se tomó en cuenta las siguientes.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica sistémica cuya prevalencia se encuentra entre el 0.5-2% de la población mundial. Afecta más predominantemente a mujeres con una relación mujer: hombre de 2-3:1 y su edad de presentación comienza a los 30 años de edad, aunque la misma se extienda hasta los 55 (Mendoza, y otros, 2013).

Esta enfermedad se manifiesta clásicamente por dolor poliarticular de comienzo gradual, rigidez matutina e hinchazón de las articulaciones. Especialmente articulaciones periféricas como manos, muñecas y pies, que por lo general tiene una presentación simétrica. La afectación del esqueleto axial y articulaciones centrales es mucho menos común y se observa solo en 20-50% de los pacientes que poseen la enfermedad y en estadios más avanzados de la misma.

Los signos principales de la AR son comúnmente encontrados en las manos en las etapas iniciales de la enfermedad. Donde existe hinchazón y sensibilidad a la palpación en articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. Sin embargo, es también predominante la involucración de las metatarsfalángicas en etapas tempranas, con un patrón que refleja lo que ocurre en las manos, como lo es el caso de esta paciente. A pesar de los signos de inflamación que pueden estar presentes en el examen físico, la deformación no es un hallazgo común sino en etapas crónicas de la enfermedad, cuando las recaídas han sido recurrentes y el tratamiento no logrado frenar el curso de la enfermedad (Venables, 2017).

Analizando la presentación clínica con la que llegó la paciente y las manifestaciones de una AR temprana descritas, se piensa en la posibilidad de su diagnóstico. Sin embargo, el problema reside en que las características iniciales de una AR no difieren sustancialmente de otras artritis inflamatorias. Esto porque no existen características clínicas específicas que den un diagnóstico certero. Los primeros síntomas pueden ser inusuales y no específicos, además de ser casi indistinguibles de otras enfermedades reumáticas. A pesar de que la AR no posea características clínicas específicas de la enfermedad, los hallazgos clínicos observados de la paciente son un pilar importante en la selección de pruebas de laboratorio diagnósticas que ayuden a confirmar la enfermedad o a incluir en nuestro diagnóstico definitivo otra enfermedad reumática.

En la AR los valores anormales de pruebas de laboratorio son las características más llamativas de la enfermedad. Siendo el PCR y VSG los mejores indicadores de respuesta de fase aguda, y a la vez los que más se asocian con la severidad de la AR.

Así como también los auto anticuerpos son efectivos en su diagnóstico, en la actualidad son de mucha utilidad el factor reumatoide y los anticuerpos anticitrulina (Gómez, 2011). Sin embargo, cabe mencionar que dicho factor se encuentra presente solo en el 50-80% de los pacientes (Muñoz, Muñoz, Díaz, & Ramírez, 2014). Razón por la cual los exámenes se analizan juntos a la evolución clínica para llegar incluir o descartar la enfermedad.

Tabla 3. Primeros exámenes de laboratorio solicitados.

Examen de laboratorio	Resultado	Valores de referencia
Leucocitos	9.69 10^3 ul	3.50-10.00 10^3 ul
Hemoglobina	14.1 g/dL	12-16,5 g/dL
Hematocrito	42.8 %	37-47%
Plaquetas	348, 000 / μ L	150.000-450.000/ μ L
Linfocitos %	27%	25-40%
Neutrófilos %	36.6%	43-76
PCR	12 mg/L	0,6-6mg/L
VSG	13 mm/h	<20 mm/h
Factor reumatoide	10.2 UI/ml	<15 UI/mL

Analizando estos primeros resultados de laboratorio, se puede observar que la biometría hemática se encuentra dentro de parámetros normales. Así como también los valores de VSG y factor reumatoide. Siendo el único resultado alterado el de PCR, que indica que

efectivamente existe un proceso inflamatorio en la paciente. Con estos resultados más los hallazgos clínicos encontrados se pueden aplicar los criterios diagnósticos de una AR.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de AR del 2010.

Afectación articular	Puntuación
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

(Gómez, 2011)

Para realizar el respectivo análisis diagnóstico cabe aclarar que para confirmar una AR se debe alcanzar una puntuación igual o mayor a 6 (Gómez, 2011).

En este caso al estar involucradas ambas muñecas, que son consideradas articulaciones pequeñas, se suman dos puntos. La afectación de ambas rodillas que tiene la paciente, cuenta como articulaciones grandes, que suma un punto más. Con un total de 3 puntos para afectación articular. Luego se consideró los resultados de serología, para el cual el factor reumatoide fue negativo, por lo que no sumó ningún puntaje adicional.

Para reactantes de fase aguda se sumó otro punto al tener un PCR positivo en el análisis de laboratorio. En el último parámetro se tomó en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad, para el cual la paciente refería alrededor de cinco semanas de molestias.

Analizando estos datos se pudo obtener un puntaje total de 4, con lo que se descartó dicho diagnóstico. A pesar de no haber solicitado dentro de los exámenes de laboratorio anticuerpos anticitrulina, solo incrementan especificidad diagnóstica, pero no son patognomónicos para confirmar la enfermedad.

Por su alta morbimortalidad en comparación con otras enfermedades reumáticas, a pesar de no ser común, se tomó en consideración también la posibilidad de una presentación temprana de esclerosis sistémica. Enfermedad autoinmune que afecta en mayor proporción a mujeres entre los 30-50 años de edad. Su presentación inicial puede ser variada, por lo que para su diagnóstico se debe tener muy en cuenta características patognomónicas que lleven a incluirla dentro de un contexto clínico acertado. Inicialmente las pacientes presentan inflamación de la piel junto con hinchazón de los dedos, síntomas constitucionales como fatiga y pérdida de peso, dificultad para respirar e inflamación musculoesquelética que genera dolor y simula una enfermedad articular inflamatoria (Dentan & Khanna, 2017).

Esta enfermedad se presenta debido a factores ambientales que desencadenan, en una persona genéticamente susceptible, alteraciones vasculares, autoinmunidad e inflamación

acompañada de fibrosis que afecta a varios órganos. El distintivo principal de la esclerosis sistémica es la acumulación de tejido de matriz fibrosa que lleva a una cicatrización permanente y continua de los tejidos, reemplazando así tejido estructuralmente normal por tejido rígido y compacto. De lo cual derivan sus principales hallazgos clínicos (Allanore Y. , y otros, 2015).

En el examen físico se debe estar atento a dedos hinchados, engrosamiento de la piel difusa o limitada, esclerodactilia, telangiectasias, calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud por daño vascular y artropatías que afecta a una proporción notable de pacientes y que suelen ser las características que están más presentes en etapas iniciales de la enfermedad. Por otro lado, síntomas de compromiso orgánico como reflujo gastroesofágico por compromiso gastrointestinal superior o síntomas respiratorios por enfermedad intersticial pulmonar se presentan en estadios avanzados (Allanore Y. , y otros, 2015).

Cabe recalcar que lo único clínicamente notable en la paciente fue el compromiso muscular esquelético y la enfermedad articular que presenta. Sin embargo, aproximadamente un 10% de los pacientes no presenta un engrosamiento obvio de la piel, conocido como “sine scleroderma” (Varga, 2017).

Por su heterogénea presentación clínica y por una posible variante de la enfermedad, se tomó en cuenta dentro de exámenes de laboratorio solo anticuerpos antinucleares y no los anticuerpos específicos que permiten discernir a una esclerosis sistémica cutánea difusa o limitada, que son de ayuda cuando las manifestaciones de la piel son evidentes.

Tabla 5. Valores de anticuerpos antinucleares.

Examen de laboratorio	Resultado	Valores de referencia
Anticuerpos antinucleares (ANA)	1/160	Positivo: títulos >1/80 Negativo: títulos ≤1/80

Una prueba de ANA positivo se encuentra presente en alrededor del 95% de los pacientes con esclerosis sistémica, por lo cual un resultado negativo de los mismos lleva a tomar en consideración la posibilidad de otras patologías autoinmunes (Varga, 2017). Sin embargo, no es una prueba diagnóstica propia de esta enfermedad, si no de varias patologías autoinmunes ya que estos anticuerpos se dirigen contra distintos componentes celulares. Por lo cual, en este caso a pesar de haber obtenido un resultado positivo, la clínica principal de la paciente no concuerda con los hallazgos descritos en el examen físico de esta enfermedad. Además de que una posible “sine scleroderma” se descarta, porque a pesar de que concuerda con no tener induración de la piel, su diagnóstico es apoyado por otras características como fenómeno de Raynaud, cambios microvasculares en los dedos o evidencia de afectación pulmonar, que tampoco se encuentra presente.

Tomando en consideración los ANA positivos de la paciente, se incluyó en las posibilidades diagnósticas otra enfermedad autoinmunitaria en la cual estos anticuerpos están presentes y con clínica concordante, el lupus eritematoso sistémico (LES). Para el cual se solicitaron exámenes adicionales.

Tabla 6. Resultados de exámenes adicionales.

Examen de laboratorio	Resultado	Valores de referencia
Anticuerpos anti-ADN de doble cadena	1/40	Positivo: títulos $\geq 1/10$ Negativo: títulos $< 1/10$
Anticuerpos anti-Smith	0,1 U/ml	Negativo: < 15 U/ml Zona gris: 15 - 25 U/ml Positivo: > 25 U/ml
Anticoagulante lúpico	Negativo	-----
Anticuerpos anticardiolipina	IgM: 1.1 U/ml IgG: 1.5 U/ml	Negativo: < 7 U/ml Positivo: ≥ 7 U/ml Negativo: < 10 U/ml
C4 complemento	14 mg/dL	15 a 45 mg/dL
C3 complemento	66 mg/dL	88 a 201 mg/dL
PCR	15,56 mg/L	0,6-6mg/L
VSG	13 mm/h	< 20 mm/h
Creatinina	0,8 mg/dL	0,6-1,1mg/dL
Urea	36,5 mg/dL	10 - 50 mg/dL

Relacionando los resultados obtenidos junto con la clínica con la que llegó la paciente, podemos analizar los criterios de clasificación para diagnóstico de LES. Que cuentan con una sensibilidad del 96,1% y una especificidad del 93,4% (Dörner & Furie, 2019).

Figura 1. Criterios de clasificación de la EULAR Y ACR para lupus eritematoso sistémico.

Entry criterion Anti-nuclear antibodies at a titre of $\geq 1:80^*$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test			
Additive criteria Do not count a criterion if an explanation other than systemic lupus erythematosus is more likely Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient At least one clinical criterion is required Criteria need not occur simultaneously Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score			
Clinical domains and criteria	Weight	Immunological domains and criteria	Weight
Constitutional Fever	2	Anti-phospholipid antibodies Anti-cardiolipin antibodies or anti- $\beta 2$ GP1 antibodies or lupus anticoagulant	2
Cutaneous Non-scarring alopecia	2	Complement proteins Low C3 or low C4 Low C3 and low C4	3 4
Oral ulcers	2		
Subacute cutaneous or discoid lupus	4		
Acute cutaneous lupus	6		
Arthritis Either synovitis characterised by swelling or effusion in ≥ 2 joints or tenderness in ≥ 2 joints plus ≥ 30 min of morning stiffness	6	Highly specific antibodies Anti-dsDNA antibody† Anti-Smith antibody	6 6
Neurological Delirium	2		
Psychosis	3		
Seizure	5		
Serositis Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
Haematological Leucopenia	3		
Thrombocytopenia	4		
Autoimmune haemolysis	4		
Renal Proteinuria >0.5 g/24 h	4		
Renal biopsy class II or V lupus nephritis	8		
Renal biopsy class III or IV lupus nephritis	10		
Classify as systemic lupus erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled			

(Dörner & Furie, 2019)

Basándose en los datos que arroja la tabla, observamos que la paciente dentro de criterios clínicos cumple con un puntaje positivo por la presencia de alopecia, úlceras orales y

artritis, que fueron los hallazgos encontrados al momento de examen físico. Si analizamos también de nuevo la tabla 3, la biometría hemática se encuentra dentro de parámetros normales, por lo que se descarta una anomalía hematológica. Así como al tener pruebas de función renal normales hace poco probable la existencia de un daño en los riñones.

Al haber obtenido anticuerpos antinucleares positivos, la paciente cumple con el criterio de entrada para LES y pasamos a los dominios serológicos, en los cuales según la tabla 6 se puede observar que cuenta con anticuerpos antifosfolípidos negativos. Por otro lado, posee valores de complemento bajos, que son característicos de esta enfermedad y un resultado positivo de anticuerpos anti-ADN de doble cadena que poseen una especificidad diagnóstica $\geq 90\%$. En este contexto se obtuvo un total de 18 puntos, confirmando así un diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

Explicación del caso clínico

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune heterogénea que afecta a diversos órganos y genera una amplia variedad de presentaciones clínicas. Los signos y síntomas no siempre se presentan al mismo tiempo y por ser tan variada en su clínica es una enfermedad de difícil diagnóstico, al menos en etapas iniciales (Kuhn, y otros, 2015).

Es una patología que ha ido en incremento en los últimos cuarenta años, con una incidencia en Sudamérica de 2-8 casos por cada 100.000 personas al año. Las mujeres son afectadas en mayor proporción, siendo nueve veces más frecuente que en hombres. La prevalencia y morbilidad es mucho mayor en latinos mestizos y afroamericanos, así

como también es más común en zonas urbanas. La mayoría de los pacientes desarrollan la enfermedad entre los 16 a 55 años de edad (Bertsias, Cervera, & Boumpas, 2012).

Figura 2. Causas de lupus eritematoso sistémico.



(Bertsias, Cervera, & Boumpas, 2012)

En cuanto a etiología se ha demostrado que ciertos factores genéticos predisponen al desarrollo de esta enfermedad. En ciertos casos puede ser provocado por deficiencia de un solo gen, asociado a componentes del complemento, pero más comúnmente resulta de una combinación de variantes en diferentes genes. Los polimorfismos de un solo nucleótido encontrados para LES, están ubicados en regiones no codificantes de ADN de genes involucrados en respuesta inmune que resultan en un funcionamiento anormal de células T. Entre los loci de riesgo identificados se encuentran TNIP1, IL10, JAZF1, PRDM1 y UHRF1BP1. Sin embargo, solo representan el 15% de la susceptibilidad hereditaria de la enfermedad. Por lo que otros genes asociados y que poseen un número

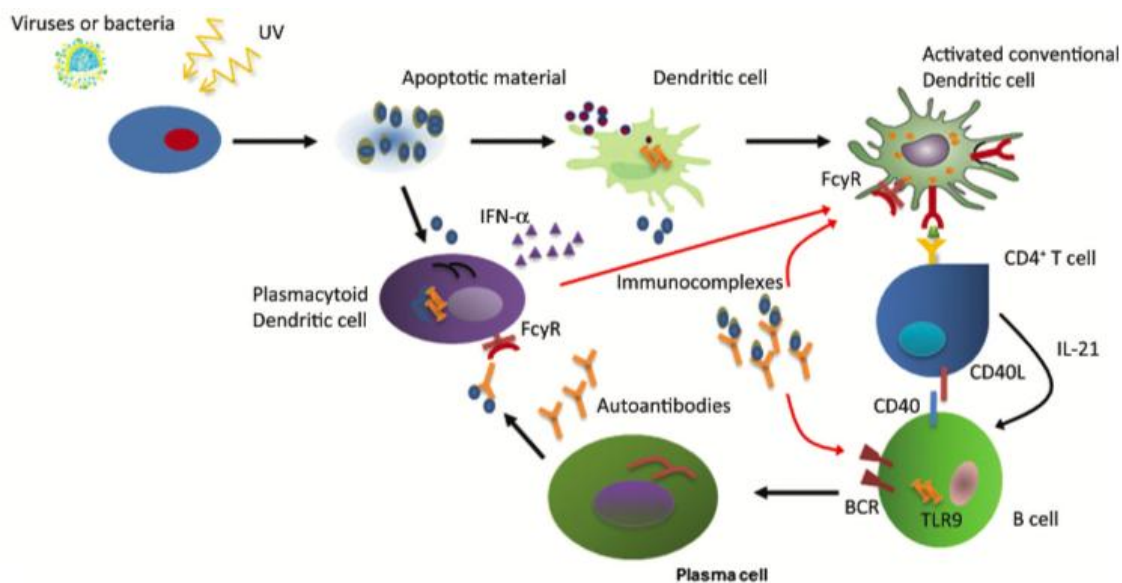
alterado de copias han sido relaciones con su expresión, como C4 y receptores tipo Toll como TLR7 (Tsokos, 2011).

Efectos epigenéticos también se han visto involucrados, los cuales pueden ser heredados o modificados ambientalmente resultando en metilación de ADN y modificaciones post-traduccionales de histonas. Varios desencadenantes ambientales se encuentran en estrecha relación con la epigenética. Incluyendo fármacos desmetilantes como la hidralazina y procainamida, luz ultravioleta, tabaquismo e infecciones virales por Epstein-Barr.

Por otro lado, al afectar en mayor proporción a mujeres el factor hormonal ha sido tema de estudio durante años en esta enfermedad. Varios modelos de investigación han confirmado que las hormonas como los estrógenos o progesterona llevan al desarrollo de un fenotipo autoinmune y genes que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad se encuentran ubicados en cromosomas X (Bertsias, Cervera, & Boumpas, 2012) (Tsokos, 2011).

Su patogénesis se desencadena por factores que conducen a apoptosis y liberación de ácidos nucleicos endógenos que estimulan la producción de $IFN\alpha$ y autoinmunidad. Los autoantígenos que se liberan durante la apoptosis son presentados por células dendríticas hacia células T para su activación. A su vez las células T interactúan entre moléculas de superficie CD40 y CD40L con células B para producir anticuerpos al secretar citoquinas como IL10 e IL23. Sin embargo, existe un mecanismo de activación de células B independiente de células T, mediante receptores combinados de antígenos de células B o BCR y señalización mediante receptores tipo Toll (Bertsias, Cervera, & Boumpas, 2012).

Figura 3. Patogénesis de lupus eritematoso sistémico.



(Bertsias, Cervera, & Boumpas, 2012)

La lesión a tejidos presente en la enfermedad se debe al desarrollo de complejos inmunes que se forman en grandes cantidades a medida que anticuerpos antinucleares se unen al material nucleico de la sangre y tejidos. Estos no se eliminan rápidamente debido a que en dicha patología tanto receptores del complemento y de Fc son deficientes. En personas sanas los complejos inmunes son suprimidos por tales receptores, evitando que se depositen en los tejidos y causen lesión tisular. En estos pacientes el aclaramiento deficiente de los complejos se encuentra asociado a polimorfismos en genes que codifican para el receptor Fc y el receptor C3bi.

A nivel de sistema nervioso central los anticuerpos reaccionan con receptores de glutamato (N-metil- D-aspartato) y ADN en células neurales y causan muerte o disfunción celular. Estos receptores se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro, especialmente en la amígdala y el hipocampo. Los anticuerpos anti receptores de

glutamato se relacionan con problemas neurocognitivos en los pacientes y las citoquinas proinflamatorias encontradas en el líquido cefalorraquídeo (IL1, IL6, IFN- α) comprometen a la barrera hematoencefálica.

Ciertos pacientes cuentan con historia ginecológica de abortos pasados que se relaciona con eventos trombóticos debido a anticuerpos que se forman contra fosfolípidos y beta 2 glicoproteína 1, conocido como síndrome antifosfolípido. Los anticuerpos antifosfolípidos intervienen con el sistema de coagulación, aumentan la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y promueve la producción de factor tisular, además de generar mayor agregación plaquetaria. Los abortos espontáneos se dan debido a una activación del complemento guiada por anticuerpos que se unen a las células trofoblásticas de la placenta.

Las manifestaciones cutáneas se presentan debido a que los queratinocitos que se exponen a luz ultravioleta entran en un proceso de apoptosis donde se libera material nuclear que estimula el sistema inmune y hace a los pacientes más fotosensibles. Por otro lado, las citopenias que suelen estar presentes en exámenes de laboratorio se desencadenan por anticuerpos contra células sanguíneas que activan el complemento.

El daño vascular es causado por alteración en la función endotelial que causa inhabilidad en las células para reparar los daños endoteliales. Provocado por homocisteína y citocinas proinflamatorias como IFN- α .

En el riñón, los complejos inmunes se depositan en la parte subendotelial y mesangial del órgano, seguido de la membrana basal y el subepitelio. Causando un influjo de células inflamatorias al activar la cascada del complemento. Este conjunto de procesos se da debido a que en el riñón las células mesangiales, intersticiales y podocitos adquieren propiedades para presentar antígenos y secretar factores proinflamatorios al ser expuestas

a IFN- α (Tsokos, 2011).

Analizando el desarrollo de la enfermedad y el porqué de la heterogenicidad de su presentación clínica, se puede entender más a fondo los signos y síntomas propios del LES. Al momento de realizar la historia clínica el paciente puede referir síntomas constitucionales como fatiga, fiebre, o pérdida de peso. Fotosensibilidad de la piel, úlceras orales o nasales, pérdida de cabello, dolor e hinchazón en articulaciones, dolor torácico, edema en miembros inferiores, historial de abortos y síntomas neurológicos como convulsiones (Gladman, 2018).

Al examen físico pueden estar presentes características cutáneas, que se manifiestan en alrededor del 75% de los pacientes. La más frecuente es una erupción facial conocida como rash malar o eritema cutáneo agudo de lupus que se distribuye en las mejillas y nariz. La forma subaguda se caracteriza por lesiones simétricas, anulares, papuloescamosas en las áreas del cuerpo más expuestas al sol. Por otro lado, la presentación crónica de afectación cutánea conocida como lupus eritematoso discoide se manifiesta por placas inflamatorias eritematosas con presencia de hiperqueratosis folicular que lleva a áreas de alopecia irreversible (Kuhn, y otros, 2015).

En el 90% de los casos se encuentra comprometido el sistema musculoesquelético, que fue la presentación clínica principal de la paciente. Siendo más común las mialgias, artralgias y los cuadros de artritis, que a menudo cuentan como las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad. La artritis, tiende a ser en su mayoría, poliarticular y simétrica (Kuhn, y otros, 2015) (Gladman, 2018).

Las anomalías vasculares también suelen ser parte en el desarrollo de LES. Siendo la más común el proceso de vaso espasmo que lleva a un fenómeno de Raynaud en el 50% de

pacientes. En menor porcentaje, con un 11-36%, se encuentran las vasculitis que normalmente afectan a pequeños vasos en forma de lesiones cutáneas. Pero sin duda una de las complicaciones más relevantes son los eventos tromboembólicos, asociados a anticuerpos antifosfolípidicos, que afectan tanto a circulación venosa como arterial (Gladman, 2018).

Al ser una patología multisistémica que afecta a casi todos los órganos, cabe mencionar las afectaciones que desarrollan los pacientes en el curso de la enfermedad. Dentro de ellas la más importante, la afectación renal que se encuentra presente en la mitad de los pacientes y que se conoce como nefritis lúpica. Es una nefritis glomerular que se caracteriza por proteinuria y cilindros eritrocitarios en sedimento urinario. En estos pacientes es importante realizar un tamizaje periódico de su función renal con urianálisis y cuantificación de proteinuria. Una vez diagnosticada la complicación se debe realizar una biopsia renal para determinar el tipo (clase I- VI) y el grado de afectación renal.

Muchos pacientes desarrollan síntomas respiratorios por afectación pulmonar. Debido más comúnmente a pleuritis, hipertensión pulmonar, neumonitis y enfermedad intersticial. Compromiso cardíaco también se ha visto presente en estos pacientes. Siendo lo más prevalente pericarditis, miocarditis y endocarditis de Libman-Sacks. El sistema nervioso central puede comprometerse por un amplio espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas como déficits cognitivos, depresión, psicosis, convulsiones, neuropatías periféricas o delirio. Así como también complicaciones oftalmológicas y gastrointestinales pueden surgir (Kuhn, y otros, 2015).

Por último, anormalidades hematológicas son frecuentes en LES y pueden afectar todas las líneas celulares. La leucopenia ocurre en la mitad de los pacientes y se relaciona comúnmente con la actividad de la enfermedad. Estas anormalidades de laboratorio pueden presentarse también en forma de anemia de enfermedad crónica o trombocitopenia leve que entran dentro de los criterios diagnósticos de la patología en estudio (Gladman, 2018).

Su diagnóstico se realiza en base a los signos y síntomas, ya descritos, que se encuentran con una adecuada historia clínica y examen físico del paciente más hallazgos de laboratorio que apoyan el diagnóstico. Para lo cual se aplican los criterios de clasificación de LES de la EULAR y ACR de la figura 1.

Primero se realizan pruebas de laboratorio de entrada para la enfermedad, donde se incluye biometría hemática con diferencial, VSG, creatinina, urianálisis y anticuerpos antinucleares (ANA). En estos primeros estudios un VSG elevado suele ser característico, mientras que los valores de PCR pueden mantenerse normales o levemente elevados. En la biometría pueden estar presentes diferentes citopenias y cambios autoinmunes como una anemia hemolítica (Kuhn, y otros, 2015). Los ANA son una prueba serológica ideal por su alta sensibilidad que llega al 95%, lo cual nos lleva a la posibilidad de descartar su diagnóstico con un resultado negativo. Debido a que títulos negativos otorgan al paciente menos del 3% de probabilidad de poseer la enfermedad. Sin embargo, cabe recalcar que, si se encuentran presentes características típicas de LES, un resultado negativo de ANA no debería excluir su diagnóstico. Por otro lado, cuentan con una especificidad muy baja al estar presentes en muchas otras patologías como esclerodermia, artritis reumatoide, neoplasias, etc (Bertsias, Cervera, & Boumpas, 2012).

Las siguientes pruebas de laboratorio suelen realizarse una vez que los ANA resultan positivos. Incluyen anticuerpos anti-ADNdc, complemento C3 y C4, anticuerpos antifosfolipídicos, anticoagulante lupico, proteinuria en 24 horas o tasa de filtración glomerular. Demás pruebas específicas se piden posteriormente en el transcurso de la enfermedad en función de síntomas clínicos. Los anti-ADNdc están presentes en el 70% de los pacientes y tienen una especificidad del 95%, lo que los convierte en un importante marcador de la enfermedad. Los anticuerpos anti-Sm suelen ser detectados en un 10-30% pero son patognomónicos de LES. Los componentes del complemento C3 y C4 se determinan como indicadores de deficiencia o de que están siendo consumidos (Bertsias, Cervera, & Boumpas, 2012). Las pruebas de función renal suelen realizarse con frecuencia ya que la nefritis lúpica es una de las complicaciones más comunes de LES y su rápida detención ayuda a alcanzar un mejor manejo de la misma.

Una vez diagnosticada la paciente, para poder determinar un régimen terapéutico adecuado, es crucial realizar una evaluación tanto de la actividad como de la gravedad de la enfermedad. El curso clínico de LES es variable y se caracteriza por brotes y remisiones impredecibles durante su desarrollo. Debido a que la enfermedad afecta a casi cualquier órgano del cuerpo, existen múltiples combinaciones de síntomas y signos presentes en un brote, que puede ser leve, moderado o severo.

Existen varios índices de actividad que se utilizan a menudo en ensayos clínicos y utilizan una combinación de datos de historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio para recibir un puntaje. Algunos de estos sistemas de puntuación incluyen SLEDAI, ECLAM, SLAM y BILAG (Wallace, 2019). El índice global SLEDAI es uno de los más usados en la actualidad y puede ser utilizado tanto en investigación como en práctica clínica. Evalúa la actividad en los últimos 10 días y está compuesto de 24 ítems con manifestación en 9

sistemas que recogen con una puntuación máxima de 105 puntos. Dentro de los parámetros evaluados se encuentran convulsiones, psicosis, alteraciones visuales y de pares craneales, cefalea lúpica, vasculitis, artritis, miositis, cilindros urinarios, hematuria, proteinuria, piuria, rash malar, alopecia, ulceraciones mucosas, pleuritis, pericarditis, anti-ADN, complemento, fiebre y citopenias (Castrejón, Rúa, Rosario, & Carmona, 2014).

El monitoreo de la enfermedad debe adaptarse a la presentación clínica de cada caso. Pacientes con criterios de enfermedad activa mantenida deben beneficiarse de un seguimiento cada tres a cuatro meses con exámenes de laboratorio en los primeros años. Por otro lado, un paciente con complicaciones como nefritis lúpica activa pueden requerir monitores cada una a dos semanas para guiar el tratamiento farmacológico (Wallace, 2019).

Por otro lado, la remisión en lupus eritematoso sistémico es una etapa duradera en la enfermedad que se caracteriza por un índice de actividad SLEDAI <2 , ausencia de anticuerpos anti-ADN, corrección en los resultados de complemento, duración de ≥ 6 meses a ≥ 5 años y se caracteriza porque aun en esta etapa los pacientes pueden estar aun en tratamiento con corticoesteroides o antimaláricos (Dörner & Furie, 2019). En proceso de remisión analítica y clínica el seguimiento se realiza cada 6-12 meses (Trujillo, y otros, 2016).

Figura 4. Algoritmo terapéutico para LES extra-renal.

Disease activity	Mild (40–50%) BILAG C; SLEDAI <6 Fatigue, malar rash, diffuse alopecia, myalgia platelets $50\text{--}149 \times 10^9/L$	Moderate (30–40%) BILAG $\geq 2Bs$; SLEDAI 6–12 Fever, rash (<2/9 BSA), cutaneous vasculitis, renal, pleurisy, pericarditis, platelets $25\text{--}49 \times 10^9/L$	Severe (20%) BILAG A; SLEDAI >12 Rash (>2/9 BSA), severe pleurisy or pericarditis, psychosis, renal or myositis, platelets $<25 \times 10^9/L$
Non-life threatening • Musculoskeletal • Mucocutaneous Severe or life threatening • Haematological • Cardiovascular • Respiratory • Serositis • Vasculitis	Induction		
	NSAIDs or COX-2 inhibitors	IV or IM prednisolone or oral methylprednisolone <0.5 mg/kg	Prednisolone ≥ 0.5 mg/kg and/or IV methylprednisolone (500 mg \times 3) Azathioprine 2–3 mg/kg per day or mycophenolate mofetil 2–3 g/day or IV cyclophosphamide 750 mg
	Glucocorticoids <20 mg or local glucocorticoids	Azathioprine 2–3 mg/kg Methotrexate 10–25 mg/week	
Maintenance			
Antimalarials (hydroxychloroquine maximum 5 mg/kg)			
Low-dose glucocorticoids (≤ 7.5 mg); local glucocorticoids		Prednisolone ≤ 7.5 mg/day Azathioprine 50–100 mg/day or methotrexate 10 mg/week or mycophenolate mofetil 1 g/day	
Methotrexate 10 mg/week		Belimumab	Rituximab*

(Dörner & Furie, 2019)

El objetivo terapéutico en LES es controlar su actividad para evitar daños orgánicos permanentes debido a la enfermedad como tal o a su tratamiento. En manifestaciones de LES extra renal, el tratamiento estándar de base recomendado y que debe usarse indefinidamente es el uso de antimaláricos. La hidroxiclороquina y la cloroquina actúan mediando inmunomodulación sin causar inmunosupresión y han demostrado tener múltiples beneficios, entre los que se encuentra aumentar la tasa de supervivencia en estos pacientes. Tienen efectos beneficiosos en el metabolismo lipídico y de glucosa, funcionan como antitrombóticos, antiescleróticos y antiinfecciosos (Dörner & Furie, 2019). Además de ser eficaz en el control de manifestaciones cutáneas y artritis lúpica. Con el uso de

hidroxicloroquina se ha evidenciado además una reducción en el daño acumulativo en tejidos y reducción de riesgo de brotes. En el ámbito clínico se prefiere la hidroxicloroquina en lugar de la cloroquina por su menor toxicidad retiniana. Es imprescindible vigilar su toxicidad con exploraciones oculares anuales (Trujillo, y otros, 2016).

A pesar de que los antimaláricos cuentan con múltiples beneficios, su eficacia a menudo no se observa antes de los 3 a 6 meses de tratamiento. Razón por la cual los pacientes requieren medicación adicional, usualmente glucocorticoides (Kuhn, y otros, 2015). Los corticoesteroides ejercen efectos inmunosupresores y antiinflamatorios al reducir la expresión de citosinas y moléculas de adhesión. A pesar de que su uso es inevitable, la terapia con estos medicamentos, al menos en uso crónico, produce una gran variedad de efectos adversos incluido infecciones y daño orgánico irreversible. Por lo que deberían ser usados como parte de régimen de inducción o para el tratamiento de un brote agudo con pulsos de metilprednisolona. Sin embargo, si se requiere dentro de la terapia de mantenimiento dosis ≤ 5 mg (prednisona) es recomendado. Aun que lo ideal es tratar de lograr una suspensión total del medicamento y recurrir a inmunosupresores no corticosteroides (Durcan, O'Dwyer, & Petri, 2019).

Como alternativa se recomienda la administración de inmunosupresores como metrotexato, azatioprina, ciclosporina A o micofenolato de mofetilo como fármacos ahorradores de glucocorticoides. El metrotexato es un medicamento muy bien tolerado y recomendado para el manejo de manifestaciones cutáneas y articulares. Lo negativo es que es un fármaco teratógeno, por lo cual no se puede ser usado durante el embarazo y es de mucho cuidado en uso en mujeres en edad fértil. La azatioprina reduce la cantidad de

brotos en pacientes con manifestaciones graves y se usa también para tratar problemas cutáneos y articulares. Su particularidad reside en que puede ser utilizado durante el embarazo ya que el hígado fetal es incapaz de metabolizar el medicamento (Durcan, O'Dwyer, & Petri, 2019). La ciclosporina ha demostrado ser igual de efectiva que el tratamiento con azatioprina para LES severo, por lo cual se utiliza como alternativa al mismo. En pacientes que son dependientes de corticoides o refractarios, el uso de ciclosporina tiene la particularidad de lograr remisión a corto plazo (Trujillo, y otros, 2016). Por último, el micofenolato de mofetilo ha demostrado ser efectivo, en el ámbito extra renal, para complicaciones hematológicas y cutáneas. Además de ser superior a la azatioprina en alcanzar estados de remisión (Dörner & Furie, 2019).

La terapia biológica con belimumab, un anticuerpo monoclonal humano que inhibe una citosina primordial para la supervivencia de linfocitos B y que está presente en esta patología, es aprobado como tratamiento complementario en pacientes con enfermedad activa. Pero no para tratar afectaciones renales o neurológicas. Su uso es recomendado en pacientes que presentan intolerancia a otras terapias inmunosupresoras o en las que, a pesar del régimen estándar de tratamiento de por lo menos tres meses, persisten con una alta actividad de la enfermedad (Trujillo, y otros, 2016).

La paciente del presente caso, luego de ser diagnosticada y al tener pruebas de función renal dentro de parámetros normales, empezó con tratamiento a base de prednisona 7.5mg vo QD y cloroquina 1 tableta vo QD. Con posterior disminución de la dosis de prednisona a 5mg vo QD. Con dicho esquema se mantuvo estable el primer año de su enfermedad.

Tabla 7. Exámenes de control en primer año de tratamiento.

Examen de laboratorio	Resultado	Valores de referencia
Anticuerpos anti-ADN de doble cadena	1/20	Positivo: títulos $\geq 1/10$ Negativo: títulos $< 1/10$
C4 complemento	21 mg/dL	15 a 45 mg/dL
C3 complemento	58 mg/dL	88 a 201 mg/dL
PCR	2,81 mg/L	0,6-6mg/L
VSG	17 mm/h	< 20 mm/h
Creatinina	0,9 mg/dL	0,6-1,1mg/dL
Proteinuria en 24h	138 mg/24h	< 140 mg/24h

Acude con resultados de función renal normal, proteinuria negativa, anticuerpos anti-ADNdc con títulos que disminuyeron desde el diagnóstico, C3 bajo y C4 normal, por lo que se mantiene el esquema.

A los dos años, con un aparente brote severo de la enfermedad a pesar del tratamiento, sus pruebas de función renal habían ido empeorando y presentaba síntomas de edema palpebral, debilidad generalizada, edema en extremidades inferiores y rash malar. Por lo que se realizan nuevos exámenes de control y por la presencia de edema de nueva aparición se pensó en la posibilidad de compromiso renal.

Tabla 8. Exámenes de control al segundo año de la enfermedad.

Examen de laboratorio	Resultado	Valores de referencia
Leucocitos	$7,62 \cdot 10^3$ ul	3,50-10.00 10^3 ul

Hemoglobina	11,9 g/dL	12-16,5 g/dL
Hematocrito	38,5%	37-47%
Plaquetas	314,000/ μ L	150,000-450,000/ μ L
Anticuerpos anti-ADN de doble cadena	1/40	Positivo: títulos \geq 1/10 Negativo: títulos $<$ 1/10
C4 complemento	12 mg/dL	15 a 45 mg/dL
C3 complemento	73 mg/dL	88 a 201 mg/dL
PCR	12 mg/L	0,6-6mg/L
Creatinina	1,7 mg/dL	0,6-1,1mg/dL
Proteinuria en 24h	2210mg/24h	$<$ 140mg/24h

Con dichos resultados se comprueba afectación renal con aumento de creatinina y una proteinuria de 2 gramos, además de que títulos elevados de anti-ADN y valores bajos de complemento indican un lupus activo. Por tal razón se le realiza a la paciente una biopsia renal percutánea.

En pacientes diagnosticados de LES y con datos de compromiso renal es mandatorio la realización de una biopsia renal. Con el fin de identificar la clase histológica, establecer el pronóstico y cambiar el tratamiento (Ruiz, y otros, 2012).

Tabla 9. Indicaciones de biopsia renal.

<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria confirmada \geq0,5 g en orina de 24 h o cociente proteínas/creatinina en muestra matutina \geq0,5 o cociente \geq0,5 calculado en orina de 24 horas o sedimento activo (microhematuria, leucocituria, cilindros)
<ul style="list-style-type: none"> • Deterioro inexplicado de función renal

(Ruiz, y otros, 2012)

Reporte de biopsia:

-Parénquima renal que muestra corteza que cuenta con 79 glomérulos, 9 de estos con esclerosis global. 21 glomérulos con proliferación endocapilar activa predominantemente segmentaria, 10 con glomerulitis, 6 glomérulos con semilunas activas y 3 con semilunas fibrosas.

-Intersticio con infiltrado inflamatorio linfocitario leve.

-Fibrosis y atrofia tubular que afectan aproximadamente al 20% de la superficie cortical.

-Vasos arteriolares con engrosamiento leve a expensas de fibrosis de la íntima.

-Diagnóstico: Glomerulonefritis lúpica difusa clase IV-G(A/C).

Figura 5. Clasificación de nefritis lúpica.

Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia

Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopia electrónica

Clase III. Nefritis lúpica focal: lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en:

- Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal)
 - Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante)
 - Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal)
-

Clase IV. Nefritis lúpica difusa: lesiones en $\geq 50\%$ de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones)

En esta clase se incluyen los depósitos «en asas de alambre». Se subdivide en:

- Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa)
 - Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa)
 - Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa)
 - Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa)
 - Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa)
 - Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)
-

Clase V. Nefritis lúpica membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales

Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada: con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual

(Ruiz, y otros, 2012)

La nefritis lúpica difusa o nefritis lúpica clase IV que posee la paciente es el patrón histológico más frecuentemente diagnosticado en LES. Clínicamente se asocia con

hipocomplementemia y con títulos elevados de anti-ADN. Cursa con proteinuria, hematuria, síndrome nefrótico e hipertensión arterial y tiene la posibilidad de evolucionar hacia una insuficiencia renal (Ruiz, y otros, 2012).

Con esta información del caso, el siguiente nivel de tratamiento en LES está indicado cuando existe compromiso orgánico activo, en especial cuando se afecta el sistema nervioso central o los riñones (Kuhn, y otros, 2015). El manejo de la nefritis lúpica trata de conseguir una mejoría clínica durante la fase de inducción en los primeros 6 a 12 meses, seguida del mantenimiento para impedir un mayor daño orgánico. La inducción se refiere a la fase inicial de terapia donde se aplica un régimen agresivo con el fin de lograr una remisión precoz del brote renal. Para una nefritis proliferativa, que aplica a las clases III y IV, en inducción se encuentra disponible y se recomienda combinar glucocorticoides con micofenolato de mofetilo/ácido micofenólico o bajas dosis de ciclofosfamida intravenosa (Dörner & Furie, 2019). Se recomienda un uso de prednisona de ≤ 30 mg/día para reducir la probabilidad de efectos adversos. Por otro lado, cuando los brotes son graves se recomienda el uso de pulsos de metilprednisolona durante tres días con una dosis inferior a 1000mg (Trujillo, y otros, 2016).

El mantenimiento evita en estos pacientes el desarrollo de brotes futuros y trata de conservar la mejoría alcanzada durante la inducción. En esta fase, para pacientes que han respondido al tratamiento inicial, se recomienda dosis menores de inmunosupresión con micofenolato de mofetilo/ácido micofenólico o azatioprina en combinación con bajas dosis de prednisona, no superiores a 5mg/día, por al menos tres años. El uso de azatioprina o micofenolato ha demostrado otorgar mayor supervivencia a los pacientes y menor desenlace a una insuficiencia renal crónica (Kuhn, y otros, 2015).

En casos refractarios al tratamiento o que existe contraindicación para la terapia habitual se encuentra como alternativas los inhibidores de calcineurina y rituximab. Los inhibidores de la calcineurina, tacrolimus y ciclosporina, son fármacos inmunosupresores que bloquean la activación de células T al suprimir la calcineurina fosfatasa dependiente de calcio y calcimodulina. Estos fármacos estabilizan a los podocitos y protegen al riñón contra podocitopatía y proteinuria. El beneficio que ofrece el uso de tacrolimus es que es una opción terapéutica eficaz para pacientes jóvenes que desean conservar su fertilidad. En contraste con ciclofosfamida y el micofenolato de mofetilo, el tacrolimus es seguro durante el embarazo. Sin embargo, como todo medicamento, cuenta con efectos adversos como neurotoxicidad, nefrotoxicidad aguda, hirsutismo, hiperplasia gingival e hiperlipidemia que pueden ser minimizados con una adecuada monitorización de la dosis usada (Dörner & Furie, 2019).

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que actúa contra un receptor de membrana conocido como CD20 que se encuentra en las células B, lo que causa depleción de células por aproximadamente seis meses. Actualmente no existe indicación aprobada para su uso en LES como terapia biológica. El único biológico aprobado para tratamiento es el belimumab. Con respecto a nefritis lúpica específicamente, diversos estudios han comprobado un mayor descenso en los títulos de anti-ADNdc y normalización de niveles de complemento con el uso de rituximab en comparación con el uso de micofenolato de mofetilo más glucocorticoides. Además de que alrededor del 50% de los pacientes alcanza una respuesta completa al tratamiento y mejora su proteinuria y filtrado glomerular. Por estas razones, aunque no se es un medicamento con indicación aprobada ha de mostrado ser eficaz en pacientes refractarios a los inmunosupresores de primera línea (Calvo, y otros, 2013).

Figura 6. Recomendaciones terapéuticas para nefritis lúpica clase III-IV.

Induction therapy	Combination of glucocorticoids			Begin with methylprednisolone 500–750 mg i.v. on 3 consecutive days (level of evidence 3, strength of statement C); then glucocorticoids per os 0.5 mg/kg body weight/day for 4 weeks with subsequent tapering (strength of statement C)
	with: mycophenolate mofetil	1 (10)	A (10)	3 g/day or mycophenolic acid 2.16 g/day for 6 months, respectively (especially with marked proteinuria)
	or cyclophosphamide (low-dose) i.v.	1 (10)	B (10)	Total dose of 3 g (6 × 500 mg every 2 weeks) over 3 months
	or azathioprine	2 (10)	B (10)	2 mg/kg body weight/day, in selected patients without adverse prognostic factors or if mycophenolate mofetil or cyclophosphamide are contraindicated, not tolerated, or unavailable
Maintenance treatment after response to induction therapy	Combination of low-dose glucocorticoids with: mycophenolate mofetil	1 (10)	A (10)	5.0–7.5 mg/day prednisone 2 g/day or mycophenolic acid 1.44 g/day
	or azathioprine*	1 (10)	A (10)	2 mg/kg body weight/day mycophenolate mofetil or azathioprine for 3 years, respectively (level of evidence 3, strength of statement C); then begin with slow tapering of glucocorticoids
Refractory to therapy, or contraindication	Calcineurin inhibitors (cyclosporine A, tacrolimus)	–		
	Rituximab (anti-CD20)	–		

(Kuhn, y otros, 2015)

La paciente al ser diagnosticada de nefritis lúpica fue cambiada a un esquema de tratamiento a base de prednisona 20mg vo QD y micofenolato de mofetilo 1500mg vo QD. Sin embargo, pese al tratamiento a base de corticoides y micofenolato, persistía con proteinuria en los controles.

Tabla 10. Control de proteinuria.

Examen de laboratorio	Resultado	Valores de referencia
Proteinuria en 24h	3367mg/24h	<140mg/24h

Razón por la cual recibió pulsos de ciclofosfamida y al resolver la crisis reinició tratamiento con dosis mayores de micofenolato de mofetilo de 3gr con descenso progresivo. Con dicho esquema mantenía aun brotes que iban y venían cada cierto tiempo,

sin poder mantener un periodo estable de remisión. Por lo cual como alternativa se decidió intentar tratamiento como rituximab. Sin embargo, al recibir su primer ciclo presenta episodio de anafilaxia asociado a eritema multiforme. Por las múltiples complicaciones asociadas al tratamiento y por su difícil manejo se cambió de nuevo el esquema, actualmente se encuentra tomando prednisona 10mg vo QD, azatioprina 50 vo BID y tacrolimus 1.5mg vo BID, con espera de mejoría clínica.

Discusión

Con el análisis de este caso clínico se pudo comprobar que el lupus eritematoso sistémico es una de las enfermedades más heterogéneas tratada por los profesionales de la salud. Al tener una clínica tan variada, presenta un enorme desafío al momento de su diagnóstico. Es una enfermedad difícil de reconocer y asociar en conjunto todos sus síntomas resulta a veces en diagnósticos erróneos.

Es importante llegar a un diagnóstico precoz ya que es una enfermedad muy prevalente a nivel mundial, afectando más a mestizos en Latino América. Además, se debe prestar especial atención en mujeres jóvenes que acuden al médico con clínica variada e inespecífica, ya que son ellas las pacientes más comúnmente afectadas y al ser esta una patología de afectación multisistémica, puede llegar a producir daño orgánico irreversible si no es tratada a tiempo.

Mediante la comprensión de su fisiopatología y todas las complicaciones que puede traer consigo la enfermedad, es primordial comenzar su tratamiento lo más rápido posible. Sin embargo, los diferentes esquemas terapéuticos deben ajustarse a la situación de cada paciente y no siempre es fácil brindarles la mejor calidad de vida al ser una enfermedad

de muy difícil manejo, como se pudo apreciar en este caso. Sin embargo, el objetivo será en todas las circunstancias mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Conclusiones

-En mujeres que acuden con síntomas constitucionales más dolor poliarticular es importante siempre incluir dentro del diagnóstico diferencial la posibilidad de una enfermedad reumática multisistémica y realizar una apropiada historia clínica y examen físico que pueden revelar datos relevantes al diagnóstico.

-A pesar de poseer una clínica tan diversa, estar atentos a los detalles y características patognomónicas de la enfermedad es lo que ayuda al médico de hoy en día a realizar un diagnóstico y tratamiento temprano, con el fin de frenar las complicaciones asociadas y consigo reducir la morbi-mortalidad de estos pacientes.

-El lupus eritematoso sistémico requiere de especial atención y de un seguimiento de por vida. Por ello es primordial el compromiso médico-paciente para mejorar hasta en lo más simple los problemas que trae consigo esta enfermedad.

-Se requiere de más estudios acerca de diferentes opciones terapéuticas biológicas que pueden ser usadas en lupus eritematoso sistémico y ayudar a pacientes de difícil manejo como lo es la paciente presentada en este caso. Existen medicamentos biológicos como el rituximab que podrían ser aprobados y con los cuales se obtienen mejores resultados clínicos que con las estrategias terapéuticas que actualmente existen.

REFERENCIAS

- Allanore, Y., Simms, R., Distler, O., Trojanowska, M., Pope, J., Denton, C., & Varga, J. (13 de Abril de 2015). Systemic sclerosis. *PRiMER, 1*.
- Bertsias, G., Cervera, R., & Boumpas, D. (4 de Abril de 2012). Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases, 476-505*.
- Calvo, J., Silva, L., Úcar, E., Pego, J., Olivé, A., Martínez, C., . . . Rúa, Í. (17 de julio de 2013). Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico . *Reumatología Clínica, 9(5)*, 281-296.
- Castrejón, I., Rúa, I., Rosario, M., & Carmona, L. (10 de Julio de 2014). Índices compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad y el daño estructural en pacientes con lupus eritematoso: revisión sistemática de la literatura. *Reumatología Clínica, 10(5)*, 309-320.
- Dentan, C., & Khanna, D. (13 de Abril de 2017). Systemic sclerosis. *The Lancet*, 1685-1699.
- Doherty, M. (30 de Octubre de 2017). Clinical manifestations and diagnosis of osteoarthritis. *UpToDate*.
- Dörner, T., & Furie, R. (2019). Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *The Lancet Journal, 2344-2358*.
- Durcan, L., O'Dwyer, T., & Petri, M. (2019). Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *The Lancet, 393*, 2332-2343.

- Gladman, D. (8 de Enero de 2018). Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. *UpToDate*.
- Goldenberg, D. (28 de Marzo de 2019). Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults. *UpToDate*.
- Gómez, A. (12 de Enero de 2011). Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, 33-37.
- Jordan, J. (Marzo de 2019). Clinical manifestations and diagnosis of parvovirus B19 infection. *UpToDate*.
- Kuhn, A., Bonsmann, G., Anders, H., Herzer, P., Tenbrock, K., & Scheneider, M. (2015). The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112, 423-432.
- Mendoza, G., Rocha, A., Guerra, A., Ramírez, M., González, A., Gámez, J., & Nava, A. (2013). Artritis reumatoide y dislipidemias. *El Residente*, 8(1), 12-22.
- Muñoz, C., Muñoz, C., Díaz, J., & Ramírez, L. (Diciembre de 2014). Frecuencia de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado y factor reumatoide en pacientes con enfermedades reumatológicas de un centro de reumatología, Medellín, Colombia. *Revista Colombiana de Rematología*, 165-238.
- Richie, A., & Francis, M. (15 de Septiembre de 2003). Diagnostic Approach to Polyarticular Joint Pain. *American Family Physician*, 68(6).

- Ruiz, G., Espinosa, G., Frutos, M., Jiménez, J., Praga, M., Pallarés, L., . . . Quereda, C. (2012). Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica . *Revista Nefrología*, 32(1), 1-35.
- Shmerling, R. (7 de Marzo de 2019). Evaluation of the adult with polyarticular pain. *UpToDate*.
- Trujillo, M., Rúa, I., Ruíz, G., Pego, J., Sabio, J., & Serrano, P. (11 de Marzo de 2016). Guía de práctica clínica para el lupus eritematoso sistémico: recomendaciones para el abordaje clínico general. *Medicina Clínica*, 146(9), 413.e1–413.e14.
- Tsokos, G. (1 de Diciembre de 2011). Mechanisms of Disease Systemic Lupus Erythematosus. *The new england journal of medicine*, 2110-2121.
- Varga, J. (23 de Octubre de 2017). Diagnosis and differential diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. *UpToDate*.
- Venables, P. (12 de Octubre de 2017). Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *UpToDate*, 1-39.
- Wallace, D. (20 de Septiembre de 2017). Diagnosis and differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. *UpToDate*.
- Wallace, D. (2019). Overview of the management and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults. *UpToDate*.