

11227
81



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"
ISSSTE**

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
"ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO"
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"
2002**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A**

DRA. MARIA DE JESUS GARCIA DOMINGUEZ

ASESORES DE TESIS:

**DR. ALBERTO TREJO GONZALEZ
DR. JOSE GUADALUPE FLORES GALICIA
DR. JOSE OCTAVIO MARTINEZ RUEDA**



ISSSTE

MEXICO, D.F.

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAG.
A) INTRODUCCION (SUMARY)	1
B) OBJETIVOS Y METODOS	3
C) DEFINICION	4
D) HISTORIA	6
E) EPIDEMIOLOGIA DEL LUPUS	9
F) ETIOLOGIA	12
G) FISIOPATOGENIA	15
H) MANIFESTACIONES CLINICAS Y CLASIFICACION	17
I) ALTERACIONES SEROLOGICAS Y DE LABORATORIO	33
J) CRITERIOS DIAGNOSTICOS	35
K) TRATAMIENTO	36
L) RESULTADOS Y GRAFICAS	39
M) DISCUSION	81
N) CONCLUSIONES	82
O) BIBLIOGRAFIA	83

DR. ALBERTO TREJO GONZALEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

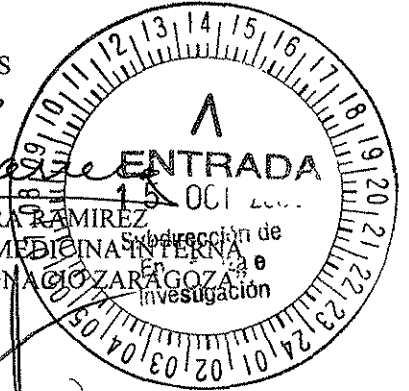
I.S.S.S.T.E

UNAM

ASESOR DE TESIS

DR. JUAN MANUEL BARRERA RAMIREZ
COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

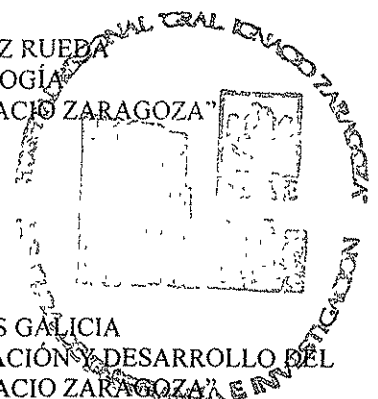
I.S.S.S.T.E



DR. JOSÉ OCTAVIO MARTÍNEZ RUEDA
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

I.S.S.S.T.E.

ASESOR DE TESIS



DR. JOSÉ GUADALUPE FLORES GALICIA
COORDINADOR DE CAPACITACIÓN, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DEL
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

I.S.S.S.T.E.

ASESOR DE TESIS

DR. GREGORIO URBANO VALENCIA PÉREZ
JEFE DE INVESTIGACIÓN DEL
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

I.S.S.S.T.E

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad sistémica que se caracteriza clínicamente por cursar con sucesivas exacerbaciones y remisiones, serológicamente por la presencia de múltiples autoanticuerpos, antinucleares (AAN) y patológicamente, por inflamación de diversos órganos con depósitos inmunes. El compromiso del aparato locomotor y de la piel es muy común, pero puede haber manifestaciones clínicas en cualquier órgano del organismo.

Su pronóstico ha mejorado notablemente en las dos últimas décadas aunque, a veces, la irreversibilidad de las lesiones producidas conduce a déficits funcionales que comprometen la vida del paciente.

El LES, junto a la Artritis Reumatoide, es una de las enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo más comunes. En un reciente estudio se encontró una incidencia de 5.5 sobre 100,000 habitantes/año (frente a 1.5 sobre 100,000 en los años 1950-1979) y una prevalencia de 122 sobre 100,000 habitantes. Este incremento se debe tanto a un mejor reconocimiento de los casos leves como a la mayor supervivencia de la enfermedad en nuestros días.

Estudios realizados en Estados Unidos indican que el LES es más grave en las etnias afro-americanas, hispana y asiática; sin embargo, es seguro que la gravedad de la enfermedad, además de factores genéticos, pesan factores socio-económicos y culturales, potencialmente modificables.

Suele comenzar entre los 17 y 35 años y la relación mujer-varón es 10:1; esta preponderancia femenina es menos marcada cuando la enfermedad se inicia en la edad infantil o después de los 75 años.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INTRODUCTION

The Systemic Lupus Erythematosus (LES) is a systemic disease which its medical characteristics are skin inflammation (lesions) aggravation and the presence of multiple serologies and the presence of self-antibodies. Pathologically is a disorder characterized by skin inflammation that is typically characterized by proteinuria and hematuria and that often leads to renal failure and places immunity to the disease in the different organs. The motor area and skin are common but there can be clinical manifestations in any other organ.

The prognosis has improved notable in the last two decades, although at times the irreversibility of the produced lesions lead to the deficiency of patients lives.

LES together with rheumatoid arthritis is one of the inflammatory diseases of tissues most common. In one of the most recent studies they found by incident from 5.5 over 100,000 habitants per year to 1.5 over 100,000 in the years 1950-1979 and prevalence of 122 over 100,000 habitants. This increased due to a better recognition of the mild as well as the most persistent disease in our days.

Studies which have been done in the United States of North America indicate that (LES) becomes worse in the Afro-Americans, Hispanic and Asiatic population; nevertheless it is sure that the worst part of the disease; more than genetic factorts, there are socio-economic and cultural factores, potentially modified..

These starts between the ages of 17 to 35 years of age; and in relation male- female is of 10:1; this high incidence in women is less during childhood or after 75 years of age.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

Se analizarán los siguientes predictores para el desarrollo del Lupus Eritematoso Sistémico en 60 pacientes del Servicio de Medicina Interna y Reumatología del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza (edad, sexo, ocupación, edad al momento del diagnóstico, tiempo de evolución en años, criterios de clasificación al inicio de la enfermedad, criterios que su cumplieron durante su seguimiento, tratamiento, número de hospitalizaciones y comorbilidad).

METODOS

A.- Estudio comprendido entre marzo del 2001 a marzo del 2002.

B.- Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y abierto.

C.- Se incluyen a 60 pacientes que tuvieran: diagnóstico establecido de Lupus Eritematoso Sistémico de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología, expediente clínico completo, seguimiento durante su enfermedad, laboratorios de rutina y específicos para LES y tratamiento durante su evolución.

DEFINICION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un grupo complejo y heterogéneo de alteraciones de causa no aclarada. La complejidad procede de las tres fuentes principales (genes, ambiente y tiempo) y hace difícil la determinación de la patogénesis de la enfermedad, especialmente en la población humana. La heterogeneidad genética puede afectar a la respuesta inmune, el tejido diana y la expresión de la enfermedad en la población de pacientes. Se han propuesto múltiples agentes ambientales que interactuarían con el huésped durante el inicio y propagación del LES. Existe una complejidad genética considerable en los pacientes individuales y en la población (con gran variabilidad en los intervalos entre la exposición que iniciaría el estímulo y la aparición del proceso de la enfermedad y en la recurrencia).¹

Nunca se han aclarado por completo las razones para denominar a este padecimiento bajo el término de Lupus, que deriva del latín y significa lobo. Sin embargo, en la excelente revisión sobre la historia del Lupus Eritematoso, realizada por Smith y Cyr en 1988, se sugiere que Heberno de Torres, en el año 916 d.C., fue quien empleó por primera vez el término para referirse a algún tipo de lesión dérmica, además de que en las descripciones iniciales se dice que semejaba a las heridas producidas por mordedura de lobo. Antes de ello, Hebra y Kaposi, en su tratado del Lupus Vulgaris, hicieron referencia al Herpes Esthiomeros descrito por Hipócrates y al Herpes Ulcerosus demostrado por Lucitanus en el siglo XVI.

Actualmente al referirse al LES a menudo se usan diversos términos, los cuales se definen a continuación.

ACTIVIDAD: Manifestaciones reversibles del proceso inflamatorio básico. La actividad es reflejo del tipo y gravedad de la afección de un órgano en un momento determinado. Es muy importante evaluar la actividad durante la evolución de LES pues de ella depende tomar decisiones terapéuticas.² La actividad es un fenómeno continuo que puede variar de "ausente" a "máximo".

EXACERBACION: Cambio igual o mayor que la unidad de la actividad de la enfermedad mediante evaluación global por el médico (medida en una escala de 0 a 3), en comparación con la última visita o a partir de una visita en los últimos 93 días.³ Además, se han publicado criterios para clasificar la exacerbación como mínima o intensa.

REMISION: Al menos un año sin manifestaciones clínicas de actividad de la enfermedad que permita suspender todos los tratamientos para el Lupus Eritematoso propiamente dicho. No se puede clasificar en remisión a los pacientes con Lupus leve que no requieran tratamiento, ni a pacientes asintomáticos bajo tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides, inmunosupresores, antipalúdicos, antiinflamatorios no esteroideos u otro recurso que suprima la actividad del Lupus.

Para considerar que un paciente está en remisión debe estar asintomático después de un año de haber suspendido el tratamiento. No invalidan el concepto de remisión los cambios de los parámetros de laboratorio sin pruebas clínicas de actividad que no requieran tratamiento.⁴

DAÑO: Cambios nos reversibles, no relacionados con inflamación activa, que ocurren desde el inicio del Lupus, determinados mediante evaluación clínica y presentes al menos durante 6 meses.

SINONIMOS

El nombre de la enfermedad ha variado muy poco desde sus descripciones iniciales, y la nomenclatura se ha conservado a través del tiempo adecuándose al grado de conocimientos. Por lo tanto, el nombre inicial de Lupus pasa al de Lupus Eritematoso, que durante algún tiempo se denominó Lupus Eritematoso Agudo Diseminado, y la denominación más acertada desde hacía varios decenios es la de Lupus Eritematoso Generalizado (ó Sistémico). No obstante, en lo pasado la enfermedad fue referida temporalmente bajos los siguientes términos: enfermedad de Libman-Sacks, enfermedad de Osler-Libman-Sacks, Lupoviceritis y Síndrome de Kaposi-Besnier-Libman-Sacks.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

HISTORIA

Una excelente revisión sobre la historia del Lupus Eritematoso sugiere que Heberno de Torres, en el año 916 d.C. fue quién empleó por primera vez para referirse a una lesión dérmica que semejaba a las heridas producidas por mordedura de lobo. En el siglo XVI Hipócrates hace referencia al herpes esthiomeros. Entre 1851 y 1852 Pierre Kazenave introdujo el término Lupus Eritematoso, y Ferdinand Von Hebra y Moritz Kaposi, en 1875, diferenciaron en clínica entre del Lupus Discoide y la variedad generalizada a la cual denominaron "agregada". Entre 1895 y 1903, William Osle, en tres trabajos consecutivos integró la alteración generalizada del padecimiento al incluir en las manifestaciones físicas la presencia de daño visceral extenso que abarca sistema nervioso centra, riñones, corazón, articulaciones y aparato gastrointestinal.

Casi a principios de este siglo, en 1909 y un año después Reinhart y Hauck informaron, respectivamente, de un caso de Lupus con reacción de Wasserman falsa positiva luego de haber descartado plenamente el diagnóstico de sífilis. En 1923, Emanuel Libman y Benjamín Sacks describieron 4 casos de una forma de endocarditis valvular y mural no identificada previamente que a la postre sería reconocida como una manifestación más del Lupus y recibiría la denominación eponimica de endocarditis de Libman-Sacks, en el mismo trabajo y sin darle importancia adicional, estos autores describieron la lesión típica "en capas de cebolla" a nivel esplénico. En 1935, Geroge Baher, en su serie de 23 pacientes con Lupus, manifestaron el efecto deletéreo de exposición a la luz solar y las manifestaciones glomerulares, lo que denominaron lesión en asas de alambre. En 1940, al estudiar la endocarditis de Libman Sacks, Gross describió otra lesión característica representada por los cuerpos hematxilínicos. Que serían reconocidos en el mismo año por Glinzler y Fox en los ganglios linfáticos, el bazo y otros tejidos. En 1941 Klemper, Pollack y Bachr introdujeron el término "Enfermedades Difusas de la colágena", entre las cuales se incluye al Lupus Eritematoso, esta terminología tan popular fue reemplazada poco a poco por la de "Enfermedades Difusas de tejido conjuntivo" y posteriormente por la de "Enfermedades del tejido conjuntivo". Por último en 1945, Hoffman informó por primera vez la asociación del Lupus Eritematoso con la ingestión de medicamentos, específicamente sulfadiacina^{5 y 6}

La relación del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y el sistema inmunológico fue propuesta primero por Coburn y Moore, quienes informaron la presencia de hipergammaglobulinemia y sugirieron que el daño orgánico del LES podía ser consecuencia del depósito tisular de proteínas. Sin embargo, el detonante definitivo en este sentido fue el descubrimiento de las células de Lupus

Eritematoso (LE), en 1948, por Malcolm Hargraves, Helen Richmond y Robert Morton de la clínica Mayo, y la descripción posterior del "Factor de LE", en 1950, por Haserick et al., el cual fue absorbido por núcleos por Miescher y Fauconnet, en 1954. Previamente en 1949, Thorn et al. Introdujeron los corticoesteroides, y dos años después, en 1951, Paje incluyó los antipalúdicos para el tratamiento de la enfermedad. En 1954, Leon Hardt informó de los primeros casos familiares. En 1957, George Friou identificó los anticuerpos antinucleares, y Deicher, Holman y Kunkel describieron los anticuerpos anti-DNA, que en 1963 serían correlacionados por Casals et al. con la presencia de nefritis lúpica activa. En 1971 mediante fijación de Clk. se reforzó la hipótesis del depósito de complejos inmunitarios. En 1959, Bielchowsky reconoció el desarrollo de anemia hemolítica autoinmunitaria espontánea en ratones, lo cual culminó con el desarrollo de los ratones NZW/NZWFl, contraparte experimental del Lupus Eritematoso Sistémico. El papel de la inmunidad celular en la patogenia de LES fue sugerida inicialmente en 1960 por Holman.⁷

El LES es una enfermedad mucho más frecuente en la mujer en una proporción de 9:1 con el varón, aunque puede ocurrir en los extremos de la vida, desde el nacimiento hasta la vida adulta, su pico de mayor incidencia es en la edad reproductiva, ó sea, entre los 15 y los 40 años. A pesar de que hay variaciones considerables, dependiendo de diversos factores étnicos, raciales, socioeconómicos, y otros, en la literatura se han mencionado cifras promedio de prevalencia de 1/2000 individuos y de incidencia de 7.6/100,000 habitantes con límites entre 2.9 y 206/100,000 habitantes.

La etiología del Lupus, aún desconocida, se ha relacionado con factores genéticos (alelos del sistema HLA), ambientales (exposición a la luz solar), hormonales (incremento de hidroxilación de estrona a 16-hidroxiestrona), infecciosos (virus), de inmunodeficiencias (deficiencias de C4, IgA, etc.) y otros mas cuya interacción talvez induzca a alteraciones profundas de los sistemas normales de inmunoregulación, proceso que culmina con el desarrollo de autoinmunidad. El LES se ha relacionado con diversos marcadores genéticos, y la asociación más estrecha se ha establecido con antígenos codificados por el sistema principal de histocompatibilidad; se ha informado una fuerte asociación con los alelos HLA-B8, HLA-DR3, y HLA-DR2, homocigocidad y deficiencia de C4A y C4B.

En la población mexicana se ha informado una asociación muy estrecha del LES con el antígeno HLA-DR3, así como una frecuencia incrementada de HLA-DR7 y disminuida de HLA-A30, HLA-B39 y HLA-D4, tanto en pacientes con LES como en sus familiares de primer grado.⁸

Desde el punto de vista serológico, el LES se caracteriza por presentar una gran variedad de autoanticuerpos dirigidos contra numerosos autoantígenos ubicuos. Los de particular interés por su patogénesis son los dirigidos contra los epítopes de la membrana celular, el citosol y el núcleo, representados estos últimos por los anticuerpos antinucleares que constituyen el marcador característico de la enfermedad, y los cuales ocurren hasta en 99% de los pacientes.

Clínicamente y con pocas posibilidades de equivocarse, el LES ocupa el primer lugar entre las enfermedades señaladas en la literatura como "la gran imitadora". A pesar de las variaciones entre los distintos estudios, determinadas sobre todo por las diferencias étnicas y sociales, se puede afirmar que la identificación cada vez más temprana, aunada al tratamiento apropiado y oportuno de las distintas manifestaciones del LES mediante corticoesteroides, inmunosupresores, o ambos, ha reflejado mejoras considerables e indiscutibles de la supervivencia y de la calidad de vida de los pacientes, la cual ahora es superior a 90% a 10 años 80% a 15 años y 70% a 20 años cuando se establece el diagnóstico oportuno de este padecimiento.

EPIDEMIOLOGIA DEL LUPUS

Se define la incidencia como el número de casos nuevos que se registran por año de una enfermedad. El problema es difícil de resolver porque faltan estadísticas fiables sobre las causas diagnósticas, el seguimiento y el tratamiento de la enfermedad (LES), ya que habitualmente éstas se apoyan en diagnósticos puramente clínicos que no son confirmados por necropsia.

La historia natural de lupus ha cambiado drásticamente desde los años setenta, debido a mejores tratamientos para el lupus Eritematoso sistémico y a mejores medidas de soporte, incluyendo antibióticos, tratamientos para la enfermedad arterial coronaria, diálisis renal y trasplante renal. El Lupus ha incrementado su incidencia y su prevalencia desde los años setenta. En un estudio de reconocimiento realizado en Rochester, Minnesota, Uramoto y cols. Encontraron que la incidencia de Lupus se había triplicado en la población, la cual era en gran parte gente blanca de la clase media, con una prevalencia global de aproximadamente 1 de 800 personas. A pesar de que no se ha realizado un estudio reciente de incidencia y prevalencia sobre el área total de población de Estados Unidos.

Bajo la dirección de Mary Betty Stevens, la clínica de lupus (de la Universidad de Medicina John Hopkins, Baltimore, Maryland) tenía a su cuidado en los años setenta a unos ciento cincuenta pacientes. Hoy 700 miembros de la comunidad están enrolados en la Cohorte de Lupus de Hopkins.

Los estudios Longitudinales, tales como la cohorte de Lupus de Hopkins, son instrumentos para la descripción de la historia natural actual de Lupus y para la determinación de los factores demográficos y de otros que afectan a su historia natural.

Utilizando la Cohorte de Lupus de Hopkins, se examinaron tres categorías de edad al comienzo de la enfermedad, menos de 20 años, de 20 a 40 años, y por encima de cuarenta años, para determinar si la edad al inicio afectaba no solo a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, si no también al curso de la enfermedad. La edad media de los 575 pacientes enrolados en la Cohorte de Lupus de Hopkins en el momento del análisis era de 40,6 años. El 26% de los pacientes tuvo el comienzo de la enfermedad antes de los 20 años de edad, el 60% entre los 20 y los 40 años y solo el 14% después de los 40 años. Se encontró que para el grupo de inicio de LES antes de los 20 años, era más frecuente tener rash malar, proteínas en orina, epilepsia, accidentes cerebrovasculares, soplos cardíacos, C4 bajo e hipertensión arterial, que en aquellos pacientes que iniciaron la enfermedad entre los 20 y 40 años. Se hombre era más frecuente en los grupos de inicio de la enfermedad por debajo de los 20

años y por encima de los 40 años. La diferencia más importante era que los pacientes que comenzaban siendo jóvenes con LES tenían un incremento significativo en las manifestaciones cutáneas, renales e hipocomplementemia. Los pacientes que empezaban por encima de los 40 años tenían más prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y accidentes cerebrovasculares. Utilizando el índice de puntuación de daño del Systemic Lupus Internacional Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (ACR/SLICC) se encontró que a mayor inicio de LES más daño acumulativo de órganos. El ser mayor al inicio de LES en este estudio, no supone que la enfermedad sea más benigna, y se confirma con estudios previos que el comienzo en la juventud favorece la afectación renal.⁹

Aunque el Lupus es una enfermedad predominantemente en mujeres, utilizando la lista de Cohorte de Lupus Hopinks, el autor tiene un número significativo de pacientes varones. Actualmente, 41 pacientes varones están enrolados en un estudio de Cohortes Prospectivo. Estos hombres representan el carácter racial de la Cohorte, donde el 49% son afro-americanos y el 51% son blancos. La edad media fue de 43.6 años en el momento del estudio. El autor encontró que los pacientes varones con Lupus diferían de los pacientes mujeres en múltiples características clínicas y de laboratorio de su enfermedad. En términos de diferencias clínicas, los varones eran más propensos a padecer anemia hemolítica, epilepsia, fibrosis pulmonar y hepatomegalia que las mujeres. En contraste, las mujeres presentaban con más frecuencia síndrome de Sjögren y alopecia. En relación a las pruebas de laboratorio, los varones eran más propensos a presentar C3 disminuido, test de Coombs positivo o anticoagulante lúpico.¹⁰

Desde el estudio central de Fessel¹¹ basado en el Kaiser Permanent System en San Francisco, se ha reconocido que en Estados Unidos el LES es más frecuente en afro-americanos que en blancos. Este incremento de Lupus se ha confirmado también en la población afro-caribeña. En el momento de nuestro último análisis 574 pacientes fueron enrolados en nuestra Cohorte, con 278 afro-americanos y 296 blancos. Encontramos que la alopecia y el Lupus Discoide fueron más comunes en los pacientes afro-americanos, mientras que el rash malar y la fotosensibilidad fueron más frecuentes en los blancos. La presencia de hematuria y proteinuria era más frecuente en los afro-americanos, así como la linfadenopatía, soplos cardíacos, miositis y pericarditis. Los pacientes blancos eran más propensos a padecer síndrome Sjögren y aftas orales.

Los resultados de laboratorio también difieren entre razas. Los pacientes blancos, eran más propensos a padecer anticuerpo anticardiolipina ó anticoagulante lúpico que los pacientes afro-americanos. Estos últimos

presentaban con más frecuencia anti-RNP y anti-Sm¹². Además los afro-americanos presentaban más anemia y leucopenia debido a la enfermedad.

La Cohorte prospectiva del autor, confirma las asociaciones referidas en estudios previos en relación a la raza afro-americana con el Lupus Discoide, Lupus Renal y anti-RNP y anti-SM. Los afro-americanos presentaban menos positividad del anticuerpo anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Otros grupos han sugerido que la anticardiolipina IgA pudiera ser más común en los afro-americanos. Se detectaron todos los isotipos de anticardiolipinas en este estudio (IgA, IgM, IgG) y no se encontró un incremento en ninguno de ellos en los pacientes afro-americanos.

CONCLUSIONES: Para describir adecuadamente al LES, los estudios de Cohortes Longitudinal, tales como la Cohorte de Lupus de Hopinks, pueden responder adecuadamente o definitivamente todos los factores de riesgo dados de acuerdo a las diferencias de raza, educación y otras variables entre Cohortes. Los estudios de Cohortes que incluyen pacientes bien caracterizados seguidos frecuentemente en el tiempo. Pueden ayudar a comprender la historia natural del LES y posiblemente identificar los predictores de la morbilidad tardía y de la mortalidad que podrían proveer una base para ensayos de intervención clínica.

ETIOLOGÍA

Probablemente la etiología del LES es múltiple, con varios factores independientes que confluyen en un individuo para producir la enfermedad. Los factores etiológicos que se barajan son de índole genética, hormonal y ambiental. La coincidencia en mayor o menor medida de estos tres factores propicia un trastorno inmune, cuyo denominador común es la hiperactividad de los linfocitos B y la formación de múltiples autoanticuerpos.

FACTORES GENETICOS

Lupus experimental: Varias cepas de ratones sufren espontáneamente una enfermedad autoinmune semejante al LES humano: los ratones Nueva Zelanda negro (NZB) y blanco (NZW), los MRL/lpr y los BXSB/yaa, entre otros. Mediante cruce endogámicos de estas cepas se concluye que no hay un solo gen transmisor de la autoinmunidad, sino que la expresión de cierto rasgo va ligada a un gen determinado. Así, se conoce un gen acelerador de la autoinmunidad ligado al cromosoma y (yaa), un gen gld (enfermedad linfoproliferativa generalizada), que origina linfoproliferación y enfermedad autoinmune, o el gen xid (inmunodeficiencia ligada al x) que previene los fenómenos autoinmunes en la cepa NZB/NZW. Todos ellos son ejemplos de cómo en los modelos murinos, la autoinmunidad parece el resultado de varios defectos genéticos que actúan de una forma aditiva, unos como genes de susceptibilidad, otros como genes de aceleración o gravedad y otros como modificadores de la enfermedad. Alternativamente, un defecto en la célula hematopoyética pluripotencial de la médula ósea, demostrado ya en los ratones NZB, permitiría explicar el trastorno multigénico, sin necesidad de recurrir a la coincidencia de múltiples alteraciones genéticas independientes en un mismo individuo.

Un avance en la genética de la autoinmunidad son los recientes conocimientos sobre el control genético de la apoptosis. Varios genes regulan la apoptosis, ya sea antagonizándola (gen bcl-2) ó promoviéndola (gen fas); la expresión anormal de estos genes (por ejemplo sobre expresión de bcl-2 o defectos de fas), conducirá a una apoptosis defectuosa y a la persistencia de clones de linfocitos autorreactivos, con la siguiente pérdida de la autotolerancia y el desarrollo de enfermedad autoinmune.

LES humano: Los datos que implican a la apoptosis en la patogénesis del LES humano no son tan claros como los modelos murinos y aunque se ha encontrado mayor expresión de bcl-2 en linfocitos de pacientes lúpicos, no se sabe si se trata de un defecto primario o simplemente de un epifenómeno que refleja la activación de estas células. Sí para indudable el papel de la apoptosis en la génesis de anticuerpos anti-ADN y de la glomerulonefritis (GN) lúpica.

Hay evidencias epidemiológicas que demuestran la existencia de factores genéticos en el LES: concordancia para la enfermedad entre gemelos univitelinos, elevada prevalencia de LES y de anomalías inmunológicas en familiares de enfermos, y alta incidencia de LES en ciertos grupos étnicos. Sin embargo, no se ha identificado aún ningún gen al que se le pueda responsabilizar del desarrollo completo de la enfermedad.

El LES se asocia a los antígenos HLA-DR2 y, sobre todo, DR3 y DR52, los anticuerpos antiRo a HLA-DR3 y Dqw2 y los antiADN a HLA-DR2. Otros alelos se asocian a ciertas manifestaciones de la enfermedad (lesiones cutáneas subagudas con HLA-DR3, glomerulonefritis con HAL-DQ1), mientras que otros parecen conferir cierto grado de protección frente a ésta (DR4). El hecho de que muchos pacientes (el 50-80% en algunos estudios presenten alelos nulos en los loci HLA que codifican el complemento (C4AQ0) y sean portadores de un déficit total o parcial de algunos de sus factores, tiene relevancia dado el papel que el complemento desempeña en la eliminación de inunocomplejos (IC). En el LES los niveles de TNFa se correlacionan con el fenotipo DR (DR2: bajos niveles; DR3: altos niveles) y cada vez hay más datos indicativos de que, en ciertos grupos étnicos, uno o más de estos loci son factores de riesgo independientes para la predisposición al LES. Con todo, el riesgo relativo conferido por cada haplotipo HLA es bajo, por lo que parece que el sistema HLA es sólo parcialmente responsable del riesgo de contraer LES y que existen otros factores genéticos más poderosos.

Otros genes localizados fuera del sistema HLA, controlan la conformación del receptor Fc de la IgG (RFcy). Se ha descrito una asociación con un alelo polimórfico de RfcyIIb y RfcyIIIa; en este último, el fenotipo de baja afinidad, 179-F/F, se ha relacionado con nefritis lúpica en 200 pacientes de diversa procedencia étnica.

FACTOR HORMONAL

La alta incidencia femenina de la enfermedad, la menor frecuencia de aparición antes de la menarquía o después de la menopausia y las agudizaciones en el puerperio o con la administración de anticonceptivos orales sugieren una influencia hormonal en el LES. En el lupus murino, los estrógenos aceleran la producción de nefritis, mientras que los andrógenos parecen retrasarla o incluso prevenirla. Aunque en los humanos no se sabe de qué manera influyen las hormonas en la inmunidad, es probable que intervengan en la inducción de tolerancia. En los ratones NZW/NZB, la enfermedad se ve acelerada por los altos niveles de prolactina, una hormona que está siendo extensamente estudiada.

FACTORES AMBIENTALES

Luz ultravioleta (LUV): Aunque la LUV es un desencadenante tanto de lesiones cutáneas como de agudizaciones sistemáticas en el LES humano y acelera la

enfermedad en los ratones BXSB, no parece un factor estrictamente causal. Se ha sugerido que la LUV podría alterar la estructura del ADN y aumentar su antigenicidad. Se ha demostrado que la LUV induce apoptosis en los queratinocitos dérmicos, con la consiguiente exposición de antígenos nucleares y citoplásmicos en la superficie celular, lo cual podría explicar el mecanismo de formación de anticuerpos en el LES y el fenómeno de la fotosensibilidad.

Virus: En los modelos murinos, partículas retrovirales pueden contribuir al proceso autoinmune, al insertarse en cadenas de ADN genómico ("retrotrasposones"), que conducen a mutaciones genéticas y pueden originar en autoinmunidad.

En el Les se encuentran títulos altos de anticuerpos frente a diversos antígenos víricos, incluidos al menos cuatro retrovirus. Asimismo, existe gran prevalencia de infección por virus de Epstein Barr, lo que podría ser significativo a la vista de la capacidad de activación de los linfocitos B que tiene ese virus. Sin embargo, por el momento no se puede afirmar si estos anticuerpos son la consecuencia de una activación inespecífica de linfocitos B o el resultado de una exposición vírica.

Fármacos: Diversos fármacos, que inhiben la metilación del ADN, como la hidralacina, la procainamida y otras aminas aromáticas, inducen la formación de anticuerpos antinucleares (AAN) y, en algunos casos, síntomas, la mayoría de ellos inespecíficos (febrícula, astenia, mialgias) que desaparecen tras suprimir el medicamento. A pesar de que muy pocos de estos casos reúnen criterios de LES, este cuadro ha sido tradicionalmente considerado como una forma de lupus "inducido"; sin embargo, la reversibilidad del cuadro, sus alteraciones inmunes y su patrón de herencia, relacionado con el fenotipo acetilador, son bien distintos de los que se observan en el LES espontáneo. Si el fármaco actúa en estos casos como un adyuvante, si es objeto de una reacción cruzada con antígenos nucleares o si altera determinadas macromoléculas, convirtiéndolas en inmunógenas, es algo que no se conoce. Las terapias biológicas empleadas en la artritis reumatoide, en particular el antiTNFa, inducen la positivización de AAN y antiADN. Es posible que la inhibición del TNF module la apoptosis de forma diferente, facilitando el desarrollo de anticuerpos.

FISIOPATOGENIA

TRANSTORNO DE LA INMUNORREGULACION

Linfocitos B. El factor común de las anomalías inmunes en el LES es la hiperactividad de los linfocitos B, con producción de autoanticuerpos. Se piensa que estos anticuerpos son la consecuencia tanto de la activación policlonal B como de una respuesta a antígenos (antigen driven). Las razones que teóricamente pueden explicar la hiperactividad B son: a) un trastorno intrínseco de los linfocitos B, b) aumento en la función T cooperadora, c) deficiente función T supresora o d) un trastorno en la síntesis y secreción de linfocinas. De los modelos murinos se desprende que la multiplicidad de anticuerpos refleja más un trastorno en la inducción y/o mantenimiento de la autotolerancia que un defecto intrínseco de los linfocitos T cooperadores. En cualquier caso, la hiperactividad B conduce a la producción de mayores cantidades de inmunoglobulinas y anticuerpos, incluso contra antígenos propios.

Linfocitos T. Las alteraciones de los linfocitos T son también muy características del LES: linfopenia T, anticuerpos antilinfocito T, depleción de la población supresora-citotóxica (CD8+) y expansión de la cooperadora-inductora (CD4+). Diversos estudios sugieren un déficit en la función T supresora, pero, de nuevo, es difícil de discernir si esta alteración es primaria o se trata de un epifenómeno.

Citocinas: Se ha encontrado una disminución de las citocinas producidas por los linfocitos T para regular otros linfocitos T, como IL-2, TNF e IF, y un aumento en las citocinas que promueven crecimiento, diferenciación y estimulación de linfocitos B (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10). La IL-10 parece ser importante en la producción de anticuerpos antiADN y su exceso de producción in vitro se ha correlacionado con aumento de la apoptosis y con linfopenia. Asimismo, se han encontrado niveles elevados de IL-10 en familiares asintomáticos de pacientes con LES.

MECANISMOS DE LESION

Aunque el papel de los autoanticuerpos en la producción de las lesiones no está perfectamente aclarado, parece que al menos algunos de ellos reaccionan con antígenos presentes en las membranas celulares (como ocurre en la hemólisis) o en las membranas basales (como en la dermatitis y en la glomerulonefritis) , para originar las manifestaciones propias de una enfermedad por IC. Los anticuerpos también pueden causar trastornos en el sistema de coagulación (anticuerpos antifosfolípidos) (aFL) u originar disfunción de células específicas (autoRo y bloqueo cardíaco) y/o alteraciones en apoptosis.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La siguiente tabla recoge las manifestaciones más frecuentes en tres grandes series de LES:

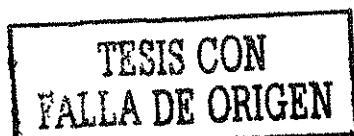
Manifestaciones Clínicas	Pistiner y cols (7) 1991 (n: 464)	Cervera y cols (8) 1993 (n: 1000)	Blanco y cols (9) 1995 (n: 307)
Artritis	91	84	83
Eritema malar	34	58	58
Lupus discoide	23	10	-
Ulceras mucosas	19	24	50
Afección neurológica	11	27	15
Afección renal	28	39	42
Fenómeno de Raynaud	24	34	-
Serositis	55	36	48

SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES

La astenia y la fatiga (80%), la anorexia y la pérdida de peso son habituales e indican actividad del LES. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan fiebre en algún momento, frecuentemente como síntoma inicial. Aunque la mayoría de los episodios febriles en el LES corresponden a "fiebre lúpica", no debe olvidarse que el paciente lúpico, por sufrir una enfermedad inmune y recibir frecuentemente corticoesteroides y/o inmunosupresores, es propenso a sufrir infecciones y, por tanto, siempre deben descartarse las causas infecciosas. Son datos orientativos, no definitivos, de un origen infeccioso, la leucocitosis, los escalofríos y la ausencia de datos de actividad lúpica a otros niveles.

MANIFESTACIONES DEL APARATO LOCOMOTOR

Constituyen una de las manifestaciones más habituales (84-90%):



LES: manifestaciones del aparato locomotor

1. Articulaciones
 - Artralgias
 - Artritis intermitente
 - Artritis persistente
 - Artropatía de Jaccoud
2. Aparato pararticular
 - Tendonitis
 - Laxitud ligamentaria e hiper movilidad articular
 - Roturas tendinosas
 - Fibromialgia
 - Calcificaciones de partes blandas
 - Calcificaciones capsulares
 - Calcinosis cutis
 - Calcinosis universalis
3. Músculo
 - Miopatía inflamatoria
 - Miopatía vacuolar
 - Miositis con cuerpos de inclusión
 - Miopatía esteroidea
 - Miopatía por antipalúdicos
4. Hueso
 - Osteonecrosis aséptica
 - Osteoporosis
 - Acrosteólisis (artropatía mutilante)

Articulaciones

Presentan afectación articular el 90% de los pacientes y varía desde simples artralgiás hasta una artritis deformante.

Artralgias: Aparecen en un 24% de los casos como la única manifestación articular y, en un porcentaje mucho mayor, asociadas a otras alteraciones del aparato locomotor. Suelen ser simétricas, intermitentes y erráticas y pueden acompañarse de rigidez articular.

Artritis intermitente: La artritis intermitente y migratoria es la forma más habitual de artritis en el LES; suele acompañarse de signos inflamatorios, que se resuelven en 12-48 horas, sin dejar secuelas. Se localiza más frecuentemente en las manos, rodillas y codos y, en general, no afecta a más de cuatro articulaciones a la vez. En la radiología puede verse aumento de partes blandas y osteopenia yuxtarticular.

Artritis persistente: Un 8-10% de los pacientes presenta una poliartritis persistente que afecta de forma bastante simétrica a grandes y pequeñas articulaciones, acompañándose de rigidez matutina. A diferencia de lo que ocurre en la artritis reumatoide, no produce deformidades. Las erosiones radiológicas, cuando las hay, suelen ser pequeñas asimétricas y se asocian con los nuevos anticuerpos antiRA33. El líquido sinovial es poco inflamatorio y los cambios en la membrana sinovial, suelen presentar manifestaciones viscerales mayores, e inversamente, en los casos con afección del sistema nervioso o nefritis grave, la artritis no constituye un problema de importancia. La combinación de artritis reumatoide y de LES se ha denominado "rupus" y probablemente es la asociación casual de dos enfermedades relativamente frecuentes.

Artropatía de Jaccoud: Se denomina así a una artropatía deformante con desviación cubital reductible de las metacarpofalángicas, hiperextensión de las interfalángicas proximales (deformidad en "cuello de cisne") y, frecuentemente, hiperextensión de la interfalángica del pulgar (pulgar en "X"); se observa en el 10% de los pacientes y es debida a la afección de cápsula, ligamentos y tendones más que a una sinovitis crónica. En los casos de larga evolución puede producir erosiones en forma de gancho en la cabeza de los metacarpianos. Es frecuente su asociación con deformidades en los pies (hallux valgus, subluxación de metatarsofalángicas, dedos en martillo, cabalgamiento de los dedos y pie plano), que se han denominado "pie lúpico" o "artropatía de Jaccoud de los pies".(8%)

Partes Blandas

En el LES parece existir un trastorno tendinoso generalizado que predispone a sufrir problemas ligamentarios, capsulares, etc., y cuya raíz reside en un laxitud ligamentaria.

Tendonitis: Afecta hasta a un 10% de los pacientes con LES y, ocasionalmente, origina contracturas en flexión, especialmente en los codos.

Rotura tendinosa: Es una eventualidad infrecuente. Generalmente, el tendón roto es el infrarrotuliano, seguido del Aquileo y de los tendones extensores de los dedos de las manos. Contribuyen a la rotura tendinosa la artritis y tendosinovitis de las articulaciones próximas, la enfermedad de larga evolución y la corticoterapia crónica. La artropatía de Jaccoud es un hallazgo simultáneo frecuente en estos pacientes.

Laxitud ligamentaria e hiper movilidad articular: Algunos estudios han encontrado laxitud ligamentaria hasta en la mitad de los pacientes lúpicos,

especialmente en aquellos con artropatía de Jaccoud. No parece tener relación con la duración de la enfermedad, con la existencia de artritis ni con la corticoterapia crónica. Se observa hipermovilidad articular en el 17% de los pacientes.

Fibromialgia: Constituye un importante problema en los pacientes con LES (22-61%), ya que es un factor determinante en la autopercepción del estado de salud y de la calidad de vida. No existe correlación con la actividad del LES y tampoco conocemos los mecanismos por los que los pacientes lúpicos desarrollan fibromialgia.

Calcificaciones: Las calcificaciones de la cápsula articular se observan en un 8-40% de los pacientes. Más infrecuentes son las calcificaciones de la piel (calcinosis cutis), relacionadas con lesiones necrotizantes y ulceradas de la piel vecina, o las del tejido celular subcutáneo consecutivas a paniculitis lúpica.

Hueso

Osteonecrosis aséptica: La prevalencia de Osteonecrosis aséptica (ONA) en el LES oscila entre el 5% y el 52%, reflejando probablemente los diferentes hábitos en la administración de corticoesteroides. Son localizaciones típicas las epífisis proximales de fémur y húmero, los cóndilos femorales, los huesos del carpo y los del pie; en muchos casos afecta a varias articulaciones. La RM es la técnica diagnóstica más sensible.

Algunos datos sugieren que el mayor riesgo de sufrir ONA va ligado a la instauración brusca de una dosis alta de corticoesteroides y mantenida al menos durante un mes; sin embargo, otros estudios lo relacionan con la dosis total recibida o con la mayor duración de tratamiento. Otros factores de riesgo para sufrir ONA son la presencia de fenómeno de Raynaud, de vasculitis y de rasgos cushinoides y la positividad de las anticuerpos aFL.

Artropatía mutilante: La esclerosis del penacho terminal de las falanges distales (acro-osteoesclerosis) es un hallazgo radiológico que se observa en el 15% de los casos de LES, a menudo asociado al fenómeno de Raynaud. Más raramente, se añaden reabsorción de la falange distal (acroosteólisis) y trastornos tróficos en los dedos y en las uñas, que se conocen como "artropatía mutilante".

Osteoporosis: La prevalencia de osteoporosis en mujeres premenopáusicas con LES oscila entre el 11% y 25%. Los mecanismos potencialmente implicados son la protección de la radiación solar, el hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal, inmovilización por la artritis, corticoterapia,

amenorrea por menopausia precoz espontánea o inducida por la ciclofosfamida, y factores relacionados con la propia enfermedad. La corticoterapia en las mujeres con función ovárica conservada induce una osteopenia que es probablemente reversible, mientras que supone un factor de agravación en las que presentan insuficiencia ovárica y en las postmenopáusicas.

Músculo

Aunque hasta el 50% de los pacientes con LES refieren mialgias, sólo en el 5% de los casos pueden establecerse el diagnóstico de miopatía lúpica. Cursa con mialgias y debilidad muscular proximal; las alteraciones de las enzimas musculares y del EMG son muy variables – a veces ausentes –, y en la histopatología no hay datos patognomónicos. En raras ocasiones, los fármacos empleados en el LES, como los corticoesteroides o la cloroquina, pueden producir una miopatía.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS.

Se presentan en el 85% de los pacientes con LES. Según su histología, se clasifican en lesiones específicas (muy sugestivas de LES) e inespecíficas

Lesiones dermatológicas en el Lupus Eritematoso

Lesiones específicas

Agudas

- Eritema malar en vespertillo
- Lesiones eritematosas generalizadas (dermatitis lúpica fotosensible)
- Lupus ampoloso

Subagudas

- Lupus anular policíclico
- Lupus psoriasisforme

Crónicas

- Lupus discoide “clásico”
 - Localizado
 - Generalizado
- Lupus discoide hipertrófico
- Lupus profundo

Lesiones inespecíficas

Piel

- Fotosensibilidad
- Telangiectasia
- Livedo reticulares
- Ulceras crónicas
- Nódulos subcutáneos
- Urticaria

Mucosas

- Ulceras orofaríngeas
- Ulceras genitales

Faneras

- Alopecia difusa
- “ Pelo lúpico” (alopecia frontal)
- Hemorragia subuperiungueal
- Eritema
- Lupus sabañón
- Distrofia ungueal

Patogenia

Se ha sugerido que los queratinocitos epidérmicos sometidos a la LUV liberan antígeno Ro; la ulterior formación de complejos Ro/antiRo en la superficie de esas células provocaría las lesiones cutáneas. La LUV también puede causar liberación exagerada de mediadores inmunes (IL-1, TNF-a, proteasas, radicales libres, histamina) y puede afectar a los linfocitos T cutáneos. Estos linfocitos T autorreactivos podría desempeñar un papel en la patogenia del Lupus Cutáneo Discoide, que no se asocia con autoanticuerpos específicos.

Lesiones cutáneas específicas

Se subdividen en agudas, subagudas y crónicas. Histiológicamente todas presentan una combinación de atrofia epidérmica, hiperqueratosis, pérdida de orientación y degeneración de las células de la capa basal de la epidermis, con presencia de vacuolas entre o dentro de las mismas (degeneración vacuolar), edema de la dermis y borramiento de la unión dermoepidérmica por un infiltrado inflamatorio mononuclear, que puede extenderse hacia una de las tres variedades de lupus cutáneo, aunque con frecuencia esta diferenciación es imposible sólo en función de los datos histológicos.

Lupus cutáneo agudo. La lesión aguda "localizada" típica es un eritema confluyente y simétrico en las mejillas y dorso de la nariz, que respeta el surco nasolabial - a diferencia de la dermatitis seborreica - y el área periorbitaria, al que se denomina eritema malar en vespertilio (murciélago) o en alas de mariposa. Las lesiones pueden ser también eritemapapulosas y extenderse a la frente y a la zona del escote. Ocasionalmente se acompañan de hiperqueratosis y, en algunos pacientes, producen un notable grado de edema e inflamación. Persisten desde unas horas a varias semanas o meses y no dejan lesiones residuales. Existe una asociación neta de estas lesiones, con la exposición al sol y con la actividad del LES. El eritema malar es más frecuente en las mujeres y en los grupos de edad más jóvenes.

Cuando las lesiones agudas se presentan en el área malar y por debajo del cuello reciben la denominación de lesiones agudas "generalizadas". Las lesiones agudas a veces coexisten con lesiones subagudas, pero rara vez con las discoides; a menudo se acompañan de ulceraciones orales o en la mucosa nasal.

Lupus cutáneo subagudo. Las lesiones se presentan en brotes, relacionados frecuentemente con la exposición al sol, y se localizan en áreas fotoexpuestas: cuello, escote, espalda, brazos y antebrazos, dorso de manos y, menos frecuentemente, en la cara. Pueden adoptar dos tipos de morfología: anular o



papuloescamosa. La forma anula o anular-policíclica consiste en lesiones de borde eritematoso, a veces descamativo, con tendencia a crecer periféricamente, a la vez que se va aclarando la zona central; cura sin dejar lesiones cicatriciales, pero sí una zona de hipopigmentación central, que puede simular un vitíligo. Las lesiones papuloescamosas o psoriasiformes son igualmente redondeadas y crecen periféricamente dando lugar a una placa eritematodescamativa, pero sin aclaración central. El 85% de los pacientes con lupus cutáneo subagudo presentan fotosensibilidad.

En el 50% de los casos no hay manifestaciones sistémicas de LES o, si las ya, son generalmente leves. Los anticuerpos antiRO son positivos en el 70% de los casos y el factor reumatoide en el 30%. Existe una cierta asociación con el fenotipo HLA-B8 y DR3. Pueden observarse lesiones subagudas, idénticas a las del LES, en el curso del síndrome de Sjörgren, así como en algunos casos de déficits genéticos del complemento.

Lupus cutáneo crónico. La Lesión cutánea crónica característica es el Lupus Eritematoso Discoide (LED) "clásico". Se trata de placas o pápulas eritematosas de curso crónico, redondeadas, bien delimitadas, con una superficie descamativa o hiperqueratósica. Cuando curan, lo hacen dejando cicatrices atróficas, placas de alopecia y alteración de la pigmentación. Pueden desencadenarse por la luz solar, aunque no tan frecuentemente como las lesiones agudas y subagudas. La localización típica es en las proximidades del pabellón auricular (mejilla, zona temporal, zona retroauricular) o en el propio pabellón. Cuando se localiza por encima y por debajo del cuello, se denomina LED "generalizado".

Las lesiones de LED se observan en el 10-25% de los pacientes con LES y por otra parte, sólo un 5% de los pacientes con LED cumplen los criterios de LES, de manera que en su inmensa mayoría, el LED debe ser considerado como una enfermedad confinada a la piel. No obstante, algunos casos de LED estrictamente cutáneos muestran alteraciones analíticas propias del LES, como títulos bajos de anticuerpos antinucleares (AAN), leucopenia o serología de lúes falsamente positiva. El pronóstico de estos hallazgos no está claro, pero es prudente, en estos pacientes, establecer un discreto seguimiento por si en el futuro desarrollan manifestaciones sistémicas; ello es especialmente recomendable en el LED generalizado, por ser la variedad discoide con más riesgo de progresar a LES.

En la literatura dermatológica son habituales las subclasificaciones de las lesiones lúpicas crónicas en razón del predominio de una u otra característica (hiperqueratosis en el LED "hipertrófico", acúmulos de mucina en el lupus "tummidus", etc.); sin embargo, su interés desde el punto de vista de sus relaciones con el LES, es menor. Una excepción es el lupus "profundo" o paniculitis lúpica porque aproximadamente la mitad de los pacientes con esta lesión cumplen los criterios de LES. Se caracteriza por la presencia de

nódulos subcutáneos dolorosos en la dermis y tejido subcutáneo de brazos, muslos y nalgas, que pueden dejar calcificaciones residuales en las partes blandas.

Lesiones cutáneas no específicas.

Se observa fotosensibilidad, fuertemente asociada a la positividad de los anticuerpos antiRo, en un 30-60% de los pacientes; la LUV es la responsable de ese fenómeno, por el que se desencadenan brotes cutáneos y extracutáneos de lupus. Haytelangiectasias sobre una lesión discoide o en el área periungueal en el 15% de los pacientes. Las úlceras mucosas, la alopecia difusa y el pelo lúpico - pelo corto y frágil en la región frontal- son frecuentes, mientras que los nódulos reumatoides subcutáneos son raros. La vasculitis en las vénulas y arterias distales de los dedos puede producir nódulos dolorosos en esta localización, hemorragias en astilla o pequeños infartos cutáneos en el borde lateral de las uñas; la vasculitis leucocitoclásica se manifiesta frecuentemente como púrpura palpable y los fenómenos vasculíticos en la dermis más profunda son responsables de placas de urticaria que dura más de 24 horas (urticaria-vasculitis). La obstrucción de las pequeñas venas del plexo cutáneo superficial es responsable de las lesiones de lúedo reticular, fuertemente ligadas a la positividad de los anticuerpos anticardiolipina. (aCL).

Prueba de la banda lúpica.

Los depósitos de inmunoglobulinas y complemento detectados en la unión dermoepidérmica son un fenómeno característico del LES, que se conoce como "banda lúpica". No es patognomónica y su negatividad tampoco excluye el diagnóstico de LES. La investigación de este fenómeno ha quedado relegada a: a) el diagnóstico de casos oligosintomáticos que aún no reúnen criterios de LES, b) diferenciar el LES del LED, en el que la banda lúpica suele ser negativa en la piel sana y c) diferenciar el LES de otras enfermedades con manifestaciones cutáneas semejantes.

NEFROPATIA LUPICA

Patogenia

La inmunofluorescencia en las biopsias de pacientes con nefritis lúpica muestra invariablemente depósitos de inmunoglobulinas y complemento.

Clásicamente se han interpretado estos depósitos como la consecuencia de una enfermedad por depósito de IC circulantes ADN/antiADN, pero hoy sabemos que los anticuerpos circulantes antiADN se unen al heparán-sulfato o colágeno tipo IV de la membrana basal glomerular. Los anticuerpos antiADN resultan de autoinmunización con nucleosomas más que con el ADN desnudo. Los nucleosomas (subunidad estructural básica de la cromatina) están constituidos por ADN e histonas (un octámero con dos copias de H2A, H2B, H3 y H4) y se generan durante la apoptosis. La alteración de la apoptosis en el LES podría originar un aumento en la generación de nucleosomas, que persistirían por trastornos en la fagocitosis del material apoptótico. La formación de anticuerpos antinucleosomas precede a la formación de otros anticuerpos, como antiADN y antihistona, y en modelos murinos se detectan linfocitos TCD4+ específicos de nucleosomas antes de que se produzcan anticuerpos patogénicos. Además, los nucleosomas participan en la evolución de las lesiones tisulares, especialmente de la glomerulonefritis, pues median la unión del anticuerpo antiADN al heparán-sulfato de la membrana basal glomerular. En la GN lúpica, los IC formados in situ en el mesangio y en la región subendotelial producen quimiotaxis de células inflamatorias que participan en el daño tisular.

La patogenia de la nefropatía membranosa es menos conocida. En especial, es difícil explicar la presencia de depósitos inmunes y de infiltrados inflamatorios en la vertiente epitelial de la membrana basal. La formación in situ de IC en la región subepitelial podría activar el complejo de ataque a la membrana del complemento (C5b-9) e inducir la producción de mediadores capaces de alterar la permeabilidad de la membrana basal.

La patogenia de la nefritis túbulo-intersticial parece debida a depósitos de IC. No está confirmado el papel que desempeñan los aFL en la GN lúpica, pero sí está demostrada su asociación con la microangiopatía trombótica renal, lesión escasamente inflamatoria que cursa con trombosis de la microvasculatura renal.

Clasificación

La clasificación histológica de las lesiones renales lúpicas auspiciada por la OMS en 1975, engloba bajo la denominación de << nefritis lúpica >> lesiones que desde los puntos de vista clínico, morfológico, patogénico y pronóstico son muy heterogéneas. Adicionalmente, algunas formas de afectación renal en el LES no se contemplan en dicha clasificación (microangiopatía trombótica renal, nefritis tubulointersticial) y, por otra parte, la categorización de una lesión renal en alguno de los grupos de la OMS tiene una utilidad pronóstica limitada. Por estas razones, a lo largo de los veinticinco años transcurridos desde su publicación se han ido introduciendo diversas innovaciones en la

primitiva clasificación de la OMS, de las cuales una de las más difundida es la modificación de churg y cols. Adicionalmente, se ha ampliado la potencia pronóstica de esta clasificación, complementándola con unos índices de actividad y de cronicidad, que cuantifican la reversibilidad o irreversibilidad de las lesiones presentes en la biopsia renal. Sin embargo, la difícil reproductibilidad interobservador e incluso intraobservador de estos índices, especialmente para sus valores bajos, limita considerablemente su utilidad.

Manifestaciones clínicas y evolución

En el 47% de los pacientes lúpicos hay pruebas clínicas de afectación renal. De acuerdo con sus características clínicas, pronósticas y patogénicas, las diversas formas de nefropatía que se observan en el LES pueden encuadrarse en uno de los siguientes grupos:

1. Glomerulonefritis Lúpica. Tanto la GN mesangial como la GN proliferativa focal y la GN proliferativa difusa parecen representar estadios diferentes dentro de un espectro continuo de lesiones, que probablemente comparten el mismo mecanismo patogénico. Constituyen el grupo más frecuentemente encontrado.

Clasificación de la nefritis lúpica

I. Glomérulo normal

- A) Normal (por todas las técnicas)
- B) Normal por microscopía óptica pero con depósitos en Microscopía electrónica o Inmunofluorescencia

II. Alteraciones mesangiales puras

- A) Ensanchamiento mesangial y/o leve (+) hiper celularidad
- B) Moderada (++) hiper celularidad

III. Glomerulonefritis proliferativa focal segmentaria (asociada a Alteraciones mesangiales leves o moderadas)

- A) Lesiones activas necrotizantes
- B) Lesiones activas y esclerosantes
- C) Lesiones esclerosantes

IV. Glomerulonefritis proliferativa difusa

- A) Sin lesiones segmentarias
- B) Con lesiones activas necrotizantes
- C) Con lesiones activas y esclerosantes
- D) Con lesiones esclerosantes

V. Glomerulonefritis membranosa

- A) Membranosa pura
- B) Asociada con lesiones de categoría II (A o B)

VI. Glomerulonefritis esclerosante avanzada

Nefritis Lúpica: Índices histológicos de actividad y de cronicidad

Índice de actividad (intervalo : 0-24)

Lesiones glomerulares

- Proliferación celular
- Necrosis fibrinoide/cariorrhexis
- Semilunas celulares
- Trombos hialinos / asas de alambre
- Infiltración de leucocitos

Lesiones túbulo-intersticiales

- Infiltrado de células mononucleares

Índice de cronicidad (intervalo : 0-12)

Lesiones glomerulares

- Esclerosis glomerular
- Semilunas fibrosas

Lesiones túbulo-intersticiales

- Fibrosis intersticial
- Atrofia tubular

En la biopsia renal. En general, se presentan durante los cinco primeros años del LES e inciden en pacientes con signos biológicos de actividad, especialmente anticuerpos antiADN fuertemente positivos y consumo de complemento; asimismo, es frecuente su asociación con lesiones cutáneas agudas. La transformación histológica de una clase a otra de GN lúpica ocurre en el 10-45 % de los casos. En general, la transformación de un patrón de nefritis más leve a uno más grave se refleja clínicamente por aumento de la proteinuria y/o disminución de la función renal.

La GN mesangial suele cursar con mínima microhematuria y/o proteinuria, pero puede ser asintomática o rara vez, conducir a un síndrome nefrótico; la mayoría de los casos remiten con tratamiento, pero un pequeño porcentaje progresa a formas más graves. La GN proliferativa focal cursa con proteinuria y microhematuria variables y el 20 % de los casos evoluciona a formas más graves. Las diferencias histológicas entre las formas proliferativa focal y proliferativa difusa son cuantitativas, habiéndose establecido el límite de un 50 % de los glomérulos afectados para establecer un diagnóstico u otro.

La GN proliferativa difusa es la que con mayor frecuencia provoca lesiones determinantes de la evolución a esclerosis; en más del 50 % de los casos se

manifiesta por síndrome nefrótico y a menudo cursa con hipertensión arterial (HTA) e insuficiencia renal.

Nefropatía Membranosa

Representa entre el 10 y el 27 % de las nefropatías lúpicas. Aproximadamente la mitad de ellas corresponden a formas membranosas puras y la otra mitad presenta rasgos proliferativos más o menos extensos (glomerulonefritis membranoproliferativa). Algunos estudios demuestran que la nefropatía membranosa es de aparición más tardía respecto al comienzo del LES que las GN lúpicas.

La manifestación más frecuente es la proteinuria, que en el 50 % de los casos alcanza el nivel nefrótico. En general, la nefropatía membranosa pura incide en pacientes con escasa actividad lúpica y es frecuente que los anticuerpos antiADN, el complemento e incluso los AAN sean negativos o normales. Existe alguna evidencia de que esta forma histológica se asocia con la positividad de los aFL, sin embargo, son necesarios más estudios que lo confirmen. La histopatología se caracteriza por la presencia de depósitos subepiteliales, indistinguibles de los que se observan en la nefropatía membranosa idiopática. El pronóstico de la nefropatía membranosa pura es bueno, con una supervivencia renal a los diez años del 84-100 % : este pronóstico empeora progresivamente en las formas membranoproliferativas, en relación con el grado y extensión de las alteraciones proliferativas asociadas. El índice de cronicidad no es de tanta utilidad en la nefropatía membranosa como en las glomerulonefritis lúpicas.

Nefritis Lúpica Tubulointersticial

Aunque la afectación tubulointersticial es un hallazgo relativamente frecuente en la biopsia renal de pacientes con GN lúpica, la nefritis tubulointersticial como hallazgo único o predominante, es decir con lesiones glomerulares escasas o ausentes, es infrecuente. La mayoría de los pocos casos descritos cursan con fracaso renal agudo y muchos recuperan la función con corticoesteroides en dosis altas.

Microangiopatía Trombótica Renal

Es una lesión renal muy trascendente por su potencialidad de abocar a insuficiencia renal terminal. Puede provocar HTA temprana, síndrome nefrótico e insuficiencia renal progresiva, que puede requerir diálisis.

Frecuentemente cursa con positividad de aFL y puede asociarse con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y afectación neurológica, remedando una púrpura trombótica trombocitopénica.

Otras formas de afectación renal en el LES

La vasculitis renal es rara, aunque se han descrito casos de glomerulonefritis necrotizante focal segmentaria por vasculitis del capilar glomerular. Puede surgir trombosis de la vena renal en cualquier tipo de nefropatía lúpica, especialmente si cursa con síndrome nefrótico, pero es más frecuente en la nefropatía membranosa.

Algunos pacientes tienen alteraciones en la biopsia renal en ausencia de afectación clínica (nefritis silente). En la mayoría de los casos, la lesión renal es una GN mesangial, pero puede haber lesiones proliferativas. A pesar de que la amiloidosis secundaria es una complicación frecuente de las enfermedades reumáticas inflamatorias, su asociación con LES es muy rara; casi la mitad de los casos descritos aparecen en los cinco primeros años de enfermedad. Generalmente se presenta con proteinuria. Con o sin síndrome nefrótico. Se especula si los pacientes lúpicos con poliartritis persistente, que presentan un aumento de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, proteína sérica amiloide A, IL-6) similar al observado en la artritis reumatoide, podrían tener mayor riesgo de presentar amiloidosis secundaria. La cistitis lúpica, generalmente asociada a manifestaciones gastrointestinales, consiste en una cistitis intersticial crónica que origina una vejiga pequeña de paredes engrosadas; puede complicarse con hidronefrosis bilateral por estenosis de la unión ureterovesical.

Insuficiencia renal terminal, diálisis y trasplante.

Un 23 % de los pacientes con nefropatía lúpica llegarán a insuficiencia renal terminal. Los datos que presagian esta situación son :

a) HTA; b) forma histológica proliferativa difusa; c) microangiopatía trombótica renal; d) creatinina plasmática superior a 1,4 mg/dl; y e) índice de cronicidad elevado. Hay datos contradictorios respecto a si otras circunstancias (índice histológico de actividad, edad, sexo, raza, retraso de la biopsia, índice global de actividad de la enfermedad, persistencia del síndrome nefrótico, etc.), son un factor de riesgo para llegar a insuficiencia renal terminal.

Al llegar a enfermedad renal terminal, la actividad lúpica tiende a disminuir. Después de comenzar la diálisis, se recomienda esperar al menos tres meses para el trasplante renal, pues hasta en un 10 % de los pacientes hay una

recuperación parcial de la función renal. El pronóstico a largo plazo de los enfermos lúpicos sometidos a un programa de trasplante renal se considera similar al de los pacientes no lúpicos. Sin embargo, de un reciente metanálisis se desprende que estos pacientes son particularmente susceptibles a sufrir complicaciones durante el primer año tras la recepción del injerto, especialmente trombosis y rechazo agudo. Los pacientes con LES y anticuerpos anticardiolipina pueden ser transplantados con éxito, aunque se han descrito casos en la que la microangiopatía trombótica recidivó en el injerto, así como trombosis en los vasos del riñón trasplantado. Por otra parte, los pacientes en hemodiálisis, independientemente de la causa de su insuficiencia renal, muestran una alta prevalencia de aFL, sin que ello implique mayor frecuencia de complicaciones trombóticas.

Biopsia Renal

Es controvertido el valor que se puede dar a la biopsia renal y el momento en el que realizarla, pero es recomendable en las siguientes circunstancias:

a) cuando hay microhematuria y/o proteinuria significativas; b) ante una disminución de la función renal; c) cuando se sospecha microangiopatía trombótica renal, por las especiales connotaciones pronósticas y terapéuticas que esta forma conlleva; d) ante la sospecha de transformación histológica a una forma más grave; y e) ante la duda si una proteinuria de larga evolución corresponde a una lesión glomerular "activa" o por el contrario, es una proteinuria "fija".

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIATRICAS

Patogenia

La lesión patológica más frecuente parece ser la oclusión vascular por vasculopatía a través de: a) inflamación crónica, b) autoanticuerpos, c) activación persistente del sistema nervioso autónomo que es una posible causa de vasoconstricción e hipertensión.

Clínica

Recientemente se publicaron un sistema de definición y nomenclatura estandarizado del LES neuropsiquiátrico el cual se divide en las siguientes manifestaciones:

1. Trastornos psiquiátricos, déficits cognitivos y estados confusionales agudos
 - a) Anomalías cognitivas
 - b) Estados confusionales agudos
 - c) Psicosis
 - d) Trastornos del estado de ánimo
 - e) Ansiedad
2. Síndromes neurológicos del sistema nervioso central
 - a) Convulsiones
 - b) Cefalea (como migraña e hipertensión intracraneal benigna)
 - c) Enfermedad cerebro-vascular
 - d) Síndrome desmielinizante
 - e) Trastornos del movimiento (Corea)
 - f) Mielopatía
 - g) Meningitis aséptica
3. Síndromes neurológicos del sistema nervioso periférico
 - a) Poliradiculoneuropatía desmielinizante aguda inflamatoria (Guillán - Barre)
 - b) Trastornos autonómicos
 - c) Mononeuropatía única/múltiple
 - d) Miastenia gravis
 - e) Neuropatías craneales
 - f) Plexopatía
 - g) Polineuropatía

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Anemia

La anemia del tipo de trastornos crónicos (anemia inflamatoria) es la más frecuente y se relaciona con la actividad de la enfermedad. Es una anemia normocrómica y normocítica con sideremia y capacidad de fijación del hierro disminuidas y con ferritina elevada. La anemia hemolítica aparece en un 10% de los pacientes y está mediada por anticuerpos calientes de tipo IgG (ocasionalmente IgA), que dan lugar a una prueba directa de Coombs positiva para Ig y complemento; la prueba definitiva, es la presencia de los anticuerpos en el eluido de las células sanguíneas. El 50% de los pacientes lúpicos presentan Coombs directo positivo de tipo complemento (no Ig), que no es indicativo de hemólisis. Las manifestaciones clínicas son fiebre, dolor abdominal y lumbalgia.

Otras causas de anemia en el LES son insuficiencia renal, la hemorragia digestiva por fármacos y más raramente la aplasia - hipoplasia de células rojas, la anemia hemolítica por crioglobulinas, la anemia rara por anticuerpos frente a la eritropoyetina y la anemia hemolítica microangiopática, relacionada ésta última con la positividad de aCL en el seno de una microangiopatía trombótica.

Leucopenia

Suele asociarse a actividad de la enfermedad, la patogenia es desconocida pero parece debida tanto a un déficit de producción mediada por linfocitos T supresores, como a la presencia de anticuerpos antigranulocito.

Se detecto linfopenia (menos de 1.500/mm³ en el 84% de los pacientes lúpicos en fase activa).

Trombopenia

En el 33% de los pacientes lúpicos son frecuentes las cifras de plaquetas inferiores a 100,000/mm³ pero solo el 10% de los casos puede hablarse de trombopenia grave con menos de 10,000/mm³. Se trata de una trombopenia por destrucción periférica mediada por anticuerpos antiplaquetarios.

Síndrome antifosfolípido

Un 27% de los pacientes con LES tienen anticoagulante lúpico y un 20-50%, anticuerpos anticardiolipina. La asociación de estos anticuerpos con ciertas manifestaciones clínicas se denomina Síndrome antifosfolípido.

SEROSITIS

La serositis es frecuente en el LES y puede presentarse como pleuritis, pericarditis o peritonitis. La histología muestra signos inflamatorios, rara vez vasculitis, y depósitos inmunes, denotando una patogenia por IC.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ALTERACIONES SEROLOGICAS Y DE LABORATORIO

Anticuerpos Antinucleares

Los AAN son positivos en el 95% de los casos si se investigan por inmunofluorescencia (IF) indirectas sobre tejidos animales (hígado o riñón de rata) y hasta en el 98% si el sustrato es una línea celular humana (HEP-2, HeLa). De todos ellos, los anticuerpos antiADN nativo son muy específicos de la enfermedad, apareciendo en un 75% de los casos, si se investigan mediante radio inmunoanálisis, y en un 60% si se hace por IF sobre *Crithidia luciliae*. Los anticuerpos antihistonas son positivos en el 90% de los LES inducidos y en el 75% de LES espontáneo. El fenómeno LE se debe a un anticuerpo dirigido al complemento ADN-histona; técnica obsoleta y ampliamente superado por los AAN, debe abandonarse para propuestas diagnósticas. Los anticuerpos antiSm son prácticamente exclusivos del LES y se encuentran en el 10% de los casos; los antiRNP se observan en el 25% de los LES y se asocianan a fenómeno de Raynaud y edema de manos. Los anticuerpos antiRo/SSA y antiLa/SSB se ven en el síndrome Sjögren primario (70%) y en el LES (30 y 15% respectivamente). Los anticuerpos antiRo se asocian a fotosensibilidad, lesiones cutáneas, factor reumatoide, HLA-DR3 y glomerulonefritis. Los anticuerpos antiribosomales se han asociado a hepatitis lúpica. Los pacientes con LES pueden tener anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos, no siempre indicativos de la existencia con comitante de vasculitis.

Complemento

A menudo esta disminuido, por consumo de sus factores a través de la vía clásica, y más rara vez, de la alterna. Los déficits genéticos de C1q, C2 y C4, especialmente en los individuos con un alelo nulo para el isotipo C4A del fragmento C4 (C4AQO), están fuertemente asociados al desarrollo del lupus. Tanto el déficit de C2 como de C4 cursan con positividad de antiRo/SSA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otras Alteraciones

El factor reumatoide (25%) se observa casi exclusivamente en los caso de nefropatía por lo que se le adjudica un papel protector del riñón; por el contrario las Trioglobulinas (20%) son más frecuentemente positivas en los pacientes con afectación renal. La hipergammaglobulinemia es muy frecuente.

La elevación de la lacticodeshidrogenasa (LDH), de origen multifactorial (hemólisis, serositis, neumonitis, miopatía, hepatopatía, microangiopatía trombótica) y el descenso de albúmina en ausencia de proteinuria, parecen correlacionarse con la actividad lúpica.¹

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

El diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico se basa en datos clínicos y de laboratorio. Los criterios revisados a la ACR de 1982 alcanzan un 96% de sensibilidad y especificidad

Crterios	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
1. Eritema malar	57	96
2. Lupus discoide	18	99
3. Fotosensibilidad	43	96
4. Ulceras orales	27	96
5. Artritis	86	37
6. Serositis	56	86
7. Afección renal	51	94
8. Alteraciones neurológicas	20	98
9. Trastornos hematológicos	59	89
10. Alteraciones inmunológicas	85	93
11. Anticuerpos antinucleares	99	49

Interpretación

Para fines de clasificación de pacientes en estudios clínicos, se mencionarán que una persona tiene LES si reúne 4 o más de los 11 criterios, en forma seriada o simultánea, durante cualquier intervalo de seguimiento.

La serie de criterios tiene 96% de sensibilidad y 96% de especificidad para Lupus Eritematoso Sistémico.¹³



TRATAMIENTO

No existe curación para el LES. Las remisiones completas son raras; por tanto, el paciente y el médico deben hacer planes: 1) para controlar las exacerbaciones agudas y graves. Y 2) para elaborar estrategias destinadas a suprimir de una forma aceptable los síntomas, aunque generalmente aparecen algunos efectos secundarios farmacológicos. Aproximadamente el 25% de los sujetos con LES sufren una enfermedad leve sin manifestaciones que amenacen su vida; sin embargo, el dolor y la fatiga resultan, a veces, insoportables.

Estos sujetos deben ser tratados sin glucocorticoides. Las artralgias, artritis, mialgias, fiebre y serositis leve mejoran muchas veces con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como los salicilatos. Sin embargo, la toxicidad de los AINE, el aumento de las enzimas hepática, la meningitis aséptica y la afectación renal son más frecuentes en el LES. La dermatitis del LES y, a veces, la artritis lúpica responden en ocasiones a los antipalúdicos. La hidroxiclороquina, en dosis de 400 mg al día, mejora las lesiones cutáneas en el plazo de breves semanas. Los efectos secundarios son raros y comprenden toxicidad retiniana, exantema, miopatía y neuropatía. Es necesario efectuar estudios oftalmológicos periódicos, al menos una vez al año, ya que la toxicidad retiniana guarda relación con la dosis acumulada. Los demás tratamientos del exantema comprenden los filtros solares (como los productos con un factor de protección solar de 15 o más), los glucocorticoides tópicos o intralesionales como la quinacrina, los retinoides y la dapsona. En estudios recientes se ha sugerido que la administración oral diaria de dihidroepiandrosterona (DHEA) puede disminuir la actividad de la enfermedad en pacientes con LES de grado leve. Los glucocorticoides sistémicos deben reservarse para los enfermos con lesiones graves, que no respondan a estas medidas conservadoras.

Las manifestaciones potencialmente mortales, y gravemente capacitantes del LES que responden a la inmunosupresión deben ser tratadas con dosis altas de glucocorticoides 1-2 mg/ kg/día). Cuando la enfermedad está en fase activa, se deben administrar glucocorticoides en dosis divididas cada 8 a 12 horas. Después de controlada la enfermedad durante varios días, la dosis se debe administrar en una sola vez por la mañana; con posterioridad, la dosis diaria se deberá disminuir tan rápidamente como lo permita la afectación clínica, a los pacientes hay que trasladarlos de forma gradual a un régimen de tratamiento en días alternos con una dosis única por la mañana de un glucocorticoide de acción corta (prednisona, metilprednisolona), con objeto de reducir al mínimo los efectos adversos. No obstante la enfermedad puede exacerbarse en días alternos, en cuyo

caso debe usarse una dosis única diaria, lo más baja posible, siempre que suprima el proceso.

Los pacientes con LUPUS agudo, incluidos aquellos con GN proliferativa, deben recibir tratamiento con << pulsos >> intravenosos de metilprednisolona (100mg) durante 3 a 5 días, seguidos de tratamiento, de mantenimiento diario, o en días alternos. Posiblemente este tratamiento controla de una manera más rápida la exacerbación de la enfermedad, aunque no se conoce su influencia a largo plazo.

Entre los efectos adversos el glucocorticoide crónico cabe citar el hábito cushingoide, el aumento de peso, la hipertensión, las infecciones, la fragilidad capilar, el acné, el hirsutismo, la osteoporosis acelerada, la necrosis isquémica osea, las cataratas, la diabetes meytitus, la miopatía, la hipopotasemia, las menstruaciones irregulares, la irritabilidad, el insomnio y la psicosis. La predisona administrada en una dosis de 15mg al día (más o menos) o suele suprimir el eje hipotalámico-hipofisario. Se pueden reducir al mínimo algunos efectos adveros; cuando se producen, siempre se deben tratar la hipoglusemia, la hipertensión, el edema y la hipopotasemia; las infecciones se deben detectar y tratar precozmente; la vacunación contra la gripe y el neumococo son inocuas y se deben administrar en los pacientes estables. Para reducir la osteoporosis, conviene agregar suplementos de calcio (1000 mg/día) en la mayoría de los casos; en los enfermos con una calciura < 120mg se pueden añadir 50000 unidades de vitamina D, una a tres veces por semana (controlando la hipercalcemia).

En las mujeres menopáusicas es necesario valorar el tratamiento de sustitución con estrógenos (TSE). Existe controversia sobre la capacidad de los anticonceptivos orales o TSE para causar exacerbaciones del LES en algunos pacientes; estos tratamientos no se deben administrar a pacientes con antecedentes de trombosis. La calcitonina y los disfosfonatos también se pueden utilizar para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

La utilización de agentes cítricos (azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida) en el LES resulta probablemente beneficioso para controlar la enfermedad activa y reducir el número de exacerbaciones y las necesidades de esteroides. Los enfermos con nefritis lúpica padecen insuficiencia renal con una frecuencia significativamente menor, se administra tratamiento con una combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida; la azatioprina no es tan beneficiosa como medicamento de segunda línea, pero también es eficaz.¹⁴

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En conjunto, la supervivencia no varía porque posiblemente la insuficiencia renal obliga a los pacientes a la diálisis o trasplante pero no provoca la muerte. Entre los efectos secundarios del tratamiento citostático se encuentra la mielosupresión, el aumento de las infecciones por microorganismos oportunistas como el virus de herpes zoster, la insuficiencia ovárica irreversible, la hepatotoxicidad (azatioprina), la toxicidad vesical (ciclofosfamida), la alopecia y el aumento del riesgo de tumores malignos. La azatioprina es la menos tóxica; se pueden administrar en una dosis de 2 a 3 mg /kg/día por vía oral. La ciclofosfamida es probablemente la más eficaz y la más tóxica. La dosis en << pulsos >> intravenosos (10 a 15 mg /kg) administrados una vez cada cuatro semanas causa una menor toxicidad vesical que las dosis diarias por vía oral, aunque se puede producir un cuadro grave de la médula ósea. La ciclofosfamida, también se puede administrar en dosis orales diarias (1.5 a 2.5 mg/ kg/día). Después de que se ha controlado la actividad durante varios meses, es adecuado disminuir las dosis de los agentes citotóxicos intentando suspender su administración.

Algunas manifestaciones del LES no responden a la inmunosupresión entre ellas, los trastornos de la coagulación, algunas anomalías de la conducta y la GN en estado terminal. La anticoagulación representa el tratamiento profiláctico de elección de los trastornos de la coagulación; el tratamiento crónico con warfarina en dosis relativamente elevadas (con mantenimiento de INR en 2.5 a 3.0) es eficaz para prevenir los coágulos venenosos y arteriales en los pacientes con síndromes antifosfolípido; los efectos de la aspirina y la eparina sobre la trombosis arterial no están claros. Los psicótropos deben utilizarse cuando proceda la GN membranosa << pura >> no siempre responde a la inmunosupresión; es necesario iniciar el tratamiento durante varias semanas, aunque se debe suspender si no se aprecia una mejoría evidente. La supervivencia de los enfermos lúpicos dializados o trasplantados es similar a la de los enfermos de GN en la mayoría de las series. En la actualidad, se están investigando varios tratamientos experimentales, como la plasmaferesis, asociada a ciclofosfamida intravenosa, ciclosporina, gammaglobulina intravenosa, irradiación ganglionar total, DEA, anticuerpos frente a linfocitos T y administración de moléculas que interrumpen las segundas señales en las células T activadas o bloquean las citocinas proinflamatorias o estimulantes de células B.¹⁵

RESULTADOS Y GRAFICAS

Los siguientes resultados se derivan del estudio epidemiológico tipo encuesta que se realizó en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza en el periodo comprendido entre el año 2001 al 2002, en un total de 60 pacientes portadores del Lupus Eritematoso Sistémico.

De acuerdo a:

- Grupos de edad
- Sexo
- Ocupación
- Edad al momento del diagnóstico
- Tiempo de evolución en años
- Criterios de clasificación al inicio de la enfermedad (ARA)
- Criterios que se cumplieron durante el seguimiento
- Tratamiento
- Tiempo de estancia hospitalaria en días
- Comorbilidad

GRAFICA 1**Edad**

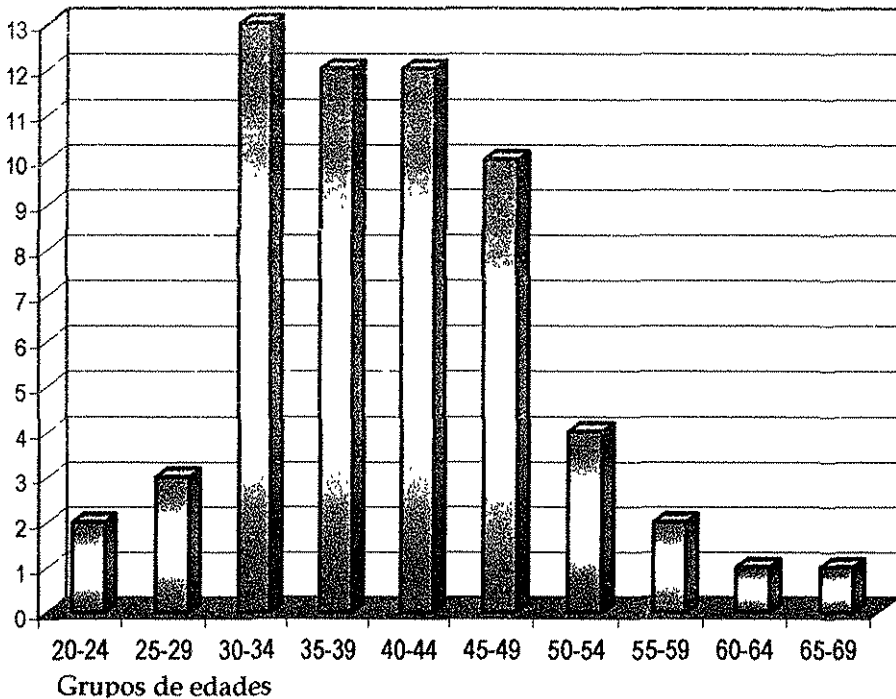
La incidencia por edades se encontró de la siguiente manera:

La edad promedio fue de 40 años con un rango que fluctuó entre los 22 y los 69 años de edad.

De acuerdo a los grupos de edades la moda se presentó en el grupo de 30 a 34 años.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

No. pacientes

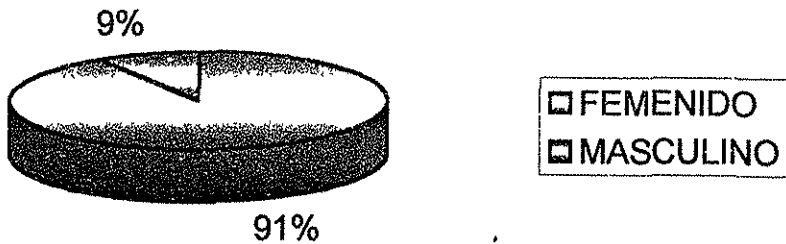


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 2**Sexo**

El Lupus Eritematoso Sistémico presentó una frecuencia mujer/hombre de 9 a 1.

Siendo un total de 60 pacientes de los cuales 91% (55) fueron mujeres y el 9% (5) hombres.

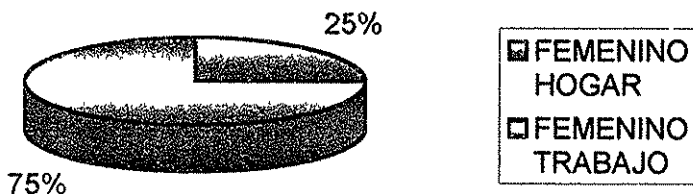
Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 3**Ocupación**

Se sabe que la ocupación no es un predictor para el desarrollo del Lupus Eritematoso Sistémico.

De acuerdo a la encuesta realizada en el H.R.G.I.Z. de un total de 60 pacientes en el sexo femenino 14 pacientes se dedican al hogar representando el 25%, 44 pacientes se dedican a trabajos fuera del hogar representando el 75% del total de mujeres

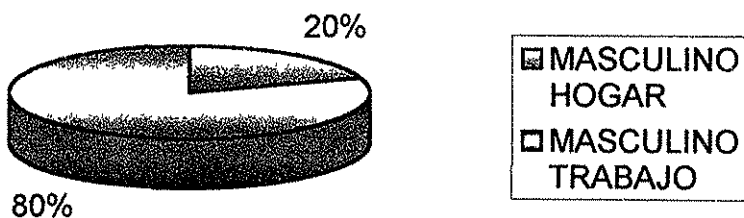
Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 4**Ocupación**

Se sabe que la ocupación no es un predictor para el desarrollo del Lupus Eritematoso Sistémico.

De acuerdo a la encuesta realizada en el H.R.G.I.Z. de un total de 60 pacientes del sexo masculino 1 paciente se dedica al hogar representando el 20% y 4 pacientes se dedican a trabajos fuera del hogar representando el 80% de total de hombres.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

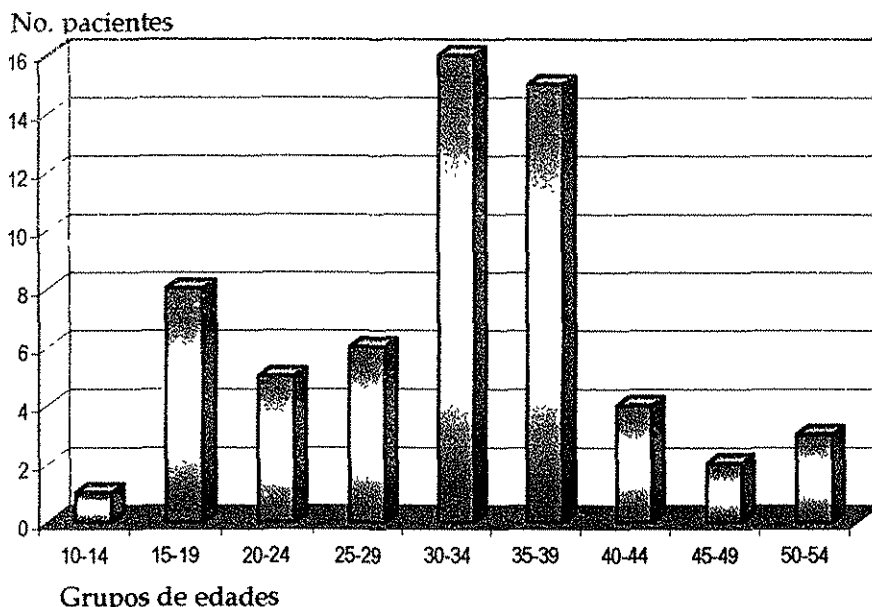
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 5**Edad al momento del diagnóstico.**

Dentro de la distribución por grupos de edad al momento del diagnóstico encontramos una media de 32 años con un rango que fluctuó de los 14 a los 53 años.

De acuerdo a los grupos de edades la moda se presentó en el grupo de 30 a 34 años.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

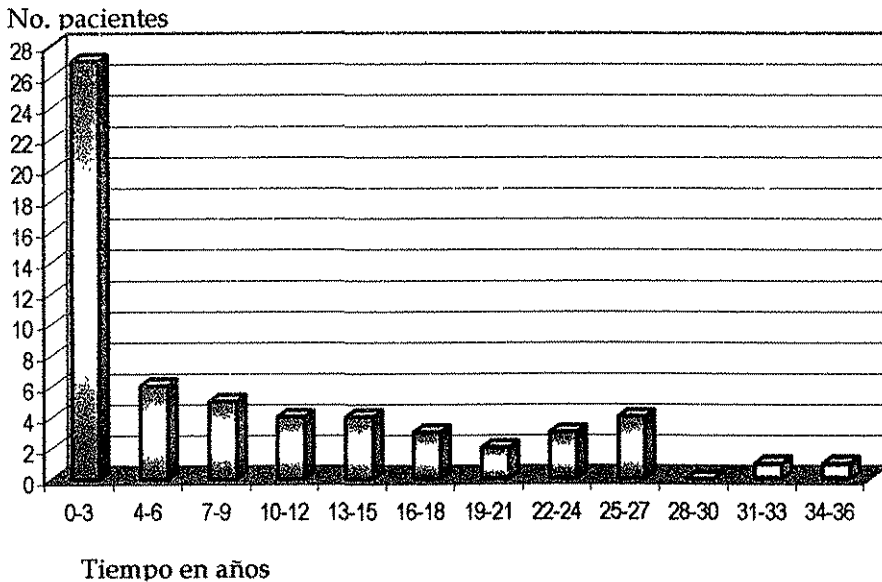
GRAFICA 6

Tiempo de Evolución en años

Del total de 60 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del H.R.G.I.Z. se determinó se determinó una media de 9 años que fluctuó entre los 3 meses de presentación y 34 años.

De acuerdo al tiempo de evolución en años la moda se presento en el rango de 0 a 3 años de presentación de la enfermedad.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002



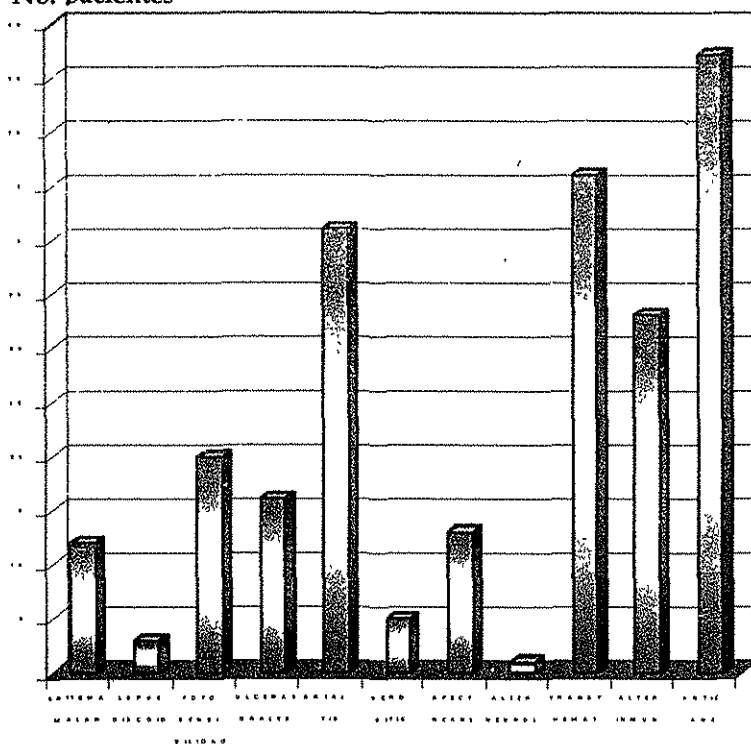
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 7

Criterios de clasificación al inicio de la enfermedad (ARA)

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

No. pacientes

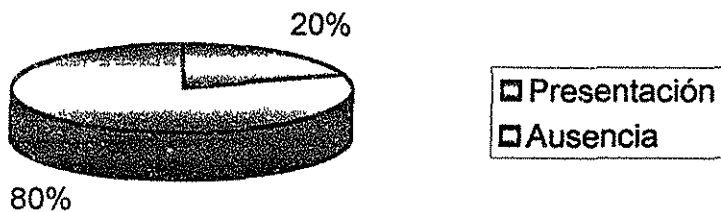


Criterios de clasificación del LES, (ARA), 1982

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 8**Eritema Malar**

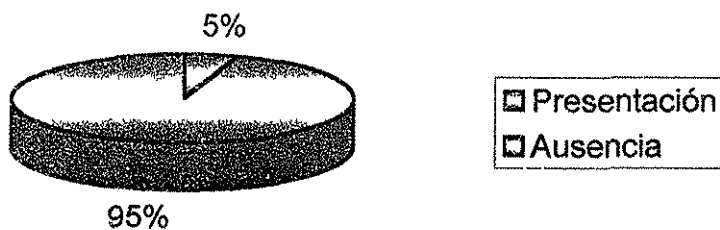
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 12 pacientes que equivalen a un 20% presentaron Eritema Malar.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 9**Lupus Discoide**

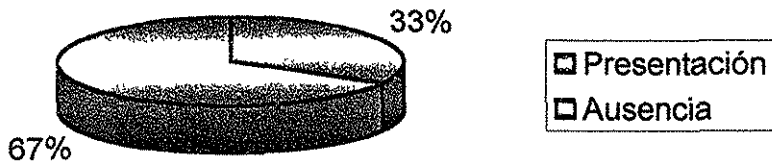
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 3 pacientes que equivalen a un 5% presentaron Lupus Discoide.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

LES CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 10**Fotosensibilidad**

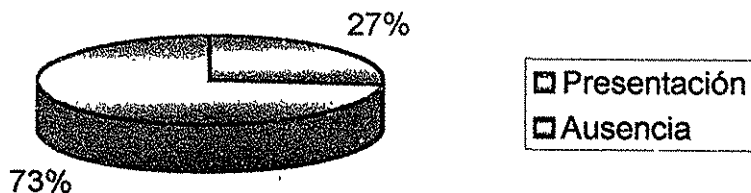
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 20 pacientes que equivalen a un 33% presentaron Fotosensibilidad.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 11**Ulceras Orales**

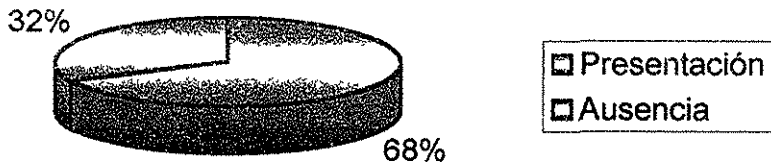
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 16 pacientes que equivalen a un 27% presentaron Ulceras orales.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 12**Artritis**

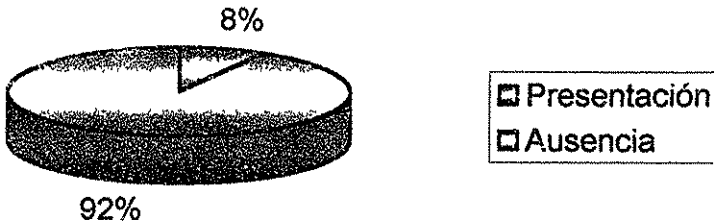
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 41 pacientes que equivalen a un 68% presentaron Artritis.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 13**Serositis**

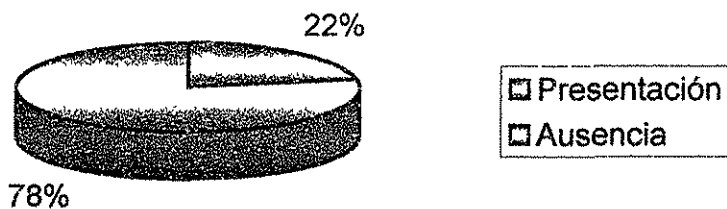
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 5 pacientes que equivalen a un 8% presentaron Serositis.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 14**Afectación renal**

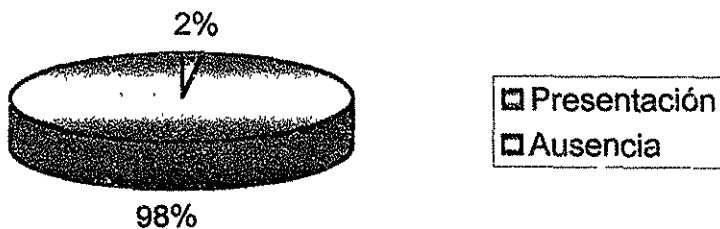
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 13 pacientes que equivalen a un 22% presentaron Afectación renal.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 15**Alteraciones neurológicas**

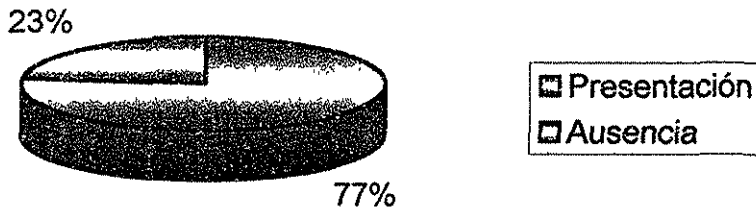
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 1 paciente que equivalen a un 2% presentaron Alteraciones neurológicas (psicosis).

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 16**Trastornos hematológicos**

Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 46 pacientes que equivalen a un 77% presentaron Trastornos hematológicos (anemia 60%, leucopenia 10% y bicitopenia 7%).

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRAFICA 17**Alteraciones inmunológicas**

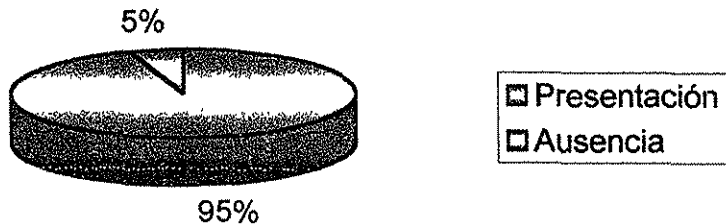
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 33 pacientes que equivalen a un 55% presentaron Alteraciones inmunológicas (disminución de C4 35%, disminución de C3 20%).

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRAFICA 18**Anticuerpos antinucleares**

Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 57 pacientes que equivalen a un 95% presentaron Anticuerpos antinucleares, en los cuales el patrón tintorial se presentó en 70%, el patrón homogéneo difuso en 20% y el patrón moteado en 5%.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

De acuerdo a los Criterios de Clasificación de la ARA para Lupus Eritematoso Sistémico en el Servicio de Medicina Interna y Reumatología del H.R.G.I.Z., se cumplieron en mayor proporción los siguientes criterios:

- Anticuerpos antinucleares 95%
- Trastornos hematológicos 77%
- Artritis (artralgias) 68%
- Alteraciones inmunológicas 55%

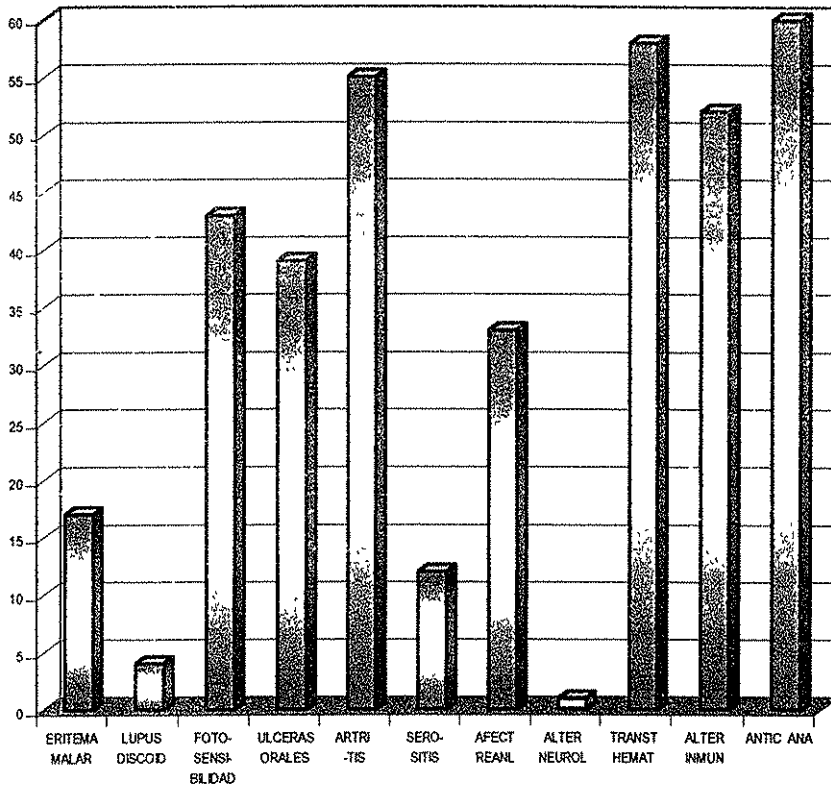
Con estos datos clínicos y de laboratorio se puede evaluar de una manera objetiva la actividad de la enfermedad en los pacientes con LES del H.R.G.I.Z.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRAFICA 19

Criterios que se cumplieron durante el seguimiento

No. pacientes

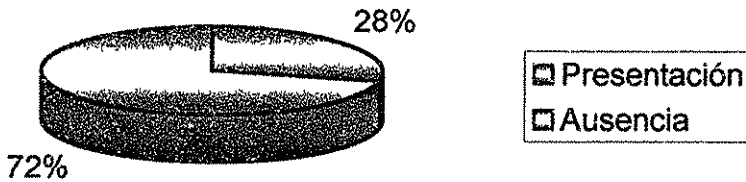


Criterios que se cumplieron durante el seguimiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 20**Eritema Malar**

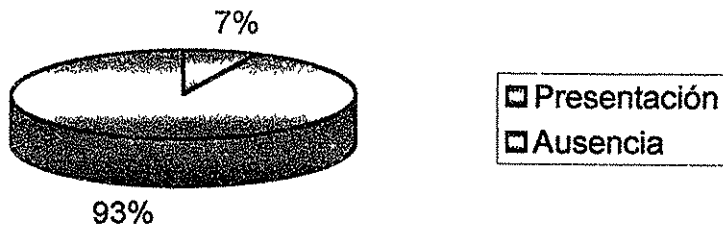
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 17 pacientes que equivalen a un 28% presentaron Eritema Malar.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 21**Lupus Discoide**

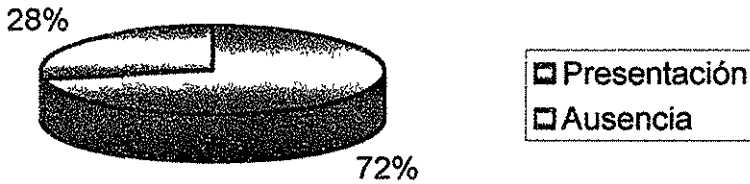
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 4 pacientes que equivalen a un 7% presentaron Lupus Discoide.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 22**Fotosensibilidad**

Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 43 pacientes que equivalen a un 72% presentaron Fotosensibilidad.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 23**Ulceras Orales**

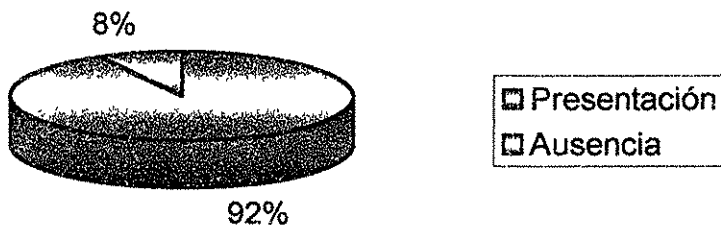
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 39 pacientes que equivalen a un 65% presentaron Ulceras orales.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 24**Artritis**

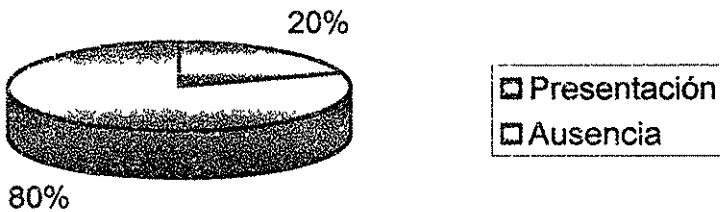
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 55 pacientes que equivalen a un 92% presentaron Artritis.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 25**Serositis**

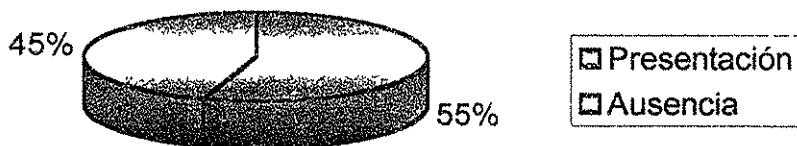
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 12 pacientes que equivalen a un 20% presentaron Serositis.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 26**Afectación renal**

Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 33 pacientes que equivalen a un 55% presentaron Afectación renal.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 27**Alteraciones neurológicas**

Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 1 paciente que equivalen a un 2% presentaron Alteraciones neurológicas (psicosis).

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 28**Trastornos hematológicos**

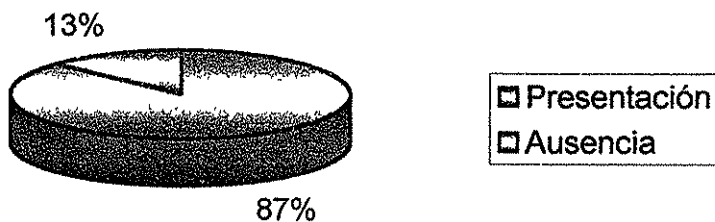
Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 58 pacientes que equivalen a un 97% presentaron Trastornos hematológicos (anemia 78%, leucopenia 12% y bicitopenia 7%).

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 29**Alteraciones inmunológicas**

Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 52 pacientes que equivalen a un 87% presentaron Alteraciones inmunológicas (disminución de C4 65%, disminución de C3 22%).

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 30**Anticuerpos antinucleares**

Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 60 pacientes que equivalen a un 100% presentaron Anticuerpos antinucleares, en los cuales el patrón tintorial se presentó en 70%, el patrón homogéneo difuso en 20% y el patrón moteado en 10%.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

De acuerdo a los Criterios de Clasificación de la ARA para Lupus Eritematoso Sistémico en el Servicio de Medicina Interna y Reumatología del H.R.G.I.Z., se encontró que durante el seguimiento se cumplieron en mayor proporción los siguientes criterios:

- Anticuerpos antinucleares 100%
- Trastornos hematológicos 97%
- Artritis (artralgias) 92%
- Alteraciones inmunológicas 87%

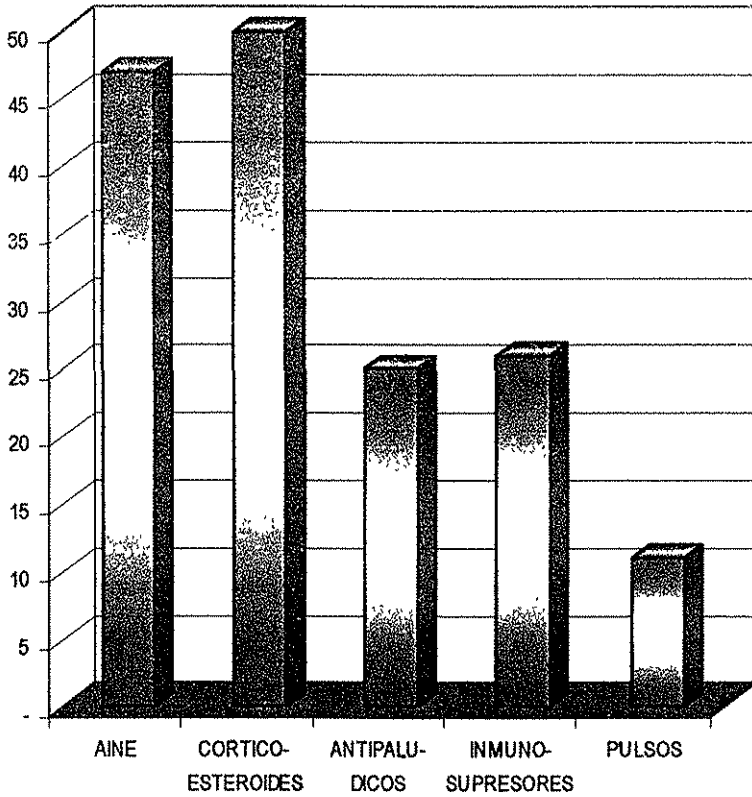
Con estos datos clínicos y de laboratorio se puede evaluar de una manera objetiva la actividad de la enfermedad en los pacientes con LES del H.R.G.I.Z.

GRAFICA 31

Tratamiento

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

No. pacientes



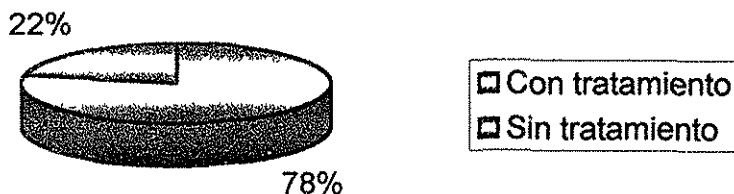
Tratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 32**Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**

Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 47 pacientes que equivalen a un 78% se trataron con Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

- 21pacientes Diclofenaco
- 14 pacientes Naproxeno
- 10 pacientes Piroxicam
- 5 pacientes Meloxicam
- 10 pacientes No recibieron tratamiento con AINE

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 33

Corticoesteroides

Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 50 pacientes que equivalen a un 83% se trataron con Corticoesteroides.

- 14 pacientes Con dosis de 5 mg
- 6 pacientes Con dosis de 20 mg
- 11 pacientes Con dosis de 25 mg
- 2 pacientes Con dosis de 30 mg
- 2 pacientes Con dosis de 35 mg
- 2 pacientes Con dosis de 40 mg
- 5 pacientes Con más de 50 mg

Cuando el paciente presenta síntomas menores la dosis habitual para controlar estas manifestaciones es de menos de 20 mg de prednisona al día.

En pacientes con afectación del sistema nervioso central, con glomerulonefritis proliferativa difusa o manifestaciones hematológicas severas, tales como anemia hemolítica, trombocitopenia, o ambas es necesaria la administración de dosis elevadas mayores de 50 mg al día.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 34**Antipalúdicos**

Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 25 pacientes que equivalen a un 42% se trataron con Antipalúdicos:

- 23pacientes Cloroquina
- 2 pacientes Hidroxicloroquina

Los antipalúdicos son de utilidad, sobre todo en aquellos pacientes que presentan síntomas generales, hipersensibilidad solar, manifestaciones articulares y úlceras bucales.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

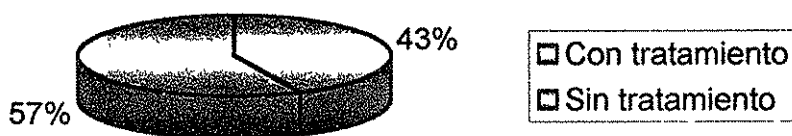
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 35**Inmunodepresores**

Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 26 pacientes que equivalen a un 43% se trataron con Inmunodepresores:

- 14 pacientes Azatriopina (AZA)
- 10 pacientes Metotrexate (MTX)
- 2 pacientes Ciclofosfamida (CF)

Los inmunodepresores o drogas citotóxicas están indicadas en los pacientes que presentan manifestaciones que ponen en peligro la vida o que no se controlan adecuadamente con esteroides.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

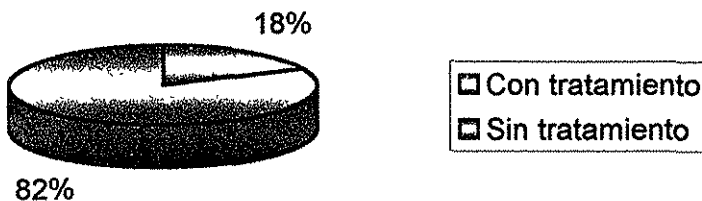
GRAFICA 36**Pulsos**

Del total de 60 pacientes con LES del H.R.G.I.Z. 11 pacientes que equivalen a un 18% se trataron con Pulsos:

- 9 pacientes Metilprednisolona
- 2 pacientes Ciclofosfamida más Metilprednisolona

En ocasiones es necesario administrar terapia masiva intermitente con metilprednisolona (un gramo diario por tres días) en complicaciones tales como glomerulonefritis rápidamente progresiva y afección cerebral con edema de papila e hipertensión intracraneal.

Una vez que el proceso agudo ha sido controlado en el LES la administración de una sola dosificación al día o en días alternos disminuye los efectos secundarios indeseables de los corticoides.

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

El tratamiento del paciente con Lupus Eritematoso Sistémico debe ser *integral, y no solo limitado a la administración de medicamentos.*

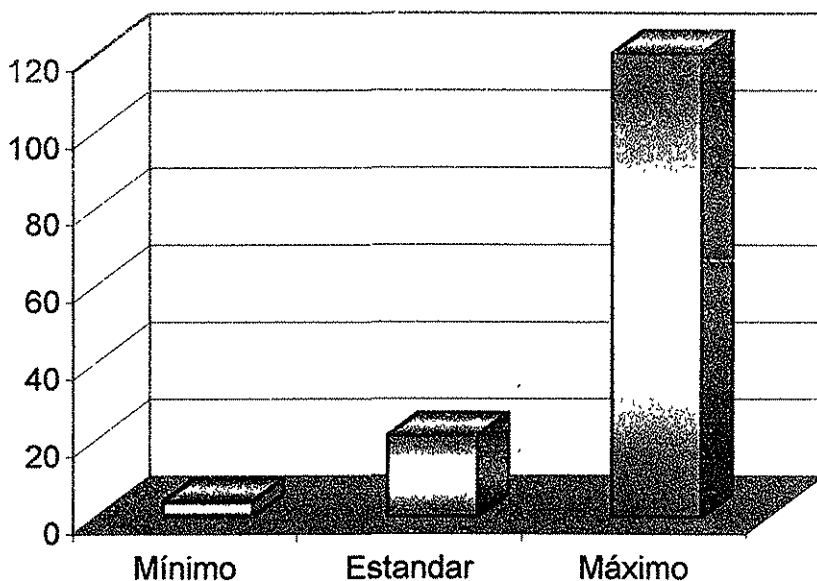
En el tratamiento del paciente con LES los corticoesteroides constituyen la *piedra angular* en la supresión de manifestaciones clínicas en la prolongación de la esperanza de vida en el Lupus Eritematoso Sistémico.

GRAFICA 37**Tiempo de estancia hospitalaria en días**

Respecto a los días de estancia en el Servicio de Medicina Interna del H.R.G.I.Z. se encontró una duración de 4 días como mínimo y de 120 días como máximo con una media de 21 días de los pacientes que se han encontrado hospitalizados que representan un 47% del total de la muestra (60 pacientes).

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002

Días de hospitalización



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

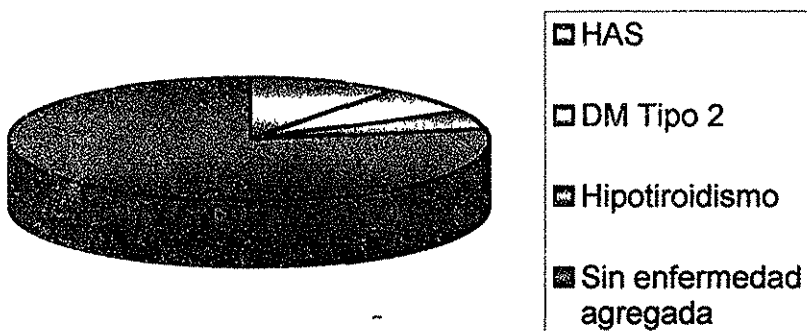
ESTA TESIS NO FORMA
DE LA BIBLIOTECA

COMORBILIDAD

Debido a que el Lupus Eritematoso Sistémico es un desorden inflamatorio crónico, han surgido nuevos problemas clínicos en estos pacientes. Un problema importante es el de la arterioesclerosis acelerada y, en particular, la enfermedad arterial coronaria (EAC) prematura, que conlleva una morbilidad y mortalidad significativa en estos pacientes.

En el Servicio de Medicina Interna y Reumatología del H.R.G.I.Z. se encontró aunado al LES la presencia de HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA en 10 pacientes que equivales a un 10% del total de la muestra, 4 pacientes con DIABETES MELLITUS TIPO 2 que equivalen al 7% del total de la muestra y 3 pacientes con HIPOTIROIDISMO que equivalen a un 5% del total de la muestra (60 pacientes).

Lupus Eritematoso Sistémico H. R. G. I. Z. 2001-2002



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Del total de los 60 pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico (LES) en el hospital regional "Gral. Ignacio Zaragoza" (HRGIZ), identificando por edades al momento del estudio un promedio de edad de 40 años de edad, con un rango que fluctuó entre los 22 y 69 años, de los cuales hay franca relación hacia el sexo femenino 9:1 teniendo 91%(55) del sexo femenino y 9 % (5) del sexo masculino. La población económicamente activa del sexo femenino es del 75% (44) y del sexo masculino corresponde al 80% (4). Cuando se realizó el diagnóstico de LES la edad promedio que tenían los pacientes fue de 32 años de edad, con un rango entre los 14 y 53 años, con una moda entre los 30 a 34 años de edad. Teniendo actualmente un tiempo de evolución desde el momento de diagnóstico en promedio 9 años, con un rango que va desde los 3 meses de diagnóstico hasta 34 años, con una moda de 3 años. Los criterios de clasificación al inicio de la enfermedad 20% (12) de los pacientes presentaron eritema malar, 5% (3) lupus discoide, 33% (20) fotosensibilidad, 27% (16) úlceras orales, 68% (41) artritis-artralgias, 8% (5) serositis, 22% (13) afectación renal, 2% (1) alteraciones neurológicas, 77% (46) trastornos hematológicos (de los cuales 60% presentó anemia, 10% leucopenia, 7% bicitopenia), 87% (52) alteraciones inmunológicas (disminución de C4 en 35%, disfunción de C3 en 20%), en 95% (57) presencia de anticuerpos antinucleares. De los 11 criterios de clasificación de 1982 según la ARA, los que se cumplieron con mayor porcentaje fue la detección de anticuerpos antinucleares en 95 % (57), trastornos hematológicos en 77%, la artritis-artralgias en un 68%, alteraciones inmunológicas 55%. Con estos datos clínicos y de laboratorio se pudo evaluar de una manera objetiva la actividad de la enfermedad en los pacientes con LES. Coincidiendo la literatura internacional, que menciona, que con 4 de los 11 criterios, se realiza el diagnóstico de LES. Los criterios de clasificación que se cumplieron durante el seguimiento son 28% (17 pacientes) con eritema malar, 7% (4) lupus discoide, 72% (43) con fotosensibilidad, 65% (39) úlceras orales, 92% (55) artritis-artralgias, 20% (12) serositis 20%, 55% (33) afectación renal, 2% (1) alteración neurológica, 97% (58) trastornos hematológicos (anemia 78%, leucopenia 12%, bicitopenia 7%), 87% (52)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

alteraciones inmunológicas (disminución de C4 en 35%, disminución de C3 en 22%), en 100% (60) presencia de anticuerpos antinucleares (patrón tintorial en 70%, patrón homogéneo difuso 20%, patrón moteado 10%); De estos criterios, los anticuerpos antinucleares (100%), trastornos hematológicos 97%, artritis-artralgias 92% y las alteraciones inmunológicas en 87%, fueron los que se cumplieron con mayor porcentaje, de acuerdo a la literatura universal la sintomatología que se presenta con mayor frecuencia es la artritis-artralgias en un 95%, seguida de la fotosensibilidad en un 45%, respecto a los datos de laboratorio la detección de anticuerpos antinucleares se realiza en un 97% de los pacientes, seguida de la disminución de complemento en un 85%. Basándose el tratamiento en corticosteroides en 83 % pacientes, de los cuales 61.6 % utilizan dosis menores de 25 mg al día (cuando el paciente presenta síntomas menores la dosis habitual para controlar las manifestaciones de la enfermedad se utilizan dosis menores de 20 mg día), el 78% de los pacientes utilizaron además AINES, en 42% antipaludicos, en 43% inmunosupresores. en 18% fueron pulsados con esteroides y citotóxicos.

El Tiempo de estancia hospitalaria cuando fue necesario duró 4 días como mínimo y 120 como máximo, con un promedio de 21 días. No coincidiendo con los reportes en la literatura médica, en los que el promedio día-hospitalización es de 21 días.

Respecto a enfermedades asociadas a LES, la hipertensión arterial sistémica se presentó en un 10 %, la diabetes mellitus tipo II en 7 % y el hipotiroidismo en 3 % de los pacientes, tales enfermedades conllevan a aumentar la morbi-mortalidad en forma significativa en este grupo de pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION:

El lupus eritematoso sistémico (LES) en el Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza" (HRGIZ), corresponde al 4.1% de las enfermedades autoinmunes que se presentan en el servicio de Medicina Interna y Reumatología.

Esta cifra es ligeramente menor a la consignada en la literatura, probablemente por que no todos los pacientes con LES son referidos a nuestra institución. El promedio de la edad registrada en nuestro estudio fue menor a la informado, la edad mínima de presentación coincidió con lo consignado en otros trabajos. Estas diferencias pueden ser explicadas debido a que estamos analizando un grupo de mexicanos que es diferente a los grupos sajones o afroamericanos.

De acuerdo a lo reportado por otros autores la sintomatología que se presenta en el LES es inespecífica, situación que retarda el diagnóstico y en consecuencia el tratamiento oportuno, esta aseveración es corroborada por el hecho de que ocupa solamente el 4.1% de la consulta de enfermedades autoinmunes aunque es probable que también pueda explicarse por las diferentes prevalencias de las diferentes enfermedades autoinmunes. Afortunadamente, empezamos a recibir pacientes jóvenes con muy reciente diagnóstico, lo cual seguramente repercutirá en un mejor pronóstico (No de casos%).

La mayoría de los trabajos consultados consignan que la enfermedad se diagnostica en estadios tardíos en la mayor parte de los casos.

En todos los casos el tratamiento se baso en corticoesteroides y AINES coincidiendo con lo señalado en la literatura

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONCLUSIONES

En resumen, a diferencia de hace 40 años, en la actualidad, los criterios revisados de 1982 para la clasificación del LES, del American College of Rheumatology, incluyendo su reciente actualización, pueden considerarse como una guía congruente para tales fines y sin duda son perfectibles en la medida en que avance el conocimiento.

Si se consideran las múltiples observaciones realizadas hasta ahora por varios autores, algunas con insistencia, como forma de selección de los pacientes y de los controles; variación de las manifestaciones de la enfermedad según la edad (niños en comparación con adultos) y los diversos grupos étnicos; la presencia aislada o simultánea de varias manifestaciones clínicas, algunas de ellas no contempladas en la serie de criterios vigentes; la similitud con otros padecimientos, en particular el recién identificado Síndrome Antifosfolípido; la inclusión de otros parámetros serológicos como niveles de complemento, otros autoanticuerpos, marcadores genéticos (sobre todo los relacionados con antígenos del sistema HLA); manejo diferente de los criterios etc. entre otros aspectos relevantes, tal vez en lo futuro se logre una mejoría sensible de este tipo de métodos para que la clasificación del padecimiento, proceso que finalmente puede culminar en la integración de una serie de criterios diagnósticos para el Lupus Eritematoso Sistémico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. Manual S.E.R. De Las Enfermedades Reumaticas
Tercera Edicion
Editorial Panamericana
2. Bombardier C, Gladman D, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 1992; 35:630-640
3. Petri M, Genovese M, Engle E, et al. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:937-944.
4. Drenkard C, Villa AR, García PC, et al. Remmision of systemic lupus erythematosus. *Medicine.* 1996; 75:88-98.
5. Talbott JH. Historical background of discoid and systemic lupus erythematosus. En: Dubois EL (ed). *Lupus Erythematosus.* 2nd. ed. Los Angeles Ca. University of Southern California Press. 1974; 1-9.
6. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Ossler. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988; 14:1-14.
7. Brunner C, Davis JS. Inmune mechanisms in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis.* 1975; 26:854-861.
8. Granados J, Vargas AG, Andrade F, et al. The role of HLA-DR alleles and complotypes through ethnic barrier in systemic lupus erythematosus in Mexicans. *Lupus.* 1996; 5:184-189.
9. Petri M: Age At Onset of Sle Affects Disease Manifestations and Course (Abstract) *Arthritis Rheum* 41 (Suppl); S332, 1998.
10. Austin HA III, Bounpas DT, Vaughan EM, et al: High-Risk Faatures of Lupus Nephritis: Importance of Race and Clinical and Histological Factors in 166 Patients. *Nephrol Dial Transplant* 10:1620-1628, 1998.
11. Fessel WJ: Systemic lupus erithematosus in the comunity: Incidence, prevalence, outcome, and fist symptoms; The high prevalence in black women. *Arch Intern Med* 134:1027-1035, 1974.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

-
12. Petri M: The effect of race on the presentation and course of SLE in the United States (abstract). *Arthritis Rheum* 40(suppl):S162, 1997.
13. Ramos Miembro Francisco. *Enfermedades Reumáticas Criterios y Diagnóstico*. Ed. Mc Graw Hill Interamericana. 287-297
14. *Rheumatic Disease Clinics of North America. Lupus Eritematoso Sistémico*. Ed. Panamericana Num. 2.2000. 202-219;233-245.
15. Lavalle Montalvo Carlos. *Reumatología Clínica*. Ed. Limusa Noriega Editores. 353-370.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN