

Lupus Eritematoso Sistémico

Clínica, diagnóstico y diez preguntas necesarias

Dr, MSc, PhD. Ernesto Cairoli

Profesor Agregado de Medicina Interna,
Coordinador de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas,
Clínica Médica "C", Prof. Dr. Juan Alonso Bao,
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.



Resumen: La variabilidad presente en la expresión clínica del paciente con lupus eritematoso sistémico, es una de las mayores contribuciones realizadas por estudios de cohorte como la del Grupo Latino Americano de Estudio de Lupus y la de LUMINA (en Estados Unidos). La incidencia, prevalencia, expresión clínica, gravedad y evolución están relacionadas con la etnia del paciente con lupus. Esa construcción biológica y social, constituida por genes ancestrales, características culturales y socioeconómicas, debe ser tenida en cuenta a la hora de establecer el diagnóstico y pronóstico. Si bien existen criterios de clasificación y diagnóstico, será el juicio clínico apoyado en los estudios inmunológicos el que lo establezca.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, lupus, anticuerpos antinucleares, hidroxiclороquina.

Abstract: The variability in clinical expression of patients with systemic lupus erythematosus, is one of the major contributions made by cohort studies such as the Latin American Study Group Lupus and LUMINA (in the US). The incidence, prevalence, clinical manifestations, severity and progression are related to the ethnicity of the patient. That biological and social construction, consisting of ancestral genes, cultural and socioeconomic characteristics should be taken into account in establishing the diagnosis and prognosis. While there are criteria for classification and diagnosis, clinical judgment will be supported in immunological studies which will define the diagnosis.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus, antinuclear antibodies, hydroxychloroquine.

Definición y alcance de la puesta al día

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el paradigma de estudio y comprensión de la clínica y patogenia de las enfermedades autoinmunes sistémicas.

Se caracteriza por un *amplio espectro de manifestaciones clínicas y la presencia de múltiples autoanticuerpos*.

Tiene un *curso clínico variable* con períodos de estabilidad o remisión, alternados con episodios de actividad o brote, que llevan al desarrollo de daño agudo pudiendo dejar secuelas (*daño acumulativo*) con disfunciones graves ⁽¹⁾.

En esta puesta a punto, aceptamos el desafío de sintetizar la complejidad de esta extensa enfermedad, por lo que por razones de espacio y priorización de algunas manifestaciones, las entidades clínicas orgánicas y específicas de LES no serán descritas.

Por otra parte, el desarrollo de este trabajo estará enfocado al LES del adulto, pues su forma pediátrica requiere ser analizado desde esa especialidad.

E-mail: ecairoli@hc.edu.uy

Patogenia

La patogenia del LES por sí sola explicaría la necesidad de escribir un apartado igual de extenso que el destinado a la clínica. En la base de esta enfermedad, encontramos alteraciones a nivel *hormonal, medioambiental, inmunológicas y genéticas*. En las dos últimas, es cada vez mayor la contribución desde las ciencias básicas para aclarar el cómo y en quienes es más factible el desarrollo del LES.

Desde el punto de vista *inmunopatogénico*, el LES se caracteriza por

- la activación de clonas autorreactivas de linfocitos B,
- disminución de niveles y/o alteración de la función de linfocitos T reguladores,
- alteración en el balance de citoquinas,
- defectos en la depuración del complemento y
- producción de una amplia gama de autoanticuerpos,
- generando a través de diferentes mecanismos efectores *injuria celular y tisular*.

A nivel *genético* debemos destacar alteraciones en genes del complejo mayor de histocompatibilidad y de vías regulatorias como la del interferón alfa. A ellas se suman

recientes hallazgos a nivel epigenético (*mecanismos de regulación génica no relacionados con el ADN, cuya expresión depende de factores medioambientales*), como ser alteraciones en la metilación del ADN o las histonas. Esta es la base que explica la presencia de LES con elevada concordancia entre gemelos monocigóticos (14 - 57%) y la elevada incidencia en familiares de primera línea parental (5 - 12%)⁽²⁻⁵⁾.

La perspectiva futura y pronóstica del LES ha cambiado sustancialmente al contar con diagnósticos más precoces, anticipar repercusiones de la comorbilidad asociada y encontrar tratamientos inmunodepresores selectivos, muchos de ellos basados en tratamientos que bloquean la respuesta linfocitaria B^(6,7).

Desde el comienzo vale remarcar la conveniencia de reemplazar dos términos del lenguaje médico cotidiano:

- sustituir “*colagenopatía*” por **enfermedad autoinmune sistémica**, ya que el daño no se limita al colágeno y el segundo concepto refleja mejor la extensión de la enfermedad y
- sustituir el término “*empuje*” por **actividad, brote o exacerbación**, cuando hacemos referencia a la enfermedad en su forma activa. En inglés, se utiliza el término “*flare*” (*que indica llamada, evocando la imagen de algo encendido o envuelto en llamas*) como homónimo de actividad. Por otra parte, la palabra “*empuje*” solo se entiende de este lado del Río de la Plata^(8,9).

1 ¿Cómo varían la incidencia y prevalencia en función de la etnia y el medio socio-ambiental?

Existe una importante variabilidad en la incidencia y prevalencia del LES según el género, edad, etnia, sitio geográfico y medio socio-ambiental donde se habite.

Las tasas estimadas de incidencia del LES varían entre 1 - 25 casos/100.000 habitantes año en América y Europa, en tanto que en Asia varían del 0.9 - 3.1 casos/100.000 habitantes año. Las tasas de prevalencia en general varían entre 20 - 70 casos/100.000 habitantes. A modo de ejemplo, en el Reino Unido la incidencia y prevalencia del total de casos de LES es de 3.8 y 26.2 casos/100.000 habitantes respectivamente.

Sin embargo, cuando se considera incidencia y prevalencia de LES en personas caucásicas o blancas es de 3.0 y 20.5 casos/100.000 habitantes, en tanto que en afrocaribeños es de 21.9 y 159.4 casos/100.000 habitantes respectivamente⁽¹⁰⁾.

Estos datos se repiten con similitud en otras series reportadas, indicando que la **etnia** tiene una importancia fundamental en el desarrollo del LES, siendo hasta 8 veces más frecuente en *afrodescendientes* comparado contra caucásicos⁽³⁾. A decir de Graciela Alarcón, la etnia (*del griego “ethnos”, que significa pueblo o nación*) y la etnicidad, son una construcción biológica y social que incluye genes ancestrales, características culturales, geográficas y socioeconómicas compartidas por poblaciones.

Tanto la prevalencia como la gravedad del LES varían dependiendo de la etnia y la región geográfica donde habita el paciente⁽¹¹⁾. Todo indicaría que el LES es *menos común y menos grave en europeos y sus descendientes comparado con afroamericanos, latinoamericanos y asiáticos*.

Es llamativo el contraste encontrado en la presencia de LES en afrodescendientes viviendo en Europa o Estados Unidos comparado con la baja prevalencia de LES en África occidental, región de donde provienen la mayoría de los africanos que fueron llevados como esclavos a estos continentes. Una posible explicación de la baja prevalencia del LES en África podría ser la presencia de infecciones crónicas como la malaria, que condicionaría la respuesta inmunológica ofreciendo protección contra la autoinmunidad, aunque otros autores afirman que existiría subdiagnóstico.⁽¹²⁾

Estos hallazgos tuvieron implicancias en estudios de cohortes, llevando a analizar y comparar los pacientes en función de sus grupos étnicos.

Dos son los estudios de cohorte de mayor impacto para Latinoamérica: la cohorte del Grupo Latinoamericano de Estudio de Lupus (*GLADEL*), coordinado por el Dr. Bernardo Pons-Estel⁽¹³⁾, que consideró como grupos étnicos a blancos (*caucásicos*), mestizos y afrolatinoamericanos, y la cohorte del Lupus in Minorities: Nature Versus Nurture (*LUMINA*), coordinada por la Dra. Graciela Alarcón⁽¹⁴⁾, que consideró caucásicos, hispánicos de Texas, hispánicos de Puerto Rico y afroamericanos respectivamente.

Múltiples resultados surgieron de ambas cohortes referidos a diversidad clínica, riesgos asociados de daño, actividad y progresión de la enfermedad, así como la diferente respuesta a tratamientos específicos.

La complejidad Latinoamericana se nutre de la coexistencia de su multiplicidad étnica dada por poblaciones originarias, el colonialismo y corrientes migratorias diversas que llevaron al mestizaje (*considerando mestizos aquellos con ancestría resultante de pueblos originarios y europeos*), generando un amplio rango de expresiones génicas, sumados a la complejidad social dada la existencia de pobreza, sistemas de salud deficitarios, limitación en el acceso a la educación y en definitiva exclusión socioeconómica.

El trabajo del *GLADEL* permitió conocer que los mestizos (*con mayor proporción de genes amerindios*) tienen mayor susceptibilidad para desarrollar LES, mayor probabilidad para tener familiares con LES, mayor riesgo de desarrollar formas graves de LES, mayor riesgo específico de nefropatía lúpica y mayor riesgo de comenzar más tempranamente (*a edades menores*) con síntomas de LES.

A su vez los índices de actividad son mayores en los afrolatinoamericanos y mestizos comparados con caucásicos, lo que se asocia a mayor daño acumulado y peor pronóstico. Esto se ve reflejado en la mayor morbimortalidad por etnias, donde el inicio del LES fue a los 25 años y la edad al fallecimiento fue de 29 años en los mestizos y afrolatinoamericanos, comparado contra los 32 años y 35 años respectivamente observados en caucásicos.

“El Lupus Eritematoso es un padecimiento que cautiva a los médicos, los vuelve adeptos, les crea devoción y dedicación de por vida. Es difícil saber a qué se deba esto, tal vez, a que afecta principalmente a mujeres jóvenes, o porque su compleja patogenia constituye un tremendo reto, quizás porque no hay dos pacientes cuya enfermedad sea igual, o bien porque esta pone a prueba nuestra capacidad como internistas o nuestra creatividad como investigadores.

Es también una enfermedad llena de símbolos en la que revolotean las mariposas, acechan los lobos, hay capas de cebolla, asas de alambre, bandas, patrones moteados, muerte programada.

Para un latinoamericano, podría parecer un ejercicio del realismo fantástico de García Márquez”.

Dr. Donato Alarcón Segovia,
Ciudad de México, Diciembre, 1995.

Además se observó que el uso de antimaláricos (cloroquina e hidroxiclороquina) tuvo mayor impacto en la reducción de la morbimortalidad en mestizos, y que redujo en todos los grupos la mortalidad de forma dependiente al tiempo de recibido el tratamiento (*tratamientos más prolongados se asociaron a mayor sobrevivencia*)⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

En la cohorte de *LUMINA* se demostró además como los mayores niveles de pobreza se comportan como uno de los más fuertes predictores de mortalidad en el LES⁽¹⁶⁾.

Adicionalmente a los factores geoepidemiológicos, debemos remarcar la prevalencia en función del **género** y **la edad**.

El factor de riesgo más claramente asociado al desarrollo del LES es el **género**, prevaleciendo ampliamente en la mujer. Esto está relacionado, entre otras cosas, con factores hormonales (*niveles de estrógenos*) y sus rápidas variaciones, hecho que queda reflejado en la mayor frecuencia de inicio o recaída del LES durante la menarca, menopausia, parto o puerperio.

No obstante debemos considerar la edad, donde la relación mujer/hombre es diferente siendo de:

- 2.3/1 entre 5 y 10 años,
- 5.8/1 entre 10 y 20 años,
- 7.5/1 entre 20 y 30 años,
- 8.1/1 entre 30 y 40 años,
- 5.2/1 entre 40 y 50 años,
- 3.9/1 entre 50 y 60 años y
- 2.2/1 entre 60 y 70 años⁽¹⁸⁾.

Combinando género, edad, etnia y situación sociodemográfica, podemos observar como *la mujer joven, con ancestría amerindia o afroamericana, en situación de pobreza y menor nivel de instrucción formal, es el blanco principal del LES, de sus formas más graves y de peor pronóstico*.

Lamentablemente en Uruguay no disponemos de datos oficiales de incidencia ni prevalencia, así como tampoco de una caracterización colectiva de un número elevado de pacientes.

Una aproximación a las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con LES, podría extrapolarse de los resultados encontrados en un centro de referencia (*Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Clínica Médica “C” del Hospital de Clínicas*), donde de la recolección de datos entre mayo y noviembre de

2013 se encontró que sobre un total de 115 pacientes (*que cumplieron con al menos 4 de los 11 criterios de LES del ACR*) que:

- 108 (94%) eran mujeres
- edad de 45 ± 14 años,
- edad al diagnóstico 33 ± 14 años,
- con 10 ± 11 años de evolución del LES,
- cuya procedencia fue 57% de Montevideo (capital) y 43% del resto del país (7% de medio rural).

En 110 pacientes la etnia fue 67.5% caucásicos, 21% mestizos y 11.5% afrodescendientes. El nivel de instrucción formal fue 9 ± 3.6 años.

Presentaron antecedentes familiares de enfermedad autoinmune sistémica 14% (85% tenían un hermano con LES).

Como comorbilidades se encontró:

- hipertensión arterial sistémica (25%),
- tabaquismo (16%),
- dislipemia (9%) y
- diabetes (5%).

Se confirmó la existencia de 7 neoplasias malignas en 6 (5%) pacientes (*3 con cáncer de mama, colon, timoma, leucemia, melanoma*)⁽¹⁹⁾.

2 ¿Se trata de una única enfermedad con expresión clínica diversa o diversas enfermedades con una única expresión clínica?

Las enfermedades autoinmunes sistémicas asientan sobre una base genética e inmunopatológica específica, donde comparten mecanismos efectores e injuria tisular que pueden asemejarlas unas a otras, pero cada enfermedad tiene identidad propia y es diferente, en su expresión clínica final, diagnóstico y pronóstico, más allá del similar esquema terapéutico utilizado para tratarlas.

Por lo anterior, la pregunta del encabezado es una cuestión semántica, ya que el LES es una enfermedad que depende de genes, medioambiente, hormonas y diferentes fenotipos para expresarse, pero es una única entidad con expresión variable en cada individuo⁽¹⁾.

Por su mecanismo inmunopatogénico podemos decir que reconocemos 4 subtipos de lupus, a saber:

- **Lupus cutáneo.**
- **Lupus neonatal.**
- **Lupus inducido por fármacos.**
- **Lupus eritematoso sistémico.**

El **lupus cutáneo** representa el 15% del total de pacientes con lupus, es la forma de la enfermedad limitada a la piel y mucosas, que puede tener diferentes grados de asociación con formas sistémicas como el LES.

Encontramos al lupus agudo (*característicamente el eritema malar*), asociado siempre al LES, el lupus cutáneo subagudo (LECSA) asociado al LES en 50% de los casos y el lupus cutáneo crónico (*siendo el lupus discoide el representante más característico*), de menor asociación con el LES (*cercana al 5%*)⁽¹⁸⁾.

El **Lupus eritematoso sistémico** representa el 70% de pacientes con lupus, donde en la mitad de estos casos cursa con riesgo de órgano vital (35% del total), y en la otra mitad son formas leves-moderadas sin riesgo de vida.

El **lupus inducido por fármacos** representa el 5% del total de personas con lupus, asociado a la administración de fármacos como hidralazina (*alto riesgo*), quinidina, isoniazida, sulfasalazina (*moderado riesgo*), captopril, carbamacepina y propiltiouracilo (*bajo riesgo*), siendo la presencia de anticuerpos antihistona característica pero no exclusiva. Habitualmente el LES remite 3 meses después de retirar el fármaco imputable⁽²⁰⁾.

El **lupus neonatal** está asociado a la trasmisión vertical transplacentaria madre hijo de autoanticuerpos (*especialmente anti-Ro/SSA de tipo IgG*), es un cuadro de muy baja prevalencia en madres con LES, y va a la resolución espontánea hacia el 7º mes de vida coincidiendo con el aclaramiento de los autoanticuerpos maternos. Una de cada 15 madres con anticuerpos anti-Ro tendrá su hijo con manifestaciones cutáneas de LES, y de ellos solo el 2% tendrá complicaciones a nivel cardiaco^(18,21).

El 10% restante de pacientes con LES son formas asociadas o concomitantes a la existencia de otras enfermedades autoinmunes como suele observarse en casos de síndromes de superposición o solapamiento (*overlap*).

3 ¿Hay dos pacientes con la misma enfermedad?

La presentación clínica del LES es diversa y requiere un abordaje multidisciplinario al igual que las restantes enfermedades autoinmunes sistémicas^(8,9). Con claridad lo decía el Dr. Donato Alarcón Segovia, “*no hay dos pacientes cuya enfermedad sea igual*”, haciendo referencia al LES.

La patogenia multifactorial, con condicionantes genéticas, medioambientales y sociodemográficas diversas, determinan la forma de presentación y gravedad en cada individuo.

En cuanto a la gravedad del LES, de forma muy esquemática, se puede decir que es:

- **leve** cuando cursa con afectación cutánea y articular,
- **moderado** cuando existe afectación de serosas, hematológica y/o miocárdica y

- **grave** cuando afecta órganos tales como riñones, sistema nervioso central y pulmón⁽³⁾.

A esto debemos agregar las características asociadas según el grupo etario y la circunstancia.

El LES **del niño y adolescente** suele comenzar entre los 12 y 16 años, siendo poco común antes de los 10 años y raro antes de los 5 años. Su presentación es más abrupta, agresiva y con mayor daño acumulativo que en el adulto. Presenta mayor incidencia de nefropatía lúpica, lupus neuropsiquiátrico y anemia hemolítica comparado con el LES del adulto⁽²²⁾.

El **LES de inicio tardío** es aquel que comienza luego de los 50 años. Es más frecuente en personas caucásicas, la relación mujer/hombre es menor, las manifestaciones son menos agudas y el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es más prolongado que en los pacientes con LES de menor edad. En el inicio tardío es más frecuente la serositis y el síndrome de Sjögren y con menor frecuencia presentan eritema malar, fotosensibilidad, alopecia, manifestaciones neuropsiquiátricas y nefropatía lúpica⁽²³⁾.

El **LES del adulto mayor** (*por muchos autores descrito dentro del LES de inicio tardío*), es cuando el diagnóstico se realiza más allá de los 65 años, tiene una presentación y evolución más indolente que en pacientes jóvenes, habitualmente a expensas de síntomas constitutivos y articulares. El diagnóstico de LES en mayores de 70 años representa el 2% de total. Muchas veces es difícil interpretar síntomas que son poco específicos en pacientes con comorbilidades asociadas, en tratamiento con múltiples fármacos y con la particularidad de presentar anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide (que son positivos hasta en 25% de mujeres ancianas) a títulos bajos en ausencia de enfermedades autoinmunes^(24,25).

El **LES en el embarazo** también tiene particularidades. Si bien la fertilidad es la misma que en la población general, la posibilidad de concluir con éxito la gestación es menor, ya sea por el propio LES o por la concomitancia con un síndrome antifosfolípido (SAF). La situación ideal para que la mujer con LES quede embarazada sería aquella que:

- viene precedida de un período de 6 meses libre de actividad,
- ausencia de nefropatía,
- suspensión (en los 3 a 6 meses previos) de fármacos teratogénos (metotrexate, micofenolato, ciclofosfámid, warfarina, IECA, ARA II) y
- mantenimiento de la hidroxicloroquina y la menor dosis posible de corticoesteroides.

La mujer con LES puede quedar embarazada pero debe afrontar situaciones de **mayor riesgo** como:

- nefropatía lúpica reciente,
- insuficiencia renal,
- hipertensión pulmonar,
- actividad grave del LES,
- tratamiento con corticoesteroides en dosis elevadas,
- presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB y antifosfolípidicos.

Existen **contraindicaciones** formales para el embarazo en el LES, a saber:

- hipertensión pulmonar (con PSAPs mayor de 50 mmHg estimada por ecocardiografía),
- alteración restrictiva pulmonar (con CVF menor a 1 litro),
- insuficiencia cardíaca congestiva,
- insuficiencia renal (con creatinemia mayor 2.8 mg/dL),
- preeclampsia grave o HELLP previos,
- accidente cerebrovascular en los 6 meses previos y
- actividad lúpica grave en los 6 meses previos ⁽²¹⁾.

El embarazo en el LES de por sí es **de alto riesgo obstétrico**, al que debemos de sumar el riesgo de la presencia del SAF en un porcentaje elevado de casos.

En el curso del embarazo, una de las encrucijadas diagnósticas más complejas se da en la dificultad de diferenciar una nefropatía lúpica activa de una preeclampsia.

Por otra parte es importante remarcar que tanto la hidroxilcloroquina, prednisona, aspirina y heparina son fármacos seguros durante el embarazo y la lactancia.

En el postparto un porcentaje cercano al 30% presentará actividad del LES, por lo que es necesario una vigilancia estrecha el primer año postparto ^(18,21).

4 Diagnóstico y clasificación del LES: ¿la vieja, la nueva o ambas?

Lamentablemente, no hay un estudio que sea el patrón oro (o "gold standard") para establecer el diagnóstico de LES, por tanto, el diagnóstico debe ser realizado sobre la base del juicio clínico y la experiencia del médico, quien reconociendo la constelación de síntomas y signos característicos, sumado a los hallazgos de laboratorio, en un contexto clínico apropiado y descartando otros planteos razonables, establecerá el diagnóstico ⁽²⁶⁾.

A los efectos de homogeneizar el diagnóstico de pacientes incluidos en ensayos clínicos, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) estableció en 3 oportunidades (1971, 1982 y 1997) criterios de clasificación del LES, que paulatinamente comenzaron a ser utilizados en la práctica clínica, pero que no deben ser interpretados rígidamente como criterios de diagnóstico y mucho menos, sustituir el juicio clínico y experticia del médico actuante. En ellos se describe como necesario para clasificar como LES, la presencia de al menos 4 de 11 criterios.

De forma abreviada los 11 criterios establecidos son:

1. eritema malar,
2. lupus discoide,
3. fotosensibilidad,
4. úlceras orales,
5. artritis (no erosiva),
6. serositis (pleuritis, pericarditis),
7. alteraciones urinarias (proteinuria mayor 0.5 g/día o cilindros celulares),
8. alteraciones neurológicas (convulsiones, psicosis),

9. alteraciones hematológicas (anemia hemolítica, leucopenia menor de 4000/mm³, linfopenia menor de 1500/mm³, trombocitopenia menor 100.000/mm³),
10. alteración inmunológica con la presencia de anticuerpos anti-ADNds, anti-Smith o anticuerpos antifosfolípidicos (anticardiolipinas IgG o IgM, anticoagulante lúpico o serología VDRL falsamente positiva) y
11. anticuerpos antinucleares (ANA) positivos ⁽²⁷⁾.

Los criterios actuales del ACR (1997), permiten clasificar como LES a pacientes solo en base a la clínica y en ausencia de marcadores inmunológicos, situación que es controversial. Tienen una excesiva representación del compromiso cutáneo, de forma que podría hacerse diagnóstico solo con manifestaciones cutáneomucosas, siendo que la entidad debería ser sistémica, a la vez que las manifestaciones neurológicas están poco representadas en los criterios, quedando afuera manifestaciones neurológicas habituales en el LES.

Por otro lado, situaciones como nefritis lúpica confirmada por biopsia renal, en presencia de ANA y anticuerpos anti-ADNds, respaldan el diagnóstico inequívoco de LES, sin embargo cumplirían con 3 en lugar de los 4 criterios requeridos ⁽²⁸⁾.

Considerando estas y otras situaciones, el grupo de trabajo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) elaboró y validó una propuesta de criterios de clasificación del LES ⁽²⁹⁾.

Se establecen cambios importantes a diferentes niveles. En lo **cutáneo**: se establecen dos categorías, lupus cutáneo agudo y crónico, incluyendo muchas entidades antes no incluidas (lupus bulloso, LECSA, paniculitis lúpica, lupus tímido, eritema pernio lúpico, etc.). Se reintroduce la alopecia no cicatrizal.

A nivel **renal**: se acepta la cuantificación de proteinuria mediante la determinación del cociente proteína/creatinina en muestra aislada de orina.

A nivel **hematológico**: se definió como linfopenia menos de 1000 linfocitos/mm³.

En las pruebas **inmunológicas**: se amplían los anticuerpos antifosfolípidicos, incluyendo formas IgA (además de IgG e IgM) y los anti-beta 2GP I.

Se incluye el test de Coombs positivo en ausencia de hemólisis y se incorporan niveles de complemento bajo de C3, C4 y/o CH50.

Para los nuevos criterios del SLICC, el LES queda clasificado como tal en dos situaciones:

- frente a la existencia de 4 criterios positivos (de un total de 11 clínicos y 6 inmunológicos), donde al menos uno de ellos sea clínico y otro inmunológico o
- frente a la presencia de nefritis lúpica confirmada por biopsia en presencia de ANA o anti-ADNds positivos ⁽²⁹⁾.

Esta nueva clasificación del grupo SLICC podría reflejar mejor la situación del LES al integrar médicos de diversos países, recogiendo la experiencia de virtudes y defectos de utilizar los criterios del ACR y procesando los resultados bajo una metodología estricta. No obstante, de los potenciales beneficios de esta nueva clasificación, estos

criterios son más sensibles (97% versus 83%), pero menos específicos (84% versus 96%) que los del ACR ⁽²⁸⁾.

5 ¿Cuán variable es la expresión clínica en función de la etnia?

El predominio de las manifestaciones clínicas es variable según la serie consultada. Uno de los ejemplos más evidentes es el observado en la nefropatía lúpica.

Los resultados del GLADEL mostraron que la gravedad fue mayor y la edad de aparición fue menor en mestizos y afrolatinoamericanos comparado contra caucásicos. En esta misma cohorte también se describió en pacientes blancos una significativa mayor presencia de fotosensibilidad, fiebre y síndrome seco; en mestizos una mayor incidencia de enfermedad renal, hipertensión arterial, linfopenia y livedo reticularis y en afrolatinoamericanos una mayor presencia de enfermedad renal, hipertensión arterial, fiebre, poliadenomegalias, lupus discoide, pericarditis y linfopenia ⁽¹³⁾.

La etnia del paciente es un dato a no ignorar al momento de tomar decisiones terapéuticas. Resultados de ensayos clínicos recientes demostraron mayor beneficio del micofenolato de mofetilo en la inducción de la remisión de la nefritis lúpica proliferativa en latinoamericanos y afroamericanos, comparado contra pacientes caucásicos ⁽³⁰⁾.

Lo mismo vale para el efecto a largo plazo de la hidroxilcloroquina en el daño renal, mejorando la morbilidad y retrasando la instalación de nefropatía en pacientes mestizos ^(16,17).

6 ¿Cómo detectar y cuantificar la actividad del LES?

El genio evolutivo de la enfermedad lleva a los pacientes con LES a presentar episodios de actividad y remisión. Se describen tres patrones evolutivos:

- 1) activo o con recaídas y remisiones (50 - 60% de casos),
- 2) crónico activo (20 - 25% de casos) y
- 3) quiescente (10 - 15% de casos).

En el patrón **activo** (con recaídas y remisiones), el paciente se encuentra bien fuera del episodio de actividad, la exacerbación se produce sin causa aparente, asociada a un desencadenante o muchas veces por interrupción del tratamiento. Los marcadores de actividad no predicen con certeza el momento de activación de la enfermedad. Al momento de máxima actividad con expresión clínica, los anticuerpos anti-ADNds están descendidos en plasma, probablemente por su depósito a forma de complejos inmunes en órganos blanco.

En ocasiones, estos pacientes están clínicamente asintomáticos, sin embargo presentan actividad en los marcadores serológicos (disminución del complemento o incremento de anti-ADNds)⁽³¹⁾. Estos pacientes son el subgrupo denominado "serológicamente activo pero clínicamente quiescente" (o con actividad inmunológica sin

actividad clínica evidente). Como estimación general, se considera que niveles disminuidos de complemento o elevaciones en el título de anti-ADNds hacen más probable una exacerbación o brote en el correr de los 12 meses siguientes. No obstante, sumado al extenso margen de tiempo que los hace imprecisos, debemos tener en cuenta que algunos pacientes con LES son hipocomplementémicos crónicos y/o que los anticuerpos anti-ADNds son buenos marcadores en la enfermedad renal, pero no son buenos marcadores de actividad en otros órganos blanco ⁽³¹⁾.

El otro patrón evolutivo son aquellos con actividad crónica. Estos son pacientes con sinovitis crónica y citopenias crónicas, donde por lo general las citopenias (leucopenia y trombocitopenia) son leves y no requieren tratamientos agresivos. Finalmente una minoría de pacientes presenta un patrón evolutivo definido como quiescente, a veces sostenido durante años ⁽³¹⁾.

En el momento de la valoración en la consulta, es importante tener en cuenta que las lesiones cutáneas, anemia, linfopenia, trombocitopenia, disminución del complemento C3 y/o C4, nivel de anti-ADNds o de anti-C1q, se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden predecir futuros brotes o episodios de actividad. En muchas ocasiones, presenciamos el incremento de anti-ADNds sin traducción clínica evidente. La recomendación en estos casos, es no ajustar el tratamiento solo por el cambio serológico detectado, pero si comenzar con una vigilancia más estrecha con controles clínicos más frecuentes ⁽³²⁾. En cuanto a la periodicidad, cuando el paciente tiene un episodio de actividad (en función de la gravedad), los controles podrán ser semanales, quincenales o mensuales; cuando el paciente está estable, los controles podrán ser cada 6 a 12 meses.

Para valorar actividad solicitamos: 1) hemograma, 2) examen de orina (con sedimento), 3) complemento C3 y C4 y 4) niveles de anti-ADNds. En casos de nefropatía lúpica se realiza de forma periódica la determinación de proteinuria mediante el cociente proteína/creatinina en muestra de orina aislada ⁽³²⁾. Reciente evidencia apoya el valor de los anticuerpos anti-C1q y su asociación con actividad del LES especialmente a nivel renal. En las guías de LES europeas también se incluye la determinación de estos anticuerpos, determinación que no es solicitada frecuentemente en nuestro medio ^(32,33).

Existen escalas validadas para cuantificar y medir la actividad del LES. En general se aplican en estudios clínicos, pero pueden ser utilizadas en la práctica clínica. Una de las más difundidas es el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), que cuantifica la actividad de la enfermedad en los 10 días previos a la consulta (aunque ha sido validada para 30 días previos) ⁽³²⁾. Es importante diferenciar la actividad del LES de situaciones que pueden simularla, como el daño orgánico secuelar, enfermedades infecciosas, toxicidad por fármacos u otra enfermedad asociada al LES.

7 ¿Cuáles son los desencadenantes o “disparadores” de actividad del LES?

La **exposición a la radiación UV** (solar o artificial), es uno de los disparadores más frecuentes y mejor conocidos de la activación del LES.

Otros factores desencadenantes son:

- infecciones** (especialmente bacterianas),
- embarazo**, aborto y puerperio (situaciones asociadas a cambios intensos en niveles hormonales),
- estrés** emocional o estrés por cirugía mayor,
- disminución brusca o interrupción de corticoides y
- el **abandono del tratamiento**.

Existen recomendaciones nutricionales para evitar la activación del LES:

- evitar la ingesta de brotes de alfalfa (o suplementos que la contengan), ya que contiene L-canavanina, agente que interfiere en procesos inmunorreguladores a nivel de linfocitos T y
- evitar preparados conteniendo echinacea, con propiedades inmunoestimulantes a nivel respiratorio pero capaces de activar al LES ⁽¹⁸⁾.

También se advierte (sin evidencia científica concluyente) sobre el uso de tintas para el cabello como desencadenante de actividad del LES, siendo aconsejable utilizar las formulas en base a tintes naturales (extractos de plantas tipo henna).

Una advertencia particular se hace sobre los posibles efectos activadores de LES luego de los implantes mamarios de silicona. Si bien la evidencia científica no es suficiente, la recomendación es evitar este tipo de cirugías en pacientes con LES.

En cuanto a las **vacunaciones** como posibles activadores, existen recomendaciones sobre la pertinencia y seguridad de utilizar la vacuna antineumocócica y antigripal, cuya indicación y oportunidad debe ser individualizada, siendo recomendado administrarlas con el LES inactivo. Por el contrario, están **contraindicadas** las vacunas a virus vivos atenuados (*fiebre amarilla, herpes zoster, rubéola, sarampión, paperas*) ⁽³⁴⁾.

8 ¿La fatiga es por LES o por otras enfermedades asociadas?

Uno de los aspectos clínicos más complejos es poder diferenciar la presencia de LES en actividad de la coexistencia de otra enfermedad, siendo la **fatiga** el síntoma inductor de confusión más frecuente.

Tal es el impacto de la fatiga en el LES (presente en el 50 a 90% de pacientes), que es el principal contribuyente en el deterioro de vínculos sociales y laborales, pudiendo conducir a la pérdida laboral en aproximadamente la mitad de los pacientes a 15 años de hecho el diagnóstico (51% a 15 años y 63% a 20 años) ⁽³⁵⁾.

La fatiga en el LES puede ser el resultado de entidades como anemia, hipotiroidismo, infección viral, depresión, déficit de vitamina D o la propia actividad de la enferme-

dad. Otras entidades generadoras de fatiga suelen acompañar al LES, destacando dentro de ellas la fibromialgia, el síndrome de Sjögren y el síndrome de fatiga crónica ⁽¹⁸⁾.

9 ¿La presencia de LES implica mayor riesgo de presentar otras comorbilidades?

La evolución y pronóstico de los pacientes con LES ha variado significativamente en función de las estrategias terapéuticas surgidas, cambiando la sobrevida del 40 a 50% a 5 años en los años cincuenta, a 95% a 5 años y 90% a 10 años como lo demuestran series europeas ⁽³⁶⁾. Sin embargo, la mortalidad de los pacientes con LES es 2.5 veces mayor que la población general.

Desde los trabajos de Murray Urowitz se conoce el patrón de mortalidad con una curva bimodal, con un primer pico relacionado con muertes tempranas en el contexto clínico de actividad del LES (*nefropatía especialmente*) e infecciones, y un segundo pico de mortalidad luego de 10 años de evolución relacionado con infecciones, neoplasias y eventos cardiovasculares ^(36, 37).

Este hecho impone la valoración sistemática de comorbilidades tales como:

- Riesgo Cardiovascular.
- Riesgo de enfermedad tromboembólica.
- Patologías asociadas a corticoides.
- Mayor riesgo de infecciones.
- Síntomas de ansiedad/depresión.
- Riesgo de neoplasias.
- Planificación familiar.

Riesgo cardiovascular

Es la primera comorbilidad a considerar por su importancia epidemiológica y por la demostrada existencia de aterosclerosis subclínica y acelerada ⁽³⁸⁾.

El trabajo de Susan Manzi demostró en 1997 que las mujeres con LES entre 35 y 44 años tienen 50 veces más riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio que mujeres de la misma edad sin la enfermedad ⁽³⁹⁾. Esto implica, la valoración de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y de otros indicadores de riesgo favorecedores de aterosclerosis como los niveles de actividad del LES, dosis y tiempo de uso de corticoesteroides y utilización de hidroxycloroquina.

La utilización de hidroxycloroquina se demostró beneficiosa a nivel del riesgo vascular, de forma indirecta disminuyendo los niveles de LDL a 3 meses de iniciada su administración, así como de forma directa, actuando sobre el miocardio induciendo una disminución de la frecuencia cardiaca potencialmente protectora (*efecto betabloqueante similar*) ^(40, 41).

Riesgo de enfermedad tromboembólica

El riesgo de trombosis arterial o venosa está relacionado con el SAF y con autoanticuerpos protrombóticos no detectados en la rutina del laboratorio clínico (*anti-*



La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud

- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Contactenos:
www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com

anexina-V, antiprotrombina), además del mayor riesgo trombotico durante la actividad de la enfermedad.

Patologías asociadas al uso de corticoides

La comorbilidad asociada al uso de corticoides es casi una constante ya que la gran mayoría de pacientes reciben diferentes tipos de corticoterapia, a menudo durante largos periodos.

Esto implica la valoración periódica de niveles de glucemia, perfil lipídico, presión arterial, curva ponderal, controles oftalmológicos y pérdida de masa ósea dentro de los principales efectos adversos.

La osteopenia y osteoporosis están asociadas al propio LES y a la corticoterapia, en tanto que la osteonecrosis avascular se asocia a éstos y a factores microtrombóticos no bien caracterizados⁽⁹⁾.

Mayor riesgo de infecciones

La inmunodepresión de LES tiene dos grandes contribuyentes, el aportado por el propio LES (*con déficit humoral especialmente déficit de IgA, alteración de la respuesta linfocitaria T, déficit del complemento*) y el aportado por los prolongados tratamientos inmunodepresores, que implica la realización de estudios microbiológicos específicos frente a la mínima sospecha de infecciones como tuberculosis, pneumocistosis, histoplasmosis o criptococosis como oportunistas más frecuentemente detectados^(4, 5, 42).

Síntomas de ansiedad/depresión

Más allá de las alteraciones neuropsiquiátricas características del LES (*lupus neuropsiquiátrico*), la existencia de una enfermedad crónica en sí misma, es un factor favorecedor para desarrollar un trastorno adaptativo, trastorno de ansiedad o un síndrome depresivo, que requieren consulta y tratamiento con psiquiatría.

Riesgo de neoplasias

Varias series documentan la mayor incidencia de cáncer en pacientes con LES.

Un estudio que incluyó pacientes norteamericanos, europeos y asiáticos demostró un mayor riesgo de cáncer (leve pero significativo), especialmente de estirpe hematológica (linfoma no Hodgkin principalmente), cáncer de vulva, pulmón, tiroides y (probablemente) hepático, comparados contra la población control.

En otras series las neoplasias hematológicas fueron las más prevalentes seguidas de tumores de tipo adenocarcinoma, representadas por cáncer de mama, colon y pulmón⁽⁴³⁾.

Planificación familiar y anticoncepción

La mayoría de los casos de LES son mujeres en edad reproductiva, debiendo ser alertadas sobre el necesario periodo de remisión de la actividad de la enfermedad así como la suspensión o sustitución de fármacos teratogénos, antes de planificar un embarazo.

En casos de SAF o serología positiva para anticuerpos antifosfolipídicos deberá contraindicarse el uso de anticonceptivos orales.

10 En el diagnóstico, se solicitan los ANA y ¿qué más?

Como se dijo, el diagnóstico resulta de la combinación de síntomas, signos, alteraciones en la analítica básica, apoyados por estudios inmunológicos, todos vistos a través del juicio clínico y experiencia de médico tratante.

Para el estudio del paciente con LES proponemos cuatro fases:

- 1) establecer el diagnóstico,
- 2) identificar la actividad,
- 3) valorar el daño acumulado y efectos adversos del tratamiento y
- 4) detectar las comorbilidades.

Los últimos tres ya fueron analizados por lo que nos centraremos en la etapa del diagnóstico, en el escenario de sospecha clínica.

Para establecer el diagnóstico (*fase uno*), proponemos considerar la existencia de estudios de primera, segunda y tercera línea.

Frente a la sospecha clínica se solicitan *estudios de primera línea* como:

- hemograma,
- examen de orina,
- velocidad de eritrosedimentación,
- proteína C reactiva,
- electrocardiograma y
- radiografía de tórax,

Estos estudios son importantes para identificar citopenias, sedimento activo urinario, inflamación sistémica, pericarditis y derrame pleural respectivamente. Sumado a estos estudios la solicitud de ANA y complemento C3 y C4 concluirían la primera línea de estudios. En función de la historia y características clínicas, puede desde el primer momento solicitarse *anticuerpos antifosfolipídicos (en test de tamizaje)* y *tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT)* que suele estar prolongado cuando el anticoagulante lúpico está presente^(18, 25).

Los ANA considerados de valor diagnóstico tienen un título de 1/160 o superior, pudiendo tomar como válido un título de 1/80 si el escenario clínico es de alta sospecha. En la cohorte de GLADEL, los ANA fueron positivos en el 97.9% de los casos (99.4% blancos, 95.9% mestizos, 99.3% afrolatinoamericanos)⁽¹³⁾. También debe tenerse presente que otras enfermedades autoinmunes sistémicas cursan con ANA positivos, a saber: enfermedad mixta del tejido conectivo 100%, esclerosis sistémica 85%,

dermato-polimiositis 60%, síndrome de Sjögren 48% y artritis reumatoide 41%⁽²⁵⁾. Pueden cursar también con ANA presentes pero a título bajo, otras enfermedades autoinmunes órgano específicas (*tiroiditis, hepatopatías autoinmunes, esclerosis múltiple*), enfermedades infecciosas (*VEB, VIH, VHB, VHC, parvo-B19, endocarditis infecciosa, tuberculosis*), neoplasias (*linfomas, leucemias, cáncer de ovario, pulmón, mama, riñón, melanoma*), enfermedades inflamatorias intestinales, medicamentos (*betabloqueantes, isoniacida, sulfasalazina*) y otra miscelánea de entidades (*cirrosis, insuficiencia renal, fibromialgia, implante mamario de siliconas*).

También pueden estar presentes anticuerpos ANA en el 25% de mujeres mayores de 65 años, sin enfermedad autoinmune pero con comorbilidades asociadas.

En cuanto al complemento, puede estar disminuido en casos de nefritis lúpica, pero puede estar normal cuando la injuria se produce en otro órgano. La disminución del complemento está relacionada más con la actividad que con el diagnóstico del LES, con una sensibilidad del 75% para C3 y 41% para C4^(18, 25).

Es de notar que la solicitud de anticuerpos ANA, una vez que ya se estableció el diagnóstico de LES no tiene utilidad repetirla (*mucho menos periódicamente*), salvo la infrecuente eventualidad donde la enfermedad comience a virar hacia otra entidad o establezca un síndrome de superposición. Los ANA no deben ser solicitados para valorar la actividad del LES⁽³²⁾.

La *segunda línea de estudios* quedaría representada por la detección de autoanticuerpos de mayor especificidad,

Bibliografía



1. Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimm Rev* 2012; 11: 593-595.
2. Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365: 2110-2121.
3. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2014; 384: 1878-88.
4. Cairoli E, Cayota A, Iriarte M, Irureta S, Rocha A. Circulating CD4+ T cells levels in active and non active Systemic Lupus Erythematosus patients. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 2009, Jul-Sep; 34: 559 - 560.
5. Cairoli E, Bianchi S, Iriarte MJ, Irureta S, Cayota A. Influence of immunosuppressive therapy in CD4+CD25high T cells levels in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(Suppl3):687.
6. Cairoli E, Espinosa G, Cervera R. Terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Med Chile* 2010; 138: 881 - 887.
7. Cairoli E, Sanchez-Marcos C, Espinosa G, Glucksmann C, Ercilla G, Oppenheimer F, Cervera R. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus: outcome and prognostic factors in 50 cases from a single centre. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:746192.
8. Cairoli E. Unidades de enfermedades autoinmunes sistémicas. Notas de una experiencia en curso. *Rev Med Urug* 2013; 29: 248-249.
9. Cairoli E, Rebella M, Danese N, Teliz M. Autoinmunidad y autogestión: aportes desde la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas, Clínica Médica "C", Hospital de Clínicas. *Dossier Clínico - Revista Ser Médico* 2013. N° 12: 1-8.
10. D´Cruz D, Khamashta M, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 587-596.
11. González LA, Toloza SM, Alarcón GS. Impact of race and ethnicity in the course and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2014; 40: 433-454.
12. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimm Rev* 2010; 9: A277-A287.
13. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1214 patients with systemic lupus erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine* 2004; 83: 1-17.
14. Alarcón GS, Roseman J, Bartolucci AA, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive disease activity early in its course. LUMINA study group in minority populations, nature versus nurture. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1173-80.
15. Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 855-862.
16. Pons-Estel GJ, Alarcón GS. Lupus in hispanics: a matter of serious concern. *Cleve Clin J Med* 2012; 79: 824-34.
17. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Burgos PI, et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: data from a Latin American Cohort. *Lupus* 2013; 22: 899-907.
18. Wallace DJ. In: *Lupus, the essential clinician's guide*. Oxford, University Press, 2008. Cap 3; 11-13.
19. Cairoli E, Danese N, Teliz M, Robaina R, Nicassio L, De Armas F. Anemia hemolítica en pacientes con LES: presentación clínica y opciones terapéuticas frente a la refractariedad. 42º Congreso Nacional de Medicina Interna, setiembre 2014, Montevideo, Uruguay.
20. Pretel M, Marqués L, España A. Drug-induced lupus erythematosus. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 18-30.
21. Ruiz Irastorza G, Khamashta M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 575-582.
22. Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27: 351-362.

en su mayoría englobados bajo el título de antígenos extraíbles nucleares (ENAs). Una vez conocida la presencia de ANA, se estudia la presencia de anti-ADNds (nativos o de doble cadena), presentes en el 75% de los casos (con alta especificidad) y asociados a actividad renal. Los anticuerpos anti-Smith (anti-Sm) (presentes en 25% de los casos) son altamente específicos de la presencia de LES. En esta misma línea de detección pueden observarse la presencia de anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-RNP (anti-U1-RNP) y antihistonas asociados globalmente a mayor fotosensibilidad, Raynaud grave y LES inducido por fármacos respectivamente. Debe completarse la valoración de anticuerpos antifosfolípidicos IgG e IgM y anticoagulante lúpico. En esta segunda línea podríamos incluir al test de Coombs que como mencionamos, en ausencia de hemólisis queda incluido como un criterio de clasificación más para los criterios del SLICC (29).

En **tercera línea**, pueden solicitarse estudios para dirimir cuestiones más complejas. Los anticuerpos antiribosomal P están asociados a lupus neuropsiquiátrico y nefritis lúpica (positivos en 10% de LES en general y hasta 40% en casos de nefritis activa), siendo de utilidad cuando los anti-ADNds y anti-Sm son negativos. Los anticuerpos anti-nucleosoma son de utilidad en casos de LES con anti-ADNds negativos. Los anticuerpos anti-C1q, no son específicos del LES, pero se observan en casos de nefritis lúpica activa. Los anticuerpos antibeta 2GP I, complementan la valoración del SAF en lo casos donde se requiere llegar a los criterios analíticos definitivos o persista la sospecha de SAF con el resto de los anticuerpos negativos.

Existen otros autoanticuerpos (habitualmente a títulos bajos) que son característicos de otras entidades nosológicas, pero que pueden estar presentes en el LES sin implicar una superposición clínica como son el factor reumatoide (35%), los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) (15%) y los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (5%)^(18, 25).

Conclusión

En el abordaje del paciente con LES, la etnia debe ser tenida en cuenta a la hora de pensar en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Tan importante como diferenciar la actividad del daño acumulativo, es poder separar en el razonamiento clínico, qué síntomas corresponden al LES y cuáles corresponden a comorbilidad y dentro de ésta, hacer énfasis en los efectos adversos aportados por los tratamientos inmunodepresores. Si bien existen criterios de clasificación diagnóstico, estos son criterios de clasificación y no deben ser considerados rígidamente como criterios de diagnóstico. No existe un estudio que sea el patrón oro para establecer el diagnóstico de LES, por tanto, el diagnóstico deberá ser realizado sobre la base del juicio clínico y la experiencia del médico, quien reconociendo la constelación de síntomas y signos característicos, sumado a los hallazgos de laboratorio, en un contexto clínico apropiado y descartando otros planteos razonables, establezca el diagnóstico.

Recibido: 06/04/2015
Aprobado: 30/04/2015



Bibliografía

- González LA, Ramírez LA. Lupus eritematoso de inicio tardío. *Rev Colomb Reumatol* 2008; 15: 168-185.
- Bosch X, Formiga F, Lopez-Soto A. Lupus eritematoso sistémico en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2012; 47: 71-75.
- Quismorio FP, Torralba KD. Clinical application of serologic test, serum protein abnormalities, and other clinical laboratory test in SLE. En "Dubois' Lupus erythematosus and related syndromes, Eighth edition, 2013. Daniel J. Wallace and Bevra Hannanhs Hahn. Chapter 43, 526-540,
- Yazdany J, Dall' Era M. Definition and classification of lupus and lupus related disorders. En "Dubois' Lupus erythematosus and related syndromes, Eighth edition, 2013. Daniel J. Wallace and Bevra Hannanhs Hahn. Chapter 1: 1-7.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277.
- Cervera R, Espinosa G. Connective tissue disease: classification criteria for SLE: the latest -but not least- attempt. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 506-7
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-86.
- Ward MM. Recent clinical trials in lupus nephritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2014; 40: 519-535.
- Petri M. Monitoring systemic lupus erythematosus in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 687-697.
- Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of task force of the EULAR satnding comité for internacional clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195-205.
- Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G, et al. Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015 24: 42-9.
- Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 414-22.
- Yelin E, Trupin L, Katz P, et al. Work dynamics among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism* 2007; 57: 56-63.
- Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-pupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009; 18: 869-74.
- Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Oqzli MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60: 221-5.
- Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-406.
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of miocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-15.
- Cairoli E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus*, 2012; 21:1178-1182.
- Cairoli E, Danese N, Teliz M, Bruzzone MJ, Ferreira J, Rebella M, Cayota A. Cumulative dose of hydroxychloroquine is associated with a decrease of resting heart rate in patients with systemic lupus erythematosus. A pilot study. *Lupus* 2015; in press.
- Cairoli E, Tafuri J, Olivari D. Laryngeal histoplasmosis in systemic lupus erythematosus: first reported case. *Lupus*. 2010; 19: 1354-1355.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multicentre cohort study. *Journal of Autoimmunity* 2013; 42: 130-135.