



Definición

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune, que afecta a múltiples órganos y sistemas por la presencia de autoanticuerpos y complejos inmunes.

Etiología

Es desconocida. Se describen algunos factores desencadenantes como los estrógenos, la exposición solar y ciertas drogas. Algunos virus y bacterias también estarían implicados generando una mayor susceptibilidad a la desregulación del sistema inmunológico.

Las radiaciones ultravioleta (UV) tipo B (intervalo de 290 a 320 nm) inducen daño al ADN de las células epidérmicas; la probable expresión de antígenos ocultos, en presencia de anticuerpos, induce formación de complejos inmunes *in situ*, alguno de los cuales quedan atrapados en la unión dermoepidérmica, observándose la banda lúpica característica por inmunofluorescencia.

El LES se presenta con mayor frecuencia entre los 15 y 40 años, a predominio del sexo femenino.

Fisiopatogenia

Han sido involucrados en su patogenia factores ambientales, hormonales y genéticos. Se cree que algunos genes podrían formar parte de la fisiopatología, como los correspondientes a la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, los genes que codifican proteínas del complemento y un gen que afecta a los receptores IIa y IIIa de inmunoglobulinas.

Se han reconocido polimorfismos en genes de clase III, así como en los que codifican al factor de necrosis tumoral alfa y las proteínas del sistema del complemento. El mayor autoantígeno lo constituye la doble hebra de ADN, con anticuerpos del isotipo IgG.

Manifestaciones Clínicas

La enfermedad se manifiesta con fiebre, pérdida de peso y astenia. Pueden presentarse lesiones cutáneas inespecíficas (alopecia difusa, alopecia localizada no cicatrizal, telangiectasias periungulares, hemorragias en astillas, *livedo reticularis*, púrpura y vasculitis).

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	15/04	30/04



- Manifestaciones mucocutáneas: exantema malar, fotosensibilidad, eritema palmar, eritema generalizado, urticaria, úlceras orales y nasales, lupus pernio, *livedo reticularis*, alopecia, paniculitis, fenómeno de Raynaud y vasculitis (púrpura palpable, urticaria vasculitis, paniculitis)
- Manifestaciones musculoesqueléticas: artritis y artralgiás (transitorias), tenosinovitis, miositis, necrosis aséptica.
- Manifestaciones digestivas: peritonitis aséptica, vasculitis con perforación o hemorragia, enteropatía con pérdida de proteínas, pancreatitis, pseudoquistes pancreáticos, hepatomegalia, alteración de la función hepática.
- Manifestaciones cardíacas: pericarditis, miocarditis, endocarditis de Liebman-Sack y enfermedad coronaria.
- Manifestaciones renales: hematuria, cilindruria, proteinuria, síndrome nefrótico, hipertensión arterial, insuficiencia renal.
- Manifestaciones pulmonares: hipertensión pulmonar, neumonitis aguda o crónica, alteración de la función respiratoria, pleuritis, neumopatía intersticial y hemorragia pulmonar.
- Manifestaciones neuropsiquiátricas: convulsiones, psicosis, síndrome orgánico cerebral, trastornos emocionales, parálisis de nervios craneales y periféricos, síndrome de Guillain-Barré, meningitis aséptica, infarto cerebral, ataxia, corea.
- Manifestaciones hematológicas: anemia (crónica y/o hemolítica), leucopenia (linfopenia), trombopenia o alteración funcional plaquetaria con recuento normal.

Se dice que un paciente puede tener LES si tiene 4 ó más de 11 criterios (tabla 1) presentes en forma seriada o simultánea durante un intervalo de observación

TABLA 1
Rash malar
Lupus discoide
Fotosensibilidad
Úlceras orales
Artritis (no erosiva que compromete 2 o más articulaciones periféricas)
Serositis (pleuritis, pericarditis o evidencia de derrame pericárdico)
Alteración renal (proteinuria persistente mayor a 0.5 g / 24 h o mayor de 3 cruces, cilindros celulares de glóbulos rojos, hemoglobina de tipo granular, tubulares o mixtos)
Alteración neurológica (pérdida de conocimiento o psicosis en ausencia de medicamentos u otras enfermedades)
Alteración hematológica (anemia hemolítica con reticulocitosis, leucopenia < 4000/mm ³ en 2 ó más ocasiones, linfopenia < 1500/mm ³ en 2 ó más ocasiones, trombocitopenia < 100000/mm ³ en ausencia de medicamentos)
Alteraciones inmunológicas (presencia de anticuerpos anti-DNAn, anticuerpis anti-SM, anticuerpos antifosfolípidos)
Anticuerpos antinucleares

DIAGNÓSTICO

- Clínica
- Laboratorio
 - Anticuerpos antinucleares (70%): se consideran marcadores de LES.
 - Anticuerpos anti-DNA con patrón homogéneo, periférico (es específico del LES) o moteado. Su presencia suele asociarse con anticuerpos depositados en la zona de la membrana basal epidérmica, niveles bajos de complemento sérico, enfermedad renal y mal pronóstico.
 - Anticuerpos anti-Sm: podrían asociarse con mayor prevalencia de enfermedad renal. Son altamente específicos de LES, pero tienen baja sensibilidad (se detectan en hasta el 30% de los casos).
 - Anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B: se asocian clínicamente con fotosensibilidad.
 - Anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina y anticoagulante lúpico): en cerca del 40% de los pacientes se detecta positividad para uno o más de estos anticuerpos.
 - Otros anticuerpos encontrados con baja frecuencia son el antirribosomal P (15%), anti-PCNA (5% a 10%) y anti-Cq1 (40%)
 - Hipocomplementemia: parece sensible para medir la actividad clínica
- Histopatología
 - No se evidencian hallazgos diagnósticos específicos en la biopsia. Los cambios descritos son variables; pueden ser similares al lupus eritematoso cutáneo subagudo, presentar un muy leve cambio vacuolar de la interfase, edema de la dermis papilar e infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular (superficial y profundo).
- Inmunofluorescencia
 - La inmunofluorescencia directa (banda lúpica) detecta depósitos de inmunocomplejos con o sin complemento en la zona de la membrana basal o dermoepidérmica con distintos patrones.
 - Las muestras debe colocarse en frascos con solución fisiológica fría (0 °C a 4°C), en un recipiente con material aislante (telgopor) con hielo común y debe llegar al laboratorio dentro de las 48 h
 - La positividad en piel clínicamente afectada es del 60% a 70%, en piel sana expuesta de 50% a 70% y en piel sana no expuesta de 25% a 35%.
 - La inmunofluorescencia indirecta se realiza con suero del paciente y permite detectar anticuerpos circulantes.



Tratamiento

- Antiinflamatorios: alivian el dolor de la artritis, dolores musculares y algunas pleuritis
- Corticoides sistémicos: en pacientes con compromiso hepático, pulmonar o cardíaco
- Hidroxicloroquina: para el tratamiento de la artritis, algunas lesiones cutáneas y síntomas pleurales y pericárdicos.
- Azatioprina: ha mostrado estabilizar la función renal y reducir la proteinuria. Su uso en forma conjunta con los corticoides permite minimizar el requerimiento de esteroides.
- Micofenolato mofetil: para casos con recurrencias graves o nefritis lúpica persistente.
- Metotrexato: en pacientes con enfermedad grave o en aquellos en los cuales los esteroides no pueden disminuirse a valores aceptables.
- Rituximab
- Belimumab

Medidas Generales

La exposición a los rayos UV puede exacerbar la enfermedad, tanto en términos de las manifestaciones cutáneas como sistémicas. Por ello, es muy importante indicar la utilización de fotoprotectores de amplio espectro con índice alto, el uso de ropa adecuada y evitar la exposición solar entre las 11 y 16.

Se recomienda realizar ejercicios, como caminata y natación en forma progresiva y moderada, con restricción de la actividad física en períodos de actividad de la enfermedad. Además, se propone una dieta rica en fibras, calcio, vitaminas A,, E, C y D, con restricción del consumo de grasas y azúcar, en especial durante el uso de esteroides sistémicos.

LES e Infecciones

Las infecciones son la causa de mortalidad en el 30% a 60% de los casos y constituye el motivo de hospitalización de hasta el 30% de los enfermos. Estas complicaciones pueden ocurrir tanto al inicio como en etapas tardías de la enfermedad. El riesgo aumentado de infecciones dependerá también de la carga genética, así como de los trastornos derivados de la enfermedad y la medicación utilizada.

Los principales sistemas comprometidos son el respiratorio, urinario y la piel. Los agentes bacterianos son los responsables del 80% de las infecciones de los pacientes lúpicos, aislándose con mayor frecuencia *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Escherichia coli*.



Entre los agentes virales se observan con mayor incidencia el virus varicela-zóster, el citomegalovirus (por el uso de inmunosupresores), el virus de Epstein-Barr, el parvovirus B19 y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En otro orden, entre las infecciones oportunistas se destaca como agente más frecuente a *Candida* spp. (compromiso de faringe, esófago, tracto urinario y tejidos blandos) y, con menor prevalencia, *Cryptococcus neoformans* (meningitis) y *Aspergillus fumigatus* (infección pulmonar).

En estos pacientes, es muy importante distinguir entre la presencia de infección aguda o exacerbación del LES, cuyas manifestaciones son similares en muchas ocasiones (fiebre, compromiso del estado general, linfadenopatías, esplenomegalia). Se están estudiando nuevos marcadores biológicos que permitirían diferenciar a los pacientes con infección de aquellos con reactivación del LES.

En este sentido, se cita que la procalcitonina (precursora de la calcitonina) se comporta como un reactante de fase aguda cuya producción estaría estimulada por los estados inflamatorios, incluyendo las infecciones. Se puede determinar por métodos inmunoluminométricos (requiere 2 h), semicuantitativos (30 minutos) o con tecnología TRACE (17 minutos), siendo este último el método de referencia en la actualidad. Si bien son pocos los estudios publicados, se observó que la procalcitonina es ventajosa como biomarcador de infección, ya que sus niveles no se modifican con el tratamiento inmunosupresor ni con la insuficiencia renal. Esta molécula no ha mostrado variación significativa con la actividad de la enfermedad y muestra mejor comportamiento que la proteína C-reactiva para la detección de enfermedades bacterianas.

Bibliografía

1. Enberg M, Kahn M, Goity C, Villalón MV, Zamorano J, Figueroa F: Infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev Méd Chile 2009; 137: 1367-1374.
2. Sánchez-Rodríguez S, Barajas-Vásquez G, Ramírez-Alvarado E, Moreno-García A, Barbosa-Cisneros O. Lupus eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica. Rev Biomed 2004; 15:173-180.
3. Consiglio FJ, Ordi Ros J: Procalcitonina como biomarcador en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Med Clin (Barc) 2013; 140: 214–216
4. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento del Lupus Eritematoso. Sociedad Argentina de Dermatología, 2006.
5. Radic M, Martinovic K, Radic J: Vascular manifestations of systemic lupus erythematosus. Journal of Medicine. 2013; 71: 10-16
6. Jaimovich L. Lupus eritematoso sistémico. Act Terap dermatol 2007; 30:173-177
7. Mosca M, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M, Hughes G. Treatment of systemic lupus erythematosus. International Immunopharmacology 2001 1: 1065–1075
8. Merrill J. Treatment of systemic Lupus Erythematosus. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2012; 70: 172-6