

Lupus eritematoso sistémico

José A. Gómez-Puerta ¹, Ricard Cervera ²

Resumen: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja, caracterizada por la múltiple presencia de autoanticuerpos, algunos de ellos claramente relacionados con manifestaciones típicas de la enfermedad. El LES puede aparecer a cualquier edad, pero afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes en edad fértil. La patogénesis del lupus continúa sin conocerse, no obstante se han relacionado factores genéticos, ambientales, hormonales, así como también diversas alteraciones celulares y una pérdida en el equilibrio de las citoquinas. El cuadro clínico es muy heterogéneo, pudiendo afectar a casi cualquier órgano. Las principales manifestaciones clínicas son la afectación articular, la cutánea, la glomerulonefritis, la serositis (pleuritis y/o pericarditis), la afectación del sistema nervioso central y en ocasiones la trombosis. El compromiso renal marca claramente el pronóstico de los pacientes con LES. Estudios recientes muestran una mejoría en las tasas de sobrevida de los pacientes con LES, así como también una reducción en el número de brotes. Durante los últimos años se vienen desarrollando nuevas terapias para el LES que parecen tener unas tasas de respuestas esperanzadoras.

Palabras claves: autoanticuerpos, manifestaciones clínicas, pronóstico, nefritis lúpica.

Gómez-Puerta JA, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. Medicina & Laboratorio 2008; 14: 211-223.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 68. Editora Médica Colombiana S.A., 2008®.

Recibido el 7 de febrero, 2008; aceptado el 21 de abril, 2008.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica con un amplio número de manifestaciones clínicas. El LES afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes (relación mujeres:hombres de 9:1) desde la adolescencia hasta la quinta década de la vida, pero puede aparecer a cualquier edad (durante la infancia o durante la tercera edad). El LES puede afectar a diversos grupos étnicos, pero aquellos de raza afro-americana y los asiáticos tienen un riesgo más elevado de desarrollar la enfermedad [1, 2].

Durante los últimos años se vienen desarrollando nuevas terapias que permiten un mejor y más seguro control de las diversas manifestaciones de la enfermedad. En el presente artículo se revisan diferentes aspectos clínicos del LES, su patogénesis, su pronóstico y las nuevas perspectivas en el tratamiento. También se mencionarán brevemente los resultados de laboratorio asociados con las diferentes formas clínicas del lupus; para obtener más información sobre las pruebas de laboratorio en el diagnóstico y seguimiento del paciente con lupus, se recomienda referirse al módulo “El laboratorio en las enfermedades reumáticas autoinmunes”, publicado en

1. Médico especialista en Medicina Interna y Reumatología. Servicio de Reumatología, Hospital Clínic. Villarroel 170, 08036. Barcelona, España. jagomez@clinic.ub.es

2. Médico especialista en Medicina Interna. Profesor Asociado Universidad de Barcelona, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic. Barcelona, España.

MEDICINA & LABORATORIO [3] y a otras revisiones igualmente útiles publicadas en la literatura mundial [4-9].

Perspectiva histórica

El LES es conocido desde hace más de cinco siglos, pero su denominación ha sufrido diversas variaciones a lo largo de los años debido al mejor conocimiento e individualización de la enfermedad. En las primeras descripciones de los siglos XV y XVI se utilizaba el término “lupus” (lesión parecida a la mordedura de lobo) para referirse a unas ulceraciones faciales que se extendían de forma progresiva y destructiva [10, 11]. En el año 1833, Bielt individualizó estas lesiones cutáneas de otras parecidas (lupus tuberculoso) e introdujo el término “eritema centrífugo”, que corresponde a la forma discoide de la enfermedad [12]. Veinte años después, Hebra [13] y Cazenave [14] adoptaron por primera vez la denominación “lupus eritematoso” y señalaron el predominio de la enfermedad en el sexo femenino así como la afección articular. Posteriormente, en 1872, Kaposi describió las lesiones faciales “en vespertilio” (murciélago), características de la enfermedad, así como la posibilidad de afectación sistémica grave [15]. Entre 1895 y 1904, Jadassohn [16] en Viena y Osler [17] en Baltimore describieron diversas complicaciones viscerales de la enfermedad y su carácter crónico.

Baehr, Klemperer y Schiffrin, en 1935, recogieron una serie de casos con la finalidad de realizar un análisis clínico y anatomopatológico combinado. En este estudio, que es la descripción más completa de la enfermedad aparecida hasta entonces, surge el concepto de LES como enfermedad progresiva y grave, en ocasiones mortal, que afecta principalmente a las mujeres en edad fértil [18]. A partir de 1941, la atención de diversos investigadores se centra de forma especial sobre las manifestaciones sistémicas del LES, tras introducir Klemperer, Pollack y Baehr el concepto de “enfermedad del colágeno” al considerar que el trastorno fundamental de estas afecciones asentaba en el tejido conectivo [19].

Así se llega a 1948, año en el que tuvo lugar un avance de singular importancia: Hargraves describe la célula LE, uno de los elementos de mayor importancia en el diagnóstico de la enfermedad [20]. Otro hito importante para el diagnóstico de la enfermedad lo constituyó la determinación por Friou de los anticuerpos antinucleares (ANAs) mediante inmunofluorescencia [21]. A partir de los años 60 se empezaron a identificar los anticuerpos dirigidos contra el DNA en pacientes con afección renal o con actividad clínica [22-24] y en los años 70 se reconocieron diversos anticuerpos dirigidos contra antígenos extraíbles del núcleo (anti-ENA) [25-27]. La descripción en los años 80 de los anticuerpos antifosfolípidicos ha aumentado el abanico de autoanticuerpos con interés clínico y patogénico que aparecen en esta enfermedad [28-30].

Gran parte de las investigaciones sobre el LES en estos últimos años han estado catalizadas por las observaciones y experiencias efectuadas en el laboratorio con modelos animales, especialmente murinos. Asimismo, se han llevado a cabo largos estudios epidemiológicos que han conducido al reconocimiento de la amplia variabilidad clínica y pronóstica de la enfermedad [31, 32].

Clasificación

La heterogeneidad clínica y serológica del LES, junto a la ausencia de cuadros patognomónicos o de pruebas de laboratorio específicas, ha incentivado desde hace años el interés por la elaboración de unos criterios que sean útiles, sino para el diagnóstico de todos los pacientes, al menos para su clasificación de forma uniforme. Ello motivó a un grupo de expertos de la *American Rheumatism Association* (actualmente *American College of Rheumatology*) a elaborar unos primeros criterios clasificatorios del LES en 1971. Once años más tarde, en 1982, éstos fueron modificados y transformados en unos nuevos criterios que representan un avance notable en la sensibilidad y especificidad diag-

nóstica del LES [33]. Más recientemente, el mismo grupo de expertos procedió a la sustitución de las células LE por los anticuerpos antifosfolípidicos como criterio serológico [34] (ver **tabla 1**). Para la clasificación de un paciente como afectado de LES se requiere la presencia, simultánea o progresiva, de cuatro de los once criterios. Es importante remarcar que estos criterios son clasificatorios, pero no deben reemplazar el proceso diagnóstico ante la sospecha del LES ni tampoco el inicio del tratamiento adecuado, aun cuando no se cumplan los cuatro criterios.

Epidemiología

Con la introducción de los criterios clasificatorios, son muy abundantes los centros que publican series de 100 o más pacientes con LES, por lo que en la actualidad esta enfermedad no sólo ha dejado de ser una rareza clínica, sino que se trata de una afección de diagnóstico relativamente frecuente en el medio hospitalario. Incluso, en determinados países de Extremo Oriente, como China o el sudeste Asiático, el LES es una enfermedad muy común, por lo que se ha convertido en la enfermedad autoinmune sistémica más diagnosticada.

Recientemente, se realizó un estudio en el Departamento de Defensa de los Estados Unidos donde se determinó el perfil de autoanticuerpos entre 30 millones de muestras al inicio y durante el seguimiento en una cohorte de militares sanos [35]. Los autores identificaron 130 individuos con LES, encontrando que en 72 de los casos los anticuerpos anti-DNA de doble cadena (dsDNA) antecedieron el diagnóstico de la enfermedad entre 2 a 9 años. Igualmente, una serie de anticuerpos precedieron al desarrollo de la misma incluyendo los ANAs, los anticuerpos anti-RNP, anti-Sm, los anticardiolipinas (aCL), los anti-Ro (SSA) y los anti-La (SSB). Este estudio remarca la importancia de la aparición previa de los autoanticuerpos al desarrollo de la enfermedad y nos abre puertas para en un futuro predecir de mejor manera el desarrollo de diversas enfermedades autoinmunes en sujetos genéticamente susceptibles.

La frecuencia del LES está en aumento, fundamentalmente porque se detectan cada vez más casos de formas leves. Las tasas de incidencia y prevalencia difieren dependiendo de las zonas estudiadas. Así, en los Estados Unidos se ha estimado una incidencia de 5,1 por 100.000 habitantes por año y una prevalencia de 52 por 100.00 habitantes. En países de Europa occidental la incidencia oscila entre 2,2 a 4,7 por 100.000 habitantes por año, siendo de hasta un 22 por 100.000 habitantes por año en individuos de raza afro-caribeña que habitan en el Reino Unido. Con respecto a la prevalencia, en el oeste de Europa las cifras oscilan entre 28 a 71 por 100.000

Tabla 1. Criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) para la clasificación del LES [34]

Eritema malar «en vespertilio»

Lesiones cutáneas discoideas

Fotosensibilidad

Aftas orales

Artritis

Serositis (pleuritis o pericarditis)

Nefropatía (proteinuria superior a 0,5 g/día o cilindruria)

Afección neurológica (convulsiones o psicosis)

Alteraciones hematológicas (leucopenia, linfopenia, trombocitopenia o anemia hemolítica)

Alteraciones serológicas (anticuerpos anti-DNA de doble cadena, anti-Sm o anticuerpos antifosfolípidicos)

Anticuerpos antinucleares (ANAs)

habitantes. En poblaciones asiáticas se ha determinado una incidencia anual de 3 a 5 por 100.00 habitantes y una prevalencia que oscila entre 30 a 60 casos por 100.000 habitantes [36].

Las diferencias en incidencias y prevalencias entre los diversos estudios pueden ser debidas a varios motivos: 1) los criterios de inclusión utilizados, 2) morbi-mortalidad diferente por causas socio-económicas y 3) diferencias reales por razones genéticas o medioambientales [36].

Patogénesis

La patogénesis del LES sigue sin conocerse. Lo que está claro, es que participan diversos factores, incluyendo factores genéticos, factores ambientales, factores hormonales, alteraciones en la activación de las células B, disfunción de las células T, alteraciones en la apoptosis y un desequilibrio en el balance de las citoquinas [37].

Dentro de los factores ambientales podríamos destacar la exposición solar, los virus (fundamentalmente el Epstein-Barr y el citomegalovirus), diversos fármacos (derivados de las sulfas, antiarrítmicos, entre otros), siempre y cuando dichos factores afecten a un individuo genéticamente susceptible de desarrollar la enfermedad.

Se ha postulado que diversos mecanismos de apoptosis son los responsables de los fenómenos de reconocimiento de antígenos intracelulares propios. Se han detectado defectos en la depuración de células apoptóticas que contienen detritos celulares los cuales activan a los macrófagos con la posterior presentación de antígenos a las células T y células B, las cuales modulan finamente los procesos autoinmunes [37].

Se han identificado diversos genes que se relacionan con una mayor susceptibilidad para el desarrollo del LES. Se ha descrito en varios estudios la porción larga del cromosoma 1, específicamente la región 1q23-24. Otros estudios han encontrado relación con el polimorfismo del gen relacionado con la muerte celular de tipo 1 (PDCD1), tanto en poblaciones Europeas como en población mexicana. En un estudio realizado en población colombiana con LES, Correa y colaboradores encontraron una prevalencia más elevada en la variante del TAP2 (alelo TAP2*0201) en pacientes con LES (n=140) que en los controles sanos (n=120) (56% y 39%, respectivamente) [38].

Manifestaciones clínicas

La gran diversidad de órganos que, bien de forma aislada o simultánea, pueden ser afectados en el LES es la causa de sus numerosas y dispares manifestaciones clínicas. Por tal motivo y por ser una enfermedad que evoluciona a brotes, no existe un cuadro clínico característico ni regularidad alguna en cuanto a la presentación y curso de la enfermedad.

El estrés emocional y físico, el embarazo, diversos fármacos, las infecciones intercurrentes y la luz ultravioleta de la radiación solar pueden implicarse como factores desencadenantes de un brote o del inicio de la sintomatología clínica del LES [2].

Entre las manifestaciones generales inespecíficas más frecuentes del LES se destacan la fiebre, la anorexia y la astenia. La fiebre se presenta en alrededor del 50% de los pacientes y configura patrones diversos. En la mayoría de los casos es moderada, aunque en ocasiones puede ser elevada y cursar con escalofríos; en tales ocasiones siempre deberá descartarse la existencia de un proceso infeccioso sobreañadido. La astenia y la anorexia pueden ser moderadas o importantes y, en ocasiones, preceden durante largo tiempo a otros síntomas clínicos más específicos.

En la **tabla 2** se describe la frecuencia de las principales manifestaciones clínicas al inicio y durante la evolución de la enfermedad en una serie de 1.000 pacientes europeos con LES. Las

lesiones cutáneas y la artritis son las manifestaciones clínicas más frecuentes; sin embargo, hasta un 39% de los pacientes desarrolla nefropatía y un 27% afección del sistema nervioso central [39, 40].

Formas de presentación clínica

Las diversas manifestaciones clínicas del LES pueden asociarse en el curso de los brotes de actividad de esta enfermedad. Esquemáticamente, según la riqueza sintomática y la evolución, pueden describirse tres formas clínicas principales [36]:

1. Una forma clínica leve, paucisintomática o incluso monosintomática. Durante varios años estos pacientes presentan únicamente artralgias o discretos signos cutáneos asociados a alteraciones biológicas menores, pero que atestiguan la persistencia evolutiva de la enfermedad, siempre capaz de originar una agravación inesperada, lo cual es un riesgo que justifica el seguimiento del curso clínico de estos pacientes.
2. Una forma visceral grave, que comporta abundantes manifestaciones clínicas y con evolución muchas veces fatal. Las medidas terapéuticas pueden controlar su evolución y hacerle adquirir un curso más lento. Es una forma de presentación poco frecuente.
3. Por último, unas formas intermedias, que son las más frecuentes. Durante un largo período pueden tener una expresión visceral predominante, lo que ocasiona su diagnóstico y tratamiento por diversas especialidades.

Subgrupos clínicos

El carácter multisistémico del LES y la gran variedad de síntomas en que puede manifestarse requiere la aplicación de un cuidadoso estudio diagnóstico, así como la utilización de una terapéutica diferenciada según la gravedad del cuadro.

Tabla 2. Frecuencia de las principales manifestaciones clínicas al inicio y durante la evolución de la enfermedad en una serie de 1.000 pacientes europeos con LES [39]

Manifestaciones	Al inicio n (%)	Durante la evolución n (%)
Eritema malar	401 (40)	579 (58)
Lesiones discoides	63 (6)	104 (10)
Lesiones cutáneas subagudas	27 (3)	56 (6)
Fotosensibilidad	294 (29)	453 (45)
Aftas orales	108 (11)	238 (24)
Artritis	689 (69)	840 (84)
Serositis	172 (17)	364 (36)
Nefropatía	160 (16)	393 (39)
Afectación neurológica	117 (12)	268 (27)
Trombocitopenia	94 (9)	220 (22)
Anemia hemolítica	38 (4)	82 (8)
Fiebre	361 (36)	524 (52)
Fenómeno de Raynaud	184 (18)	339 (34)
Livedo reticularis	47 (5)	137 (14)
Trombosis	42 (4)	137 (14)
Miositis	38 (4)	86 (9)
Afectación pulmonar	29 (3)	73 (7)
Corea	19 (1)	16 (2)
Síndrome seco	47 (5)	161 (16)
Poliadenia	70 (7)	119 (12)

¿Cómo puede justificarse tal variabilidad en las manifestaciones clínicas del LES? Quizás ello se deba a que esta entidad no es una enfermedad como tal, sino un síndrome, en el que caben etiologías, fisiopatologías y pronósticos diferentes. En este sentido, un aspecto de notable interés es la presencia de determinados anticuerpos que se asocian de forma característica a diferentes subgrupos clínicos del LES y que por ello facilitan su individualización. Asimismo, diversos estudios experimentales llevados a cabo sobre la inmunorregulación en modelos murinos parecen apoyar la hipótesis de que el LES es realmente un síndrome. La variabilidad de la base celular y genética observada en el LES murino permite sospechar una heterogeneidad similar en el hombre.

LES de inicio en la infancia

Diversos estudios sugieren que la edad de inicio modifica la expresión de la enfermedad por lo que hace referencia a la presentación clínica, afección orgánica y patrón serológico. Los datos observados recientemente en un amplio estudio multicéntrico europeo de 1.000 pacientes con LES indican que aproximadamente el 8% de los pacientes desarrollan la enfermedad antes de los 14 años. En este grupo, la relación mujeres/varones no es tan pronunciada como en los adultos (7:1 en la infancia frente a 9:1 en la edad adulta) y es más frecuente como forma de presentación la aparición de afección orgánica grave, sobre todo nefropatía, enfermedad neurológica, trombocitopenia y anemia hemolítica. Un aspecto a destacar es el retraso en el que se incurre muchas veces hasta el diagnóstico de estos pacientes, probablemente debido a la ausencia de manifestaciones iniciales más típicas del LES, como eritema “en vespertilio” y artritis.

LES de inicio tardío

El LES de inicio tardío (después de los 50 ó 60 años de edad) engloba aproximadamente al 10% al 15% de los pacientes con esta afección. La edad avanzada modifica también la expresión del LES en cuanto a su presentación clínica y gravedad. Los más recientes estudios con amplias series de pacientes ponen de manifiesto que los pacientes con LES de inicio tardío no tienen una preponderancia tan marcada del sexo femenino (relación mujeres/varones de 5:1) y presentan una menor incidencia de manifestaciones típicas, como eritema “en vespertilio”, fotosensibilidad, artritis y nefropatía, pero mayor de síndrome seco y miositis, por lo que se asemeja más el cuadro clínico al síndrome de Sjögren primario o a la polimialgia reumática. Las anomalías serológicas no son tan importantes como en los demás grupos y es menor la frecuencia de hipocomplementemia y la elevación de los anticuerpos anti-DNA.

Estas diferencias se intentan explicar por dos mecanismos. El primero es que el anciano y el joven pueden tener diferentes determinantes genéticos de la enfermedad y, por ello, responder de forma distinta. Según la segunda posibilidad, la expresión clínica y serológica más atenuada en el LES de los pacientes mayores podría reflejar una senectud del sistema inmune. Debido a que en muchas ocasiones no se piensa en la posibilidad del LES en un anciano, junto con la diferencia en la presentación clínica, el diagnóstico también suele demorarse o ser inicialmente erróneo [40].

Recientemente, Gaviria y colaboradores [41], valoraron las características clínicas de los pacientes con LES de inicio tardío (>50 años) de la cohorte de pacientes con LES del Hospital San Vicente de Paúl, en Medellín, Colombia. En 21 de los 202 pacientes el LES debutó de forma tardía. Las manifestaciones clínicas más frecuentes al inicio en este grupo de pacientes fueron la astenia y adinamia (86%), las artralgias (71%), la artritis (67%), la fiebre (52%), las mialgias (47%) y la fotosensibilidad (43%). En comparación con los pacientes con LES de aparición en la edad adulta, los pacientes con LES tardío tuvieron una tasa más elevada de mialgias (47,6 versus 25,4%; $p=0,05$), neumonitis intersticial (19 versus 1,6%; $p=0,003$) y osteoporosis (23,8 versus 1,6;

$p=0,0006$). Por el contrario, los jóvenes tuvieron mayor frecuencia de eritema malar y úlceras orales.

LES en el hombre

A pesar del papel de las hormonas sexuales en la patogenia del LES y de las anomalías halladas en su metabolismo en el hombre, ello se traduce solamente en pequeñas diferencias clínicas o biológicas entre ambos sexos. Así, parece existir en los hombres una mayor incidencia de serositis (pleuritis y pericarditis) como manifestación inicial, mientras que durante la evolución de la enfermedad es algo menos frecuente el desarrollo de artritis y lesiones cutáneas. Por este motivo, aunque no parece justificado considerar al LES del hombre como un subgrupo independiente, sí es cierto que las hormonas sexuales pueden variar ligeramente la expresión de la enfermedad.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo

El lupus eritematoso cutáneo subagudo es una afección cuya manifestación clínica más importante es la aparición de lesiones cutáneas floridas, a menudo extremadamente fotosensibles y con un borde serpiginoso característico, como se observe en la **figura 1**. Esta afección puede también incluir otras manifestaciones sistémicas como síndrome de Sjögren, pericarditis, artritis y, en ocasiones, la aparición de bloqueo cardíaco congénito en los recién nacidos de estas pacientes (lupus neonatal). La mitad de los pacientes con lupus eritematoso cutáneo subagudo desarrolla un LES definido.

Su marcador serológico son los anticuerpos anti-Ro (SS-A), presentes en el 60% a 70% de los casos. El conocimiento reciente que se tiene de la estructura de los antígenos Ro (SS-A) ha permitido la descripción de diferencias de tipo bioquímico entre los pacientes con estos anticuerpos. El primer componente antigénico del grupo Ro (SS-A) que fue descrito y clonado fue un polipéptido de 60 kD. Mediante la utilización de técnicas de inmunoblotting se han podido identificar recientemente otros dos polipéptidos de 52 y 48 kD, respectivamente. Los anticuerpos contra el componente peptídico de 52 kD se han encontrado fundamentalmente en el suero de madres de recién nacidos con lupus neonatal. En cambio, no se han detectado en estas pacientes anticuerpos contra el componente de 60 kD [1, 2].

Lupus neonatal

Es un subgrupo clínico del LES que se caracteriza por la aparición de diversas alteraciones transitorias, como lesiones cutáneas similares a las del lupus eritematoso cutáneo subagudo, hematológicas y visceromegalias. Por el contrario, no resultan afectados ni el riñón ni el sistema nervioso central. Su incidencia es escasa y es más frecuente en los recién nacidos de sexo femenino. Aunque habitualmente es autolimitado, en ocasiones puede afectarse el tejido de conducción cardíaco y provocar diversos grados de bloqueo auriculoventricular, lo cual ensombrece el pronóstico por su irreversibilidad. Se han descrito además bloqueos auriculoventriculares recurrentes en hijos consecutivos de madres portadoras de los anticuerpos anti-Ro (SSA) [42].

Cabe destacar, no obstante, que la mayoría de las pacientes con anticuerpos anti-Ro (SSA) tienen hijos sin ningún tipo de alteración, por



Figura 1. Lupus eritematoso cutáneo subagudo.

lo que se cree que sería precisa la coexistencia de ciertos antígenos HLA de clase III. Se considera que esta afección es consecuencia del paso transplacentario de anticuerpos maternos dirigidos contra antígenos celulares del tipo Ro (SSA) y/o La (SSB). Se ha demostrado la riqueza de estos antígenos en los tejidos cutáneo y miocárdico del feto. Las lesiones cutáneas suelen desaparecer a los 6 a 8 semanas de edad, coincidiendo con la eliminación completa de los anticuerpos maternos. No obstante, existe una mayor incidencia de LES en estos pacientes en la edad adulta.

Nefritis lúpica

La nefropatía lúpica constituye una de las principales complicaciones de los pacientes afectados por LES, teniendo un impacto importante en la morbilidad y mortalidad de dichos pacientes [43]. La afectación renal puede ocurrir hasta en la mitad de los pacientes con LES, con afectación glomerular principalmente (**figura 2**), pero pudiendo producir también afectación vascular y tubulointersticial. Recientemente, un comité de expertos compuesto por patólogos, nefrólogos y reumatólogos de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*, ISN/RPS, 2003) establecieron una nueva clasificación de la nefropatía lúpica, modificando la clasificación previa, establecida por la OMS en 1982 [44] (ver **tabla 3**).

Durante los últimos años se han producido avances importantes en el tratamiento de la nefropatía lúpica, principalmente en los dos aspectos fundamentales: el primero, es el mejor conocimiento de las terapias “tradicionales” para la nefropatía lúpica. Así pues, se han obtenido resultados satisfactorios con dosis menores de ciclofosfamida (CFM) [45] como también se han optimizado el manejo de las comorbilidades (hipertensión, dislipidemia, síndrome antifosfolípido, etc.) con un tratamiento adecuado para cada una de ellas (IECAS, estatinas, antiagregación/ anticoagulación, respectivamente). El segundo aspecto, es la aparición de nuevas terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras, las cuales se vienen utilizando en la fase de inducción como también en la fase de mantenimiento de la nefropatía. Cabe mencionar recientemente las respuestas favorables al micofenolato de mofetilo tanto en la etapa de inducción como en el mantenimiento de los pacientes con glomerulonefritis proliferativas (Clase III y IV) [46, 47]. A pesar de dichos tratamientos, la presencia de la nefropatía lúpica marca el curso clínico y la supervivencia de los pacientes con LES, como se observa en la **figura 3**.

Supervivencia, pronóstico y tratamiento

Diversos estudios han analizado la tasa de supervivencia y las principales causas de muerte en los pacientes con LES. A lo largo de los últimos 40 años, la supervivencia de pacientes con

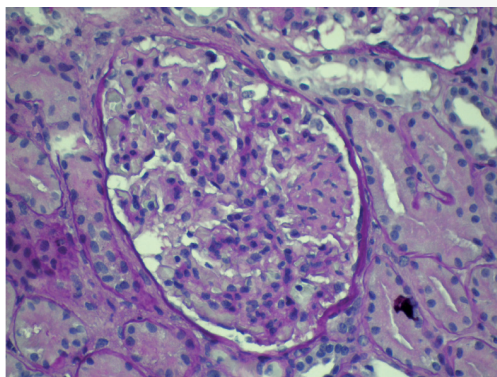


Figura 2. Glomerulonefritis lúpica clase III (focal) (ISN/RPS, 2003). Tinción PAS, 250X.

LES ha aumentado significativamente. Mientras que estudios realizados en 1955 mostraban un índice de supervivencia de menos del 50% a los 5 años, estudios más recientes indican que alrededor del 93% de pacientes con LES sobreviven más de 5 años y el 85% sobreviven más de 10 años [39]. En el estudio “Euro-Lupus” se constató una supervivencia superior a los 5 años en el 95% de los casos y superior a 10 años en el 93%, ligeramente superiores que las descritas en los estudios norteamericanos, probablemente debido a un período de observación más reciente (1990-2000) y a un sistema sanitario más homogéneo en Europa [39]. De hecho, ambos factores podrían también redun-

Tabla 3. Clasificación abreviada de la nefritis lúpica, de acuerdo a la Sociedad Internacional de Nefrología/ Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS, 2003) [44]

Clase I	Mesangial mínima
Clase II	Mesangial proliferativa
Clase III	Focal ^a
Clase IV	Difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G) ^b
Clase V	Membranosa ^c
Clase VI	Esclerosante avanzada

^a Indicando la proporción de glomérulos con lesiones activas y esclerosas

^b Indicando la proporción del glomérulo con necrosis fibrinoide y semilunas

^c La clase V puede presentarse en combinación con la clase III o la clase IV, en tales casos puede diagnosticarse de ambas

Se debe indicar el grado (leve, moderado o severo) de la atrofia tubular, de la inflamación intersticial y la fibrosis, como también el grado de aterosclerosis u otras lesiones vasculares

dar en un mejor tratamiento de los pacientes con LES en la presente década (diagnóstico más rápido, tratamientos inmunodepresores utilizados más apropiadamente y avances en la terapia médica en general).

El incremento de la supervivencia en pacientes con LES se ha acompañado de una variación en las causas de muerte. En 1976, Urowitz y colaboradores [48] describieron un patrón bimodal de mortalidad, en el que destacaba la actividad inflamatoria como causa principal de muerte en los pacientes con diagnóstico de LES reciente, mientras que las complicaciones cardiovasculares de naturaleza ateromatosa eran la causa más destacable en aquellos con larga evolución de la enfermedad. En los estudios epidemiológicos más recientes se observa que, aunque cerca de un tercio de los fallecimientos puede atribuirse a la actividad del LES, las complicaciones de la terapia y otras manifestaciones no inflamatorias del LES se están convirtiendo en causas importantes de muerte en estos pacientes. Este es el caso de los problemas trombóticos relacionados con el síndrome antifosfolípido, responsable del 27% de las muertes en el estudio “Euro-Lupus” o de patología relacionada con la ateromatosis acelerada que presentan muchos pacientes. Sin embargo, es importante enfatizar que la determinación de la causa de muerte de los pacientes con LES puede ser complicada en muchos casos. La compleja naturaleza de esta enfermedad puede enmascarar o ser enmascarada por otros procesos.

El reto para los próximos años es mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir aún más su mortalidad, dado que la actual es todavía 3 ó 4 veces superior a la esperable en una población de similar edad y género. Para ello, se deberá incidir, fundamentalmente, en tres frentes terapéuticos: 1) mejorar las pautas de administración de los fármacos que ya se utilizan en la actualidad, 2) introducir en la práctica clínica los fármacos actualmente en fase de ensayo terapéutico y 3) incrementar la investigación básica para reconocer nuevas moléculas diana sobre las que actuar con fármacos inmunomoduladores específicos [49].

El primer aspecto a considerar es que el arsenal terapéutico disponible actualmente permite un razonable control de la actividad de la

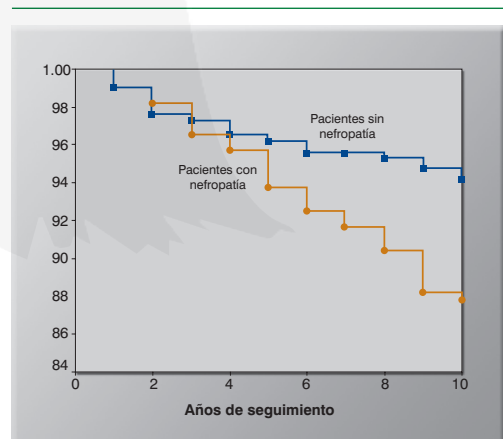


Figura 3. Curvas de supervivencia dependiendo de la presencia o ausencia de nefropatía en 1.000 pacientes europeos con LES [39].

enfermedad en la mayoría de los pacientes, pero con una alta incidencia de efectos indeseables. Entre los más importantes, por su elevada frecuencia de aparición y su potencial gravedad, destacan la propensión a las infecciones (glucocorticoides y citostáticos) y a ciertas neoplasias (citostáticos), la aterosclerosis precoz (glucocorticoides), la toxicidad gonadal (ciclofosfamida) y retiniana (cloroquina), la osteoporosis (glucocorticoides y heparina) y las lesiones ulcerosas digestivas (antiinflamatorios no esteroideos-AINES) [49].

Muchos de estos efectos pueden reducirse con el uso más juicioso de estos fármacos. Entre las medidas que deberían generalizarse con esta finalidad, cabe destacar las siguientes:

- Uso de las menores dosis de glucocorticoides que sean necesarias para controlar las manifestaciones “inflamatorias” de la enfermedad y evitar su uso en el tratamiento de otras manifestaciones sin una clara naturaleza inflamatoria (trombosis, astenia crónica, artralgias, elevación asintomática de las concentraciones séricas de autoanticuerpos).
- Utilización de antiinflamatorios no esteroideos, de antipalúdicos de síntesis y de algunos inmunodepresores, como la azatioprina y el metotrexate, que permiten el “ahorro” de glucocorticoides.
- Asociación sistemática de protectores gástricos cuando se utilicen antiinflamatorios y de calcio y vitamina D cuando se prescriban glucocorticoides.
- Vigilancia activa de la aparición de infecciones, especialmente tuberculosis o infecciones por agentes oportunistas.
- Control estricto de la presión arterial y de las concentraciones séricas de lípidos, con la recomendación generalizada de medidas higiénico-dietéticas y la utilización precoz de fármacos hipotensores e hipolipemiantes, cuando sean necesarios.
- Empleo de pautas más reducidas de ciclofosfamida para el tratamiento de la nefropatía lúpica, como la utilizada en el “Euro-Lupus Nephritis Trial” (6 pulsos quincenales de 500 mg), que permiten un control similar de la nefropatía a corto y a largo plazo, pero con menor incidencia de efectos secundarios que con las pautas clásicas de los *National Institutes of Health* del los Estados Unidos (NIH).
- Sustitución de la cloroquina por la hidroxicloroquina
- Utilización de fármacos protectores ováricos, como los agonistas sintéticos de la hormona liberadora de gonadotropina, en las mujeres jóvenes que requieran ciclofosfamida (CFM).
- Valoración de la utilización de las gammaglobulinas endovenosas como alternativa eficaz y menos iatrogénica, aunque más cara, a las dosis altas de glucocorticoides o citostáticos endovenosos para las situaciones de grave riesgo vital (hemorragia pulmonar, trombocitopenia intensa, síndrome antifosfolípido catastrófico [50]).

Cabe remarcar que un aspecto que debe contribuir al uso más juicioso de estos fármacos es la generalización de la elaboración y el seguimiento de guías consensuadas de práctica clínica que sigan los postulados de la medicina basada en la evidencia.

Un segundo frente terapéutico contra el LES consistirá en la introducción en la práctica clínica de algunos fármacos o procedimientos terapéuticos que actualmente se encuentran en fase de ensayo clínico. La mayoría de ellos han sido ideados para actuar frente a los linfocitos B, que son las células productoras de anticuerpos y las principales responsables de las lesiones inflamatorias que se producen en el LES [49, 51]. En estos momentos están en marcha en la Unión Europea

y en los Estados Unidos diversos ensayos que siguen, básicamente, tres tipos de estrategias: (a) modular funcionalmente los linfocitos B y otros elementos del sistema inmune, mediante la utilización de nuevos agentes, como algunos inmunodepresores más selectivos; entre ellos, micofenolato de mofetilo, tacrólimus, leflunomida, anticuerpos monoclonales (anti-CD40L, anti-CD20 [52], anti-C5b, anti-IL10), tolerógenos frente al DNA (LJP 394) o la β_2 -glicoproteína I (β_2 GPI) (LJP 1082), u hormonas androgénicas (dehidroepiandrosterona); (b) reconstituir el sistema inmune, a través del trasplante autólogo o alogénico de precursores hematopoyéticos y (c) deplecionar el sistema inmune de linfocitos B, mediante la inmunoadablación con dosis masivas de ciclofosfamida. Los resultados de los que se dispone todavía son preliminares en la mayoría de los ensayos pero permiten albergar esperanzas sobre su efectividad, al menos en determinados casos difíciles de tratar con los fármacos de uso actual [49, 51].

Junto a estos tratamientos más específicos frente a la actividad inflamatoria del LES, determinados problemas que presentan los pacientes con esta enfermedad, como las trombosis del síndrome antifosfolípido, también se deberán beneficiar de la introducción de nuevos fármacos. Así, los nuevos antiagregantes plaquetarios que actúan como inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatida, lamifiban) y los anticoagulantes que producen inhibición selectiva del factor X activado (fondaparinux, ximelagatran) también se introducirán progresivamente en la práctica clínica [49].

Si en los últimos tres años hemos asistido a una eclosión de nuevas terapias, básicamente biológicas, frente a diversas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica o la enfermedad de Crohn, podemos ahora prever que está cerca la “hora del cambio” en el tratamiento del LES. Sin embargo, independientemente de las perspectivas futuras de progreso en la terapia de esta afección, su complejidad y heterogeneidad, propias más de un síndrome que de una enfermedad única, obligarán a seguir individualizando el tratamiento. Por ello, la correcta caracterización clínica de los pacientes seguirá siendo el eje central sobre el que pivotará el control de esta enfermedad.

Summary: Systemic lupus erythematosus (SLE) is the most diverse of the systemic autoimmune diseases and is characterized by the production of multiple autoantibodies, some of them closely related with specific disease features. SLE affects especially young female patients during childbearing ages. However, it can develop at any age. SLE pathogenesis remains unclear, however, several factors have been implicated, including genetic, environmental and hormonal. Additionally, cellular dysregulations (in B and T cells, apoptosis) and a cytokine imbalance have been described. Its clinical presentation is heterogeneous and any organ can be involved. The main clinical features include arthritis, cutaneous rash, glomerulonephritis, serositis (pleuritis and/or pericarditis), central nervous system involvement and in some occasions thrombosis. One of the main prognostic factors is renal involvement, which clearly reduces survival rates. Recent studies suggest a better control of the disease, reducing SLE flares and improving survival rates. During the past few years, several new treatments have been developed, some of them with promising results.

Keywords: Autoantibodies, clinical manifestations, prognosis, lupus nephritis.

Gómez-Puerta JA, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Medicina & Laboratorio* 2008; 14: 211-223.

Module 1 (Clinic and laboratory), number 68. Editora Médica Colombiana S.A., 2008®.

Received on February 7, 2008; accepted on April 21, 2008.

Bibliografía

1. **D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR.** Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 587-596.
2. **Benseler SM, Silverman ED.** Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 471-498.
3. **Molina-Restrepo JF.** El laboratorio en las enfermedades reumáticas autoinmunes. *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 11-33.
4. **Tripodi A.** Laboratory testing for lupus anticoagulants: a review of issues affecting results. *Clin Chem* 2007; 53: 1629-1635.
5. **Tucker LB.** Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus* 2007; 16: 546-549.
6. **Mosca M, Bombardieri S.** Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: S-99-104.
7. **Kurien BT, Scofield RH.** Autoantibody determination in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2006; 64: 227-235.
8. **Rouquette AM, Desgruelles C.** Detection of antibodies to dsDNA: an overview of laboratory assays. *Lupus* 2006; 15: 403-407.
9. **Sinico RA, Bollini B, Sabadini E, Di Toma L, Radice A.** The use of laboratory tests in diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus. *J Nephrol* 2002; 15 Suppl 6: S20-27.
10. **Blotzer JW.** Systemic lupus erythematosus I: historical aspects. *Md State Med J* 1983; 32: 439-441.
11. **Holubar K.** Terminology and iconography of lupus erythematosus. A historical vignette. *Am J Dermatopathol* 1980; 2: 239-242.
12. **Smith CD, Cyr M.** The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14: 1-14.
13. **Hebra F.** On diseases of the skin including the exanthemata, Vol 1. Adams F (trans). Londres, The New Sydenham Society; 1866.
14. **Cazenave PLA, Schedel HE.** Manual of the diseases of the skin. Burgess (trans). Londres, Henry Renshaw; 1852.
15. **Kaposi M.** Lupus vulgaris. In Hebra F, Kaposi M (eds). On diseases of the skin including the exanthemata, Vol IV. Tay W (tran). Londres, The New Sydenham Society; 1875.
16. **Jadassohn J.** Lupus erythematosus. In Mracek F (ed). *Handbuch der Hautkrankheiten*. Wein, Alfred Holder. 1904; 298-4041.
17. **Osler W.** On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci* 1895; 110: 629-646.
18. **Baehner G, Klemperer P, Schiffrin A.** A diffuse disease of the peripheral circulation usually associated with lupus erythematosus and endocarditis. *Trans Assoc Am Physicians* 1935; 50: 139-155.
19. **Klemperer P, Pollack AD, Baehr G.** Pathology of disseminated lupus erythematosus. *Arch Pathol* 1941; 32: 569-631.
20. **Hargraves MM, Richmond H, Morton R.** Presentation of two bone marrow elements: the "tart" cell and "L.E." cell. *Proc Staff Mtg Mayo Clinic* 1948; 23: 25-28.
21. **Friou GJ.** Antinuclear antibodies: diagnostic significance and methods. *Arthritis Rheum* 1967; 10: 151-159.
22. **Stollar D, Levine L.** Antibodies to denatured deoxyribonucleic acid in lupus erythematosus serum. V. Mechanism of inhibition by chloroquine. *Arch Biochem Biophys* 1963; 101: 335-341.
23. **Krishnan C, Kaplan MH.** Immunopathologic studies of systemic lupus erythematosus. II. Antinuclear reaction of gamma-globulin eluted from homogenates and isolated glomeruli of kidneys from patients with lupus nephritis. *J Clin Invest* 1967; 46: 569-579.
24. **Schur PH, Sandson J.** Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1968; 278: 533-538.
25. **Holman HR.** Partial purification and characterization of an extractable nuclear antigen which reacts with SLE sera. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 124: 800-806.
26. **Sharp GC, Irvin WS, LaRoque RL, Velez C, Daly V, Kaiser AD, et al.** Association of autoantibodies to different nuclear antigens with clinical patterns of rheumatic disease and responsiveness to therapy. *J Clin Invest* 1971; 50: 350-359.
27. **Farber SJ, Bole GG.** Antibodies to components of extractable nuclear antigen. Clinical characteristics of patients. *Arch Intern Med* 1976; 136: 425-431.
28. **Tincani A, Meroni PL, Brucato A, Zanussi C, Allegri F, Mantelli P, et al.** Anti-phospholipid and anti-mitochondrial type M5 antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 321-326.
29. **Font J, Cervera R, Bove A, Casals FJ.** Antiphospholipid antibodies as markers of systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 528.

30. **Iglesias-Gamarra A.** Los primeros pasos. *In* Historia del lupus. Iglesias Gamarra A. Panamericana; Bogotá. 2003; 3-88.
31. **Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegrí F, Annunziata P, Aydintug AO, et al.** Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmun Rev* 2006; 5: 180-186.
32. **Duran S, Gonzalez IA, Alarcon GS.** Damage, accelerated atherosclerosis, and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: lessons from LUMINA, a multiethnic US cohort. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 350-353.
33. **Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al.** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
34. **Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
35. **Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al.** Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526-1533.
36. **Cervera R, Pallares L.** Epidemiología y clasificación del lupus eritematoso sistémico. *In* Avances en lupus eritematoso sistémico. Cervera R, Jiménez-Alonso J. Marge Medica Books; Barcelona. 2008; 9-22.
37. **Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME.** Etiopatogenia. Lupus eritematoso sistémico. *In* Tratado hispanoamericano de reumatología. Alarcón-Segovia D, Molina J, Molina JF, Catoggio L, Cardiel MH, Angulo JM. Editorial Normos S.A.; Bogotá, Colombia. 2006.
38. **Correa PA, Molina JF, Pinto LF, Arcos-Burgos M, Herrera M, Anaya JM.** TAP1 and TAP2 polymorphisms analysis in northwestern Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 363-365.
39. **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al.** Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299-308.
40. **Font J, Pallares L, Cervera R, Lopez-Soto A, Navarro M, Bosch X, et al.** Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 702-705.
41. **Gaviria LM, Rodelo JR, Uribe O, Vásquez G, Ramírez LA.** Características clínicas y serológicas de los pacientes con LES de inicio tardío en una población colombiana. *Rev Col Reumatol* 2007; 14: 23-31.
42. **Escobar MC, Gomez-Puerta JA, Albert D, Ferrer Q, Girona J.** Recurrent congenital heart block in neonatal lupus. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1161-1163.
43. **Gómez-Puerta JA, Font J.** Nefropatía lúpica. Actualización en su clasificación y tratamiento. *Inmunológica* 2006; 2: 5-13.
44. **Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al.** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-250.
45. **Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al.** Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-2131.
46. **Sinclair A, Appel G, Dooley MA, Ginzler E, Isenberg D, Jayne D, et al.** Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus* 2007; 16: 972-980.
47. **Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al.** Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-1162.
48. **Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA.** The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60: 221-225.
49. **Font J, Cervera R.** What to do to improve the survival of patients with systemic lupus erythematosus?. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 95-96.
50. **Gomez-Puerta JA, Cucho Venegas M, Cervera Segura R, Font Franco J.** Intravenous immunoglobulins in the systemic autoimmune diseases. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 548-554.
51. **Crispin JC, Kyttaris V, Juang YT, Tsokos GC.** Systemic lupus erythematosus: new molecular targets. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 3: iii65-69.
52. **Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Perez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al.** Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R83.