

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Lupus eritematoso sistémico

Dr. Witjal Manuel Bermúdez Marrero¹, Dra. Yanelis Vizcaino Luna¹, Dr. William Alejandro Bermúdez Marrero²

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Policlínico “Santa Clara”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune de curso crónico, de causa desconocida y tiene numerosas manifestaciones clínicas y multisistémicas debido a la producción de autoanticuerpos contra autoantígenos y a la formación de múltiples inmunocomplejos que median respuestas inflamatorias al depositarse en diversos órganos y tejidos. La etiología no está totalmente aclarada; sin embargo, se sabe que existe una producción variable de autoanticuerpos que, unida a factores genéticos y ambientales, puede estar implicada en su patogenia. Las manifestaciones clínicas son muy variables y pueden ir desde formas muy leves a graves, con compromiso para la vida. El tratamiento adecuado y oportuno ha permitido aumentar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Los medicamentos más empleados son los glucocorticoides, los antipalúdicos y los inmunosupresores convencionales (fármacos modificadores de la enfermedad); recientemente se han incorporado las terapias biológicas.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease of unknown cause and has numerous clinical and multisystemic manifestations due to the production of autoantibodies against autoantigens and the formation of multiple immunocomplexes that mediate inflammatory responses when deposited in various organs and tissues. The etiology is not fully clarified; however, it is known that there is a variable production of autoantibodies that, together with genetic and environmental factors, may be involved in its pathogenesis. The clinical manifestations are very variable and can go from very slight forms to serious, with commitment for the life. Adequate and timely treatment has improved the quality of life and survival of patients. The drugs most commonly used are glucocorticoids, antimalarials and conventional immunosuppressants (modifier drugs of disease); biological therapies have recently been incorporated.

Key words: lupus erythematosus, systemic

INTRODUCCIÓN

En la lista de las enfermedades reumáticas las colagenosis juegan un papel fundamental y, sin duda, el lupus eritematoso sistémico es una de las más frecuentes.

Los orígenes del lupus (del latín lobo) eritematoso sistémico (LES) se remontan a la época antigua, el nombre se relaciona al rostro inflamado del paciente, que adopta una gran similitud con la cara arañada de un lobo, que exhibe en la nariz y las mejillas un eritema malar con forma de alas de mariposa. Más extraño todavía es el informe que indica que el término lupus no proviene directamente del latín, sino de un estilo francés de máscara (loup, igual lobo de carnaval) que las mujeres usaban alrededor de los ojos.¹⁻³

Esta enfermedad fue reconocida por primera vez en la Edad Media por la descripción de sus manifestaciones dermatológicas. El término lupus se atribuye al médico Rogerius (siglo XII), que lo utilizó para describir el eritema malar clásico. El período neoclásico se anunció con el reconocimiento que hizo Móric Kaposi, en 1872, de la manifestación sistémica de la enfermedad y el moderno con el descubrimiento, en 1948, de las células del lupus eritematoso -células LE- (aunque el uso de estas células como indicadores de diagnóstico se ha abandonado en gran parte) y se caracterizó por los avances en el conocimiento de la fisiología patológica y de las características clínicas y de laboratorio de la enfermedad, así como por los progresos en el tratamiento. La medicación útil para la enfermedad fue descubierta, por primera vez, en 1894, cuando se divulgó que la quinina era una terapia efectiva; cuatro años después el uso de salicilatos, en conjunción con la quinina, demostró ser todavía más beneficioso. Este fue el mejor tratamiento disponible para los pacientes hasta mediados del siglo veinte cuando Philip Showalter Hench descubrió la eficacia de los corticoesteroides.^{1,4-7}

Se estima que al menos cinco millones de personas en todo el mundo tienen lupus y que cada año son diagnosticados más de 100 000 nuevos casos; solo en España alrededor de 20 000 personas viven con esta enfermedad. Este padecimiento es el doble de frecuente que la leucemia y diez veces más frecuente que la hemofilia. Se puede tardar varios años en diagnosticar a una persona de lupus debido a que los síntomas son muy similares a los de varias enfermedades comunes.⁸⁻¹⁰

La prevalencia en la población general, en dependencia de la zona, se encuentra entre cuatro y 250 casos por cada 100 000 habitantes: en Norteamérica, Asia y en el norte de Europa afecta a 40 de cada 100 000 habitantes, con una mayor incidencia entre la población hispana y afroamericana.

Cerca del 90% de los casos corresponde al grupo de mujeres en edad fértil (relación mujer/varón: 9/1, otros autores la consideran de 10/1).^{4,10,11}

En los Estados Unidos la incidencia y la prevalencia de lupus eritematoso sistémico son mayores en sujetos de la raza negra que de la raza blanca, independientemente del sexo. Otros estudios sugieren que en mestizos latinoamericanos estos estimados ocupan un lugar intermedio entre ambos grupos.^{12,13}

Cuando se analiza la epidemiología de esta enfermedad en los Estados Unidos se aprecia que afecta a una de cada 4 000 personas y que las mujeres la padecen de cinco a 15 veces más a menudo que los hombres.^{12,13} El estudio EPISER evidenció en España una prevalencia de nueve casos por 100 000 habitantes.¹¹

Otro estudio realizado en España, para el que se tomó una muestra de 154 pacientes, mostró que el 54% tenían antecedentes patológicos familiares de lupus

eritematoso sistémico o de alguna enfermedad del colágeno; al analizar el riesgo y considerar el número de familiares de primer grado con enfermedades autoinmunes el riesgo de padecer LES aumentó proporcionalmente.¹¹

Al analizar por género el tener un familiar hombre con lupus eritematoso sistémico no incrementó el riesgo de enfermedades autoinmunes entre los familiares, pero si la paciente es mujer el riesgo para un familiar es del 95%, independientemente del sexo.¹¹⁻¹⁴

Entre gemelos monocigotos se ha encontrado una concordancia de casos de lupus eritematoso sistémico del 24% al 58% de los pares, mientras que entre gemelos dicigotos la concordancia es de 2,6%.¹²⁻¹⁴

En México informes sobre su prevalencia citan cifras de 88 por 100 000 en mujeres de 15 a 65 años de edad, más alta en mujeres que en hombres, tanto en la población blanca como en la negra.¹¹⁻¹³

En Cuba se han realizado investigaciones de morbilidad y mortalidad que demuestran que esta enfermedad es más frecuente en el sexo femenino y que cursa desde las formas más benignas hasta las más graves; se han descrito fallecidos por complicaciones hasta en el 10% de los pacientes.

En la Provincia de Villa Clara se han realizado investigaciones clínicas y epidemiológicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico que han mostrado el comportamiento de esta enfermedad en los diferentes grupos poblacionales estudiados, lo que ha permitido tener una visión más clara y certera de las particularidades de la evolución de los pacientes. Actualmente se realiza un pesquisaje con perfil clínico, epidemiológico, inmunológico y genético de todos los pacientes para desarrollar acciones de intervención con el propósito de mejorar su calidad de vida y aumentar su supervivencia.

DESARROLLO

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune de curso crónico, de causa desconocida y tiene numerosas manifestaciones clínicas y multisistémicas debido a la producción de autoanticuerpos contra autoantígenos y a la formación de múltiples inmunocomplejos que median respuestas inflamatorias al depositarse en diversos órganos y tejidos, incluidos los riñones, el corazón, los pulmones, el cerebro, la sangre, las articulaciones y la piel, etc.^{11,15}

En las investigaciones realizadas en la Provincia de Villa Clara se ha observado que, en la mayoría de los pacientes, la enfermedad suele comenzar lentamente, de forma que los síntomas aparecen progresivamente durante un período de tiempo indefinido; en ocasiones pasan meses o años para poder diagnosticar la enfermedad. En algunos pacientes el debut es muy tórpido, con complicaciones desde los inicios, que pueden llegar a la muerte. Una vez diagnosticada la enfermedad cursa con períodos de remisiones y exacerbaciones.

La etiología del LES es desconocida; sin embargo, se sabe que existe una producción variable de autoanticuerpos que, unida a factores genéticos y ambientales pueden estar implicados en su patogenia. Es probable que diferentes agentes patogénicos y etiológicos estén implicados, de ahí la heterogeneidad clínica y de laboratorio que presentan los pacientes con LES. Los factores

patogénicos más invocados son los autoanticuerpos, las células B y T, los factores genéticos, hormonales y ambientales y la apoptosis. La producción de autoanticuerpos es un rasgo característico de los pacientes con LES. Estos anticuerpos pueden ser una pieza clave en la patogenia, una consecuencia del daño tisular o bien la huella de un agente etiológico desconocido; sin embargo, no todos los anticuerpos son patogénicos, los que tienen capacidad para causar lesión tisular son del tipo IgG y con alta afinidad por el ácido desoxirribonucleico (DNA, por sus siglas en inglés) bicatenario, que es un proceso además dependiente de la interacción entre las células B y las células T colaboradoras CD4+. En los pacientes con LES se ha descrito la presencia de células T específicas para un autoantígeno con capacidad para inducir la producción de autoanticuerpos. Existe una mayor prevalencia de la enfermedad en familiares de pacientes que en la población normal y una mayor incidencia de alelos comunes que en un grupo control. Se ha descrito una asociación de la enfermedad con antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés): HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DR2. Se ha registrado una baja incidencia de aparición de la enfermedad antes de la menarquia o después de la menopausia, pero se ha observado un aumento de agudizaciones durante el embarazo y el puerperio o asociadas al uso de anticonceptivos orales. En pacientes con LES se ha descrito una forma soluble de la proteína Fas alterada en la que falta el dominio transmembrana. La participación de agentes externos como agentes inductores puede ser importante; juegan un papel fundamental la luz ultravioleta y el virus, sobre todo los rotavirus, así como el uso de determinados fármacos como la hidralacina, la procainamida, la isoniacida, la metildopa y la clorpromacina, entre otros.¹⁵⁻²⁰

Para el diagnóstico del LES la Sociedad Americana de Reumatología (American College of Rheumatology) en 1982 propuso 11 criterios de clasificación (que fueron revisados en 1997) de los que se requieren cuatro o más para el diagnóstico:

- Eritema facial: eritema fijo, liso o sobre elevado sobre la eminencia malar, tendiente a distribuirse sobre los pliegues nasolabiales.
- Lupus discoide: parches eritematosos sobre elevados con escamación queratósica adherente y folicular, cicatrices atróficas que pueden ocurrir en lesiones antiguas.
- Fotosensibilidad: rash de piel como resultado de una reacción inusual a la luz solar referido por el paciente u observado por un médico.
- Úlceras orales: ulceración oral o nasofaríngea, usualmente no dolorosa, observada por un médico.
- Artritis: artritis no erosiva que compromete dos o más articulaciones periféricas.
- Serositis: pericarditis o derrame pleural con evidencias clínicas y analíticas.
- Enfermedad renal: proteinuria persistente >0,5g/día, hematuria micro o macroscópica, cilindros celulares integrados por hematíes o hemoglobina o de tipo granular, tubular o mixto.
- Alteraciones neurológicas: convulsiones o psicosis.

- Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia $<4\ 000/\text{mm}^3$ en dos o más ocasiones o linfopenia $<1\ 500/\text{mm}^3$ en dos o más ocasiones o trombocitopenia $<100\ 000/\text{mm}^3$ en ausencia de drogas que puedan producirla.
- Alteraciones inmunológicas: anticuerpos anti DNA contra el DNA nativo en títulos anormales o anticuerpos anti Smit contra el antígeno SM o la presencia de anticuerpos antifosfolípidos basados en la presencia de uno de los siguientes hallazgos (niveles anormales en el suero de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, pruebas positivas de anticoagulante lúpico, pruebas serológicas falsas positivas para sífilis por seis meses como mínimo y confirmadas por inmovilización de *Treponema pallidum* o por prueba de absorción de anticuerpos treponémicos).
- Anticuerpos antinucleares (ANA): un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia u otra prueba equivalente en cualquier momento en ausencia de drogas conocidas por estar asociadas con el síndrome de lupus inducido por drogas.¹⁴

Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico. Systemic lupus International collaborating clinics (SIIcc), 2012

Criterios clínicos:

- Lupus cutáneo agudo (exantema malar lúpico, lupus bulloso, necrosis epidérmica tóxica, exantema maculopapular, fotosensibilidad), en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo.
- Lupus cutáneo crónico (exantema discoide, lupus hipertrófico overrugoso, paniculitis lúpica o lupus profundus, lupus mucoso, lupus tumidus, perniosis lúpica, superposición lupus discoide/liquen plano).
- Úlceras orales (paladar o mucosa nasal), en ausencia de otras causas.
- Alopecia no cicatricial, en ausencia de otras causas.
- Sinovitis de dos o más articulaciones con presencia de tumefacción o derrame o dolor en dos o más articulaciones con una rigidez matinal de más de 30 minutos.
- Serositis (pleuritis o pericarditis de más de un día).
- Renal (cociente proteínas orina/creatinina [o proteinuria en orina 24h] $\geq 500\text{mg}/\text{día}$ o cilindros celulares hemáticos en orina).
- Neurológico (convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome confusional agudo), en ausencia de otras causas.
- Anemia hemolítica.
- Leucopenia ($<4\ 000/\mu\text{l}$ en una ocasión) o linfopenia ($<1\ 000/\mu\text{l}$ en una ocasión), en ausencia de otras causas.
- Trombocitopenia ($<100\ 000/\mu\text{l}$ en una ocasión), en ausencia de otras causas

Criterios inmunológicos:

- ANA por encima del valor de referencia del laboratorio.
- Anticuerpo anti-DNA por encima del valor de referencia del laboratorio (o >2 veces por encima del valor de referencia si es determinado por Elisa).
- Anti-Sm: presencia del anticuerpo frente al antígeno Sm.

- Positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF): anticoagulante lúpico positivo o reagina plasmática rápida (RPR) falso positivo o anti- β 2 glucoproteína I positivo o anticuerpos anticardiolipina positivos a título medio o alto.
- Complemento bajo (C3, C4 o CH50).
- Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica.

Los criterios son acumulativos y no necesitan estar presentes al mismo tiempo. Se clasifica a un paciente de LES si presenta, como mínimo, cuatro de los criterios clínicos o inmunológicos; al menos debe estar presente uno clínico y otro inmunológico. También se clasifica de LES al paciente con biopsia renal compatible con nefritis lúpica asociada a ANA o a anti-DNA positivos.¹⁴

El debut de la enfermedad es variable, en algunos casos es muy somero y solo se presentan síntomas constitucionales; sin embargo, en otros puede ser muy tórpida y grave y comprometer la vida del paciente.

La astenia, la anorexia y la pérdida de peso son síntomas frecuentes en el cuadro clínico inicial del LES; la fiebre puede presentarse tanto al inicio como en el transcurso de la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentan afectación del aparato locomotor en el transcurso de la enfermedad, sobre todo artralgias, rigidez matutina, artritis no erosiva que afecta a grandes y pequeñas articulaciones, mialgias y miopatía inflamatoria. La anemia es muy frecuente en estos enfermos, en ocasiones es grave y llega a ser hemolítica. Pueden desarrollar trombopenia, leucopenia y linfopenia, que se relacionan generalmente con actividad de la enfermedad. También se debe tener en cuenta que algunos de los medicamentos usados en el LES pueden ocasionar citopenias. Las lesiones cutáneas y mucosas aparecen en el 80% de los pacientes: fotosensibilidad, aftas bucales, exantema malar y lesiones discoides. Los nódulos subcutáneos y la alopecia no cicatricial son otras manifestaciones frecuentes; también se pueden presentar vasculitis leucocitoclástica e infartos periungueales, etc.^{21,22}

La afectación cardiovascular se presenta en la mayoría de los pacientes, sobre todo la pericarditis, aunque también puede aparecer la miocarditis, que es una manifestación rara y se presenta en forma de trastornos de la conducción, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. La ecocardiografía transesofágica es la prueba más sensible para analizar la afectación endocárdica, que tiene su forma más clásica en la denominada endocarditis de Libman-Sacks, que produce verrugas fibroinflamatorias. Las válvulas más afectadas son la mitral y la aórtica y predomina, desde el punto de vista clínico, la insuficiencia valvular sobre la estenosis. Se pueden producir fenómenos cardioembólicos que predisponen la sobreinfección valvular. Algunos pacientes pueden presentar enfermedad coronaria e infarto agudo del miocardio.

Otras alteraciones que se pueden presentar son las manifestaciones pulmonares, que pueden ir desde la disnea, la enfermedad intersticial pulmonar crónica, la neumonitis lúpica aguda y el derrame pleural hasta la hemorragia pulmonar.

En el LES pueden aparecer dolores abdominales que están relacionados con vasculitis, pancreatitis o peritonitis espontánea. Otras manifestaciones poco

frecuentes son la cirrosis biliar primaria, la colangitis autoinmune y la vasculopatía oclusiva trombótica con síndrome de Budd-Chiari.

También pueden aparecer manifestaciones neuropsiquiátricas, que son muy variables, entre ellas las convulsiones y psicosis, las deficiencias cognitivas y los estados confusionales, la cefalea, los accidentes cerebrovasculares, la mielitis transversa, el síndrome de Guillain Barré, la corea de Sydenham, la polineuritis sensitivo motora, la multineuritis y la afectación de pares craneales, etc.²³⁻³¹

El daño renal se caracteriza por presentar proteinuria, hematuria, leucocituria, cilindros renales, alteraciones en la función renal e hipertensión arterial. Habitualmente se acompaña de positivización de los anticuerpos anti-DNA y de descenso en los niveles de las fracciones del complemento. Muchos pacientes cursan con elevaciones en los niveles de colesterol y triglicéridos. La nefritis lúpica puede ser silente y la mayoría de las veces corresponde a glomerulonefritis mesangiales. Otras formas de afectación renal son la amiloidosis secundaria, excepcional en el LES, y la trombosis de la vena renal.^{32,33}

En la Provincia de Villa Clara se ha observado un aumento en la incidencia de nefritis lúpica como debut de un LES. Estos pacientes tienen una evolución más tórpida que aquellos que debutan con otras manifestaciones clínicas, por lo que pudiera ser un signo de mal pronóstico. La biopsia renal permite definir el tipo de lesión y el tratamiento más adecuado y debe ser realizada lo antes posible para minimizar la progresión del daño renal.

Los exámenes de laboratorios son útiles tanto para el diagnóstico de la enfermedad como para evaluar la evolución de los pacientes, así como de la adherencia terapéutica. Los más empleados son: hemoglobina, velocidad de sedimentación, plaquetas, leucograma con diferencial, anticoagulante lúpico, C3, C4, inmunoglobulinas, serología, ANA, Anti-DNA, anti-SM, determinación de anticuerpos antifosfolípidos, conteo de Addis, proteinuria de 24 horas, ecocardiograma, biopsia de piel por inmunofluorescencia y biopsia renal, entre otros.

Situaciones especiales

- **Lupus en edad pediátrica:** de la población de niños con enfermedades reumáticas el 2% padece lupus eritematoso sistémico. Hay pocos datos epidemiológicos fidedignos. La incidencia oscila entre 0,4 y 9,0 por 100 000 niños. Se presenta más en la raza negra, asiática e hindú que en la caucásica. En los menores de cuatro años la relación femenino-masculina es de 2 a 1, aumenta en la pubertad hasta 3 a 1 o de 5,5 a 1. La enfermedad puede empezar de manera aguda o insidiosa; incluso los síntomas anteceden en años al diagnóstico de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes en los niños son fiebre, malestar general, artralgias o artritis y exantema malar; aunque pueden estar presentes cualquiera de las manifestaciones clínicas vistas en los adultos.³⁴

En algunos casos el debut es aparatoso, con compromiso para la vida. En Villa Clara se han informado casos que han debutado con infarto cerebral, nefritis lúpica, corea, etc. Lo cierto es que los pacientes en los que el debut es aparatoso presentan una evolución más tórpida y sombría.

Las cifras de supervivencia alcanzan, en varios países desarrollados, más del 90% a los cinco años y hasta un 88% a los 10 años; en Cuba los estudios revelan, según las curvas de Kaplan y Meier, una supervivencia del 95% a los cinco años y de un 88% a los 10 y 15 años de seguimiento. A pesar de estas cifras alentadoras persiste el riesgo de una mayor morbilidad debido a los tratamientos utilizados.³⁴

La complejidad del lupus en la edad pediátrica no solo está vinculada a las dificultades asociadas a las decisiones terapéuticas sino también a las características clínicas de la enfermedad pues no existe un cuadro característico en el comienzo ni durante el curso de su evolución; el carácter multisistémico de la enfermedad se expresa de forma diferente en cada caso predominando en algunos la afectación de un órgano y un sistema y en otros la combinación de varios.³⁴

Los pacientes con lupus deben tener un seguimiento estricto con control de los reactantes de fase aguda, pues un LES activo debe tratarse con inmediatez para minimizar el daño orgánico. El seguimiento de estos pacientes debe ser multidisciplinario, con la rectoría de los Especialistas en Reumatología y Pediatría y los de Nefrología, Cardiología, Neurología, Psicología y Hematología, entre otros.

La terapia con glucocorticoides y medicamentos inmunosupresores es necesaria en el tratamiento de la mayoría de los niños y adolescentes con LES. El pronóstico final del lupus eritematoso que comienza en la infancia aún no está definido, el futuro podrá aportar nuevos medicamentos menos agresivos, más eficaces y que permitan una mejor calidad de vida a los pacientes.³⁴

- **Lupus y embarazo:** el impacto del embarazo en el LES ha sido investigado y resulta controversial, especialmente con relación a la incidencia de las exacerbaciones de la enfermedad durante la gestación. Las investigaciones han reflejado que la actividad del lupus bien puede incrementarse, disminuir o permanecer inalterada durante el embarazo.³⁵

Uno de los mayores riesgos de las madres con LES es la ocurrencia de activación de la enfermedad durante el embarazo; no obstante, no todos los estudios concuerdan en este punto. El riesgo de activación parece depender del nivel de la actividad de la enfermedad en la madre en los seis a doce meses antes de la concepción.³⁵

La glomerulonefritis es riesgo importante de recidivas del LES durante el embarazo. Este es mucho mayor si la nefritis lúpica está activa en el momento de la concepción o si el embarazo ocurre muy cerca, en tiempo, del proceso de remisión. Hay que tener presente que la pre-eclampsia también propicia la aparición de proteinuria y torna más difícil la distinción entre esta y la exacerbación renal.^{35,36}

Las activaciones del LES pueden ocurrir en cualquier período de la evolución del embarazo, igualmente pueden tener lugar varios meses después; la mayoría de las exacerbaciones de la enfermedad durante el embarazo no suelen ser severas.

La presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SSB se asocia a daño fetal y es responsable del lupus neonatal y de un aumento en la ocurrencia de abortos, al igual que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos que también se asocian a pérdidas fetales, partos pretérminos y retardo del crecimiento intrauterino.^{35,37}

Existen parámetros de laboratorio útiles para evaluar la actividad lúpica que suelen modificarse durante el embarazo: la eritrosedimentación aumenta, la hemoglobina disminuye y los niveles séricos de C3 y C4 aumentan. En el LES activo estos últimos suelen descender, pero no siempre ocurre así. Los valores séricos del complemento pueden estar normales o aumentados durante el embarazo en dependencia de otros procesos subyacentes.³⁵

En el embarazo el tratamiento debe ser monitorizado para minimizar los daños al feto y a la madre; se debe evitar el uso de medicamentos potencialmente teratógenos.

Los glucocorticoides están indicados para tratar el lupus eritematoso sistémico activo en la madre y en el lupus neonatal y para manejar el bloqueo cardíaco incompleto del feto. Los agentes fluorados (dexametasona y betametasona) alcanzan la circulación fetal y logran concentraciones similares a las de la circulación materna; por esta razón, se utilizan en el tratamiento del feto (bloqueo cardíaco incompleto o miocarditis fetal). Como la placenta tiene la capacidad de convertir la prednisolona en droga inactiva se utiliza en el tratamiento de la madre; se recomienda usar la dosis efectiva más baja para evitar efectos adversos como parto prematuro por ruptura prematura de membranas, retraso en el crecimiento fetal, hipertensión o diabetes de la gestación. Las madres tratadas con glucocorticoides durante la gestación pueden requerir dosis de estrés, usualmente durante un trabajo de parto prolongado o en caso de una cesárea.³⁵⁻³⁷

El uso de antimaláricos durante el embarazo es controvertido; rara vez se han descrito casos de defectos congénitos como paladar hendido, ceguera, ataxia, parálisis vestibular y sordera asociados al uso de cloroquina y primaquina. No obstante, muchos Especialistas en Reumatología usan, principalmente, la hidroxicloroquina por considerar que el riesgo de daño fetal es mucho menor con el medicamento que con la exacerbación de la enfermedad.^{35,37}

Evolución y pronóstico de los pacientes con LES

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica que cursa con exacerbaciones y remisiones. Existen factores de riesgo que aumentan la frecuencia de reactivación de la enfermedad como la exposición solar, las infecciones, las intervenciones quirúrgicas, las situaciones de stress, el embarazo y la toma de anticonceptivos orales, etc; a veces no resulta fácil discernir si es un brote de actividad, una infección, una complicación del tratamiento o una enfermedad intercurrente. Las causas de muerte más frecuentes son las infecciones, los eventos cerebrovasculares, la nefropatía y las lesiones neurológicas;^{32,38} sin embargo, en los últimos años se ha logrado elevar considerablemente la supervivencia de estos pacientes debido, en gran parte, a la utilización de nuevas técnicas diagnósticas, al uso de nuevas terapias y a la formación de Especialistas en Reumatología con un alto nivel científico.

Medicamentos más usados en el tratamiento del LES

El uso de glucocorticoides, antipalúdicos e inmunosupresores convencionales (azatioprina, metotrexate, ciclosporina, ciclofosfamida y leflunomida) constituyen la base del tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

El micofenolato mofetil inhibe, específicamente, la deshidrogenasa de la inosina-5-monofosfato, y bloquea la proliferación de linfocitos y la respuesta de anticuerpos dependientes de células T; se usan dos o tres gramos diarios. Otros estudios señalan la eficacia del tacrolimus y del abatacept en el tratamiento de la nefritis lúpica. En la actualidad existen múltiples agentes biológicos en desarrollo clínico dirigidos al proceso de interacción entre células T y B; aunque hay muchas moléculas en desarrollo, actualmente en práctica clínica, solo se pueden considerar dos: el belimumab y el rituximab. El belimumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 dirigido frente al BAFF/Blas, ha sido el primer agente específicamente aprobado para el tratamiento del LES en los últimos 50 años. La indicación para la que ha sido aprobado es la de LES activo (grado moderado o severo) que no se controla con tratamiento estándar, los escenarios clínicos en los que parece más eficaz son los pacientes activos con manifestaciones articulares y mucocutáneas. En la actualidad, no se puede decir nada sobre su utilidad en nefritis y afectación grave del sistema nervioso central. El rituximab ofrece la cara contraria del belimumab. Los estudios destinados a lograr su aprobación en el tratamiento del LES fueron fallidos, entre otras cosas, por problemas metodológicos; sin embargo, hay numerosas experiencias de series de pacientes con diversas manifestaciones graves refractarias al tratamiento estándar (nefritis, manifestaciones neurológicas, citopenias) que respondieron al tratamiento con rituximab.

Otras dianas terapéuticas están actualmente en desarrollo: los factores del complemento, los receptores de inmunoglobulinas o determinadas secuencias peptídicas derivadas de los autoanticuerpos utilizados para el diseño de vacunas específicas.^{14,39-42}

CONCLUSIONES

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad multifactorial en la que la genética, el ambiente y las hormonas sexuales juegan un papel preponderante; por eso su expresión difiere de un paciente a otro y las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables. Su incidencia ha aumentado en los últimos años en todo el orbe; sin embargo, el empleo de nuevas técnicas diagnósticas más eficientes y la obtención de nuevos tratamientos más certeros han permitido aumentar la supervivencia de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Historia del Lupus [Internet]. Buenos Aires: Universidad Miamónides; 2016 [citado 20 Feb 2013]. Disponible en: <http://reumatologia.maimonides.edu/historia-del-lupus/>

2. Rodríguez O. Historia del lupus eritematoso sistémico [Internet]. Barcelona; 2012 Mar 11 [citado 29 Nov 2015]. Disponible en: <http://olgnat-les.blogspot.com/2012/03/historia-del-lupus-eritematoso.html>
3. Martínez-Godoy MP, Oliva-Gutiérrez E, Zapata-Zúñiga M, Sánchez-Rodríguez SH. Lupus eritematoso generalizado: características generales, inmunopatogenia y antígenos de relevancia. Arch Med [Internet]. 2012 [citado 15 Abr 2016];8(1:2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/lupus-eritematoso-generalizado-caractersticas-generales-inmunopatogenia-y-antgenos-de-relevancia.pdf>
4. Lahita RG. ¿Qué es el Lupus? [Internet]. New York: College of Medicine, NY; 2016 Nov 18 [citado 27 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.alua.org.ar/ques.htm>
5. Bastida Aguilar L. Lupus: el mal inexplicable. Jornada [Internet]. 2012 [citado 15 Abr 2016];189 Abr 5:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.jornada.unam.mx/2012/04/05/ls-lacontra.html>
6. Hisotoria del lupus [Internet]. Chile; 2012 Ene 23 [citado 7 Ene 2015]. Disponible en: <https://chilelupico.wordpress.com/2012/01/23/historia-del-lupus/>
7. Lupus [Internet]. Madrid: Unidad Editorial Revistas; 2016 [actualizado 11 Oct 2015; citado 8 Ene 2016]. Disponible en: <http://www.dmedicina.com/enfermedades/musculos-y-huesos/lupus.html>
8. Crow MK. Etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. En: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editores. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. p. 79-85.
9. Starkebaum GA. Lupus eritematoso sistémico [Internet]. 2016 [actualizado 16 Ene 2016; citado 7 Mar 2016]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000435.htm>
10. Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, García de Yébenes MJ, et al. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. Reumatol Clin [Internet]. 2014 [citado 25 Nov 2016];10(1):17-24. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/registro-nacional-pacientes-con-lupus/articulo/S1699258X13001071/>
11. Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. Autoimmun Rev [Internet]. 2014 [citado 25 Nov 2016];13(11):1082-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25172239>
12. Wang J, Kay AB, Fletcher J, Formica MK, McAlindon TE. Is lipstick associated with the development of systemic lupus erythematosus (SLE)?. Clin Rheumatol [Internet]. 2008 [citado 15 Abr 2016];29(9):1183-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18523821>
13. Crow MK. Lupus eritematoso sistémico. En: Goldman L, Schafer AI. Cecil y Goldman Tratado de medicina interna. 24 ed. España: Elsevier; 2012; V 2. p. 1701-1709.
14. Villa Blanco I, Calvo Alén J. Lupus Eritematoso Sistémico. En: Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 6ta ed. España: Elsevier; 2014. p. 335-347.
15. Mak A, Tay SH. Environmental factors, toxicants and systemic lupus erythematosus. Int J Mol Sci [Internet]. 2014 [citado 18 Agos 2016];15(9): 16043-16056. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200809/pdf/ijms-15-16043.pdf>
16. Tetikkurt C, Yuruyen M, Tetikkurt S, Bayar N, Ozdemir I. Propylthiouracil-induced lupus-like or vasculitis syndrome. Multidisciplinary Respiratory Med [Internet]. 2012

- [citado 18 Agos 2016];7:14. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3436642/pdf/2049-6958-7-14.pdf>
17. Siachoque-Montañez H, Ibáñez-Pinilla M, Iglesias-Gamarra A. Defectos en la expresión de cadena zeta (ζ) en un grupo de pacientes con lupus, escleroderma y artritis de inicio tardío, Colombia 2014. *Rev Cienc Salud* [Internet]. 2014 [citado 18 Agos 2016];12(3):303-18. Disponible en:
<http://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/viewFile/3305/2554>
 18. Singh N, Traisak P, Martin KA, Kaplan MJ, Cohen PL, Denny Singh MF, et al. Genomic alterations in abnormal neutrophils isolated from adult patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2014 [citado 18 Agos 2016];16:R165. Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262380/pdf/13075_2014_Article_4352.pdf
 19. Moulton VR, Tsokos GC. Abnormalities of T cell signaling in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2011 [citado 17 Jul 2016];13:207. Disponible en: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3251>
 20. Jacob N, Stohl W. Cytokine disturbances in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2011 [citado 15 Jul 2016];13:228. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3239336/pdf/ar3349.pdf>
 21. Lateef A, Petri M. Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2012 [citado 15 Jul 2016];14(Suppl 4):S4. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23281889>
 22. Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2013 [citado 15 Jul 2016];15:218. Disponible en: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4256>
 23. Zapata-Cárdenas A, Pinto Peñaranda LF, Saldarriaga Giraldo C, Velásquez Franco CJ, Márquez Hernández JD. El corazón en lupus eritematoso sistémico: revisión estructurada de la literatura. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2013 [citado 10 Abr 2016];20(3):148-154. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812313701270>
 24. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, De Gennaro Colonna V, Gianturco L, Tomasoni L. Cardiovascular injury in systemic autoimmune diseases: an update. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2011 [citado 10 Abr 2016];6 (Suppl 1):S99-S102. Disponible en:
<http://link.springer.com/article/10.1007/s11739-011-0672-x>
 25. Lee HC, Huang KT, Wang XL, Shen WK. Autoantibodies and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* [Internet]. 2011 [citado 10 Abr 2016];8(11):1788-95. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740882>
 26. Pырpasopoulou A, Chatzimichailidou S, Aslanidis S. Vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Diseases* [Internet]. 2012 [citado 10 Abr 2016];2012(2012):ID 876456. Disponible en:
<https://www.hindawi.com/journals/ad/2012/876456/>
 27. Bourré-Tessier J, Clarke AE, Huynh T, Bernatsky S, Joseph L, Belisle P, et al. Prolonged corrected QT interval in anti-Ro/SSA-positive adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 [citado 10 Abr 2016];63(7):1031-7. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21452253>
 28. Izmirly PM, Buyon JP, Saxena A. Neonatal lupus: advances in understanding pathogenesis and identifying treatments of cardiac disease. *Curr Opin Rheumatol*

- [Internet]. 2012 [citado 10 Abr 2016];24(5):466-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22832822>
29. Appenzeller S, Pineau CA, Clarke AE. Acute lupus myocarditis: clinical features and outcome [Internet]. 2011 [citado 10 Abr 2016];20(9):981-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21478290>
30. Vilardell Tarrés M, Ordi Ros J. Lupus eritematoso sistémico. En: Farreras Valentí P, Rozman C, Cardellach López F. Farreras-Rozman Medicina interna. 17 ed. España: Elsevier; 2012; V I. p. 1017-1022.
31. Akdogan A, Kilic L, Dogan I, Okutucu S, Er E, Baris K. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. J Clin Rheumatol [Internet]. 2013 [citado 10 Abr 2016];19(8):421-425. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/821245>
32. Estévez del Toro M, Chico Capote A, Hechavarría R, Jiménez Paneque R, Kokuina E. Daño en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico. Relación con características de la enfermedad. Reumatol Clin [Internet]. 2010 [citado 15 Jul 2016];6(1):11-15. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/dano-pacientes-cubanos-con-lupus/articulo/S1699258X09001569/>
33. Vives Iglesias AE, Noda Ortega L. Fallo renal en un paciente con lupus eritematoso sistémico. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2012 [citado 15 Jul 2016];28(3):309-320. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v28n3/mgi10312.pdf>
34. Coto Herмосilla C, Duarte Pérez MC, Vargas Díaz J. Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil. En: Coto Herмосilla C. Reumatología pediátrica. La Habana: Ciencias Médicas; 2012. p. 191-226.
35. Guibert Toledano ZM, Reyes Llerena GA, Gil Armenteros R, Prada Hernández DM. Lupus y embarazo en adolescentes. En: Cecilia Coto Herмосilla. Reumatología pediátrica. La Habana: Ciencias Médicas; 2012. p. 230-234.
36. González Naranjo, Restrepo Escobar M. Lupus eritematoso sistémico y embarazo. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2011 [citado 2 Abr 2015];18(3):175-186. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcr/v18n3/v18n3a04.pdf>
37. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Vasallo Prieto R, López Mantecón AM, López Aguilera IR, Delgado Ferreiro I. Estudio analítico y actualización temática de una serie de pacientes en Cuba con Lupus y embarazo. Rev Cubana Obstetr Ginecol [Internet]. 2009 [citado 12 Abr 2015];35(4):58-74. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v35n4/gin08409.pdf>
38. Muñoz-Grajales C, Pinto Peñaranda LF, Velásquez Franco CJ, Márquez Hernández JD, Restrepo Escobar M. Complicaciones infecciosas en lupus eritematoso sistémico. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2013 [citado 12 Abr 2015];20(3):141-147. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812313701269>
39. Sifuentes Giraldo WA, García Villanueva MJ, Boteanu AL, Lois Iglesias A, Zea Mendoza AC. Nuevas dianas terapéuticas en el lupus sistémico (parte 2/2). Reumatol Clin [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2015];8(5):263-9. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/nuevas-dianas-terapeuticas-el-lupus/articulo/S1699258X12000605/>
40. Jordan N, Lutalo PM, D'Cruz DP. Novel therapeutic agents in clinical development for systemic lupus erythematosus. BMC Medicine [Internet]. 2013 [citado 5 Agos 2016];11(1):120. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3667088/pdf/1741-7015-11-120.pdf>
41. Hofmann SC, Leandro MJ, Morris SD, Isenberg DA. Effects of rituximab-based B-cell depletion therapy on skin manifestations of lupus erythematosus – report of 17 cases and review of the literature. Lupus [Internet]. 2013 [citado 5 Agos 2016];22(9):932-

939. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4107853/pdf/10.1177-0961203313497115.pdf>

42. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivée A, Martínez-Fernández C, Gómez-Reino JJ, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. Reumatol Clín [Internet]. 2013 [citado 5 Agos 2016];9(5):281-296. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/consenso-sociedad-espanola-reumatologia-sobre/articulo/S1699258X13000922/>

Recibido: 29-9-2016

Aprobado: 16-11-2016

Witjal Manuel Bermúdez Marrero. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42270000 witjalbm@infomed.sld.cu