



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANUAL DE PROCEDIMIENTOS DE CIRUGÍA BUCAL
EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO**

T E S I N A

Que para obtener el título de

CIRUJANO DENTISTA

P r e s e n t a :

JERÓNIMO QUEVEDO URIBE

DIRECTORA: MTRA. ROCÍO GLORIA FERNÁNDEZ LÓPEZ

MÉXICO D. F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedico y agradezco con amor a Dios, a mis padres, mis abuelos y a mis hermanos por ser la fuente y motivación de todas mis metas y actos y por apoyarme incondicionalmente en todos los aspectos de mi vida.

Al pueblo de México que hizo posible que estudiara en esta grandiosa Universidad.

Agradezco con afecto:

A la Dra. Rocío Fernández López por su dedicación, colaboración, sabiduría y apoyo para realizar esta tesina.

Al Dr. José Manuel Ornelas e Ibáñez, primero que nada por su valiosa amistad, sus enseñanzas, motivación y apoyo en mi vida y carrera.

Al Dr. Doroteo Vargas López igualmente por su invaluable amistad, sus enseñanzas y el gran apoyo que diariamente me brinda.

Con todo mi cariño a las familias:

Aguilar Muñoz. Especialmente a mi padrino Alfonso. Gracias tío.

Familia Juárez Aguilar

Familia Alatorre Torres

De todo corazón.

Jerónimo Quevedo Uribe

ÍNDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	5
CAPÍTULO I LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.....	8
1.1 Definición.....	8
1.2 Etiología.....	8
1.3 Manifestaciones clínicas.....	13
1.3.1 Manifestaciones orales.....	20
1.4 Diagnóstico.....	23
1.4.1 Lupus inducido por fármacos.....	25
1.4.2 Embarazo.....	26
1.5 Diagnóstico diferencial.....	26
1.6 Anatomía patológica.....	27
1.7 Exámenes de laboratorio.....	29
1.8 Pronóstico.....	32
1.9 Tratamiento.....	33
CAPÍTULO II LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE.....	37
2.1 Definición.....	37
2.2 Etiología.....	37
2.3 Manifestaciones clínicas.....	38
2.3.1 Manifestaciones orales.....	38
2.4 Diagnóstico.....	41
2.5 Diagnóstico diferencial.....	42
2.6 Anatomía patológica.....	42
2.7 Datos de laboratorio.....	43
2.8 Tratamiento.....	43
CAPÍTULO III LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO.....	45
3.1 Definición.....	45
3.2 Etiología.....	46
3.3 Clasificación.....	58
3.4 Manifestaciones clínicas.....	59
3.5 Lupus eritematoso cutáneo sub-agudo.....	60

3.6 Lupus eritematoso cutáneo agudo.....	61
3.7 Lupus eritematoso cutáneo crónico.....	62
3.8 Tratamiento.....	62
CAPÍTULO IV MANEJO PREOPERATORIO.....	65
4.1 Historia clínica.....	65
4.2 Auxiliares de diagnóstico.....	66
4.3 Interconsulta	67
4.4 Consideraciones farmacológicas.....	68
4.5 Profilaxis antibiótica.....	69
CAPÍTULO V MANEJO TRANSOPERATORIO.....	70
5.1 Consentimiento informado.....	70
5.2 Procedimiento quirúrgico.....	73
5.3 Complicaciones.....	75
CAPÍTULO VI MANEJO POSTOPERATORIO.....	76
6.1 Antibioticoterapia y analgesia.....	76
6.2 Indicaciones post-quirúrgicas y evolución.....	76
CAPÍTULO VII CONCLUSIONES.....	78
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	80

INTRODUCCIÓN

Actualmente, uno de los mayores retos del Cirujano Dentista es sin duda enfrentarse a la diversidad de enfermedades sistémicas que padece un gran número de la población. Debido a la continua demanda de atención dental, que a medida que transcurre el tiempo se ha desarrollado de una manera notable, se ha incrementado nuestra responsabilidad de brindar una atención adecuada y de elevada calidad a nuestros pacientes. La cirugía bucal forma parte de ésta serie de tratamientos necesarios para la rehabilitación del paciente y exige un pleno conocimiento de todas sus ramas, además de una gran habilidad tanto manual como empírica y más aún cuando se nos presenta un paciente comprometido sistémicamente.

Una de éstas enfermedades sistémicas de suma importancia y riesgo que debe de ser tratada de manera oportuna y minuciosa, es el lupus eritematoso; no solo se requiere un tratamiento odontológico cuidadoso, sino toda una serie de manejos interdisciplinarios que nos permita establecer prioridades y estándares de tratamiento.

El objetivo principal de esta tesina es establecer de manera detallada ordenada y sistemática, un manual de procedimientos que nos permita atender con certeza y amplio conocimiento a pacientes que padecen lupus eritematoso, sustentado en toda una revisión minuciosa de literatura, artículos recientes e investigaciones, casos clínicos y aquellas demás fuentes que actualicen nuestro conocimiento y actitudes hacia éste tema, permitiéndonos valorar absolutamente todos aquellos factores que intervengan en nuestro tratamiento.

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso es una enfermedad compleja caracterizada por la presencia de anticuerpos séricos y complejos inmunitarios

anormales que afecta cualquier sistema y en consecuencia posee una diversidad de manifestaciones clínicas. Se considera como un trastorno crónico del tejido conjuntivo de causa desconocida; generalmente afecta riñones, superficies serosas, articulaciones y paredes vasculares. El 90% de los casos se produce en mujeres habitualmente en edad fértil, aunque también afecta a niños varones y ancianos. En Estados Unidos la prevalencia oscila entre 15 y 50 casos por cada 100 000 personas. Es más frecuente y tiende a ser de mayor gravedad en personas de raza negra.¹

El lupus es una enfermedad cutánea reconocida desde hace aproximadamente siete siglos. Aunque se cree que 400 años a.C. ya había sido descrita por Hipócrates, se sabe que en 1833 fue Bielt Laurent quien hizo la primera descripción de la misma, calificándola como un “eritema centrífuga”. En 1851, Pierre Alphée Cazenabe le adjudica a esta enfermedad el término lupus (del latín lupus que significa lobo), debido a la semejanza del aspecto cutáneo (ulceración eritematosa facial) de la enfermedad con los rasguños y mordeduras provocados por lobos. En 1856 Ferdinand Von Hebra, describió esta enfermedad reconociendo su naturaleza sistémica y describe el eritema malar o en alas de mariposa. Bazin, describió por primera vez en 1861 las manifestaciones del lupus eritematoso en la boca. Neumann, en 1863, arroja datos sobre el aspecto microscópico de la enfermedad. Luego, en 1872, Moritz Kaposi descubre la variante sistémica y subdivide el lupus en las formas discoidea (LED) y sistémica (LES). En 1879, Hutchinson refiere la presencia de fotosensibilidad e introduce la comparación entre rash en alas de murciélago y rash malar.²

En 1925, Jean Louis Brocq describió el lupus eritematoso cutáneo sub-agudo (LECSA), con el término de “eritema centrifugum” (el término eritema se usa debido al color rojo de las erupciones cutáneas). Se caracteriza por lesiones simétricas, no cicatricial, que afecta a las mejillas, nariz, orejas, muslos, tronco superior y áreas extensoras de los brazos,

sobre todo en áreas fotosensibles. Nueve años después, Paul O' Leary divide a los pacientes con lupus eritematoso crónico en dos grupos: lesiones confinadas a la cabeza y lupus eritematoso crónico diseminado. Dubois – Edmund es uno de los primeros en emplear el término “espectro”, manifestando que esta enfermedad representa un continuo, extendiéndose desde una forma local y benigna (LEC), hasta el otro polo, diseminado y maligno (LES). William Osler reconoce la naturaleza vascular de la enfermedad, describiéndola como “eritema exudativo multiforme”. El primer informe en la literatura dental estadounidense fue realizado por el dermatólogo Monash en 1931; este autor examinó a veintidós pacientes de los cuales la mitad tenía lesiones bucales. Los sitios más comunes fueron mucosa vestibular, labios y paladar. Progresivamente con el tiempo se fue describiendo no sólo su afectación cutánea sino también la de los distintos órganos y sistemas, llegándose a referir como una enfermedad sistémica difusa. El término “enfermedad difusa del colágeno” fue introducido en 1941 y posteriormente reemplazado por el de “enfermedad difusa del tejido conectivo”.² Una clasificación muy interesante fue la realizada por James N. William, quien basado en el punto de vista clínico e inmunológico, sugiere por primera vez un subtipo peculiar de lupus eritematoso: el lupus eritematoso sub-agudo. Por último, Sontheimer, Guillian y colaboradores, en 1979, proponen la existencia de los 3 tipos de lesiones cutáneas específicas del lupus eritematoso cutáneo en crónico, agudo y sub-agudo.²

Existen tres tipos o formas clínicas de lupus eritematoso: sistémico, discoide y cutáneo, quien a su vez se subdivide en cutáneo sub-agudo, agudo y crónico (considerado como discoide). La variante discoide afecta sobre todo a la piel y se caracteriza por placas descamativas, eritematosas y crónicas en la cara, cuero cabelludo u oído. La mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones sistémicas y su curso tiende a ser más benigno. La forma sistémica de la enfermedad es la más grave, afecta a la piel y a muchos otros sistemas orgánicos.¹⁻⁴

CAPÍTULO I

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1.1 DEFINICIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune prototípica del tejido conjuntivo, de etiología desconocida en la que se produce una lesión tisular citológica por el depósito de anticuerpos e inmuno-complejos de carácter patógeno. Afecta más a mujeres que a hombres en un 90% en relación 10:1, la edad promedio se da entre los 20 y 40 años de edad, existe mayor frecuencia en personas de raza negra y es rara en orientales.^{1,3-5}

Los anticuerpos de LES pueden dirigirse contra nucleoproteínas, eritrocitos, leucocitos, plaquetas, factores de coagulación y tejido hepático renal o cardíaco. También es común una prueba serológica para sífilis (PSS) positiva falsa y debe hacer sospechar al clínico la posibilidad de ésta enfermedad. El suero de la mayoría de los pacientes contiene anticuerpos antinucleares (ANA), casi siempre con anticuerpos anti-ADN.⁶

1.2 ETIOLOGÍA

La etiología del LES se desconoce aunque es claramente autoinmune. Los estudios de estos pacientes, sugieren que la enfermedad se debe a anomalías inmunitarias determinadas genéticamente que pueden desencadenarse por factores exógenos y endógenos tales como agentes infecciosos, estrés, dieta, toxinas, fármacos y luz solar entre otros.⁵

Los anticuerpos son una causa de la anemia hemolítica, trombocitopenia y linfopenia que se observa en pacientes con LES. Se

piensa que su formación se relaciona con una disminución funcional de linfocitos T supresores y con linfocitos B hiperreactivos. Se ha desarrollado una teoría unificada que explica muchas de las alteraciones antes descritas. Según esta hipótesis, el LES resulta de la acción conjunta de muchos factores; una persona con predisposición genética desarrolla una infección viral crónica que libera antígenos de ácido nucleico. Las quemaduras solares o el daño por sustancias químicas también contribuyen a la liberación del antígeno. La falta de función normal de los linfocitos T supresores y la hiperreactividad de los linfocitos B origina la formación de autoanticuerpos y complejos inmunitarios, que resulta en un daño tisular amplio.⁶

Como *factores endocrinos*, se sugiere un componente hormonal en LES por su alta frecuencia en mujeres en edad de procreación, los múltiples informes de remisión durante el embarazo y el incremento de los valores de estrógeno. El metabolismo de las hormonas estrogénicas y androgénicas probablemente se altera en los enfermos con lupus. Las hormonas sexuales también influyen en la tolerancia inmunitaria.⁶

Factores genéticos: Los familiares de enfermos con LES tienen frecuencias más altas de auto-anticuerpos, inmunodeficiencias y enfermedad del tejido conectivo. Esta frecuencia es mayor en gemelos idénticos (monocigóticos) en comparación con los dicigóticos. Se han identificado genes que aumentan el riesgo de LES, específicamente HLA, DR2 y DR3.⁶ El marcador genético más común asociado a LES en muchos grupos étnicos es C4AQO, un alelo defectuoso de clase III que no codifica la proteína C4A funcional (este alelo se detecta entre el 40 y 50% de los pacientes. Algunos haplotipos ampliados como B8, DR3, DQw2, C4AQO, predisponen al LES en algunas poblaciones. Las asociaciones monogénicas más intensas ocurren entre la clase II de HLA (especialmente DQbeta) y los anticuerpos que definen a ciertos subtipos de lupus. Así, por ejemplo, los títulos elevados de IgG anti-ADN se asocia

a la nefritis lúpica y a DQB1, *0201, *0602 y *0302 que se heredan bien con DR2 o DR3. Los anticuerpos contra Ro/La (SS-A/SS-B), se asocian a las dermatitis del lupus cutáneo sub-agudo (LECSA) y a ciertos genes DQA y DQB que se heredan con DR3 (y a veces con DR2). El anticoagulante lúpico, que se correlaciona clínicamente con un estado de coagulación, se asocia a DQB*0301, *0302, *0303 y *0602 que se heredan con DR4 o DR7. Los genes de susceptibilidad DQA o DQB de cada grupo comparten secuencias de aminoácidos que modulan la capacidad para producir un determinado anticuerpo. Los estudios familiares sugieren que los genes no relacionados con HLA también intervienen en la susceptibilidad y que las mujeres suelen expresar, con mayor frecuencia que los varones, las manifestaciones autoinmunes de sus genotipos. Cuanto mayor es el número de genes de susceptibilidad, mayor es el riesgo relativo de LES, para el que se requieren probablemente tres o cuatro genes diferentes.¹

Factores ambientales: Los factores ambientales que desencadenan el LES apenas se conocen, con excepción de la luz UV-B (y a veces UV-A). Hasta un 70% de los enfermos sufren fotosensibilidad. Se ha incriminado también a otros factores como la ingestión de alfalfa y compuestos químicos como las hidracinas y colorantes del cabello.²

Factores virales: Se han detectado partículas tipo viral a virus RNA en los tejidos y se piensa que son las que inician la reacción inmunitaria anormal aunque en la actualidad los resultados no son positivos.⁶

Factores inmunitarios: Casi todo el daño tisular que se observa en enfermos con LES se debe a complejos inmunitarios constituidos principalmente por ácido nucleico y anticuerpo. Los pacientes con complejos inmunitarios circulantes elevados tienen una enfermedad más grave, en particular renal. Los complejos inmunitarios también explican el daño tisular en sistema nervioso central, piel y pulmones.⁶ La respuesta

inmunitaria anómala comprende la producción continuada de subgrupos patogénicos de anticuerpos e inmuno-complejos (IC). No se ha identificado ningún gen de la inmunoglobulina que codifique de forma exclusiva anticuerpos dañinos, pero aparentemente se utilizan de manera preferentes algunos genes de la región V (especialmente Vh) y posiblemente se produce una selección clonal de células B, que segregan con gran avidez anticuerpos contra los auto-antígenos. En la mayoría de los modelos de lupus murino, esta ayuda de las células T resulta decisiva para el desarrollo de la enfermedad florida; en el momento actual se investiga activamente la supresión de las células T como intervención terapéutica en los enfermos. Las anomalías que permiten a las células B y T autorreactivas e hiperactivadas controlar el repertorio inmunitario en el LES se desconocen. Estas células se escapan a los mecanismos normales de tolerancia y no sufren deleción ni tampoco anergia. Datos recientes sugieren que el defecto en la apoptosis, codificado genéticamente, podría impedir la eliminación de las células autorreactivas. Existen datos de que las células madre precursoras de la médula ósea de la línea B y posiblemente de los linfocitos T sufren una anomalía intrínseca. Otra de las posibilidades es que el microambiente en el que se desarrollan estas células madre sea anormal. Quizás, los genes, las hormonas sexuales y los antígenos exógenos regulen la tolerancia y la activación celular. Podría también ocurrir que estas células se alteraran por los anticuerpos anti-linfocitarios. En la actualidad se investiga la estructura de los antígenos que estimulan la producción de anticuerpos. Algunos derivan claramente del propio organismo (histonas, RNP, antígenos de la superficie eritrocitaria) pero otros podrían proceder del medio externo y simular "lo propio" (por ejemplo los componentes del virus de la estomatitis vesicular simulan los péptidos del antígeno Ro). Algunos anticuerpos inducen la enfermedad mediante reacción directa de sus antígenos, como los que se dirigen contra los antígenos de superficie de los eritrocitos y plaquetas. Otros se adhieren a la membrana celular (como la membrana basal del glomérulo, GBM) a través de una carga

catiónica o por su reacción cruzada con los componentes tisulares (por ejemplo algunos anticuerpos anti-ADN reaccionan con la laminina de GBM). Si estos anticuerpos, una vez unidos formando complejo con el antígeno, fijan el complemento, se produce un daño tisular. La alteración de la función celular, después de la unión del anticuerpo a la membrana, también ocurre con independencia de la activación del complemento.¹

Para que se desarrolle el LES es necesario que ocurra una anomalía en la regulación autoinmunitaria. Los inmuno-complejos se eliminan de forma inadecuada. El número de receptores CR1 de los eritrocitos disminuye (generalmente, porque son arrancados por los IC, en número elevado, o como consecuencia del control genético), de forma que muchos IC no son transportados hasta el sistema de los fagocitos mononucleares (MPS). El MPS es incapaz de procesar de forma normal los IC. Las redes de idiotipos-anti-idiotipos fracasan en la supresión de las células T y B hiperreactivadas. Los linfocitos T muestran un sesgo acusado hacia la población auxiliar: las células T CD4+CD8-, CD4-CD8+, CD4-CD8-, alfa/beta y gamma/delta, ayudan a las células B en la producción de auto-anticuerpos en el LES. Por consiguiente, la función supresora habitual que se atribuye a las células CD4-CD8+ y a las células NK, con las que interaccionan las células T, desaparece. Por último, se alteran todos los mecanismos normales de tolerancia que eliminan o inactivan a los linfocitos T y B con intensa autorreactividad.¹

En resumen, algunas personas muestran una predisposición genética al LES. Estas personas pueden presentar una serie de diferentes síndromes clínicos que cumplen los criterios diagnósticos de LES bajo el efecto de numerosos genes, que suelen desencadenarse mediante cambios ambientales y dependen considerablemente del sexo. La causa de estos síndromes es compleja y probablemente difiere entre cada enfermo.^{1,7}

1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Inicialmente el lupus eritematoso sistémico (LES) puede afectar prácticamente a cualquier órgano o sistema o bien puede tener carácter multi-sistémico. Los anticuerpos se pueden detectar en el momento de inicio de la enfermedad. La gravedad varía entre leve e intermitente o persistente y fulminante. La mayoría de los enfermos sufren exacerbaciones con intervalos intercalados de relativa calma. La remisión verdadera, sin ningún síntoma y sin necesidad de tratamiento añadido, ocurre en menos del 10% de los enfermos. Los síntomas sistémicos suelen predominar y consisten en cansancio, malestar general, fiebre, anorexia y pérdida de peso.¹

Dentro de las *manifestaciones músculo-esqueléticas*, casi todos los pacientes con LES presentan artralgiyas y mialgias; la mayoría padece artritis intermitente y migratoria. El dolor suele ser desproporcionado con relación a las alteraciones observadas en la exploración física, como tumefacción fusiforme y simétrica de las articulaciones (con mayor frecuencia de las interfalángicas proximales y de las metacarpofalángicas, de las manos, muñecas y rodillas), hinchazón difusa de manos y pies y tenosinovitis. Las deformidades articulares son infrecuentes; el 10% de los enfermos presenta una deformidad de los dedos en cuello de cisne y una desviación cubital de las articulaciones metacarpofalángicas. Las erosiones son raras; se pueden observar nódulos subcutáneos. La miopatía puede tener carácter inflamatorio (durante los periodos de actividad de la enfermedad) o secundario al tratamiento (hipopotasemia, miopatía por los corticoides, miopatía por la hidroxicloroquina). La necrosis isquémica de los huesos es una causa frecuente de dolor en la cadera, rodilla y hombro en los pacientes tratados con glucocorticoides.¹

Fig. 1.1 Vista de la parte dorsal de la mano izquierda en un paciente con LES. Se observa el daño articular presente en las falanges, debido a la artritis que suele acompañar a ésta enfermedad

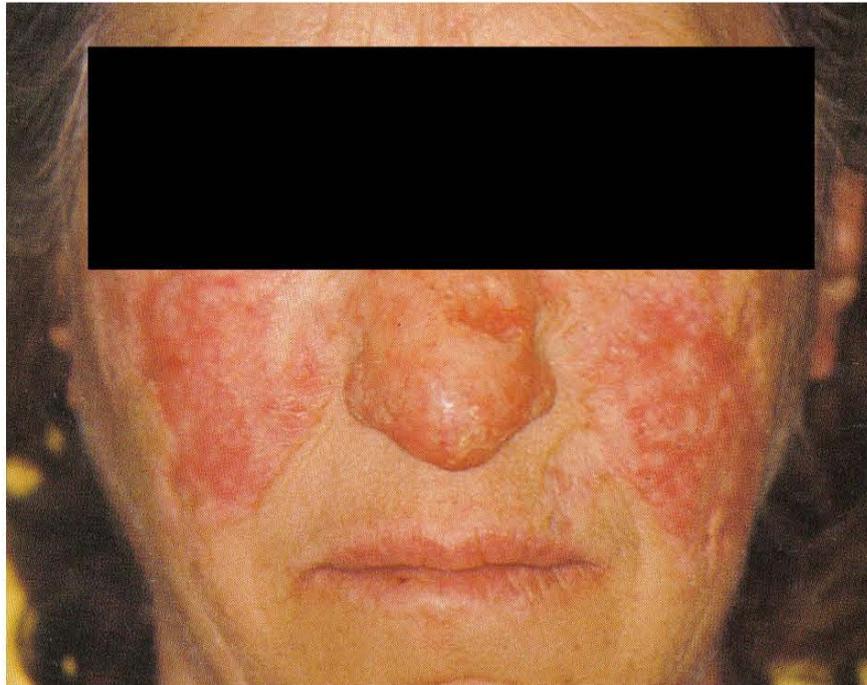


Fuente: Med Oral.⁸

Manifestaciones cutáneas: La erupción malar “en alas de mariposa” es una erupción eritematosa fija, plana o elevada, que afecta a mejillas y puente de la nariz y que con frecuencia afecta también a la barbilla y pabellones auriculares. El eritema muestra fotosensibilidad. No existe cicatrización, aunque pueden aparecer telangiectasias. También es frecuente un exantema maculo-papular más difuso, que predomina en las zonas expuestas al sol y suele indicar una exacerbación de la enfermedad. La pérdida de pelo del cuero cabelludo suele ser “parcheada” aunque también puede ser difusa; el pelo suele crecer de nuevo en las lesiones de LES pero no así en el lupus discoide (LED). El LED ocurre aproximadamente en un 20% de los pacientes con LES y puede provocar verdaderas desfiguraciones, ya que las lesiones sufren atrofia y cicatrización central, con pérdida permanente de los anexos. Solo un 5% de los enfermos con LED acaban presentando LES. Otra lesiones cutáneas menos frecuentes en el LES son urticaria, edema periorbitario,

lesiones ampollosas, eritema multiforme, lesiones de tipo liquen plano y paniculitis “lupus profundo”.^{1,9}

Fig. 1.2 Eritema malar en “alas de mariposa”



Fuente: Laskaris.¹⁰

Tanto en lupus eritematoso sistémico, discoide y cutáneo sub-agudo, se presentan a veces lesiones cutáneas vasculíticas de tipo púrpura, nódulos sub-cutáneos, infarto del lecho ungueal, úlceras, urticaria vasculítica y gangrena digital. Las úlceras superficiales y ligeramente dolorosas en la boca y nariz, son frecuentes.^{1,11}

Manifestaciones renales: Casi todos los pacientes presentan depósitos de inmunoglobulinas en los glomérulos, pero solo la mitad presenta nefritis clínica, definida por proteinuria. Al comienzo de la enfermedad, la mayoría de los pacientes se hallan asintomáticos, aunque algunos presentan el edema del síndrome nefrótico. El análisis urinario muestra hematuria, cilindruria y proteinuria. La mayoría de los enfermos con nefritis proliferativa focal leve o mesangial mantienen una adecuada función renal. Los pacientes con nefritis proliferativa difusa presentan una

insuficiencia renal, si no reciben tratamiento. Como la nefritis grave requiere una inmunosupresión intensiva con dosis altas de glucocorticoides y preparados citostáticos, mientras que no ocurre así con las lesiones leves, la biopsia renal puede ofrecer una información muy importante de cara al tratamiento. Los pacientes con un deterioro rápido de la función renal y un sedimento urinario patológico requieren tratamiento intensivo e inmediato; la biopsia no es necesaria, a menos que el enfermo no responda al tratamiento. Sin embargo los pacientes con un aumento paulatino de la creatinina a niveles mayores de 265 micromoles/litro (3mg/dL) presentan a veces una gran proporción de glomérulos esclerosados en la biopsia y no suelen responder al tratamiento inmunosupresor. Este grupo es candidato a la diálisis o al trasplante. Los pacientes con anomalías persistentes del análisis urinario, títulos elevados de anti-ADNs e hipocomplementemia muestran un mayor riesgo de nefritis grave; la biopsia renal puede orientar su tratamiento.^{1,3}

Manifestaciones del sistema nervioso: Se puede afectar a cualquier región del cerebro, así como las meninges, la médula espinal y los nervios craneales y periféricos. Las alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) pueden ser únicas o múltiples y a menudo ocurren cuando se observa actividad del LES en otros órganos y aparatos. La disfunción cognitiva leve es la manifestación más frecuente. Asimismo, pueden ocurrir crisis convulsivas. Las manifestaciones más raras comprenden psicosis, síndrome orgánico cerebral, cefalea (incluida la migraña), infartos focales, trastornos extrapiramidales, disfunción cerebelosa, disfunción hipotalámica con secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH), pseudotumor cerebral, hemorragia sub-aracnoidea, meningitis aséptica, mielitis transversa, neuritis óptica, parálisis de pares craneales y neuropatía sensitivo-motora periférica. La depresión y la ansiedad son frecuentes. El diagnóstico de laboratorio de la afectación del SNC puede ser difícil. En el 70% de los pacientes existen alteraciones en

el electroencefalograma, habitualmente en forma de lentificación difusa o anomalías focales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta una elevación en el nivel de proteínas en el 50% de los casos y un número aumentado de células mononucleares en el 30% de los pacientes; a veces, se observan bandas oligoclonales, aumento de la síntesis de Ig y anticuerpos anti-neurales. Se debe realizar la punción lumbar cuando la sintomatología del SNC puede deberse a infección, especialmente en los pacientes inmunodeprimidos. La tomografía computarizada y la angiografía suelen dar un resultado positivo en los pacientes con déficit neurológicos focales, pero su utilidad es menor en caso de manifestaciones difusas. La resonancia magnética (RM) es la técnica de imagen más sensible para detectar cambios del LES; estos cambios suelen ser inespecíficos. Los parámetros de laboratorio de la actividad del proceso no se corresponden, por regla general, con las manifestaciones neurológicas. Habitualmente los problemas neurológicos mejoran (con la excepción de los déficit secundarios a infartos) con el tratamiento, el transcurso del tiempo o con ambos; son frecuentes las recidivas.^{1, 3, 12, 13}

Manifestaciones vasculares: La trombosis en vasos de cualquier calibre pueden constituir un problema importante. Aunque la vasculitis subyace, a veces, a una trombosis, existen cada vez más datos de que los anticuerpos frente a fosfolípidos (anticoagulante lúpico, anti-cardiolipina) se asocian con estas alteraciones de la coagulación sin inflamación. Además, las alteraciones vasculares degenerativas que ocurren años después de la exposición de vasos sanguíneos a los inmuno-complejos circulantes y a la hiperlipidemia secundaria al tratamiento glucocorticoideo predisponen a una enfermedad degenerativa de las arterias coronarias en los pacientes con lupus. Por consiguiente, la anticoagulación resulta más apropiada que la inmunosupresión en algunos enfermos.¹

Manifestaciones hematológicas: La anemia de las enfermedades crónicas se observa en la mayoría de los pacientes con lupus activo. Un pequeño grupo sufre hemólisis con prueba de Coombs positiva; en general, la hemólisis responde a las dosis altas de glucocorticoides. Los casos resistentes se controlan, en ocasiones, con la esplenectomía. La leucopenia (habitualmente linfopenia) es frecuente, pero casi nunca se asocia con infecciones recidivantes y no requiere tratamiento. La trombopenia leve es también común; se observa trombopenia grave asociada a hemorragia y púrpura en un 5% de los enfermos. En este caso, es necesario administrar tratamiento con glucocorticoides en dosis elevadas. La administración de gammaglobulina intravenosa se asocia con una mejoría transitoria. Si el recuento de plaquetas no alcanza los niveles deseados en un plazo de dos semanas, debe valorarse la esplenectomía. El anticoagulante lúpico (LA) pertenece a las familias de los anticuerpos antifosfolípidos. Se detecta por la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial y la incapacidad del plasma normal, que se agrega durante la prueba, para corregir esta prolongación. Entre las pruebas más sensibles se encuentran el tiempo de Russell (veneno de víbora) y el ensayo de los fosfolípidos neutros del cerebro del conejo. Los anticuerpos contra la cardiolipina (aCL) se detectan mediante ELISA. Las manifestaciones clínicas del LA y aCL comprenden trombopenia, coagulación venosa o arterial recidivante, abortos recidivantes y valvulopatía. Si LA se asocia con hipotrombinemia o trombopenia, puede ocurrir hemorragia. Raramente aparecen anticuerpos contra los factores de la coagulación (VIII, IX), que causan hemorragia. Los síndromes hemorrágicos suelen responder a los glucocorticoides, pero los de coagulación, no.¹

Manifestaciones cardio-pulmonares: La pericarditis es la manifestación más frecuente del lupus cardiaco; puede haber derrames que, en ocasiones, producen taponamiento; la pericarditis constrictiva es rara. La miocarditis puede causar arritmias, muerte súbita y/o insuficiencia

cardiaca. La insuficiencia valvular (generalmente aórtica o mitral) es una secuela poco frecuente de la endocarditis de Libman-Sacks y se asocia a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos; desgraciadamente este cuadro no siempre se detecta mediante ecocardiograma o en la exploración clínica. Se cree que este cuadro predispone al paciente a padecer una endocarditis infecciosa. En un reciente estudio retrospectivo con 313 pacientes con LES, se sugería que el riesgo de endocarditis bacteriana era similar al de los pacientes con cardiopatía reumática y válvulas cardíacas protésicas. El infarto de miocardio generalmente obedece a enfermedad degenerativa, pero a veces es causado por una vasculitis.^{1, 3, 14}

La pleuresía y los derrames pleurales son manifestaciones frecuentes del LES. La neumonitis lípida causa fiebre, disnea y tos; en la radiografía de tórax se observan infiltrados migratorios y/o áreas de atelectasia segmentaria; este síndrome responde a los glucocorticoides. No obstante, la causa más frecuente de infiltrados pulmonares en los pacientes con LES es la infección. La neumonitis intersticial con fibrosis se produce ocasionalmente; la fase inflamatoria responde al tratamiento, pero la fibrosis, no. La hipertensión pulmonar representa una manifestación grave y poco común del LES. Los síntomas pulmonares menos frecuentes, pero con una elevada mortalidad, corresponden al síndrome de dificultad respiratoria del adulto y la hemorragia intra-alveolar masiva.¹

Manifestaciones gastro-intestinales: Los síndromes más frecuentes se manifiestan por náusea, diarrea y molestias inespecíficas. Estos síntomas pueden ser causados por una peritonitis lúpica. La vasculitis intestinal es la manifestación clínica más peligrosa y se presenta por dolor abdominal espasmódico de naturaleza aguda, vómitos y diarrea. La perforación intestinal es una de sus complicaciones y obliga a cirugía inmediata. Los enfermos con pseudo-oclusión padecen dolor abdominal,

la radiografía muestra asas dilatadas de intestino delgado con posible edema. Es necesario evitar la cirugía, a menos que ocurra una obstrucción manifiesta. El tratamiento con glucocorticoides suele controlar todos los síndromes gastrointestinales. Algunos enfermos padecen trastornos de la motilidad gastrointestinal similares a los de la esclerodermia y no responden a los esteroides. La pancreatitis aguda, que puede ser grave, es consecuencia del LES activo o del tratamiento con glucocorticoides o azatioprina. La elevación de los niveles de amilasa refleja pancreatitis, inflamación de las glándulas salivales o macroamilasemia. El aumento de las transaminasa en el suero es frecuente entre los enfermos con LES activo pero no se asocia a lesión hepática significativa, ya que se normaliza durante el tratamiento.^{1, 15}

Manifestaciones oculares: La vasculitis retiniana representa una manifestación muy grave, ya que puede terminar con ceguera en el plazo de breves días y requiere un tratamiento inmunosupresor intensivo. El estudio oftalmológico revela una estenosis de las arteriolas de la retina, rodeadas de una vaina vascular así como cuerpos citoides (exudados blancos) adyacentes a los vasos. También puede presentarse conjuntivitis, epiescleritis, neuritis óptica y el síndrome seco.¹

1.3.1 MANIFESTACIONES ORALES

Pueden presentarse ulceraciones bucales que no presentan áreas de predilección, las lesiones tienden a formar cicatriz o deformación del área afectada. Su manejo puede ser a través del uso de esteroides tópicos. En los labios se presentan lesiones cutáneas discoides, aisladas o relacionados con las lesiones de la región malar.¹⁶ Las lesiones bucales se confunden con facilidad con las de liquen plano y leucoplasia desde el punto de vista clínico e histológico.⁶

Fig. 1.3 Erosiones múltiples rodeadas de un halo eritematoso



Fuente: Laskaris.¹⁰

Fig. 1.4 Lesión eritematosa predominante del paladar



Fuente: Regezzi.¹⁷

Fig. 1.5 Lesión eritematosa y queratósica de la mucosa bucal



Fuente: Regezzi.¹⁷

Otras manifestaciones pueden ser por efecto de los fármacos que ingieren los pacientes o por la multi-afección orgánica. Por disfunción plaquetaria debida al empleo excesivo de salicilatos, en los casos de artritis asociada, pueden favorecer la aparición de petequias en áreas de irritación, sobre todo en paladar duro y blando. Los citotóxicos y corticoesteroides pueden favorecer la aparición de lesiones virales y estomatitis de tipo micótico.^{6, 7}

Los complejos inmunitarios que se forman por la patogenia propia de la enfermedad pueden inducir a lesiones petequiales palatinas por vasculitis o cuando a ésta se agrega trauma directo o succión.^{6, 7}

La asociación de lupus eritematoso sistémico con síndrome de Sjögren es menos frecuente que con la artritis reumatoide, en caso de existir se pueden observar cambios oculares, vaginales, respiratorios y

bucales, relacionados con falta de lubricación salival o mucosa, manifestado por grados variables de resequeadad.²

En un estudio realizado por la Universidad de Minnessota en 1992, que consistió en el estudio de 16 pacientes del sexo femenino en los cuales se les diagnosticó LES encontrando las siguientes manifestaciones:⁸

- Xerostomía: 100%
- Queilitis angular: 87.5%
- Mucositis: 81.3%
- Glositis: 81.3%
- Caries dental: 100%
- Periodontitis: 93.8%
- Disfagia: 75%
- Glosodinia: 87.5%

1.4 DIAGNÓSTICO

El LES es obvio cuando un paciente (en particular una mujer joven) tiene fiebre y erupción cutánea eritematosa, poliartritis, signos de enfermedad renal, dolor pleural intermitente, leucopenia e hiperglobulinemia con anticuerpos anti-ADN de cadena doble. El LES en fase inicial puede ser difícil de diferenciar de otras enfermedades del tejido conjuntivo y se puede confundir con una artritis reumatoide si predominan los síntomas articulares. La enfermedad mixta del tejido conjuntivo comparte las características clínicas del LES con características superpuestas de esclerosis sistémica, poliartritis de tipo reumatoide, polimiositis y dermatomiositis.³

Puede ser necesaria una observación meticulosa y prolongada antes de llegar al diagnóstico del LES. Los pacientes con lesiones discoides deben ser evaluados para diferenciar el lupus eritematoso discoide del LES. Algunos fármacos (hidralazina, procainamida, beta-bloqueadores) producen positividad en las pruebas para detectar anticuerpos antinucleares (ANA) y en ocasiones, un síndrome similar al lupus asociado con anticuerpos anti-histona. Estas alteraciones suelen desaparecer si se retira el fármaco de manera inmediata. El American College of Rheumatology ha propuesto los criterios para la clasificación (no para el diagnóstico) del LES, aunque Harrison y otros autores, sí los mencionan como criterios diagnósticos y que son precisos al menos cuatro de los criterios para establecer un diagnóstico precoz.^{1, 3, 5}

Cuadro 1.1 CRITERIOS DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico son precisos al menos cuatro de los siguientes criterios:
Erupción malar
Erupción discoide
Fotosensibilidad
Úlceras orales
Artritis
Serositis
Enfermedad renal
Leucopenia (<4.000/ μ l), linfopenia (<1.500/ μ l), anemia hemolítica o trombocitopenia (<100.000/ μ l)
Trastorno neurológico
Anticuerpos anti-ADN, anti-Sm, o evidencia de anticuerpos antifosfolípidos (mediante uno o varios análisis)
Anticuerpos antinucleares a títulos altos

Fuente: Manual Merck.³

1.4.1 LUPUS INDUCIDO POR FÁRMACOS

Lupus inducido por fármacos: Existen varios fármacos que pueden causar un síndrome similar al LES; entre ellos, la procainamida, hidralazina, isoniazida, clorpromacina, D-penicilamina, practolol, metildopa, quinidina, interferon alfa y posiblemente hidantoínas, etosuximida y anticonceptivos orales. Este síndrome ocurre raramente con todos los medicamentos citados, excepto la procainamida, el medicamento más frecuente y la hidralazina. Existe una predisposición genética al lupus inducido por medicamentos, debida en parte, al ritmo de acetilación de los fármacos. La procainamida induce ANA en el 50 a 75% de las personas en muy pocos meses; la hidralazina induce ANA en el 25 a 30%. El 10 a 20% de los sujetos ANA-positivos desarrollan síntomas lúpicos. Los más frecuentes comprenden los síntomas constitucionales y las artralgias; la poliartritis y la pleuropericarditis aparecen en un 25 a 50%. La enfermedad renal y del SNC es rara. Todos los enfermos tienen ANA y la mayoría anticuerpos contra las histonas. Los anticuerpos contra ADNds y la hipocomplementemia son raros, hecho valioso para diferenciar el lupus idiopático del iatrogénico. La anemia, la leucopenia, el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina, la trombopenia, las crioglobulinas, los factores reumatoides y las pruebas VDRL falsamente positivas y de Coombs directa positiva constituyen otros datos de laboratorio que se observan en estos enfermos. El abordaje terapéutico inicial consiste en retirar la medicación responsable, con lo que la mayoría de los enfermos mejorará a las pocas semanas. Si los síntomas son graves, está indicado el tratamiento con glucocorticoides durante breve tiempo (de 2 a 10 semanas). Los síntomas casi nunca persisten más de seis meses. A veces, los ANA, se mantienen durante años. La mayoría de los fármacos inductores del lupus se pueden utilizar sin problemas en los enfermos con LES idiopático.^{1,2}

1.4.2 EMBARAZO

Las tasas de fertilidad son normales en las pacientes con LES, aunque existe una frecuencia elevada de aborto espontáneo y de muerte intra-útero (30 a 50%), especialmente en las mujeres con anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anti-cardiolipina. El tratamiento de las mujeres con abortos previos y anticuerpos contra los fosfolípidos es controversial. Entre las diferentes opciones se encuentra la no intervención, la administración diaria de aspirina en dosis bajas y glucocorticoides en dosis altas y la administración de heparina subcutánea, dos veces al día, en dosis anticoagulantes plenas; existen datos a favor de cada una de estas modalidades.¹

El embarazo posee un efecto variable sobre la actividad del LES. La enfermedad se reactiva en un pequeño grupo de mujeres, sobre todo durante las seis semanas posteriores al parto. Si no se observa enfermedad renal ni cardíaca grave y la actividad del LES se encuentra bajo control, la mayoría de las mujeres logra terminar sin problemas el embarazo y da a luz a recién nacidos normales. Los glucocorticoides (con excepción de la dexametasona y de la betametasona) son inactivados por las enzimas placentarias y no producen anomalías fetales; este tratamiento se debe de aplicar para suprimir la actividad del lupus. El lupus neonatal, producido por la transmisión de anticuerpos anti-Ro maternos a través de la placenta, se manifiesta por una erupción cutánea transitoria y (raramente) bloqueo cardíaco permanente. Se ha descrito también una trombopenia transitoria como consecuencia del paso de anticuerpos antiplaquetarios maternos.¹

1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las lesiones presentes pueden ser confundidas con pénfigo cicatrizante, liquen plano erosivo, pénfigo, pénfigo buloso, eritema

multiforme y dermatomiositis.¹⁰ Cuando la afectación esta confinada a uno o dos órganos o sistemas puede ser más difícil de clasificar. Algunos pacientes tardan varios años para desarrollar estos criterios. Las enfermedades que pueden confundirse con un LES comprenden la artritis reumatoide, diferentes formas de dermatitis, trastornos neurológicos como la epilepsia, esclerosis múltiple y enfermedades psiquiátricas; también enfermedades hematológicas como púrpura trombocitopénica idiopática. Muchas enfermedades autoinmunitarias se superponen entre sí, por lo que su clasificación exacta resulta complicada. La enfermedad mixta del tejido conjuntivo se manifiesta por síntomas del LES, artritis reumatoide, polimiositis y esclerodermia, acompañados de títulos elevados de anticuerpos anti-RNP; estos enfermos muestran una reducida incidencia de nefritis y enfermedad del sistema nervioso central y una incidencia elevada de manifestaciones pulmonares con evolución hacia la esclerodermia. El tratamiento debe dirigirse hacia la manifestación predominante. Siempre se debe de tener en cuenta la posibilidad de un lupus inducido por fármacos.¹

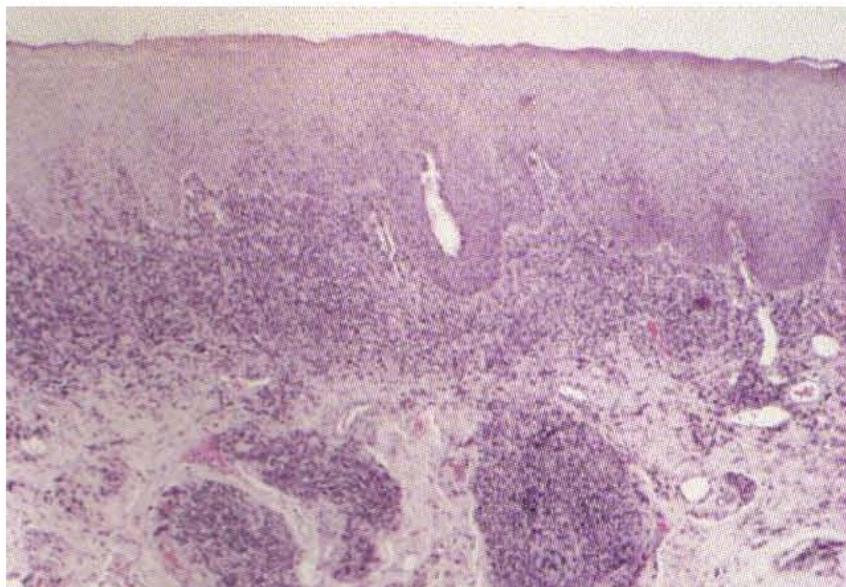
1.6 ANATOMÍA PATOLÓGICA

Lesiones cutáneas: las lesiones del lupus eritematoso sistémico agudo (LES), lupus discoide (LED) y lupus cutáneo sub-agudo (LECS), muestran una histopatología similar, que se caracteriza por la degeneración de la capa basal de la epidermis, la alteración en la unión dermo-epidérmica y los infiltrados de células mononucleares alrededor de los vasos sanguíneos y anexos de la dermis superior.^{1, 18}

El antígeno diana parece localizarse en las capas basal y parabasal del epitelio, donde se acumula un gran número de linfocitos T y degeneran las células. Es frecuente el aumento de grosor de la membrana basal y la atrofia epitelial con pérdida de formación de crestas interpapilares. La presencia de concentraciones de linfocitos en la lámina

propia inmediatamente subyacente de cúmulos focales profundos de linfocitos con centros germinales y de infiltrados perivascuales linfocitarios, es útil para diferenciar las lesiones del LE de las LP. En las lesiones más crónicas, la presencia de hiperortoqueratosis y depresiones superficiales con queratina “tapones de queratina” sugieren que una lesión se debe a lupus eritematoso y no a liquen plano. La inmunofluorescencia directa revela un patrón granular lineal del depósito de inmunoglobulinas IgA, IgM e IgG, fibrinógeno y C3. Este patrón no es lo bastante específico como para ser diagnóstico de LE, pero puede ser útil para distinguir entre lesiones de LE y de LP, ya que el LP no suele ser reactivo para ninguna de las inmunoglobulinas. Las pruebas diagnósticas más específicas para el LES consisten en la detección de antígenos antinucleares (ANA) y las células LE. Por desgracia, ambas pruebas suelen ser negativas en pacientes con LED.⁴

Fig. 1.6 Aspecto microscópico de las lesiones mucosas, mostrando una superficie paraqueratinizada, con un denso infiltrado linfocitario en el tejido conjuntivo inmediatamente subyacente. En las zonas más profundas existen cúmulos típicos, focales y perivascuales de linfocitos



Fuente: Sapp.⁴

1.7 EXÁMENES DE LABORATORIO

La prueba de laboratorio diagnóstica más importante para LES es la detección de anticuerpo antinuclear en suero (ANA). Es positiva en 99% de pacientes con esta afección. El clínico debe recordar que este estudio también es positivo en una minoría de enfermos con esclerodermia o artritis reumatoide, de modo que el diagnóstico debe establecerse por el cuadro clínico total y no por un estudio de laboratorio aislado. En LES, es característico el anticuerpo antinuclear a ADN de doble filamento. En pacientes con LES activo están disminuidos los valores de complemento y 80% presenta un fenómeno de células LE positivo durante la evolución de la enfermedad. La prueba de células LE se hace in vitro y consiste en observar leucocitos que fagocitan partículas de otros leucocitos. Este estudio ha sustituido a los más complicados de anticuerpo antinuclear.¹⁹

Biometría hemática: Podemos encontrar anemia secundaria, normocrómica y normocítica, a menudo acentuada, en el 80% de los casos. A veces, la anemia es de carácter hemolítico con prueba de Coombs positiva. Leucopenia frecuente, aunque por lo general poco marcada, si bien en algún caso puede llegar a 1, 000 elementos; el grado de la leucopenia guarda proporción con la gravedad del proceso.¹⁹

Linfopenia absoluta, más frecuente que la leucopenia, pero no es rara la fórmula leucocitaria “normal”, por neutropenia y linfopenia equivalentes. En algunos casos, trombopenia (que puede ser la única manifestación inicial del LES). Es posible una pancitopenia.^{19, 20}

Velocidad de sedimentación globular (VSG): Acelerada de modo notable, a veces hasta 150mm/hora. Aunque remita clínicamente el brote,

suele persistir acelerada la VSG y junto a la magnitud de la leucopenia sirve de índice para seguir la evolución del caso.¹⁹

Biopsia renal o muscular: Suele proporcionar hallazgos característicos, afectando incluso la biopsia de piel, se observa inmunofluorescencia positiva, por depósitos de C e Ig.¹⁹

Química sanguínea: Hiperproteinemia en las agudizaciones del proceso con hipoalbuminemia e hiperglobulinemia (a costa de la gamma policlonal, IgG e IgM, pero IgA normal o baja) en el 50% de los enfermos, con inversión del cociente A/G. Beta-2-microglobulina elevada en más del 40% de casos. Crioglobulinemia, proteína C reactiva positiva en el 16% de los casos (por infección intercurrente y otra inflamación no lúpica). Proteinograma (nefrótico), pero gamma alta, si aparece el síndrome nefrótico lúpico.¹⁹

Anticoagulante circulante en un 10% de los casos. La prolactina está elevada en el suero de los varones con lupus.^{19, 20}

Inmunología: Inespecíficas reacciones positivas para la sífilis (Wassermann y complementarias) en bastantes casos, especialmente en las fases de reagudización. A veces antes de que aparezca el lupus y persistentes durante años (Moore y Rein); podrían estar en relación con los anticuerpos anticardiolipina recientemente descritos, cuyos portadores parecen más propensos a complicaciones trombóticas. Fijación del complemento frente a homogeneizados de leucocitos o a soluciones de ácido desoxirribunucleico.¹⁹

Anticuerpos antinucleares y más específicos del lupus, anti-ADNn. Una “DNA binding activity” superior al 40% tiene valor diagnóstico y su título creciente constituye un índice de actividad del proceso. Igualmente frente a algunos “ENA” (antígenos nucleares solubles) como el Sm (que

es casi específico del lupus) y mucho menos característicos el RNP (ribonucleoproteína), que suele estar ausente, MU y TM (nucleolares), ARN bicatenario, ARN-ADN híbridos y otros. También frecuentes frente a componentes citoplasmáticos (mitocondrias, lisosomas, etc...). Anticuerpos linfocitotóxicos y según la actividad de la enfermedad, en un 75% de los casos, tipo IgG o IgM; probablemente corresponden a los anticuerpos anti-beta-2-microglobulina también demostrables. Su presencia se correlaciona con la linfopenia y la actividad clínica e inmunológica (Font). Prueba de Waaler – Rose (factor reumatoide) positiva en una tercera parte de los casos. Disminución del complemento, sobre todo de las cuatro primeras fracciones en las fases de actividad. Inmuno-complejos positivos en el 60% de casos. Se han descrito también anticuerpos anti-SS-A (Ro) y SS-B (La) como en el síndrome de Sjögren primario.^{19, 20}

La reactividad celular (retardada) está disminuida. Los linfocitos T supresores (TG ó OKT8 o Leu 2 +) suelen estar disminuidos.¹⁹

El CD50, antígeno de diferenciación leucocitario, la forma soluble de la molécula de adhesión CD50 (ICAM-3) se encuentra aumentada en suero en pacientes con LES, especialmente en fase activa (Galla).¹⁹

El fenómeno LE consiste en el hallazgo de “células del lupus eritematoso” (Hargraves) en sangre periférica o mejor procedente de médula ósea, es decir, neutrófilos y a veces eosinófilos, que contienen inclusiones fagocitadas en forma de masa esféricas homogéneas y hialinas de gran tamaño que desplazan el núcleo. También se observan “rosetas” de leucocitos rodeando una de estas masas extracelulares. Este fenómeno tiene lugar cuando se incuba in vitro sangre total del paciente, o bien, mezclando plasma del paciente con plasma normal, etc, según diferentes técnicas. Este hallazgo tiene un gran valor diagnóstico, pero no es rigurosamente específico del lupus, pues aparece también en casos de

periarteritis nodosa, artritis reumatoide y otras colagenosis. Tiene interés saber que el fenómeno LE precede en años el desarrollo clínico de la enfermedad.¹⁹

Examen general de orina: Es frecuente la microhematuria, además de la proteinuria y cilindruria e incluso en ocasiones hemoglobinuria. Proteinuria masiva si existe síndrome nefrótico.^{19, 20}

Prueba de la anti-globulina: Permite detectar directamente la fracción de la globulina gamma característica de esta enfermedad (Prueba de Coombs con anti-globulina purificada).¹⁹

Prueba de la fijación del látex: En la cual, las partículas están recubiertas con nucleoproteínas de timo de ternera.¹⁹

Líquido pleural: Exudado (si existe derrame) con proteínas elevadas, pero glucosa normal y complemento muy bajo.¹⁹

1.8 PRONÓSTICO

La supervivencia de los pacientes con LES es de aproximadamente 70% a los 10 años. La supervivencia es menor en los enfermos de raza no blanca, grupos socioeconómicos desfavorecidos y pacientes con afectación grave de los riñones, cerebro, pulmones o corazón. La discapacidad es frecuente. Las principales causas de muerte son las infecciones y la insuficiencia renal.¹

En cuanto a un criterio clínico en base a los exámenes de laboratorio, la creatinina superior a 3mg supone una supervivencia menor. También el valor del hematocrito, grado de proteinuria y número de criterios diagnósticos condicionan la supervivencia. El lupus iatrógeno (medicamentoso) no eleva los anticuerpos anti-ADN, que son específicos,

a títulos altos, del lupus como enfermedad. La disminución del complemento, especialmente de C'3 y C'4, es un buen índice de actividad.¹⁹

1.9 TRATAMIENTO

Dependiendo de la severidad sistémica y clínica del padecimiento, la terapia consiste en el uso de esteroides sistémicos, anti-inflamatorios no esteroideos, e inmunosupresores.²

No existe curación para el LES. En ocasiones se producen remisiones completas, aunque son infrecuentes; por tanto, el paciente y el médico deben hacer planes, en primer lugar, para controlar las exacerbaciones agudas y graves y en segundo término desarrollar estrategias para suprimir de una forma aceptable los síntomas, aunque generalmente aparecen algunos efectos secundarios farmacológicos. Aproximadamente el 25% de los enfermos, sufren una enfermedad leve sin manifestaciones que amenacen su vida; sin embargo, el dolor y la fatiga resultan a veces insoportable. Estos enfermos deben ser tratados sin glucocorticoides. Las artralgias, artritis, mialgias, fiebre y serositis leve, mejoran muchas veces con los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los salicilatos. Sin embargo, la toxicidad de los AINEs, el aumento de las enzimas hepáticas, la meningitis aséptica y la afectación renal son más frecuentes en el LES. La dermatitis del LES y a veces la artritis lúpica, responden en ocasiones a los antipalúdicos. La hidroxiclороquina, en dosis de 400mg al día, mejora las lesiones cutáneas en el plazo de breves semanas. Los efectos secundarios son raros y comprenden toxicidad retiniana, exantema, miopatía y neuropatía. Es necesario efectuar estudios oftalmológicos periódicos, al menos una vez al año, ya que la toxicidad retiniana guarda relación con la dosis acumulada. Los demás tratamientos del exantema comprenden los protectores solares (como los productos con un factor de protección solar

de 15 o más), los glucocorticoides tópicos o intralesionales como la quinacrina, los retinoides y la dapsona. Los glucocorticoides sistémicos deben reservarse para los enfermos con lesiones graves, que no respondan a otras medidas.^{1, 3}

Las manifestaciones potencialmente mortales y gravemente incapacitantes del LES que responden a la inmunosupresión, deben ser tratadas con altas dosis de glucocorticoides (1-2mg/kg/día). Cuando la enfermedad está en fase activa, se deben administrar glucocorticoides en dosis divididas cada 8 a 12 horas. Después de anulada la enfermedad durante varios días, la dosis se debe administrar en una sola vez por la mañana; con posterioridad, la dosis diaria se debe disminuir tan rápidamente como lo permita la afectación clínica. Idealmente, a los pacientes hay que trasladarlos de forma gradual en un régimen de tratamiento en días alternos con una única dosis por la mañana de un glucocorticoide de acción corta (prednisona, prednisolona, metilprednisolona), con objeto de reducir al mínimo los efectos adversos. No obstante, la enfermedad puede exacerbarse en días alternos, en cuyo caso debe ser usada una dosis única diaria lo más baja posible siempre que suprima la sintomatología y evite una lesión importante en los órganos. Entre los efectos adversos del tratamiento glucocorticoideo crónico cabe citar el hábito cushingoide, el aumento de peso, la hipertensión, las infecciones, la fragilidad capilar, el acné, el hirsutismo, la osteoporosis acelerada, la necrosis isquémica ósea, las cataratas, el glaucoma, la diabetes mellitus, la miopatía, la hipopotasemia, las menstruaciones irregulares, la irritabilidad, el insomnio y la psicosis.^{1, 21}

La prednisona administrada a una dosis de 15mg al día (o menos) no suele suprimir el eje hipotálamo-hipofisiario. Se pueden reducir al mínimo algunos efectos adversos; cuando se producen, casi siempre se deben de tratar la hiperglucemia, la hipertensión, el edema y la hipopotasemia; las infecciones se deben detectar y tratar precozmente; la

vacunación contra la gripe y el neumococo son seguras y se deben administrar a los pacientes estables. Para reducir la osteoporosis, conviene agregar suplementos de calcio (1000mg/día) en la mayoría de los casos; en los enfermos con una calciuria de 24 horas < 120 mg se puede añadir 50 000 unidades de vitamina D, una a tres veces por semana (controlando la hipercalcemia); en las mujeres menopáusicas, es necesario valorar el tratamiento de sustitución con estrógenos. La calcitonina y los difosfonatos también se pueden utilizar. Los pacientes con lupus agudo, incluidos aquellos con glomerulonefritis proliferativa, deben recibir tratamiento con “pulsos” intravenosos de metilprednisolona (1000mg) durante 3 a 5 días, seguido de tratamiento de mantenimiento diario o en días alternos. Posiblemente, este tratamiento controla de una manera más rápida la enfermedad, aunque no se reconoce su influencia a largo plazo.^{1, 21, 22}

La utilización de agentes citotóxicos (aziatropina, clorambucil, ciclofosfamida) en el LES resulta probablemente beneficioso para controlar la enfermedad activa, reducir el número de exacerbaciones, así como los requerimientos de esteroides. Los enfermos con nefritis lúpica padecen insuficiencia renal con una frecuencia significativamente menor si se administra tratamiento con una combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida; la aziatropina no es tan beneficiosa como medicamento de segunda línea pero también es eficaz. En conjunto, la supervivencia no varía debido posiblemente a que la insuficiencia renal obliga a los pacientes a la diálisis o al trasplante, pero no provoca la muerte. Entre los efectos secundarios indeseables del tratamiento citostático se encuentran la mielosupresión, el aumento de las infecciones por gérmenes oportunistas como el virus del herpes zóster, la insuficiencia ovárica irreversible, la hepatotoxicidad (aziatropina), la toxicidad vesical (ciclofosfamida), la alopecia y el aumento de riesgo de tumores malignos. La aziatropina es la menos tóxica; se puede administrar a una dosis de 2 a 3 mg/kg al día vía oral. La ciclofosfamida es probablemente la más

eficaz y la más tóxica. La dosis en “pulsos” intravenosos (10 a 15 mg/kg) administradas una vez cada cuatro semanas causan una menor toxicidad vesical que las dosis diarias por vía oral, aunque se puede producir un cuadro grave de supresión de la médula ósea. La ciclofosfamida también se puede administrar en dosis orales diarias (1.5 a 2.5 mg/kg al día). Después de que se ha controlado la actividad de la enfermedad durante varios meses, es adecuado disminuir las dosis de los agentes citotóxicos intentando suspender su administración.^{1, 22}

Algunas manifestaciones del LES no responden a la inmunosupresión, entre ellas los trastornos de la coagulación, algunas anomalías de la conducta y la glomerulonefritis en estadio terminal. La anticoagulación representa el tratamiento profiláctico de elección de los trastornos de la coagulación; el tratamiento crónico con warfarina previene de manera eficaz la coagulación venosa y posiblemente reduce los coágulos arteriales. Sin embargo, los efectos de la aspirina y de la heparina sobre la trombosis arterial aún no se han clarificado. Los psicotrópicos deben utilizarse cuando proceda. La glomerulonefritis membranosa “pura” no siempre responde a la inmunosupresión, es necesario iniciar el tratamiento durante varias semanas, aunque se debe suspender si no se aprecia una mejoría evidente. La supervivencia de los enfermos lúpicos dializados o trasplantados es similar a la de los pacientes con otras formas de glomerulonefritis en la mayoría de las series.¹

En la actualidad se están investigando varios tratamientos experimentales, como la plasmaféresis, asociada a ciclofosfamida intravenosa, ciclosporina, gammaglobulina intravenosa, irradiación ganglionar total, aceite de pescado o anticuerpos contra los linfocitos T.¹

CAPÍTULO II

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

2.1 DEFINICIÓN

El lupus eritematoso discoide (LED) es un trastorno crónico y recidivante que afecta fundamentalmente a la piel, caracterizado por máculas circunscritas y placas con eritema, obstrucción folicular, descamación, telangiectasia y atrofia. Se le conoce como la manifestación cutánea crónica del lupus eritematoso. El *Collaborating Reference Center for Oral Precancerous Lesions* de la OMS, define las lesiones bucales del LED como placas blancas circunscritas levemente elevadas, que pueden estar rodeadas de un halo telangiectásico (rojo). Suele observarse un patrón de líneas radiales blancas muy finas. Otros autores también describen que las lesiones discoideas clásicas tienen un área de atrofia central con puntos blancos rodeados por un borde con estrías blancas paralelas. La alternancia de zonas rojas (atróficas), blancas (queratósicas) y rojas (telangiectasia) proporciona un aspecto característico. Las lesiones iniciales suelen ser placas rojas irregulares sin queratosis. Las lesiones bucales pueden acompañarse o no de lesiones cutáneas en las formas discoide o sistémica. Es difícil diferenciar clínicamente entre leucoplasia y liquen plano. Las técnicas de inmunofluorescencia suelen mostrar buena correlación entre el aspecto clínico de estas lesiones bucales y sus características histológicas. También se han descrito lesiones con los aspectos del liquen plano y del lupus eritematoso.⁶

2.2 ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa del LED. La enfermedad es más frecuente en mujeres, sobre todo alrededor de los 30 años de edad, pero el abanico de edad es más amplio que para el LES.²

2.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Inicialmente las lesiones activas son pápulas eritematosas, redondeadas y descamativas de 5 a 10mm de diámetro, con taponamiento folicular. Son más frecuentes en las prominencias malares, puente nasal, cuero cabelludo y conductos auditivos externos y pueden persistir o recidivar durante años. Las lesiones pueden ser generalizadas en toda la porción superior del tronco y las superficies extensoras de las extremidades. Suele existir sensibilidad solar, lo que provoca la presencia de lesiones en las regiones expuestas de la piel. La afectación de las membranas mucosas puede ser intensa, en especial en la boca.³

Las lesiones individuales del LED no tratado, suelen extenderse hacia la periferia de manera gradual, mientras que en el centro se produce atrofia. Las cicatrices residuales no son contráctiles. Puede producirse la invaginación en “costura de alfombra” en los folículos dilatados en las lesiones muy escamosas. La alopecia puede estar muy extendida y hacerse permanente por la formación de fibrosis.^{3, 23}

Aunque el LED suele estar limitado a la piel, hasta el 10% de los pacientes desarrollan grados variables de afectación sistémica, sin embargo, ésta no suele ser grave y puede manifestarse solo por la presencia de anticuerpos nucleares. Son frecuentes la leucopenia y las manifestaciones sistémicas transitorias leves como las artralgias. Muy pocos pacientes con LED desarrollan una sinovitis crónica como única manifestación sistémica.^{3, 23}

2.3.1 MANIFESTACIONES ORALES

Aparecen lesiones orales aproximadamente en un 24% de pacientes con LED.⁴

La mayor parte de las lesiones intrabucales de LED ocurren en los carrillos, seguidos en orden de frecuencia decreciente de los tejidos gingivales, la mucosa labial y el borde bermellón del labio. Es frecuente que las lesiones sean sintomáticas y los alimentos calientes y condimentados produzcan sensación ardorosa. Se obtiene buena respuesta con los corticoesteroides tópicos y sistémicos.^{2,6}

Fig. 2.1 Lesiones en la mucosa de la lengua y el paladar, consistentes en zonas leocoplásicas difusas y anulares, áreas eritematosas y ulceraciones crónicas



Fuente: Sapp.⁴

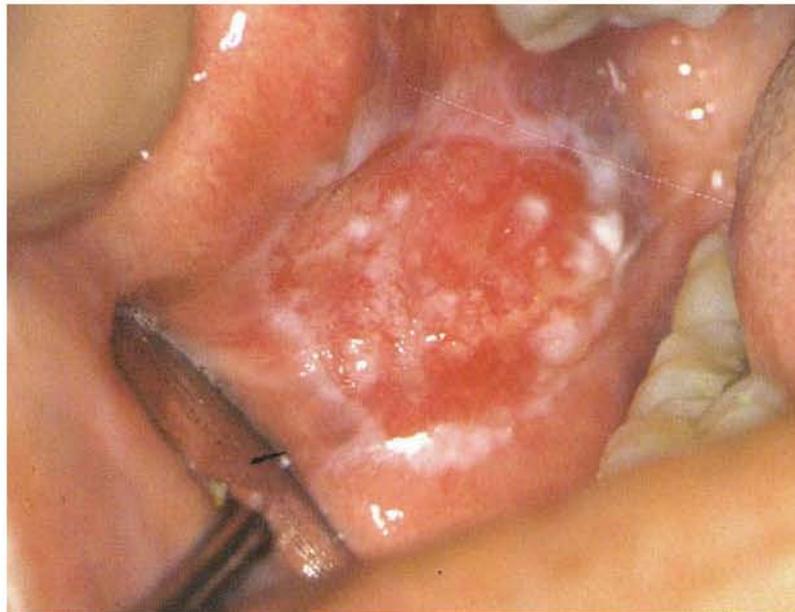
No se ha definido con claridad el potencial precanceroso del LED intrabucal. En la literatura antigua se describe la formación ocasional de epitelomas en las cicatrices de LED, pero estas alteraciones malignas también se han atribuido al uso de rayos x, radio y luz ultravioleta que se utilizaron en el tratamiento de LED durante la primera mitad del siglo. Se ha descrito el desarrollo de carcinoma de células escamosas en lesiones de lupus discoide del borde bermellón del labio y es posible que también influya la radiación actínica en tejidos fotosensibilizados. Sin embargo, la literatura sobre el desarrollo de carcinoma bucal en lupus crónico al parecer se limita a varios informes aislados de casos.^{2,6}

Fig. 2.2 Úlcera labial



Fuente: Laskaris.¹⁰

Fig. 2.3 Típica lesión discoide en la mucosa oral



Fuente: Laskaris.¹⁰

Fig. 2.4 LED en distribución liquenoide



Fuente: Regezzi.¹⁷

Diversos medicamentos, en particular hidralazina y procainamida, pueden desencadenar una enfermedad lúpica con lesiones cutáneas y de la mucosa bucal. Entre los fármacos descritos que producen lesiones lúpicas, se encuentran:⁶

- Antiarrítmicos: *Procainamida*
- Antiartríticos: *Preparados de oro*
- Antibacterianos: *Isoniazida, penicilina, estreptomina, sulfonamidas, para-aminosalicilato, tetraciclinas*
- Anticonvulsivos: *Fenitoína*
- Antimicóticos: *Griseofulvina*
- Antihipertensivos: *Hidralazina, metildopa*

2.4 DIAGNÓSTICO

Debido a que las lesiones cutáneas del LED y del LES pueden ser idénticas, el paciente que presenta una lesión discoide típica debe ser

examinado para determinar si presenta afectación sistémica. Se debe hacer una anamnesis y una exploración clínica para descartar que se trate de una manifestación cutánea inicial de un LES. Las pruebas diagnósticas deben incluir una biopsia del borde activo de la lesión, recuento de células sanguíneas, VSG, pruebas para anticuerpos antinucleares y estudios de función renal. La biopsia de piel no permite diferenciar entre LED y LES, pero sí permite descartar otras patologías. Los anticuerpos anti-ADN de cadena doble están ausentes siempre en el LED.³

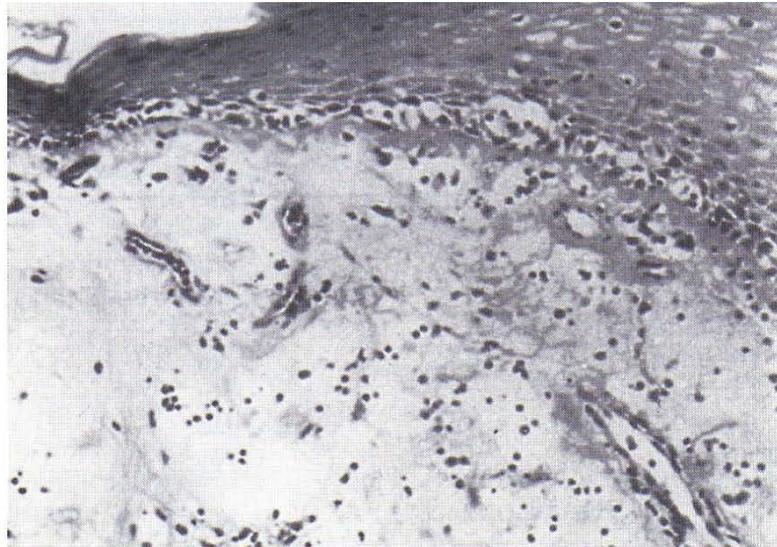
2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las lesiones de rosácea se caracterizan por pústulas y la ausencia de atrofia. Las lesiones de la dermatitis seborreica nunca son atróficas y afectan con frecuencia a la región naso-labial, que pocas veces se altera en el LED. Las lesiones causadas por fotosensibilidad no son atróficas y suelen desaparecer cuando se evita la exposición directa a la luz solar. El linfoma o las placas de sarcoidosis pueden simular el LED, aunque la biopsia permite confirmar el diagnóstico. Cuando se afectan los labios y la mucosa oral se deben descartar la leucoplaquia y el liquen plano.³

2.6 ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las alteraciones histopatológicas del LED bucal consisten en hiperortoqueratosis con tapones queratósicos, atrofia de los procesos interpapilares, “degeneración por licuefacción” de la capa basal e infiltración en banda de linfocitos en la lámina propia. Inmediatamente abajo del epitelio hay una banda de material levemente acidófilo, positivo a PAS, resistente a la diastasa, que tiene una reacción positiva para inmunoglobulinas en la técnica inmunofluorescente. Los cultivos de *Candida* han sido positivos en más de 50% de pacientes con LED bucal.⁶

Fig. 2.5 Los cambios microscópicos incluyen edema, cambio en la interfaz y atrofia epitelial.



Fuente: Regezzi.¹⁷

2.7 DATOS DE LABORATORIO

El lupus eritematoso discoide no suele alterar los hallazgos de laboratorio, pero puede encontrarse en ocasiones ligera anemia y leucopenia en el hemograma y proteinuria en el examen general de orina. Hay una ligera positividad en anticuerpos nucleares.¹⁹

2.8 TRATAMIENTO

Se recomienda el tratamiento precoz, antes de que la atrofia sea permanente. Reducir al mínimo la exposición a la luz del sol (luz ultravioleta). El paciente debe utilizar una pantalla de protección solar cuando salga al exterior. Las pomadas o cremas de corticoides tópicos, administradas 2 o 3 veces al día (por ejemplo: acetónido de triamcinolona al 0,1 ó 0,5%, fluocinolona al 0,025% ó 0,2%, flurandrenolida al 0,05%, valerato de betametasona al 0,1%, dipropionato de betametasona al 0,05%), pueden conseguir la involución de las lesiones más pequeñas. El

último compuesto parece ser el más efectivo. La cinta adhesiva de plástico recubierta de flurandrenolina es útil con frecuencia en las lesiones resistentes. Las placas individuales resistentes pueden responder a la inyección intradérmica de una suspensión de acetónido de triamcinolona al 0,1%, pero suele producirse una atrofia secundaria. Se debe evitar el uso excesivo de corticoides tópicos.³

Los antipalúdicos (por ejemplo: hidoxicloroquina, 200mg/día, vía oral) son muy útiles en el tratamiento de LED. En los casos resistentes pueden ser necesarias dosis más elevadas (400mg/día) o ciertas combinaciones (hidoxicloroquina, 200mg/día, más quinacrina “mepacrina”, 50 a 100mg/día) durante meses o años.³

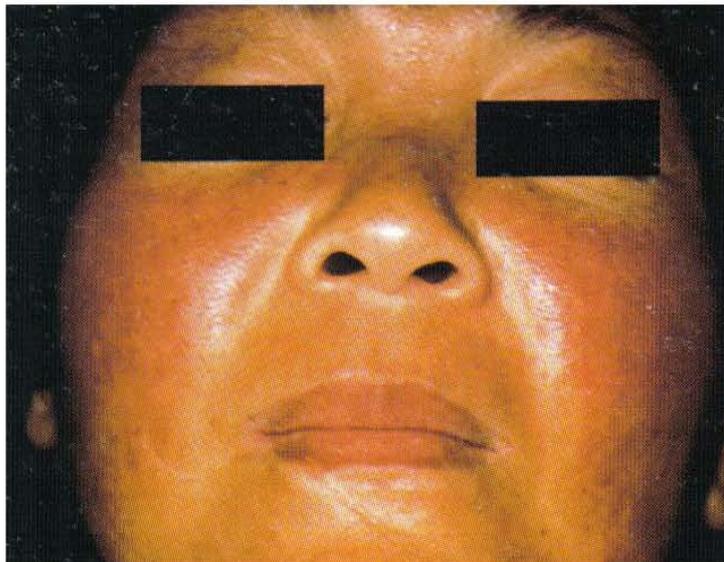
CAPÍTULO III

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO

3.1 DEFINICIÓN

El lupus eritematoso cutáneo, es una entidad subclínica del lupus eritematoso definida como una enfermedad inflamatoria, heterogénea, crónica, recidivante, de naturaleza autoinmune con potencialidad de afectación cutánea que presenta patrones característicos como el eritema malar o en alas de mariposa, entre otros.²

Fig. 3.1 Eritema en alas de mariposa, también presente en lupus eritematoso cutáneo



Fuente: Sapp.⁴

Este tipo de Lupus ha sido a su vez dividido en tres subtipos clínicos:²

- *LECC o LED* : lupus eritematoso cutáneo crónico o discoide
- *LECS o LECSA*: lupus eritematoso cutáneo sub-agudo
- *LECA*: lupus eritematoso cutáneo agudo

3.2 ETIOLOGÍA

Actualmente no se ha establecido la existencia de un agente particular desencadenante de la enfermedad. Sin embargo, se sabe que diferentes factores predisponen la aparición de esta patología, dentro de los cuales es importante mencionar, los trastornos de los mecanismos de inmuno-regulación, base genética del individuo, influencia hormonal y factores exógenos (rayos ultravioleta, consumo de drogas e infecciones por virus y bacterias).^{2, 24}

Es por lo anterior que se dice que la causa real de la enfermedad lúpica permanece incierta, a pesar de conocerse con certeza factores asociados a ella, pero no la forma en que interactúan para originarla y más aún, no conocemos en la actualidad la génesis de la enfermedad en ausencia de factores a los cuales se le pueda atribuir el desarrollo de la noxa, continuando dentro de la denominación idiopática la verdadera causalidad de esta entidad clínica.^{2, 24}

No debe olvidarse la concepción de la multifactorialidad en la génesis de la enfermedad, donde se plantea que un paciente con una susceptibilidad genética determinada va a desarrollar la enfermedad al ser sometido o contactar con factores exógenos (ambientales) precipitantes.^{2, 24}

El estudio de diferentes inmunofenotipos de componentes celulares en infiltrados dérmicos de distintos pacientes con LEC, muestra predominio de linfocitos T CD4+ y CD8+ y alta relación CD4+/ CD8+; solo unos pocos monocitos y macrófagos están presentes y las células B son raras. Existe incremento de la expresión de HLA-DR en queratinocitos, células endoteliales, macrófagos y linfocitos, unido a la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1, que indica la existencia de una activación local inflamatoria. Las principales células CD8+ fueron

encontradas en la membrana basolateral y representa el mayor mecanismo en la patogénesis del LEC.^{2, 24}

La amplia variedad de manifestaciones clínicas observadas a nivel cutáneo pudieran explicar la naturaleza multifactorial de la enfermedad, admitiéndose la hipótesis de que tanto el LES como el LEC son trastornos de los mecanismos de inmuno-regulación, con una fuerte base genética, influencia hormonal y una serie de factores exógenos entre los que se incluyen infecciosos y ambientales. Todos estos se explican a continuación:²

Trastornos de los mecanismos de inmuno-regulación: Esta respuesta autoinmune desordenada conllevará a una activación de linfocitos B de forma policlonal, evidenciándose por la hipergammaglobulinemia y por la abundante presencia de anticuerpos (Ac). Entre estos, los anticuerpos linfocitotóxicos cumplen un rol en la activación de la inmunidad celular con especificidad para los antígenos (Ag) de superficie de las células T. Estos anticuerpos pueden ser liberados de la superficie de los linfocitos bajo la forma de inmuno-complejos, depositándose en la unión dermo-epidérmica cutánea, en el riñón o en cualquier otro tejido, produciendo activación del complemento y consumo del mismo; por lo tanto hipocomplementemia y la subsiguiente inflamación con destrucción tisular. En ocasiones, no es fácil determinar si la disminución de fracciones del complemento C2 ó C4 es debida a una ausencia o un déficit genético, o esta se debe a su consumo por la actividad sistémica de la enfermedad.^{2, 24}

Por añadidura, parece existir una disminución de la función T supresora y una excesiva actividad de las células T colaboradoras que dejen a las células B fuera de control, produciendo mayor cantidad de autoanticuerpos.²

En resumen, existe una marcada alteración tanto de la inmunidad celular como de la humoral.

Base genética: En humanos se señala que existen genes relacionados con el loci de los antígenos de histocompatibilidad HLA-DR y HLA-DQ clase II.²

Los gemelos dicigotos poseen una tasa de concordancia similar a la de otros miembros de la familia para presentar lupus eritematoso (LE), pero es unas seis a ocho veces mayor que en personas no familiares. Sin embargo, en gemelos monocigóticos, la tasa de concordancia es del 30 al 50%. A pesar de que estos datos sugieren una fuerte influencia genética, el factor ambiental no se debe dejar a un lado.^{1, 2, 6}

Estudios recientes han encontrado una fuerte asociación entre una variedad de LE muy fotosensible, el lupus eritematoso cutáneo sub-agudo (LECS), un anticuerpo relacionado con éste y los HLA-B8, DR3, DRW52. El déficit congénito de C2, C3 ó C4 ha sido asociado tanto con LECS como LES y LEC.²

Influencia hormonal: La elevada incidencia de LES en el sexo femenino sugiere que las hormonas sexuales jueguen un papel etiopatogénico preponderante, modulando la expresión de autoinmunidad. Esto ha sido comprobado en modelos murinos, en los cuales la administración de andrógenos exógenos, tienden a suprimir la enfermedad, mientras que los estrógenos la exacerban. En humanos de ambos sexos con LES, han sido demostradas alteraciones del metabolismo estrogénico, las cuales presentan una marcada hidroxilación del estradiol con una acentuada actividad estrogénica periférica. Posiblemente, los estrógenos se unen a los linfocitos T supresores, inhibiendo su función permitiendo una mayor producción de anticuerpos por las células B.^{2, 24}

Algunos pacientes con LES, tanto hombres como mujeres, poseen niveles anormales de prolactina, una hormona que tiene diversos efectos en la respuesta inmune. Todos estos fenómenos descritos se cumplen igualmente para el LEC.²

Factores exógenos: Las enfermedades autoinmunes se desarrollan en un huésped genéticamente susceptible que ha sido expuesto a un agente desencadenante o detonante, probablemente ambiental. La susceptibilidad genética puede residir en la presencia de ciertos genes y/o códigos genéticos para una variedad de enzimas. Este grupo de genes poseerían la habilidad de determinar la duración de la exposición necesaria del huésped a un agente ambiental particular, que sería significativa en determinar cuales individuos desarrollarán una determinada enfermedad clínica.²

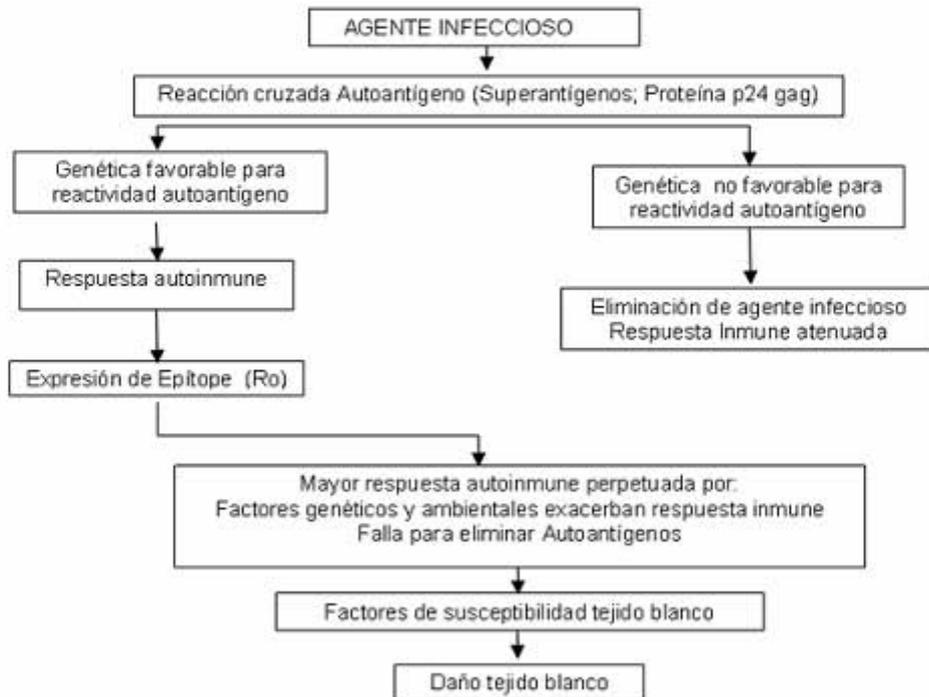
La observación por microscopía electrónica de estructuras túbuloreticulares intracitoplasmáticas, parecidas a la de los paramixovirus en células epiteliales y linfocitos de pacientes con LES y LEC, llevó a una hipótesis, en boga desde hace muchos años, apoyando la etiología viral. Estas estructuras han sido reportadas en otras patologías como dermatomiositis, lupus eritematoso neonatal y en el síndrome de Sjögren. Posiblemente estas estructuras parecidas a nucleocápsides virales representen alteraciones en el retículo endoplasmático y sea el resultado de un daño celular inespecífico. Incluso es posible reproducirlas in vitro por estimulación excesiva con interferón alfa o beta. Sin embargo, es frecuente en los pacientes con lupus eritematoso la presencia de títulos séricos elevados de anticuerpos contra múltiples virus (predominio IgG) sin necesariamente significar respuesta a infección viral como causalidad (epifenómeno).²

Las infecciones son factores que modifican el curso de la enfermedad lúpica, siendo las más estudiadas las causadas por virus, no

siendo menospreciadas las debidas a bacterias, ya que en la actualidad ellas son foco de grandes estudios. Entre los virus que con mayor frecuencia se relacionan con exacerbaciones de las manifestaciones cutáneas del lupus tenemos los herpes virus (*Varicella zoster*, *Epstein Barr* y *Citomegalovirus*), virus de la hepatitis C, parvovirus B19 y virus de la rubéola. El mecanismo propuesto para la acción inmunológica de los agentes infecciosos como exacerbantes del lupus, se cree que es debido a una reacción cruzada por la similitud entre el antígeno Sm (Ag Sm) y la proteína p24 gag de los virus, y el antígeno Ro (Ag Ro) con proteínas de nucleocápside viral y es por ello que los fenómenos de autoinmunidad se manifiestan en infecciones que tienden a la cronicidad.^{1,2}

La presencia de secuencias retrovirales en el genoma humano y en otras especies a llevado a involucrar a los retrovirus como agentes causales de las enfermedades autoinmunes. Anticuerpos anti-retrovirales tipo C de la envoltura glicoproteica han sido detectados de los complejos inmunes de ratones con nefritis lúpica. Un alto porcentaje de pacientes con LES, no infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1), contienen anticuerpos circulantes contra la proteína p24 gag de este virus, con reactividad cruzada para el anticuerpo anti-Sm, lo que podría explicar como es que agentes infecciosos pueden desarrollar enfermedades autoinmunes.²

Diagrama 3.1 Papel de las infecciones en el desarrollo de LEC



Fuente: Dialnet.²

Otro posible mecanismo por el cual los antígenos infecciosos pueden producir autoinmunidad es a través de la vía de los superantígenos (grupo de enterotoxinas y productos de varios microorganismos, que incluyen los mycoplasmas, la enterotoxina del *Staphylococcus aureus* y los antígenos derivados de la proteína M del estreptococo) de origen microbiano, capaces de activar a los linfocitos T sin requerir células presentadoras de antígenos, ni moléculas de activación celular.²

Las radiaciones ultravioleta (UV) se relacionan estrechamente con la presentación de las manifestaciones clínicas a nivel cutáneo, en la piel esto se evidencia con lesiones de fotosensibilidad en más del 75% de los pacientes con LES y en la casi totalidad de los pacientes con lupus confinado a la piel. Las radiaciones ultravioleta de tipo B “UVB” (290 – 320nm de longitud de onda) han sido clásicamente implicadas en la provocación de lesiones cutáneas de lupus eritematoso en piel

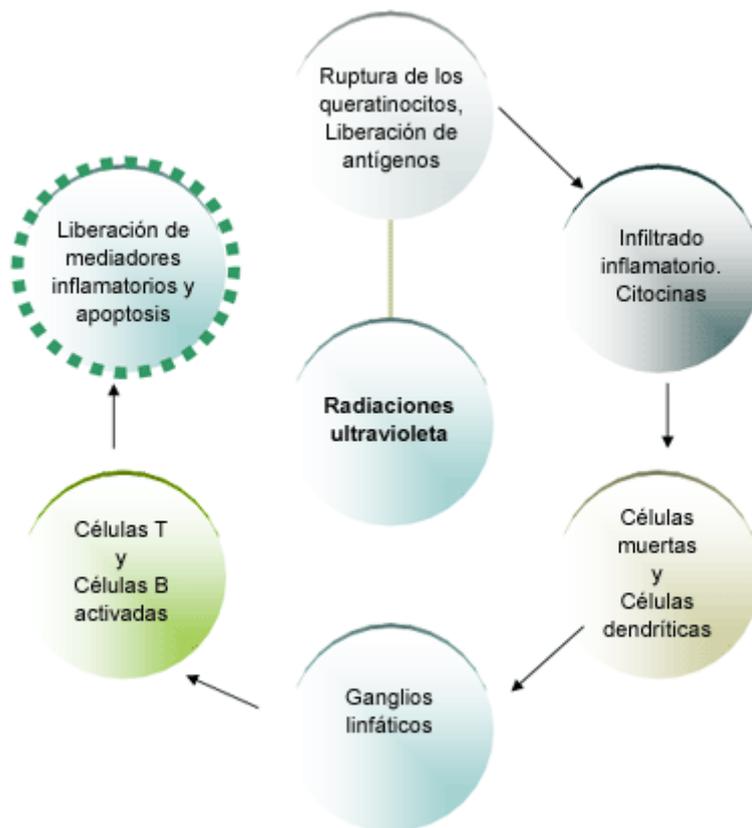
aparentemente normal de pacientes con LES, LECA y LECS. Las radiaciones tipo B inducen la producción de anticuerpos contra los componentes nucleares, dando un patrón de respuesta Th2, donde la activación de receptores de membrana (Fas y Fas ligando), la liberación de TNF- α y su unión con el receptor p53, además de la activación de la vía de las caspasas ante el daño al DNA, generan una respuesta de autoinmunidad que tiende a permanecer en el tiempo (cronicidad), más aún si persiste el foto-daño por una continua exposición a las radiaciones solares sin protección adecuada.²

Existe mucha controversia sobre si las radiaciones UVA (320 – 400nm de longitud de onda) pueden también disparar lesiones cutáneas de lupus eritematoso. Las radiaciones ultravioleta tipo A se relacionan con una respuesta tipo Th1, donde los fenómenos de apoptosis cobran especial importancia en la presentación más favorable que se observa en ciertos tipos de lupus cutáneo.²

Han sido sugeridos múltiples mecanismos patogénicos de las radiaciones UV en la producción de lupus eritematoso, uno de ellos es el daño al queratinocito, exponiendo antígenos intracelulares normales como los Ro (SS-A) a la superficie celular. La presencia de apoptosis inducida por la luz UV puede ser uno de los mecanismos responsables.²

Todas estas respuestas son influenciadas por la diferente longitud de onda y la penetración que tienen estas radiaciones a nivel de las diferentes capas de la piel (UVB penetran hasta epidermis y UVA hasta dermis). El mecanismo de expresión de antígenos nucleares y traslocación de los antígenos citoplasmáticos (Ro por ejemplo), en los queratinocitos, genera la respuesta de anticuerpos específicos (anticuerpos anti Ro), los cuales se correlacionan con la actividad de la enfermedad y la presencia de las lesiones cutáneas.²

Diagrama 3.2 Efecto de las radiaciones ultravioleta sobre los queratinocitos y sus consecuencias.



Fuente: Dialnet.²

Tabla 3.1 Características y efectos biológicos de las radiaciones UV a nivel cutáneo

Características	UVB	UVA
Penetración	Epidermis	Dermis
Absorción por moléculas	DNA, melanina, aminoácidos	Melanina
Daño directo DNA	Aumentado	Menor
Producción radicales libres	Menor	Aumentada

Efecto epidérmico	Adelgaza estrato córneo, apoptosis intermedia, liberación citocinas queratinocitos	Apoptosis intermedia
Células Langerhans	Inactivación, migración	Menor
Endotelio	Daño vasos dermis papilar	Daño vasos dérmicos

Fuente: Dialnet.²

Tabla 3.2 Efecto estimulador inmunológico de radiaciones UV en células cutáneas

Células	UVB	UVA
Queratinocito	IL-1, TNF α , GM-CSF, IL-6, IL-8, IL-10, TGF- α PGE ₂ , PGF _{2α}	IL-8, IL-10, IL-12, PGE ₂ , PGF _{2α}
Mastocito	TNF α , LTC ₄ , LTD ₄ , PGD, Histamina	
Célula endotelial	TNF α , PCI ₂	PCI ₂
Célula Langerhans		IL-12

Fuente: Dialnet.²

En individuos genéticamente susceptibles puede producirse una liberación exagerada de mediadores como son la prostaglandina E, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 (IL -1), las proteasas, los radicales libres de oxígeno y la histamina, en respuesta al foto-daño causado por estas radiaciones, LECS o afección directa de células inmunoreguladoras, como los linfocitos T colaboradores (T helper) que usualmente ayudan a suprimir patrones anormales de inflamación, alterándose su función reguladora fisiológica.^{2, 24}

La asociación entre el hábito del tabaco y el desarrollo de lupus se ha estudiado desde hace muchos años, pero en la década de los años noventa se presentaron tres estudios importantes, donde uno era contrario a esta asociación (Reidenberg y colaboradores, 1993) y los otros dos (Nagata y colaboradores, 1995; Hardy y colaboradores, 1998) respaldan dicha relación apoyándose en el consumo elevado superior a veinte paquetes por año y su asociación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad lúpica, siendo este consumo tabáquico elevado igualmente como factor de riesgo para enfermedad isquémica cardíaca.²

Son bien conocidos los efectos del tabaco sobre las células de la mucosa respiratoria a nivel funcional y su elevado potencial oncogénico, su acción inhibidora sobre la producción de factor de crecimiento epitelial (asociada a alteraciones gástricas) y su efecto nocivo sobre los niveles de inmunoglobulina A secretora (IgAs); todos estos contribuyen a condicionar infecciones y cambios dañinos en las mucosas, los cuales se asocian directa e indirectamente con la presencia de diferentes enfermedades, de las cuales no escapa el lupus. Los mecanismos propuestos para la inducción de lupus son basados en la cantidad de compuestos nocivos que se presentan en el humo (compuestos bencénicos, monóxido de carbono), los cuales se asocian con mutaciones del DNA, activación de oncogenes y proto-oncogenes (unión en calidad de promotores a los sitios iniciales del oncogén celular), aumento de la mitogénesis en los linfocitos (T y B), aumento en la expresión factor tisular de monocitos, producción de diferentes factores inmunomoduladores y alteraciones en la irrigación sanguínea por la vasoconstricción, asociado con las manifestaciones vasculíticas y principalmente con fenómeno de Raynaud.²

El efecto del tabaco en la producción del lupus cutáneo parece ser directamente proporcional a un elevado consumo, ya que cabe destacar que los efectos del mismo son acumulativos a nivel celular y se requiere

un período mayor a los diez años de suspensión del hábito para lograr una eliminación de la mayor parte de sus toxinas.²

Uno de los factores que ha cobrado más importancia en estos tiempos en cuanto a la etiología de las enfermedades es el estrés. Su efecto como inmunosupresor ha sido muy discutido y comprobado en el área de la psico-neuro-inmunología, siendo actualmente uno de los blancos de las psicoterapia para pacientes con enfermedades crónicas como es el caso del LE. En este sentido se ha comprobado el efecto del estrés como exacerbante de las manifestaciones cutáneas, principalmente la alopecia y el prurito.^{2, 24}

La angustia persistente aumenta la actividad de la enfermedad lúpica favoreciendo el daño a órganos blanco. La generación de dolor constante, entorpece la capacidad para llevar a cabo las actividades cotidianas, aunado esto al ascenso de la morbilidad por causa de la inmunopatía.^{2, 24}

La depresión puede condicionar el aumento de actividad del lupus, aunque los mecanismos por los cuales se produce este empeoramiento no se conocen en su totalidad, se ha observado beneficio en aquellos pacientes en quienes se ha instrumentado medicación antidepresiva o intervención familiar y personal positiva.²

Los agentes terapéuticos de diferentes clases se han asociado como inductores de respuestas inmunológicas y productores de fenómenos que simulan autoinmunidad. Diferentes clases de medicamentos (antihipertensivos, antimicóticos, antimicrobianos, anticonvulsivos, antineoplásicos) se relacionan con aparición secundaria de lupus tanto sistémico como cutáneo (por ejemplo: hidroclorotiazida, griseofulvina, terbinafina, minociclina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de canales de calcio,

atenolol, fenitoína, hidralazina, procainamida, D-penicilamina, isoniacida, cocaína, clorpromazina, etarcept, docetaxel, interferón). Los primeros casos de lupus exacerbados por drogas, se reportaron en pacientes hipertensos arteriales en quienes se combinaron los diuréticos de asa con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, mejorando las manifestaciones cutáneas una vez que era suspendido o cambiado el tratamiento. Similar situación se ha observado en el tratamiento de la tuberculosis sintomática y más evidente ha sido en su profilaxis con la monoterapia con la hidrazida del ácido nicotínico (isoniacida -INH-), ameritando su cambio por otros antimicobacterianos, con la subsiguiente mejoría sin lesiones residuales a nivel cutáneo. El ejemplo más estudiado en la actualidad para explicar la inducción de lupus por ingesta medicamentosa se presenta con un antineoplásico empleado en el tratamiento del cáncer de mama (docetaxel), cuyo efecto inductor de apoptosis se cree que contribuye a la liberación de nucleosomas, los cuales se constituyen en antígenos (autoantígenos) para desencadenar autoinmunidad en el lupus eritematoso cutáneo sub-agudo. Similares efectos se han descrito para otros medicamentos de esta clase, pero la prueba experimental de ellos no ha sido reproducible ni verificable de manera fidedigna.^{1,2}

Las reacciones mediadas por inmunoglobulina E y liberación exagerada de histamina se pueden observar frecuentemente en los pacientes que presentan manifestaciones de lupus inducido por fármacos y uno de los pilares de la terapéutica es emplear inhibidores de la liberación de histamina, antagonistas de los receptores de histamina tipo 1 y 2, además de utilizarse en casos graves los corticoesteroides como medidas extremas ante la presencia de episodios de angioedema que comprometan la vida del paciente.²

3.3 CLASIFICACIÓN

Desde el punto de vista histopatológico, resulta a veces imposible diferenciar claramente entre las tres variedades clínicas cutáneas de lupus eritematoso (LECC, LECS y LECA), ya que en todas pudieran presentarse grados variables de hiperqueratosis, degeneración de las células basales, edema dérmico y un infiltrado de células mononucleares alrededor de la unión dermoepidérmica, extendiéndose hasta la dermis. A continuación, presentaremos detalles de cada uno de estos grupos:^{2, 25}

Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECC): También es llamado *lupus eritematoso discoide (LED)*, representa la variante menos sensible a la exposición a los rayos solares. Se caracteriza por presentar en su fase inicial, desde el punto de vista cutáneo, pápulas o máculo-placas eritematosas, recubiertas en su superficie por escamas adherentes de bordes bien definidos; que en su proceso repetitivo y persistente de inflamación con curación van dejando cicatrices con hiperpigmentación que pueden llegar a producir gran deformidad cutánea.^{1, 2, 24, 25}

Lupus Eritematoso Cutáneo Sub-agudo (LECS o LECSA): Inicialmente las lesiones se caracterizan por presentar pápulas escamosas que evolucionan hacia placas de aspecto psoriasiforme con una marcada distribución foto-expuesta, curando sin dejar cicatriz.⁴

Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA): Estas lesiones pueden presentarse de dos formas, una localizada de placas eritematosas con o sin descamación en su superficie y la otra generalizada de erupción exantemática, morbiliforme, o en rash máculo-papular distribuido en extremidades superiores, tórax y cara con una localización fotosensible.^{1, 2, 24, 25}

3.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El lupus eritematoso cutáneo es exclusivamente de afección cutánea y/o a mucosas, además de presentar fotosensibilidad. Respeta generalmente otros órganos y vísceras (algunos casos pueden presentar manifestaciones sistémicas difusas). Podemos considerar una forma clínica de LEC localizado, cuando compromete solo cabeza y cuello y un LEC generalizado o diseminado en el caso de que las lesiones sean por debajo del cuello.^{2, 25}

Las lesiones cutáneas evidenciadas en la enfermedad lúpica se pueden dividir en dos grandes grupos, según si sus hallazgos clínico-patológicos e inmunopatológicos son o no propios de dicha enfermedad, estas son:

Lesiones específicas: Son aquellas que poseen histología propia del lupus eritematoso, a saber: epidermis atrófica con hiperqueratosis, tapones córneos, degeneración vacuolar de la capa basal e infiltrado mononuclear dérmico perivascular y perianexial con presencia de melanófagos.

Lesiones inespecíficas: Son aquellas que además de presentarse en la enfermedad lúpica se pueden presentar en otras patologías. Generalmente están presentes en pacientes que han desarrollado la forma sistémica de la enfermedad, las más frecuentes son las de tipo vascular, presentándose en un rango de un 20 a 70% de los pacientes, con un amplio espectro morfológico que varía desde lesiones simples tipo urticarias a púrpuras palpables o a extensas áreas de necrosis con ulceraciones subyacentes, por ejemplo: vasculopatías, fenómeno de Raynaud, lívedo reticularis, eritromegalia, lesiones ampollares, alopecia no cicatricial, úlceras orales, mucinosis cutánea, entre otras.²

Tabla 3.3 Diferencias entre el lupus eritematoso sistémico y cutáneo

Lupus eritematoso sistémico (LES)	Lupus eritematoso cutáneo (LEC)
Enfermedad generalizada. Más incapacitante.	Compromiso principalmente cutáneo con pronóstico benigno
Anticuerpos antinucleares (ANA) positivos en alto porcentaje de la población	Anticuerpos antinucleares (ANA) positivos en bajo porcentaje de los pacientes
Sensibilidad a los rayos ultravioleta	Aún más fotosensibilidad a los rayos ultravioleta

Fuente: Dialnet.²

3.5 LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUB-AGUDO

El lupus cutáneo sub-agudo (LECS O LECSA), está caracterizado por una erupción diseminada, fotosensible, que no deja cicatrices. Aproximadamente la mitad de estos pacientes, tienen un LES, pero es infrecuente la afectación grave de riñones y sistema nervioso central.¹

El LECS puede presentarse como una erupción pápulo-escamosa parecida a la psoriasis o lesiones anulares que recuerdan a las del eritema multiforme. En la forma pápulo-escamosa aparecen pápulas eritematosas separadas en la espalda, tórax, hombros, superficies de extensión de brazos y dorso de las manos, pero son infrecuentes en la cara, superficies de flexión de los brazos y por debajo de la cintura. Las pápulas ligeramente descamativas tienden a fundirse en grandes placas, algunas de aspecto reticular. La forma anular afecta a las mismas zonas y comienza también como una pápula eritematosa, pero suele evolucionar a lesiones ovaladas, circulares o policíclicas. Las lesiones de LECS están más diseminadas, pero tienen menor tendencia a dejar cicatrices que las lesiones del lupus discoide. En la biopsia de la piel se observa un denso

infiltrado de células mononucleares alrededor de los folículos pilosos y vasos sanguíneos en la dermis superficial, junto con una degeneración hidrópica de las células basales de la epidermis. En la inmunofluorescencia directa de las lesiones, se observan depósitos de inmunoglobulina en la zona de la membrana basal, aproximadamente, en la mitad de los casos. La mayoría de los pacientes con LECS, tienen anticuerpos anti-Ro. El tratamiento local suele ser ineficaz y la mayoría de los pacientes necesitan tratamiento con antipalúdicos de aminoquinolina. A veces es necesario un tratamiento con pequeñas dosis de corticoides por vía oral contra las longitudes de onda ultravioleta B y A. Son muy importantes las medidas de fotoprotección.^{1, 24, 25, 26}

3.6 LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO AGUDO

El lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA), es caracterizado por eritema de la nariz y regiones malares con una distribución en “alas de mariposa”. El eritema suele ser de aparición súbita, acompañado de edema y descamación final y relacionado con afectación sistémica. Los pacientes pueden tener una afectación diseminada de la cara, así como eritema y descamación de las superficies de extensión de las extremidades y parte superior del tórax. Estas lesiones agudas, aunque a veces son evanescentes, suelen durar varios días y coincidir con exacerbaciones de la enfermedad sistémica. En la biopsia de las lesiones agudas, puede encontrarse solamente un infiltrado dérmico leve de células mononucleares y edema de la dermis. En algunas ocasiones hay notables infiltrados celulares alrededor de los vasos sanguíneos y folículos pilosos, así como degeneración hidrópica de las células basales de la epidermis. En la inmunofluorescencia directa microscópica de las lesiones se observan frecuentemente depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la zona de la membrana basal epidérmica. La finalidad del tratamiento es el control de la enfermedad sistémica. En ésta, como

en otras formas de lupus eritematoso, es muy importante la fotoprotección.^{1, 24, 25}

3.7 LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO CRÓNICO

También conocido como *lupus eritematoso discoide (LED)*. Esta patología es descrita detalladamente en el capítulo II.

3.8 TRATAMIENTO

Aunque no hay una cura definitiva para el lupus, en la mayoría de las personas un tratamiento efectivo puede minimizar los síntomas de esta enfermedad, reducir la inflamación y mantener normales las funciones corporales del individuo. Los medicamentos prescritos para las personas con lupus dependen de que órgano esté involucrado y de la severidad de daño ocasionada en dicho órgano.¹

Los corticoesteroides sintetizados, como la prednisona, son usados para reducir la inflamación y suprimir la actividad del sistema inmunológico. Son uno de los pilares de la terapéutica de las dos grandes formas de presentación del lupus (sistémico y cutáneo), pero presentan serios efectos adversos dosis y tiempo dependientes.¹

Los antimaláricos o antipalúdicos, poseen una alta afinidad tisular y excreción muy lenta, ejercen su efecto terapéutico a través de la fotoprotección y la inmunomodulación, tienen un período de latencia antes de ejercer su efecto de aproximadamente 4 a 6 semanas. Ejemplo de este tipo de fármacos es el sulfato de hidroxiclороquina y fosfato de clороquina. El primero de ellos posee menos efectos secundarios pero a su vez menos efectividad. Se emplean combinados con los esteroides, vigilando siempre sus efectos adversos oftalmológicos.^{2, 24, 25}

Otro aspecto importante que se debe de considerar como coadyuvante en el tratamiento de lupus, es la dieta. Ciertos componentes de la dieta se han relacionado con una mejoría de las manifestaciones cutáneas, entre lo que destacan la vitamina C, la cual por su efecto antioxidante impide la acción nociva de los radicales libres sobre las membranas celulares. Así mismo, juega un papel importante como inmunomodulador, actuando sobre los mediadores inflamatorios, inhibiendo su acción y mejorando los síntomas de la enfermedad. Igualmente la vitamina E es bien conocida como un potente antioxidante, y en la actualidad se preconiza su consumo junto a la vitamina C y oligoelementos como el zinc.²

La acumulación persistente del aminoácido homocisteína, lesiona las células endoteliales, induciendo la formación de aterosclerosis prematura de la aorta y sus ramas, las arterias periféricas y las arterias cerebrales. Debido a la predisposición de los pacientes con LE a presentar fenómenos de vasculitis, no se recomienda que éstos ingieran cantidades elevadas del mismo, más aún en aquellos pacientes con enfermedad sistémica y asociación de síndrome antifosfolípido, pues el estado protrombótico se ve potencializado.²

Se ha establecido una relación no causal entre el consumo de alfalfa con la aparición de las lesiones cutáneas debido a la presencia del aminoácido L-canavalina, por lo cual se recomienda omitir su consumo en quienes tienen un diagnóstico de enfermedad lúpica.²

El consumo de ácidos grasos no se ha relacionado de manera directa con la producción y evolución del lupus cutáneo, sin embargo y en aras de disminuir los fenómenos de aterosclerosis asociados a isquemia y daño a la microcirculación, se recomienda consumir preferiblemente los de tipo poli-insaturado.²

Los alimentos con abundantes sustancias preservativas (enlatados, embutidos), son considerados como no deseables en la dieta del paciente lúdico, ya que ellos pueden exacerbar fenómenos alérgicos y condicionar empeoramiento de la enfermedad cutánea y sistémica. Lo anterior es válido para el consumo de refrescos de cola y alimentos ahumados.²

CAPÍTULO IV MANEJO PREOPERATORIO

4.1 HISTORIA CLÍNICA

Sin duda alguna la historia clínica constituye el pilar de un tratamiento exitoso; su minuciosa elaboración es esencial para determinar, principalmente en el paciente con lupus, alguna exacerbación o etapa de actividad, enfermedad sistémica adicional, estado de afectación general, entre otros...

La historia clínica debe de estar constituida por:²⁷

- Ficha de identificación del paciente: Nombre, edad, sexo, lugar de nacimiento, anamnesis directo o indirecto.
- Hoja frontal: Incluye médico tratante, alergias (resaltada con un color fácilmente visible), tipo de sangre, patología y tratamiento.
- Antecedentes heredo-familiares: Abuelos, padres, hermanos, cónyuges, hijos.
- Antecedentes personales no patológicos: Profesión, nivel de estudios, religión, estado civil, habitación, ingreso económico, dieta.
- Antecedentes personales patológicos: Enfermedades de la infancia, traumatismos, quemaduras, intervenciones quirúrgicas, fracturas, alergias, hábitos.
- Padecimiento actual: Motivo por el cual el paciente acude a consulta, tiempo de evolución, lugar, etiología, signos y síntomas.

- Interrogatorio por aparatos y sistemas: Enfermedades, signos y síntomas de los aparatos digestivo, respiratorio, circulatorio, urinario, músculo-esquelético y sistema nervioso.
- Exploración física: Cabeza y cuello, tronco, extremidades superiores, extremidades inferiores.
- Nombre y firma del paciente.
- Nombre y firma de quien elaboró (médico tratante).

4.2 AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

Las pruebas básicas de laboratorio pueden ayudar al dentista a valorar la gravedad de la afectación sistémica. Estas pruebas incluyen:^{19, 28}

- Hemograma o biometría hemática completa: con fórmula leucocitaria, para determinar la extensión de la anemia hemolítica y la leucopenia.

*Referencia: Valores normales de.*²⁸

- a) Leucocitos: 4,000 a 12, 000/mL
 - b) Eritrocitos: Varones: 5.0 a 6.3 millones/microlitro
Mujeres: 4.1 a 5.7 millones/microlitro
 - c) Hemoglobina: Varones: 15.5g/dL Mujeres: 12.5g/dL
- Recuento plaquetario: determina la posibilidad de una trombocitopenia. Los pacientes con trombocitopenia grave tienen riesgo de hemorragia espontánea o tras algún traumatismo. Sin embargo, es raro que se produzcan cuando el recuento de plaquetas es superior a 50, 000/mm³.⁵

*Referencia: Valores normales de.*²⁸

a) Plaquetas: 150, 000 a 400, 000/microlitro

- La alteración de la coagulación más frecuente es la frecuencia de anticoagulante lúpico, que se asocia con una elevación del tiempo parcial de tromboplastina (TPT). Esta alteración puede provocar episodios trombo-embólicos, más que un mayor riesgo de hemorragia y es posible realizar una cirugía invasiva sin corregir esta anomalía de laboratorio.⁵

*Referencia: Valores normales de.*²⁸

a) Tiempo de protrombina (TP): 12 a 14 segundos

b) Tiempo parcial de tromboplastina: (TPT): 35 a 42 segundos

- Nitrógeno ureico y creatinina en sangre: Evaluación de la función renal. Si hay nefritis activa, puede observarse proteinuria y hematuria.⁵

4.3 INTERCONSULTA

Es indispensable consultar con el médico tratante para tomar la decisión sobre que fármaco y en que dosis, podría ser empleado en la profilaxis antibiótica, ya que como se ha descrito en capítulos anteriores, algunos son potencialmente capaces de incrementar la gravedad de esta enfermedad (entre estos, penicilinas y sulfas).⁸

Debido en ocasiones a que los pacientes en terapia de esteroides requieren de dosis suplementaria (doble dosis) para evitar el desarrollo de crisis adrenal, se debe considerar la posibilidad de que pudieran presentarse interacciones farmacológicas al prescribir fármacos en la consulta dental. Los medicamentos tienen que ser revisados para evitar reacciones secundarias nocivas.²⁹

4.4 CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS

El tratamiento bucal de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, debe considerar las complicaciones sistémicas asociadas al proceso patológico y los problemas atribuidos a la terapéutica esteroidea. Dicha terapéutica con esteroides, puede conducir a una supresión suprarrenal. Para prevenir las crisis de estrés, puede ser necesario administrar dosis de suplementos de esteroides para la cirugía oral. A pesar de esto, es necesario evaluar con el médico internista la suspensión de esteroides en el paciente antes de realizar la cirugía bucal, con el fin de evitar que se disfracen los signos y complicaciones que se pudiesen presentar en el procedimiento quirúrgico.²⁹

Los problemas hemorrágicos suelen estar relacionados con trombocitopenia, por lo que es recomendado evitar actividades quirúrgicas siguiendo el esquema de la *American Heart Association*, aunque hay autores como Rose, que consideran que la realización de extracciones dentales se pueden llevar a cabo con seguridad.^{30, 31}

Otros problemas hemorrágicos pueden deberse a una función plaquetaria anormal, una enfermedad de Von Willebrand adquirida y la presencia de anticuerpos contra las proteínas de los factores de coagulación.^{30, 32}

Con frecuencia estos pacientes tienen problemas renales, por lo que es importante y prudente conocer el grado de funcionamiento de estos órganos antes de la prescripción farmacológica, para tratar de emplear aquellos que no tengan efectos tóxicos sobre el parénquima renal y de ser necesario disminuir la dosis a la mitad o espaciar el tiempo entre las tomas.^{1, 29, 30}

4.5 PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

La leucopenia, la disminución de la capacidad fagocitaria de los leucocitos y la acción inmunosupresora de una terapéutica esteroidea sistémica, con altas dosis, hacen a este tipo de pacientes, más susceptibles a la infección. Cuando se observan valores de neutrófilos con cuentas menores de 1000/mm³, está indicada la profilaxis antimicrobiana. Esto va a prevenir una posible endocarditis o bacteremia a causa de la incidencia de lesiones valvulares (endocarditis de Libman – Sacks), observadas en estos individuos, ya que más del 50% de los pacientes, sufren este tipo de daño cardíaco.^{6, 29, 30}

CAPÍTULO V MANEJO TRANSOPERATORIO

5.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Siempre que se han tomado en cuenta todos los factores que están presentes al momento de realizar el procedimiento quirúrgico correspondiente, reconociendo nuestros límites de atención, concientes de poder remitir a un especialista en el caso de que nuestras habilidades no nos permitan llevar a cabo el procedimiento quirúrgico y actuando éticamente en cuanto a la decisión de que el tratamiento a seguir es el adecuado para nuestros pacientes, debemos informarles de todos los riesgos inherentes al procedimiento. Este informe no solo es de manera verbal sino que debe de ser en forma escrita describiendo de manera clara y detallada, el tratamiento a realizar junto con todos los riesgos presentes en el acto, que pueden ir desde afectaciones leves hasta complicaciones que conduzcan a un estado crítico que conduzcan a la muerte del paciente. El objetivo del consentimiento informado es proteger a ambas partes de manera que tanto el cirujano como el paciente tengan amplio conocimiento de lo que se está llevando a cabo y que nosotros como tratantes estemos debidamente autorizados para efectuar de manera profesional el tratamiento.²⁷

El consentimiento informado debe contener la fecha y el lugar en la que se está realizando el procedimiento, los datos del paciente (nombre, edad, sexo, domicilio, teléfono, número de expediente), el procedimiento que se llevará a cabo (haciendo hincapié en que es la mejor alternativa) , un informe de los riesgos en la que el paciente declara haber sido informado ampliamente, en un estado conciente, sin ser forzado, bajo propia voluntad, de manera personal (o ante un familiar en caso de ser menor de edad o incapacidad), autorizando y dando un visto bueno para que se le practique o no (renunciando proseguir el tratamiento) el

procedimiento, asumiendo la responsabilidad de estar enterado de factores y riesgos quirúrgicos que se presentan de manera habitual en cirugía oral; finalmente el documento debe de estar firmado por el paciente, responsable, padre o tutor y por el cirujano.²⁷

Cuadro 5.1 Ejemplo del consentimiento informado para realizar procedimientos de cirugía bucal.

NOMBRE: FECHA:

DIAGNÓSTICO PREOPERATIVO:

CIRUGÍA O PROCEDIMIENTO PLANEADO:

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana 168-SSA1-1998 Del expediente clínico médico, publicado el lunes 14 de Diciembre de 1998, en su capítulo 10-1-1, es presentado este documento escrito y firmado por el paciente, persona responsable o tutor, mediante el cual acepta, bajo la debida información de los riesgos y los beneficios esperados del procedimiento quirúrgico a realizar. Por consiguiente y en calidad de paciente:

DECLARO:

- 1. Que cuento con la información suficiente sobre los riesgos y beneficios durante mi procedimiento quirúrgico y que puede cambiar de acuerdo a lo inherente del procedimiento quirúrgico.*
- 2. Entiendo que el procedimiento a realizar, los riesgos que implica y la posibilidad de complicaciones, me han sido explicados por el facultativo a cargo y comprendo perfectamente la naturaleza y consecuencias del procedimiento.*
- 3. Que no se me ha garantizado ni dado seguridad alguna acerca de los resultados que se podrán obtener.*

4. *Que puedo requerir de tratamientos complementarios a los antes mencionados.*
5. *Que se me ha informado que el personal del departamento de cirugía bucal cuenta con experiencia y con el equipo necesario para mi procedimiento quirúrgico y aún así no me exige de presentar complicaciones.*
6. *Consiento para que se me administre anestesia local bajo la supervisión del facultativo a cargo.*
7. *Autorizó a la FO de la UNAM para que presente con fines científicos o didácticos de aquellos tejidos, partes u órganos dentales como resultado de los procedimientos quirúrgicos.*
8. *Consiento para que se me tomen fotografías-películas sobre mi caso.*
9. *Y que soy responsable de comunicar mi decisión y lo antes informado a mi familia.*

En virtud de lo anterior, doy mi consentimiento por escrito para que los estudiantes de la asignatura de cirugía bucal, bajo la asesoría del facultativo a cargo, lleven a cabo los procedimientos que consideren necesarios para realizar la cirugía a la que he decidido someterme en el entendido que si ocurren complicaciones en la aplicación de la técnica quirúrgica, no existe conducta dolosa.

ACEPTO

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE, PADRE O TUTOR:

NOMBRE Y FIRMA DEL FACULTATIVO A CARGO:

Fuente: Historia clínica del departamento de cirugía bucal. Facultad de Odontología. U.N.A.M.

5.2 PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Los pacientes con trastornos neuro-esqueléticos pueden presentar incomodidad ante sesiones prolongadas, por lo que es recomendable que las citas sean lo más breves posibles y con un adecuado apoyo en las extremidades. Debemos de considerar la presencia de desordenes de la articulación temporo-mandibular.^{8, 29, 30}

Podemos realizar la asepsia del paciente, lavando la zona peribucal con povidona yodada (isodine) o benzal diluido en gasas, antes de realizar el procedimiento. También debemos de pedir a nuestro paciente, que realice enjuagues con un antiséptico bucal. La cirugía bucal se va a realizar de la misma manera que con un paciente sano, teniendo en cuenta y bajo control las consideraciones preoperatorias.²⁹

La anestesia local es un aspecto importante a considerar. Los principales anestésicos usados en odontología son los de tipo amida (lidocaína, mepivacaína, prilocaína), los cuales son metabolizados en el hígado, excepto la prilocaína, la cual se metaboliza en los pulmones; ésta da lugar (pero no de forma exclusiva) a un metabolito, la ortotoluidina, cuyo acumulo puede originar una reacción adversa en individuos que presenten ya de por sí anomalías de la hemoglobina, la metahemoglobinemia, la cual va a generar hipoxia, por lo que debemos de evitar su uso en estos pacientes, a menos que padezcan de hipertensión arterial; otro punto a considerar es que la felipresina no es un buen vasoconstrictor para cirugía.^{33, 34}

Es ventajoso usar un anestésico con vasoconstrictor, ya que reduce la velocidad de absorción del anestésico local, disminuyendo su toxicidad y facilitando la hemostasia en el acto quirúrgico.^{27, 34}

Estos anestésicos son eliminados por vía renal (90% serán metabolitos y el 10% restante el propio anestésico local sin modificar; ya que los pacientes con lupus padecen complicaciones renales, es adecuado disminuir la dosis máxima permisible con la finalidad de reducir complicaciones en el paciente.^{29, 33}

Cuadro 5.2 Dosis máxima y número de carpules permitidos de las soluciones anestésicas más comunes

	LIPP	MALAMED
<i>Lidocaína 2%</i>	<i>3mg/kg; 300mg = 8,3 carpules</i>	<i>4.4mg/kg; 300mg = 8,3 carpules</i>
<i>Lidocaína 2% + adrenalina 1:100,000</i>	<i>7mg/kg; 500mg = 13,8 carpules</i>	<i>4.4mg/kg; 300mg = 8,3 carpules</i>
<i>Mepivacaína 3%</i>	<i>3mg/kg; 300mg = 5,5 carpules</i>	<i>4.4mg/kg; 300mg = 5,5 carpules</i>
<i>Mepivacaína 2% + adrenalina 1:100,000</i>	<i>7mg/kg; 500mg = 9,2 carpules</i>	<i>4.4mg/kg; 300mg = 5,5 carpules</i>
<i>Prilocaína 3% + felipresina</i>	<i>8mg/kg; 600mg = 11,1 carpules</i>	<i>6mg/kg; 400mg = 7,4 carpules</i>

Fuente: Gay Escoda.²⁷

Se debe tener en cuenta si el paciente está tomando antidepresivos tricíclicos, ya que la administración de lidocaína y mepivacaína con adrenalina puede generar una hipertensión arterial grave.³³

Si las lesiones del lupus eritematoso discoide son dolorosas, puede administrarse esteroides tópicos bajo un apósito oclusivo; el tratamiento para las lesiones ulcerosas e inflamatorias de la cavidad bucal, puede estar adicionado con el uso de anti-inflamatorios no esteroideos y

antisépticos bucales como la clorhexidina. La administración intralesional sistémica de esteroides es también beneficiosa.^{8, 29}

Cuando las lesiones están bien delimitadas, pueden utilizarse criocirugía o cirugía convencional.³¹

5.3 COMPLICACIONES

Las complicaciones que se pueden presentar en el procedimiento quirúrgico del paciente con lupus, son básicamente las mismas que pueden acontecer otros pacientes sanos o con otras enfermedades sistémicas relacionadas con la complejidad de las técnicas quirúrgicas, alteraciones sistémicas o relaciones anatómicas propias de la zona quirúrgica y su manejo estará condicionado a la situación general del paciente.²⁷

Las principales complicaciones son la hemorragia, fracturas, desplazamiento de fragmentos, dilaceración de los tejidos blandos, enfisema sub-cutáneo, lesiones nerviosas (nervio lingual, dentario inferior), luxación de la mandíbula, entre otros.²⁷

CAPÍTULO VI MANEJO POSTOPERATORIO

6.1 ANTIBIOTICOTERAPIA Y ANALGESIA

Al igual que en la profilaxis microbiana, debemos de consultar con el medico internista para establecer el antibiótico y analgésico a utilizar después de la cirugía o bien continuar con el antibiótico profiláctico preoperatorio, tomando en cuenta evitar los inductores o agraviantes de la enfermedad lúpica, además de elegir un fármaco que sea de muy baja o carezca de nefro-toxicidad.²⁹

También debemos valorar con el médico el uso precautorio de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), ya que aunque algunos autores indican estos fármacos dentro del tratamiento^{1, 5}, otros refieren evitar su uso por exacerbar la enfermedad lúpica.^{6, 29}

6.2 INDICACIONES POST-QUIRÚRGICAS Y EVOLUCIÓN

Los pacientes con lesiones labiales crónicas deben evitar la exposición directa al sol y utilizar un filtro solar.²

Al igual que a cualquier paciente sometido a cirugía bucal, los enfermos con lupus deben de seguir las indicaciones medicas postoperatorias para disminuir los signos, síntomas, molestias y complicaciones inherentes al procedimiento quirúrgico:

INDICACIONES POST-QUIRÚRGICAS

- Tomar los medicamentos prescritos por el médico adecuadamente como se indica en la receta (dosis y tiempo).

- Dieta blanda con líquidos claros a libre demanda durante el primer día después de la operación. Comenzar con dieta sólida en cuanto lo tolere.
- No consumir irritantes ni grasas (picantes, jugos ácidos, chocolates).
- Evitar el ejercicio físico intenso.
- Evitar exponerse al fuego y calor.
- Dormir con una almohada alta, en posición dorsal “boca arriba” (45°).
- Evitar estornudar, bostezar y toser.
- No escupir ni enjuagarse.
- No fumar ni ingerir bebidas alcohólicas y no tomar bebidas con el popote o pajilla.
- Higiene bucal estricta.
- Aplicar fomentos fríos (hielo) en la zona donde fue realizada la cirugía durante los primeros tres días. A partir del cuarto día comenzar con fomentos calientes (termoterapia), lo más caliente que se tolere, en la misma zona.

Schiodt ha recomendado que los pacientes con lesiones discoideas orales sean examinados por lo menos cada año, porque el inicio de la ulceración de estas lesiones puede ayudar a predecir el desarrollo de un LES.³¹

CONCLUSIONES

El lupus eritematoso es una de las enfermedades sistémicas más complejas que existen. Ésta variedad de signos y síntomas que caracterizan a la enfermedad justifica la diversidad de su tratamiento; por lo tanto, se nos exige como profesionales de la salud, una gran preparación, habilidad y conocimiento para ofrecer la calidad de vida que los pacientes merecen.

En el caso particular de esta patología, debemos considerar todos los factores que inciden en el tratamiento bucal, como la inmunosupresión, alteraciones hematológicas, insuficiencias renales y adrenales (suprarrenales), lesiones cutáneas y de la mucosa, riesgos de infecciones, entre otros, con la finalidad de tomar las precauciones necesarias para llevar a cabo los procedimientos orales necesarios. Se deben tomar en cuenta las interacciones farmacológicas que pueden afectar y agravar la enfermedad, al llevar a cabo el tratamiento.

Es indispensable tener un manejo integral de estos pacientes por medio de interconsultas con las especialidades médicas correspondientes y tener una relación estrecha con el médico internista o tratante del paciente, para optimizar la atención y reducir al máximo los riesgos operatorios.

A pesar de la gran afinidad y en algunos casos discrepancias de opiniones entre varios autores acerca de la etiología, manejo y tratamiento de el lupus eritematoso, no podemos establecer una conducta determinada, única e indiscutible hacia estos pacientes; la experiencia clínica personal y de otros profesionales, aporta cada día nuevas técnicas, actitudes y hallazgos en el manejo de la enfermedad lúpica.

No hay que olvidar que tanto en este caso, como en todos los que se presentan diariamente con cada uno de nuestros pacientes, el tratamiento debe de ser individual y personalizado; esto no quiere decir que no apliquemos los criterios y recomendaciones de autores, instituciones y organismos médicos, pero siempre hay que tener presente que tratamos enfermos y no enfermedades.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Harrison. Principios de medicina interna. Volumen I y II. 13ª.ed. Madrid, España: Editorial McGraw Hill-Interamericana, 1994. Pp. 341, 357, 1273, 1889-1895.
2. <http://www.caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeVeinte/Articulos/Microbiologia/MicrobiologiaDos/ArchivosHTML/Intro.php>
3. Beers M, Berkow R. El manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 10ª. Ed. Madrid, España. Editorial Harcourt, 1999, Pp. 428-433.
4. Sapp P. Patología oral y maxilofacial contemporánea. 2ª.ed. Madrid, España: Editorial El Servier, 2004. Pp. 265-266.
5. Little J, Falace D, Miller C, Rhodus N. Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico. 5ª.ed. Madrid, España: Editorial Harcourt, 2003. Pp. 366-370.
6. Lynch M, Brightman V. Medicina bucal de Burket. 9ª.ed. Cd. México: Editorial McGraw Hill-Interamericana, 1996. Pp. 97-99, 583-586.
7. Fabbri P, Cardinali C, Giomi B, Caproni M. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and management. Am J Clin Dermatol. 2003; 4(7): 449-465.
8. Ramírez-Lugo R, Quiroz-Alemán E, Ramírez-Breniss O, González-Gómez J. Necrosis alveolar ósea en lupus eritematoso, presentación de un caso clínico. Med Oral 1999; 1: 109-112.
9. Chamberlain. Síntomas y signos en medicina clínica. Introducción al diagnóstico médico. 11ª.ed. Cd. México: Editorial Manual Moderno, 1990. Pp. 326.
10. Laskaris G. Color atlas of oral diseases. 2ª.ed. New York, U.S.A: Editorial: Thieme Medical Publishers, Inc; 1994. Pp. 159-161.
11. Farreras Rozman. Medicina Interna. 14ª.ed. Madrid, España: Editorial Harcourt, 2000. Edición multimedia para CD-Rom.
12. Rai VM, Shenoj SD, Pai SB, Choondlal VJ. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) presenting with peripheral neuropathy: a rare occurrence. Dermatol Online J. 2005; Dec 1; 11(3): 43.

13. Kakehasi AM, Bomtempo CA, Vassalo S, Pimenta RC, Carvalho MA, Cardoso F. Involuntary movement disorders as first manifestation of systemic lupus erythematosus: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001; 59(3-A): 609-612.
14. Hurst J. *Medicina para la práctica clínica.* 4ª.ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, 1998. Pp. 247-251.
15. Miyahara S, Ito S, Soeda A, Chino Y, Hayashi T, Takahashi R, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sumida T. Two cases of systemic lupus erythematosus complicated with colonic ulcers. *Intern Med.* 2005; Dec; 44(12): 1298-1306.
16. Brennan MT, Valerin MA, Napeñas JJ, Lockhart PB. Oral manifestations of patients with lupus erythematosus. *Dent Clin North Am.* 2005; 49(1): 127-141.
17. Regezzi J, Sciubba J. *Patología Bucal.* 3ª.ed. Cd. México: Editorial McGraw Hill-Interamericana, 2000. Pp. 60-64.
18. Cortes JL. *Alergia e inmunología en la clínica.* 1ª.ed. Cd. México: Editorial Clínicas de Alergia, 1979. Pp. 562-564.
19. Balcells A. *La clínica y el laboratorio.* 17ª.ed. Barcelona, España: Editorial Masson, S.A; 1997. Pp. 654-656.
20. Angel G, Angel M. *Interpretación clínica del laboratorio.* 5ª.ed. Bogotá, Colombia: Editorial Médica Panamericana, 1996. Pp. 435-436.
21. Callen JP. Cutaneous lupus erythematosus: a personal approach to management. *Australas J Dermatol.* 2006; 47(1): 13-27.
22. Dhabhai R, Kalla G, Singhi MK, Ghiya BC, Kachhawa D. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005; Jan-Feb; 71(1): 9-13.
23. Badri T, Khaddar RK, Bouraoui S, Mokni M, Cherif F, Dhahri AB. Discoid lupus erythematosus in an infant. *Dermatol Online J.* 2005; Dec 1; 11(3): 38.
24. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin.* 2002; 20(3): 373-385.
25. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2005; 4(5): 296-302.

26. Rai VM, Balachandran C. Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) presenting in childhood. *Dermatol Online J.* 2005; Aug 1; 11(2): 27.
27. Gay C. *Cirugía Bucal*. 1ª.ed. Madrid, España: Editorial Ediciones Ergon S.A; 1999. Pp.
28. Ruiz G. *Fundamentos de interpretación clínica de los exámenes de laboratorio*. 1ª.ed. Cd. México: Editorial Médica Panamericana; 2004. Pp. 38, 42, 45, 76, 77, 83, 88, 96-98, 106.
29. De Rossi SS, Glick M. Lupus Erythematosus: considerations for dentistry. *JADA* 1998; March; 129: 330-340
30. Castellanos J, Díaz L, Gay O. *Medicina en odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas*. 2ª.ed. Cd. México: Editorial El Manual Moderno, 2002. Pp. 373, 374, 113, 114, 126-129.
31. Rose L, Kaye D. *Medicina interna en odontología. Tomo I*. 2ª.ed. Barcelona, España: Editorial Salvat Editores, 1992. Pp. 63-66, 120-121.
32. Moore GW, Rangarajan S, Holland LJ, Henley A, Savidge GF. Low frequency of elevated prothrombin times in patients with lupus anticoagulants when using a recombinant thromboplastin reagent: implications for dosing and monitoring of oral anticoagulant therapy. *Br J Biomed Sci.* 2005; 62(1): 15-18.
33. Rodríguez R. *Vademécum académico de medicamentos*. 3ª.ed. Cd. México: Editorial McGraw Hill-Interamericana, 1999. Pp. 557-561.
34. Lipp M. *Anestesia local en odontología*. 1ª.ed. Barcelona, España: Editorial Publicaciones Médicas ESPAXS, 1998. Pp. 44-49, 52, 57.