

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 14:
REUMATOLOGÍA

Tema 14.4:
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Dr. Leonardo Guzmán B.



LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

*DR. LEONARDO GUZMAN B.
PROFESOR TITULAR MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE.*

DEFINICION

El **Lupus Eritematoso Sistémico (LES)** es una afección sistémica de origen autoinmune inducido por **autoanticuerpos** circulantes y el depósito de **complejos inmunes** que daña diversos órganos.

El 90% de los afectados son mujeres entre los 15 y los 45 años, aunque puede aparecer a cualquier edad.

La prevalencia es variable entre 15-50 por 100000, siendo más frecuente y grave en pacientes de raza negra.

PATOGENIA (figura 1)

La patogenia del LES es compleja y multifactorial. La interacción entre susceptibilidad genética y diversos agentes ambientales, desencadenan una alteración de la respuesta inmune caracterizada por **hiperactividad de linfocitos B** (productores de anticuerpos), **pérdida de la regulación inhibitoria por células T**, y **defectos en la eliminación de células apoptóticas**. Diversos **autoantígenos** (DNA nucleosomal, RNA/proteínas, Ro, La, Sm y RNP, y fosfolípidos) quedan expuestos para ser reconocidos por el sistema inmune en la superficie de las células apoptóticas, estimulando la producción de **anticuerpos**, formando **complejos inmunes** que se depositan en los tejidos suscitando una respuesta inflamatoria autodestructiva. (FIG).

El depósito inmune tisular va acompañando de la producción local de diversas citoquinas proinflamatorias entre ellas TNF alfa, IFN, la citoquina estimuladora de linfocitos B, (BLyS) e interleukina 10. La contraregulación a través de IL-2, y TGF es débil y la resultante final es la producción de gran cantidad de autoanticuerpos patogénicos, que se fijan en los tejidos activando el **complemento** y a las **células fagocíticas** que reconocen a las células circulantes recubiertas de IgG.

La activación del complemento y de las células fagocíticas favorece la aparición de quimiotaxina, citoquinas, quimioquinas y péptidos vasoactivos todos los que contribuyen a la necrosis tisular y el daño irreversible en el glomérulo, pulmón, vasos arteriales y los demás tejidos comprometidos.

La predominancia del sexo femenino, hacen plantear un rol decisivo de los estrógenos, en la génesis del LES, avalado además por el hecho de que la administración de ellos se ha demostrado que en ciertas circunstancias agravan la afección ya que los estrógenos se unen a los linfocitos a

receptores de LB y LT, aumentando su estimulación y sobreviviendo contribuyendo a una respuesta inmune mas prolongada .

Los factores desencadenantes, son variados y se han señalado a la luz ultravioleta, algunas infecciones como el virus Epstein Barr, particularmente en mujeres y algunos fármacos. El mecanismo intimo de la luz UV y de los virus como desencadenantes sería una alteración de la apoptosis dejando expuestos cierto antígenos inductores de autoanticuerpos.

Si bien es conocido que el LES tiende a tener agregación familiar, y que en ciertas razas la gravedad de la afección es mayor, el LES es una enfermedad multigénica, y el efecto sumatorio de diversos genes favorecería la aparición del cuadro clínico. Deficiencia homocigota en los genes del Complemento C1q, C2 y C4 confieren fuerte predisposición para el LES. Otros genes que influyen son los que participan en la eliminación de células apoptóticas (los receptores FcR 2 A y 3A), los genes que intervienen en la presentación antigénica HLA-DR2, 3 y 8, en la activación de células B, (IL-10) o en la activación T (PTPN22) o en la kemotaxis (MCP-1). Sin embargo con ninguno de estos genes existe una demostración inequívoca, y en el mejor de los casos aumentan el riesgo de adquirir LES sólo en 1.5-3 veces.

El cromosoma 16 contiene genes que predisponen al LES, artritis reumatoidea, psoriasis y enfermedad de Crohn y sugieren la presencia de genes de autoinmunidad que interactúan con otros aún no precisados y que disminuyen a o anulan la acción de genes protectores.

PATOLOGIA

El depósito de complejos inmunes en la **piel** de pacientes con LES se ubica en la unión

dermoepidérmica , y corresponde a Ig que daña a los keratinocitos, a lo que suman infiltrados T perivascuales que afectan también a los fanéreos, y estas alteraciones pueden detectarse también en áreas de piel sana.

En el **riñón** en cambio los depósitos de complejos inmunes se ubican principalmente en el glomérulo, y por sus características, extensión y severidad se puede seguir su evolución.

La OMS y posteriormente la Sociedad Internacional de Nefrología y Patología Renal han hecho una clasificación de los tipos de lesión renal correlacionándolo con su expresión clínica, severidad, y eventual terapia. (**TABLA I**).

La patología del LES en otros órganos, como el pulmón el sistema nervioso es variable y depende de su expresión clínica.

ANTICUERPOS (TABLA 2)

Los anticuerpos son esenciales en la génesis del cuadro clínico del LES.

Su aparición antecede hasta en 5 años a las manifestaciones clínicas sugiriendo que la pérdida de controles regulatorios es muy anterior a los síntomas.

Los **anticuerpos antinucleares**, son los mas característicos, aparecen casi en el 100%

de los pacientes pero también son los más inespecíficos ya que pueden manifestarse en múltiples en otras afecciones.

Los anticuerpos más **específicos** del LES son los **anti DNA** que se presentan en un 70% y los **anti Sm**, entre el 15 y el 30%.

Otros anticuerpos que también se describen son el **anti Rnp, anti Ro, anti La**, los **antieritrocitarios y antiplaquetarios y los antifosfolípidos**, que asociado a su importancia en el diagnóstico suelen asociarse a manifestaciones clínicas más o menos específicas.

CLINICA

El cuadro clínico del LES es variado y se puede expresar de diversas maneras (TABLA 3)

Las manifestaciones más frecuentes son las **cutáneas (80%)** y las **articulares (90%)**.

Las lesiones **cutáneas** más frecuentes son las **agudas** que aparecen en la fase activa de la afección. El más característico es el *rash* malar eritematoso, fotosensible, con descamación leve, que abarca las mejillas y la nariz (“mariposa lúpica”) y puede extenderse a las orejas, mentón y las áreas expuestas del tronco, y que se reactiva con la reagudización de la enfermedad.

El lupus **subagudo** cutáneo consiste en lesiones redondeadas en tronco abdomen y extremidades, con o sin síntomas sistémicos, extremadamente fotosensible, y que en su gran mayoría presenta anticuerpos anti Ro.

Las lesiones **crónicas**, (Lupus Discoide), predominante de las mejillas o detrás de las orejas, y el cuero cabelludo. En el 5-10% aparecen AAN +, y a veces es una entidad aislada, sin repercusión sistémica, o puede ser parte de un cuadro general de LES acompañando a otras manifestaciones. Son lesiones de aspecto solevantado, descamativas, de borde irregular y que pueden dejar una cicatriz o atrofia subdérmica.

Los síntomas **articulares** aparecen generalmente en la fase aguda ocasionando dolor y rigidez de pequeñas articulaciones de manos y pies y con menor incidencia rodillas tobillos y codos. Si bien la rigidez matinal y los signos inflamatorios suelen ser menos severos que en la artritis reumatoidea, pueden ser invalidantes. El líquido sinovial es poco inflamatorio de baja celularidad y de predominio mononuclear. Las erosiones óseas son excepcionales. En sus formas crónicas puede existir las manos pueden presentar una desviación cubital y deformidad en cuello de cisne reductible (artropatía de Jaccoud).

El compromiso **renal** es una de las manifestaciones más severas del LES y aparece entre el 30-50 % de los enfermos. Es habitualmente asintomática en sus inicios, y se expresa fundamentalmente en la alteración del examen de orina con hematuria, cilindruria y albuminuria que traducen el daño glomerular.

En etapas más avanzadas aparece trastorno progresivo de la función renal con elevación de la creatinina y otros cambios metabólicos.

La detección precoz del daño renal y su adecuado tratamiento pueden prevenir su progresión en el 70 % de los enfermos, para lo cual la biopsia renal percutánea ha permitido establecer correlaciones clínicas e histopatológicas claramente definidas que son de gran utilidad en el momento de decidir el tratamiento mas apropiado.

En la **TABLA 1** se señalan los diferente tipos de nefropatía , siendo los de mayor riesgo de insuficiencia renal aquellos pacientes con nefropatía proliferativa tipo III y IV que de no ser tratados van casi universalmente a la falla irreversible que puede evitarse con un tratamiento corticoidal e inmunosupresor bien llevado.

El daño **neurológico** compromete al 50% de los pacientes, y se afecta tanto al sistema nervioso central (SNC) como periférico y contribuye significativamente a la morbilidad ..

A veces es difícil de definir si los síntomas encontrados corresponden al LES o dependen de otras complicaciones como trastornos de personalidad previos, infecciones , o efecto de los medicamentos. Los síntomas mas frecuentes son irritabilidad, depresión abulia, cansancio, depresión, cefalea, alteraciones cognitivas, convulsiones y en los cuadros graves psicosis que en ocasiones puede ser desencadenada por el tratamiento esteroidal. Con menor incidencia se describen crisis isquémicas transitorias, accidentes vasculares encefálicos, meningitis aséptica, y mielitis transversa. En los cuadros isquémicos debe distinguirse la isquemia producto del LES por vasculitis, de la trombosis asociada al LES por el síndrome antifosfolípido que suele acompañarlo en el 30 % .

El estudio requiere necesariamente punción lumbar, resonancia nuclear magnética y electroencefalograma para confirmar el diagnóstico.

El sistema nervioso periférico se afecta rara vez, como polineuritis sensitivo motora y mononeuritis múltiple.

El compromiso **pulmonar** es frecuente, (30-40%) y se han señalado diversas alteraciones, que van desde un trastorno funcional puro (hipoxemia y cambios en la difusión de CO), atelectasias planas basales que acompañan habitualmente al cuadro agudo, pleuritis, alteraciones mas graves y de alta mortalidad como la neumonitis lúpica aguda y la hemorragia pulmonar. La fibrosis pulmonar, la retracción pulmonar ("*shrinking lung*"), y la hipertensión arterial pulmonar son expresiones de daño crónico que pese a ser infrecuentes tienen mal pronóstico .

La pleuritis inducida por el LES casi siempre es un exudado bilateral, con proteína alta, glucosa normal o baja, LDH elevado y desaparece precozmente con el tratamiento.

En cambio, la neumonitis y la hemorragia pulmonar aparecen en el contexto de un cuadro severo, febril y el diagnóstico diferencial con procesos infecciosos que pueden complicar a la enfermedad o su tratamiento puede ser difícil y se requieren técnicas diagnósticas avanzadas solicitadas precozmente como tomografía axial computarizada, broncoscopio, lavado bronquioalveolar y eventual biopsia pulmonar..

El **corazón** se altera tanto en la fase aguda de la enfermedad como en las etapas mas avanzadas del LES.

Inicialmente predominan la pericarditis y rara vez la miocarditis aguda. La pericarditis provoca dolor torácico y es fácilmente detectable por la ecocardiografía, y se resuelve con esteroides en dosis bajas. Rara vez el LES debuta con tamponamiento pericárdico, siendo esta una emergencia que debe resolverse por punción y terapia agresiva. La miocarditis aguda es infrecuente, se manifiesta por insuficiencia cardíaca y dilatación de las cavidades cardíacas, y es una complicación severa.

En el Lupus más tardío pueden aparecer alteraciones endocárdicas, y valvulares. La endocarditis de *Libman y Sachs* son verrucosidades en el borde libre de la válvula sin traducción clínica, y es un hallazgo ecocardiográfico. Las valvulopatías afectan más frecuentemente a la válvula aórtica y la mitral, y se asocian a los anticuerpos antifosfolípidos. La hipertensión pulmonar se presenta en 5% de los pacientes de LES lleva a insuficiencia cardíaca derecha y es difícilmente reversible, pese al inicio precoz de la terapia.

La cardiopatía coronaria ha ido surgiendo como una complicación tardía del LES

atribuyéndose en parte a la terapia esteroidal y en parte a que en el LES existe una predisposición a una arterioesclerosis acelerada.

El tromboembolismo pulmonar es otra complicación sobre todo en aquellos enfermos con anticuerpos anticardiolipina isotipo IGG a título alto .

Los cuadros **hematológicos** que acompañan al LES son variados y van desde la **anemia crónica** simple de la inflamación, a los problemas **hemolíticos** con test de Coombs + graves. También la **leucopenia** inicial es frecuente con **linfopenia** que se revierten con la terapia. La **trombocitopenia** suele ser una manifestación grave de alto riesgo y que requiere un enfoque terapéutico agresivo y precoz.

Los síntomas **gastrointestinales** son poco frecuentes, habitualmente leves, excepto en las condiciones en que existe una vasculitis intestinal grave con necrosis e isquemia intestinal que es una emergencia quirúrgica .

El daño hepático agudo con elevación de transaminasas discreto puede acompañar al cuadro agudo o el inicio del tratamiento como una complicación de este. Las hepatopatías crónicas con anticuerpos antinucleares positivos corresponden habitualmente a afecciones primariamente del hígado y casi nunca presentan las complicaciones clásicas del LES y deben ser abordadas como tales.

Complicaciones misceláneas son el **síndrome de sicca** con anticuerpos anti Ro y La + y puede adquirir un curso independiente del LES y se trata como tal con medidas locales.

LABORATORIO

El laboratorio es esencial en el diagnóstico correcto de la enfermedad, en el seguimiento de ella identificando precozmente las reagudizaciones y en la detección de las complicaciones de la terapia o infecciosas.

ANTICUERPOS (Tabla 2)

Los **anticuerpos antinucleares** detectados por inmunofluorescencia indirecta, son los mas importantes en la detección precoz del LES ya que

aparecen en el 95% de los pacientes al inicio de la enfermedad. Si bien son inespecíficos ya que aparecen en múltiples otras enfermedades autoinmunes, algunas infecciones, neoplasias y entre el 5 y el 10 % de la población normal dependiendo de la edad, en su ausencia el LES es difícil de sustentar sobre todo si repite el estudio en un plazo prudente. Se ha demostrado además que estos pueden estar positivos hasta 3 años antes del inicio de la clínica.

Un complemento esencial en el diagnóstico son los anticuerpos **anti DNA**, muy específicos del LES, ya que casi nunca aparecen en otra condición, y que encuentran en el 50-75 % de los enfermos sobre todo si se buscan en forma seriada. Constituyen un buen marcador de la actividad de la enfermedad, ya que a diferencia de los antinucleares, los anti DNA se negativizan durante la remisión clínica.

El anticuerpos **anti Sm**, también muy característico del LES aparece en el 15% .

Otros autoanticuerpos son menos frecuentes e importantes, y acompañan complicaciones específicas del LES

Los **anti Ro y anti La** se asocian principalmente al síndrome de Sjögren, pero también a una forma de compromiso cutáneo, el lupus subagudo cutáneo, cuadro en el que existe extrema fotosensibilidad, que provoca una *rash* maculopapular eritematosos extenso redondeadas (anular policíclico), particularmente de tronco y extremidades, sobre todo aunque no exclusivamente, en áreas expuestas a la luz solar, y que a veces es la manifestación principal y mas grave de la afección.

El anticuerpo anti Ro y anti La, también son muy importante en el **Lupus neonatal** , y pueden provocar en el feto bloqueo cardíaco congénito, y rash diseminado del neonato que desaparece espontáneamente. El bloqueo cardíaco por su gravedad, requiere detección temprana y es posible en algunos casos impedir su aparición con terapia esteroideal. De no lograrse el recién nacido es candidato a marcapasos dependiendo de la frecuencia cardíaca que presenta.

Los anticuerpos **anti RNP**, acompañan al Raynaud, y a veces a la hipertensión pulmonar y tiene poco valor diagnóstico en si mismos .

Los anticuerpos **antifosfolípidos, (anticardiolipinas y anticoagulante lúpico)** no son propios ni específicos del LES, pero tienen gran importancia en el diagnóstico y manejo ya que establecen la presencia de trombosis arterial y venosa, trombocitopenia y perdida fetal recurrente. Se miden por los métodos de ELISA, para las cardiolipinas, y el anticoagulante lúpico se pesquiza por un TTPK prolongado y se confirma con el método de Russel (veneno de serpiente diluído). En la actualidad, también se utiliza en su búsqueda los anticuerpos **anti B2 glicoproteína I**, un cofactor a quien van dirigidos la mayoría de las anticardiolipinas y el anticoagulante lúpico. Título altos de anticardiolipinas sobre 50 unidades GPL son un fuerte predictor de trombosis, y porque los títulos varían en el tiempo es aconsejable hacer determinaciones seriadas estima necesario clínicamente. En diagnóstico de Síndrome antifosfolípidos primario a asociado al LES se hace en base a los hallazgos clínicos (trombosis, perdida fetal recurrente) mas elevación de las anticardiolipinas y/o anticoagulante lúpico + en al menos 2 ocasiones repetidos en 6 semanas.

Los exámenes utilizados para el seguimiento de la actividad en el LES son los convencionales, hemograma VHS, PCR, recuento plaquetario, función renal y examen de orina. Otros marcadores de actividad más específicos son los niveles de complemento C3 y C4, que bajan en la fase activa sobre todo en la nefropatía y el compromiso del SNC, y los títulos de anticuerpos anti DNA. El CH50 mide la indemnidad de la cascada del complemento y es útil si se sospecha déficit congénito de C2 o C4.

Marcadores potenciales de actividad incluyen el receptor C4d en eritrocitos, niveles de INF, IL2 soluble.

En lo posible cada paciente debe ser individualizado para detectar lo mas precozmente posible las reactivaciones ajustando el tratamiento para minimizarla.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico del LES se basa en sus aspectos clínicos y la presencia de anticuerpos circulantes. Se han desarrollado criterios de clasificación (TABLA 4), y hay nuevos en estudio. Los criterios fueron creados para uniformar a los pacientes incluidos en las diversas investigaciones clínicas y de tratamiento mas que para hacer el diagnóstico en casos individuales, aunque son de gran utilidad en la práctica. La presencia de 4 o más de los 11 criterios en cualquier etapa de la enfermedad hacen el diagnóstico con un 95% de sensibilidad y un 75% de especificidad. En muchos enfermos los criterios se van sumando en el tiempo, siendo clave la presencia de los anticuerpos antinucleares, que si son negativos alejan la posibilidad de LES como diagnóstico. El anti DNA y anti Sm muy específicos de LES son confirmatorios universalmente. AAN + sin un cuadro compatible no debe ser diagnóstico de LES aunque obliga a seguir al paciente pues estos pueden estar presentes años antes de las manifestaciones clínicas.

Junto con hacer el diagnóstico es importante establecer desde el inicio un criterio adicional de gravedad y reversibilidad que permita iniciar un tratamiento proporcional a la condición del enfermo, minimizando los riesgos de efectos adversos de los medicamentos.

TRATAMIENTO

El LES es una enfermedad crónica, sin embargo la mayoría de los enfermos se pueden mantener en remisión por períodos prolongados y la meta terapéutica final es prevenir el daño irreversible de órganos. El equilibrio entre el manejo de la afección y los efectos adversos de los medicamentos es esencial, y la elección del tratamiento dependerá en último término de la severidad, la reversibilidad y la prevención de mayor daño y de los efectos adversos de los medicamentos. **Figura 2**

En la práctica es útil separar la terapia entre aquellos que presentan complicaciones que no amenazan la vida, y aquellos que son potencialmente fatales de ser dejadas seguir su curso natural.

En los enfermos que tienen **trastornos menos graves**, (fatiga, poliartritis, *rash* agudo, pleuritis, sin compromiso de órganos mayores,) el uso de antiinflamatorios, (AINES), antimaláricos, esteroides en dosis

bajas y eventualmente inmunosupresión oral son generalmente suficientes.

Los AINES son importantes en el control del dolor, pero pueden tener efectos adversos como hipertensión, alteración de la función renal y alza de las transaminasas y algunos de ellos pueden aumentar el riesgo de infarto del miocardio.

Los **antimaláricos**, (cloroquina, hidroxiclороquina y quinacrina) son particularmente beneficiosos para revertir las lesiones de la piel, el manejo de las artralgiyas y artritis, y eventualmente su uso prolongado disminuye los brotes sistémicos. El efecto adverso potencial mas grave es el depósito en la retina lo que obliga a exámenes oculares periódicos.

Las dosis bajas de corticoides (0.5 mgs/ Kg o menos) mejoran significativamente el estado general, y pueden ser necesarios en casos especiales.

El tratamiento en los pacientes **graves con amenaza vital o de daño de órganos irreversible**, es diferente. Los ejemplos mas relevantes son la nefritis lúpica proliferativa o rápidamente progresiva, el compromiso neurológico severo la neumonitis lúpica, la hemorragia pulmonar y las vasculitis graves.

El fundamento del tratamiento son los **corticoides** en dosis de 1-2 mgs/kg por via oral o el succinato de metilprednisolona 1000 mgs. IV por 3 días consecutivos seguidos por los esteroides orales por 4 a 6 semanas los que se van reduciendo de acuerdo a la respuesta observada.

Si es insuficiente se indica la **inmunosupresión** para lo cual se cuenta con diferentes alternativas las que siempre van asociadas a los esteroides, y cuyo modelo básico es el manejo de la nefritis proliferativa. Tanto la ciclofosfamida (agente alquilante) como el micofenolato mofetil (inhibidor síntesis de purinas), son aceptables para la inducción de remisión inicial. La ciclofosfamida puede indicarse en forma de pulsos de 500-750 mgs/m², IV mensuales cada 3 a 4 semanas por 6 meses como tratamiento de inducción, seguido de terapia oral con la misma ciclofosfamida o cambiando a micofenolato o azatioprina para intentar prevenir la falla ovárica. La respuesta esteroidal es en general bastante precoz en cambio la inmunosuprsión suele tardar entre 3 a 6 semanas en hacer su efecto.

La azatioprina (antagonista de las purinas) no se usa en las etapas de inducción pero es muy útil en la mantención de la remisión y para mantener bajas las dosis de corticoides. El riesgo mayor de la azatioprina es la inmunosupresión severa que se induce en los pacientes que tienen déficit homocigoto para la enzima TMPT, (tiopurinmetiltransferasa), requerida en la metabolización de la droga.

Otros inmunosupresores como el metotrexato, (antagonista ácido polínico) la lefunamida (antagonista pirimidínico) y la ciclosporina (inhibidor IL-2, y funciones LT), tienen roles aun no claramente definidos en el manejo del LES aunque en casos individuales pueden ser de gran utilidad y su uso depende de la experiencia del médico tratante.

En perspectiva hay múltiples otras alternativas experimentales para la terapia del LES basadas en la inhibición individual de interleukinas y citoquinas y de la actividad de LT y LB. Entre ellas destacan la terapia anti

CD20 y 22, la molécula LJP 394, la Ig inhibidora CTLA4, BlyS (estimulador linfocito B) y diversos otros.

SITUACIONES ESPECIALES

El síndrome antifosfolípido asociado al LES requiere de manejo dirigido específicamente a prevenir las trombosis, lo que se logra con anticoagulación manteniendo INR entre 2 y 3 por tiempos prolongados. En caso de recurrencia la anticoagulación es indefinida.

Las pacientes lúpicas inactivas en su afección tienen en general embarazos normales, y en caso de reactivación se prefiere el uso de prednisona o metilprednisolona que son inactivados por la placenta por la enzima 11Bdehidrogenasa2, y que por lo tanto no afectan al feto.

En presencia de aborto recurrente se aconseja iniciar aspirina 100 mgs previo al embarazo y heparina de bajo peso molecular durante el embarazo sobre todo si se asocian anticardiolipinas + con anticoagulante lúpico + , monitorizando la viabilidad fetal, induciendo el parto o cesárea a los primeros signos de insuficiencia placentaria.

Pacientes que tienen anti Ro + durante el embarazo están a mayor riesgo de lupus neonatal y bloqueo cardíaco congénito, por lo que el ritmo cardíaco fetal debe ser seguido muy de rigurosamente, sacando al feto al menor indicio de bloqueo .

PRONOSTICO

Con el progreso en los métodos diagnósticos, los nuevos medicamentos para el manejo del LES y la experiencia adquirida en sus modalidades de administración, la sobrevida de la enfermedad ha mejorado sustancialmente, siendo en la actualidad un 95% a los 5 años, y 90% a los 10 años 78 % a los 20 años de evolución. Tiene peor pronóstico inicial los pacientes de raza negra y los de origen latino.

Las principales causas de muerte son las complicaciones renales, del sistema nervioso central la trombocitopenia, las infecciones, la enfermedad tromboembólica y la cardiopatía coronaria.

Aún no es claro si la incidencia de neoplasias es mas alta en pacientes con LES que en la población general.

Son de peor pronóstico los pacientes que el inicio presentan mas de 7 criterios, diagnósticos y aquellos que presenta alteración severa de la función renal, hipocomplementemia y falla multiorgánica por la afección.

La diálisis y el trasplante renal has venido al rescate de la nefropatía lúpica avanzada con sobrevidas bastante comparables a la población que no tiene LES.

Figura 1

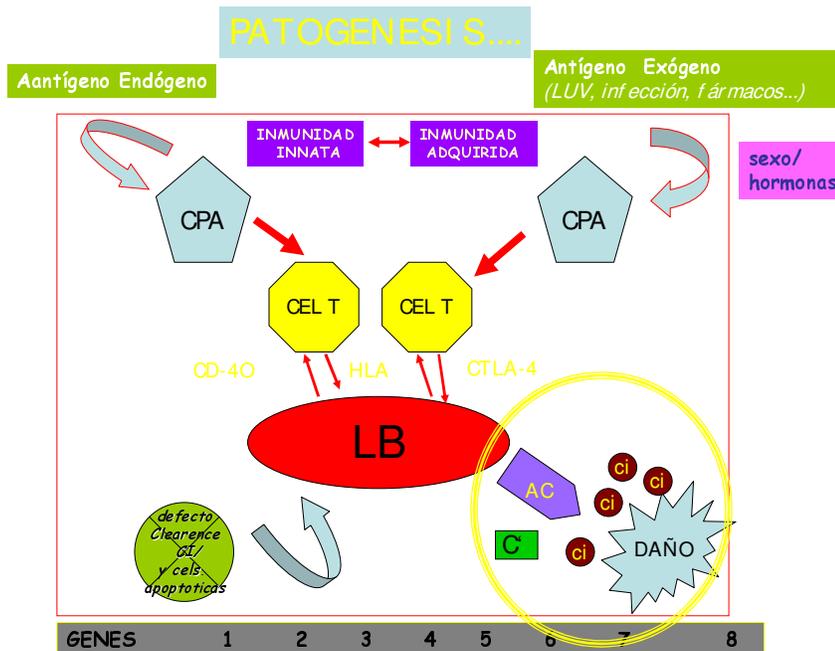


Figura 2

"LEVES"	"GRAVES" (renal, neurológico, pulmonar, hematológico..)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Artritis: AINE, cloroquina, esteroides (<i>dosis bajas</i>) ▪ Cutáneo: ➢ localizado: tópico, cloroquina ➢ diseminado: cloroquina, esteroides, thalidomida, IS ▪ Serositis: AINE, corticoides (<i>dosis bajas</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Corticoides 1 mg/ Kg o I V "mega dosis" ▪ Inmunosupresión <ul style="list-style-type: none"> ○ azatioprina ○ metotrexato ○ ciclofosfamida oral / I V ○ micofenolato ○ ciclosporina ○ leflunamida ▪ Inmunomodulación inmunoglobulina I V ▪ Otros agentes <ul style="list-style-type: none"> • anti CD 20 (Rituximab) anti TNF

TABLA I
CLASIFICACION de NEFROPATIA LUPICA
SOCIEDAD INTERNACIONAL DE NEFROLOGIA Y PATOLOGIA
RENAL

2004 (*)

CLASE I: LESION MESANGIAL MINIMA

(microscopia de luz normal, pero depósitos mesangiales e la inmunofluorescencia)

CLASE II: MESANGIAL PROLIFERATIVA

(infiltrado y proliferación mesangial a microscopia de luz, depósito de complejos inmunes a la inmunofluorescencia)

CLASE III: NEFRITIS FOCAL

(lesiones focales en < del 50 % de los glomérulos, con lesiones focales subendoteliales; se subdividen en A activas o C crónicas)

CLASE IV: NEFRITIS DIFUSA

(lesiones en > del 50% de los glomérulos, con proliferación endo o extracapilares, con depósito de complejos inmunes subendoteliales. Puede ser agudo (A) o crónico (C), segmentaria (S) o global (G)

CLASE V: NEFRITIS MEMBRANOSA

(depósitos inmunes subepiteliales por microscopia de luz, inmunofluorescencia, o microscopia electrónica. Puede estar asociado a lesiones tipo III y IV)

CLASE VI: ESCLEROSIS AVANZADA

(> 90% de los glomérulos esclerosados sin signos de actividad residual.)

(*): JJ Weening et al: Kidney Int 2004, 65: 521

TABLA 2
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES EN LES

<i>ANTICUERPO</i>	<i>FRECUENCIA %</i>
ANTINUCLEARES	98
ANTI DNA nativo	70
ANTI Sm	25
ANTI Rnp	40
ANTI Ro	30
ANTI La	10
ANTIFOSFOLIPIDOS	50
ANTIERITROCITOS	60
ANTIPLAQUETARIOS	30
ANTI P	20

Tabla 4.

CRITERIOS DE CLASIFICACION DIAGNOSTICA DEL LES (1)

- 1.- ERITEMA MALAR
- 2.- LUPUS DISCOIDE
- 3.- FOTOSENSIBILIDAD
- 4.- ULCERAS ORALES
- 5.- ARTRITIS NO EROSIVA
- 6.- SEROSITIS (pleuritis/pericarditis)
- 7.- ENFERMEDAD RENAL (proteinuria >500mgs/día, o + + + , / cilindros hemáticos, Granulosos, tubulares o mixtos)
- 8.- ENFERMEDAD NEUROLOGICA (convulsiones, psicosis, otras)

9.- COMPROMISO HEMATOLOGICO (hemólisis, leucopenia < 4000, linfopenia < 1500, trombocitopenia < 100000)

10.- ALTERACIONES INMUNOLOGICAS (anti DNA +/- anti Sm, / anticardiolipinas o anticoagulante lupico + , o VDRL +)

11.- ANTINUCLEARES +

Cuatro o más CRITERIOS SIMULTANEA O SUCESIVAMENTE SON SUGERENTES DE LES

(1): HOCHBERG MC, et al: ARTHRITIS RHEUM 1997, 40:1725.

Tabla 3

MANIFESTACIONES CLINICAS DEL LES
FRECUENCIA RELATIVA AL INICIO Y DURANTE
EL TRANCURSO DE LA ENFERMEDAD

MANIFESTACION TRANSCURSO	%	
		INICIO
FATIGA, CEG, FIEBRE 95		90
ARTRITIS 95		90
MIOSITIS	25	30
CUTANEAS 80		50
MUCOSAS 50		20
RAYNAUD 60		30
SEROSITIS	15	30
RENAL	35	50
NEUROLOGICO 50		25

PULMONAR 15		10
CARDIACO 10		10
GASTROINTESTINAL 40		30
TROMBOSIS 15		15
HEMATOLOGICO Anemia 60		50
Trombocitopenia hemólisis	15 10	
SJOGREN 15		15
MIOSITIS 5		5

REFERENCIAS

.- HANH BH. HARRSION´S PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE. 17 th ED 2008: 2075-2083.Mc Graw and Hill Fauci et al Ed.

.- WALLACE DJ, HANH BH: Dubois Lupus Eryhematous 7th Ed, 2006, Philadelphia Lippincot Williams and Wilkins

.- BUYON JP, et al. Primer of the Rheumatic Diseases, 13th Ed, 2008, Klippel Jh Ed.

.- UP TO DATE 2009 17.9 ; Schur P, Hanh B et al

.- Buyon JP et al: PRIMER IN THE RHEUMATIC DISEASES 13TH ED KLIPPEL JH, STONE JH, CROFFORD LJ, WHITE PH EDITORS SPRINGER 2008

CASOS

Caso clínico 1.

En una paciente de 21 años, con poliartritis derrame pleural bilateral, *rash* malar y Antinucleares +, en el que aparece en el examen de orina eritrocitos ++, cilindros hemáticos y proteinuria de 1 gramo en 24 horas y creatinina plasmática de 1.8 (N hasta 1.2).

El paso siguiente mas indicado es:

- A.- iniciar prednisona ½ mgs por kilo y antiinflamatorios;
- B.- iniciar prednisona 60 mgs y ciclofosfamida en bolos mensuales
- C.- biopsia renal
- D.- prepararla para diálisis
- E.- observarla y repetir los exámenes en 3 meses

Correcta b.

Lo Mejor en este caso es comenzar tratamiento con prednisona y ciclofosfamida precozmente dado que la paciente tiene un LES con compromiso renal y ha iniciado una disminución de la función renal, lo que se evidencia por la elevación de la creatinina. Al mismo tiempo se debe indicar una biopsia renal. Un tratamiento con dosis bajas de prednisona y AINEs no está indicado y es contraproducente porque no es suficiente en esta situación clínica grave. Este paciente no tiene indicación de diálisis en este momento.

Caso clínico 2

Frente a una paciente de 30 años con Lupus sistémico conocido desde hace 5 años, con poliartritis, derrame pleural y nefropatía que está con prednisona 15 mgs, azatioprina y cloroquina que ingresa porque tiene fiebre 39 gr, hace 4 días acompañada, de tos tope inspiratorio y malestar general Ud.;

- A.- suspende los corticoides porque está infectada
- B.- sube la dosis de corticoides porque se reactivó
- C.- cambia la azatioprina por ciclofosfamida
- D.- la hospitaliza para cultivo Radiografía Tórax e inicia terapia antibiótica
- E.- la manda a su casa con observación

Correcta D.

Uno de los principales riesgos de un paciente con LES e inmunosupresión es la infección, que en la actualidad es una de las principales causas de muerte, aún más que una complicación propia de la enfermedad. Lo principal en un paciente con LES y fiebre es hacer el diagnóstico diferencial entre reactivación e infección. En este caso es muy sugerente una neumonía y parece indispensable hospitalizar al paciente, estudiarlo y tratarlo.