



Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática crónica e inflamatoria, en la cual autoanticuerpos y complejos inmunes actúan patogénicamente frente al tejido conectivo en distintos órganos y tejidos. Dado la distribución ubicua de éste, existe un amplio abanico de expresiones clínicas de la enfermedad y, en consecuencia, de su gravedad.

Predomina en mujeres y el grupo etario más afectado coincide con la etapa fértil. La prevalencia e incidencia son bajas pero en aumento, dependiendo de la agudeza en la sospecha clínica y de factores ambientales (modificables).

Epidemiología y Patogenia

Si bien se reconoce el papel patogénico de los autoanticuerpos, la etiología es aún desconocida y se atribuye a factores genéticos, ambientales, hormonales e infecciosos, por lo que se postula una causa multifactorial.

Existe agregación familiar en cuanto a la presencia de autoanticuerpos a y diversas manifestaciones clínicas relacionadas. También hay asociación racial (mayor prevalencia en afroamericanos), así como con antígenos de histocompatibilidad (HLA), drogas y rayos ultravioletas (RUV).

Así, los RUV constituyen un buen ejemplo de fisiopatogenia. En pacientes con otro u otros factores de riesgo, los RUV estimulan en la piel a antígenos propios, que a su vez son presentados a las células presentadoras de antígenos y/o linfocitos T. Estos péptidos procesados se unen a receptores en los linfocitos B, los que producen autoanticuerpos dañinos. El blanco de éstos pueden ser antígenos para formar complejos inmunes circulantes, o bien las células propias del individuo (glomérulos, endotelio, plaquetas, etc.)

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas del LES abarcan síntomas generales y síntomas órgano-específicos. Las manifestaciones generales suelen ser las iniciales y preceder por largo tiempo a las órgano-específicas. Sin embargo, ciertas asociaciones de las manifestaciones órgano-específicas pueden ser más fácilmente reconocibles y provocar la sospecha clínica, como por ejemplo el eritema malar en alas de mariposa, la presencia de artritis inflamatoria, anemia hemolítica y derrame pleuropericárdico en una mujer joven. Las definiciones de este grupo de manifestaciones órgano-específicas se describirán junto con los criterios de clasificación.

Las manifestaciones clínicas generales (astenia, fiebre, pérdida de peso) están presentes en el 73% de los pacientes al inicio de la enfermedad. Cabe aclarar que también pueden estar presentes en cualquier momento de la evolución del LES durante la actividad de la enfermedad (riesgo acumulado del 84%). En estos pacientes

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<u>Revisó</u>	<u>Aprobó</u>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	02/05	17/05

se presenta de forma sistemática el diagnóstico diferencial con enfermedades infecciosas y/o hematológicas. El manejo interdisciplinario es clave para un correcto diagnóstico y tratamiento.

Las manifestaciones clínicas órgano-específicas pueden agruparse por frecuencia y por gravedad. Las más comunes, considerando que afectan en algún momento de la evolución a más de la mitad de los pacientes, son las artralgias, las artritis, el fenómeno de Raynaud y el compromiso cutáneo, de mucosas, renal y del sistema nervioso central (SNC). Es de utilidad reconocer si el paciente tiene forma mínima o grave, ya que esto será clave para las decisiones de pruebas diagnósticas y de tratamiento:

- Formas mínimas (uno o más de los siguientes):
 - Fiebre
 - Fatiga
 - Artritis
 - Pleuritis o derrame leve
 - Pericarditis
 - Rash cutáneo
 - Síndrome de Raynaud

- Formas severas (uno o más de los siguientes):
 - Anemia hemolítica Coombs +
 - Púrpura trombocitopénica
 - Compromiso masivo pleural o pericárdico
 - Nefritis
 - Vasculitis sistémica
 - Compromiso SNC
 - Miocarditis
 - Compromiso pulmonar

Por otra parte, se torna imprescindible definir actividad *versus* daño. Un paciente puede tener un *clearance* de creatinina compatible con insuficiencia renal grave con todos sus glomérulos en obleas, pero no pasible de tratamiento específico; la insistencia en la inmunosupresión sólo le agregará daño. Existen escalas especiales (herramientas) para ayudar a definir este tópico.

Otro punto de interés clínico, extremadamente frecuente, es el diagnóstico diferencial de complicación *versus* exacerbación. Se deben jerarquizar en este aspecto:

- Diagnóstico diferencial con infecciones generalizadas:
 - Sepsis
 - Endocarditis
- Diagnóstico diferencial con infecciones localizadas:
 - Pulmonares

- Urinarias
- Cutáneas
- Articulares
- SNC

La experiencia médica, el trabajo interdisciplinario y el laboratorio ayudarán a reconocer el diagnóstico correcto.

Laboratorio

El laboratorio es uno de los aspectos más fascinantes en el estudio del LES. El 90% a 95% de los casos tienen FAN positivo, anticuerpo antinuclear de alta sensibilidad. El anticuerpo anti-DNA de doble cadena es menos sensible pero más específico y también se relaciona con actividad de la enfermedad. Otros anticuerpos pueden estar presentes, como el anti-Sm (en el 30% de los pacientes, con una especificidad de prácticamente el 100%), el RNP (40%), SS-A (40%), SS-B (15%). Estos últimos tienen asociación con los LES FAN negativo, los lupus cutáneos subagudos y el lupus neonatal.

El complemento y los complejos inmunes circulantes tienen clara relación con la enfermedad activa; se consume complemento y aumentan los complejos inmunes circulantes. Continúan en investigación otros anticuerpos, aún sin definida aplicación clínica.

Diagnóstico

El diagnóstico es siempre un desafío. Aún las formas clásicas obligan a evaluar la probabilidad de asociación con otras enfermedades del tejido conectivo, como el síndrome de Sjögren, o afecciones como el síndrome antifosfolípido (SAF) o la fibromialgia secundaria. La realización de una clásica historia clínica, paso por paso, desde una extensa anamnesis, llevará finalmente al diagnóstico correcto

Criterios para la Clasificación de LES

Se requieren 4 ó más criterios, actuales o acumulados. Se transcribe la clasificación clásica del Colegio Americano de 1982 y se agregan las modificaciones de 1997.

1. RASH MALAR: Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.

2. RASH DISCOIDE: Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces retracción en las lesiones antiguas.
3. FOTOSENSIBILIDAD: *Rash* cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.
4. ÚLCERAS ORALES: ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.
5. ARTRITIS: No erosiva en 2 ó más articulaciones periféricas. Caracterizada por:
 - a. hipersensibilidad al tacto dolor a la presión
 - b. hinchazón
 - c. derrame articular.
6. SEROSITIS:
 - a. Pleuritis:
 - i. historia de dolor pleurítico, o
 - ii. frote pleural, o
 - iii. derrame pleural.
 - b. Pericarditis:
 - i. documentada por electrocardiograma, o
 - ii. frote pericárdico, o
 - iii. derrame pericárdico.
7. TRASTORNOS RENALES:
 - a. Proteinuria persistente (más de 0.5 g/día ó de 3 + si no se cuantifica), o
 - b. Cilindros celulares (eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos).
8. TRASTORNOS NEUROLÓGICOS:
 - a. Convulsiones en ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas (uremia, cetoacidosis, alteraciones electrolíticas), o
 - b. Psicosis. En ausencia de todos los factores descritos en párrafo anterior.
9. TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS:
 - a. Anemia hemolítica con reticulocitosis, o
 - b. Leucopenia menor de 4000/ μ L en 2 ó más ocasiones, o
 - c. Linfopenia menor de 1500/ μ L en 2 ó más ocasiones, o
 - d. Trombocitopenia menor de 100000/ μ L en ausencia de toxicidad medicamentosa.
10. TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS
 - a. Células LE positivas, o
 - b. Anticuerpos anti DNA nativo, o
 - c. Anticuerpos anti Sm, o
 - d. Pruebas serológicas falsas positivas para sífilis:
 - i. por lo menos 6 meses consecutivos.
 - ii. confirmadas por pruebas de inmovilización treponémica; FTA-abs.
11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES: Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos implicados en síndrome de lupus inducido.

Los criterios actualizados de 1997 modificaron el punto los criterios inmunológicos, suprimiendo las células LE y reemplazando las pruebas positivas falsas para sífilis por los antifosfolípidos.

Grupos Especiales de Pacientes

- **Con SAF:** estas 2 entidades están altamente relacionadas por sus manifestaciones clínicas, serológicas y su coexistencia en un elevado número de pacientes. Comparten síntomas como los neurológicos y los valvulares cardíacos, así como el compromiso renal y la necrosis ósea avascular. En el laboratorio ambos pueden presentar anticuerpos antifosfolípidos, trombocitopenia, anemia hemolítica. En ocasiones resulta un desafío el diagnóstico diferencial, ya en que un caso se deberá inmunosuprimir al paciente (LES) y, en el otro, anticoagularlo (SAF).
- **En la infancia:** tienen en mayor proporción un familiar de 1er o 2do grado, así como una mayor proporción de madres SS-A positivas. Esta última asociación se relaciona de forma acentuada con el lupus neonatal, que se autolimita con la desaparición de los anticuerpos de la sangre del niño. El lupus en la infancia presenta mayor frecuencia de nefritis, directamente asociada con mayor uso de corticoides. El retardo de crecimiento y la aparición de cataratas están en relación, entre otros, con el daño orgánico crónico.
- **En el hombre:** la prevalencia es menor, con una relación 1/9 con las mujeres. Suelen padecer enfermedad más grave, con mayor frecuencia de neuropatía y compromiso renal y de serosas. En algunas series también se presenta mayor prevalencia de trombocitopenia. Tienen mayor mortalidad que las mujeres en algunas casuísticas, pero hay resultados uniformes.
- **En el geronte:** en este subgrupo, el principal problema es la edad de corte de los estudios, que difiere sistemáticamente. El inicio es siempre insidioso. Se ha informado en la serie de Catoggio un período de 4 años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico. En la misma casuística se han descrito 2 formas de comienzo frecuentes: similar a la polimialgia reumática y similar a la artritis reumatoidea de comienzo tardío. Los ancianos tienen mayor prevalencia de serositis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome sicca. Probablemente la menor frecuencia de síntomas cutáneos contribuya a las características de esta población.
- **Inducido por drogas:** la lista de drogas relacionadas en algún aspecto con la aparición de LES es extensa; sin embargo en algunos casos la asociación se limita a un FAN positivo. Las drogas con asociación bien establecida son pocas e incluyen clorpromazina, hidralazina, lovastatina, metildopa, penicilamina, procainamida y quinidina. Actualmente se agregan a esta lista los agentes anti factor de necrosis tumoral. La enfermedad debe retroceder dentro del año de suspensión para considerarse LES inducido por drogas. Es en general un proceso más benigno y no presenta complejos inmunes circulantes, alteraciones del complemento, anticuerpos antiDNA, Sm, RNP, SS-A ni SS-B.
- **LES y embarazo:** por definición son embarazos de alto riesgo. Un buen desenlace depende básicamente de la planificación en los períodos de inactividad y en

ausencia de insuficiencia renal. La tendencia es a la exacerbación del LES. Se describen en las madres lúpicas mayores tasas de pérdidas fetales y de partos prematuros y mayores índices de hipertensión y preeclampsia.

Tratamiento

La mejor garantía de un tratamiento exitoso en LES es una adecuada relación médico-paciente. Ciertas variables (cronicidad de la enfermedad, edad de comienzo, riesgo latente de muerte, riesgo de los tratamientos, amenaza de funciones vitales como la procreación) hacen especiales a estos pacientes.

Todos los pacientes deben evitar la exposición solar y usar pantallas solares. No debe olvidarse el monitoreo y aporte de vitamina D dada la contraindicación de exposición solar.

Se reconoce actualmente un gran papel inmunomodulador de los antipalúdicos en la supervivencia y en la frecuencia de afectación renal. De no mediar contraindicaciones para su uso, deben indicarse a todos los pacientes.

Según “qué” y “cuánto” esté afectado se plantean las diferentes estrategias terapéuticas. Para los síntomas constitucionales se usarán antiinflamatorios no esteroides y/o dosis bajas de corticoides. Si se agregan síntomas musculoesqueléticos con artritis sostenida, se agregará metotrexato y eventualmente azatioprina. En cambio, si la afección involucra órganos vitales, se prescribirán dosis altas de esteroides, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato, entre otros. El rituximab es actualmente un valioso recurso terapéutico en algunas manifestaciones como la nefritis refractaria. También está aprobado para LES el belimumab (anti-BLYSS).

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con LES ha ido mejorando década tras década, en relación directa con el mejor conocimiento de la fisiopatogenia de la enfermedad, el diagnóstico precoz, el tratamiento “a medida” de cada paciente y cada manifestación clínica y el manejo de las comorbilidades.

En la década de 1950, la mortalidad a 10 años era del 50%. En 2000 se publicó en la revista “Lupus” los resultados de un estudio retrospectivo argentino multicéntrico de supervivencia. Los resultados de la población estudiada (366 pacientes) mostraron una supervivencia de 91% a los 5 años de diagnóstico y de 85% a los 10 años. La mitad de los fallecidos murieron por sepsis y el 32% por actividad del LES. Los factores de riesgo de mortalidad incluyeron compromiso cardíaco (riesgo relativo [RR] = 3.8), hiperlipidemia (RR = 2.7), daño renal (RR = 2.6), infecciones (RR = 2.4), enfermedad pulmonar (RR = 2.2), miositis (RR = 2). Se advirtió que el uso de altas dosis de prednisona (RR = 3.4) o ciclofosfamida (RR = 9.19) aumentó el riesgo de



sepsis ($p = 0.003$). Sin embargo, la prednisona, los antipalúdicos y la ciclofosfamida fueron protectores en términos de mortalidad global ($RR < 1$).

Se desprende que el reconocimiento de la enfermedad en forma precoz, la categorización de gravedad de la manifestación, el tratamiento de las comorbilidades y el uso racional de los tratamientos disponibles son la clave del éxito en los pacientes con LES.

Bibliografía y Lecturas Recomendadas

1. Kelley's Textbook of Rheumatology
2. Lahita Systemic Lupus Erythematosus
3. "Reumatología" José Maldonado Cocco
4. "Lupus Eritematoso Sistémico" C.A. Battagliotti
5. Publicaciones de la cohorte Gladel
6. Publicaciones del EuroLupus
7. "Systemic lupus erythematosus: mortality and survival in Argentina". A multicenter study *Lupus*. 2000;9(5):377-81.