



Lupus eritematoso sistémico: enfoque general de la enfermedad

Systemic lupus erythematosus: general approach to the disease



¹**Dra. Daniela González Jiménez**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-3514-0703>

²**Dra. Susan Mejía Bonilla**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-1570-5962>

³**Dra. Marisol Cruz Fallas**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-8065-5506>

RECIBIDO

08/08/2020

CORREGIDO

30/09/2020

ACEPTADO

24/11/2020

RESUMEN

El Lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, en donde se produce una alteración de la respuesta inmunológica y una producción de autoanticuerpos dirigidos a antígenos celulares. Independiente del género o edad, cualquier persona puede ser diagnosticada con esta enfermedad, sin embargo, presentan mayor riesgo el género femenino entre la edad de 15 y 44 años. Presenta manifestaciones clínicas muy variadas que afecta múltiples sistemas corporales. El diagnóstico se basa en una historia clínica completa, examen físico exhaustivo y reconocer sus manifestaciones clínicas usuales. También, se debe buscar signos en el contexto de estudios serológicos, incluida la detección de autoanticuerpos positivos para excluir diagnósticos alternativos. Se utilizan los criterios del Grupo Internacional de Clínicas de Colaboración del Lupus Eritematoso Sistémico y los criterios del Colegio Americano de Reumatología para clasificar la enfermedad. El tratamiento consiste en medidas no farmacológicas como cambios de estilos de vida saludable, los cuales disminuyen la severidad, duración de síntomas y previene exacerbaciones. Dentro de las medidas farmacológicas, la hidroxiclороquina es el fármaco más utilizado ya que disminuye considerablemente variadas manifestaciones clínicas de la patología.

¹Médica general, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), cod. [MED16704](#), daniagonzalez23@gmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad Autónoma de Centro América (UACA), cod. [MED16507](#), sg.mejia@hotmail.com

³Médica general, graduada de la Universidad Autónoma de Centro América (UACA), cod. [MED15494](#), dracruz@gmail.com



PALABRAS CLAVE: lupus eritematoso sistémico; enfermedad autoinmune; anticuerpos; artritis; clasificación; hidroxicloroquina.

ABSTRACT

Systemic lupus is an autoimmune disease of unknown etiology, which causes an alteration of the immune response and a production of autoantibodies directed to cellular antigens.

Anyone can be diagnosed with this disease regardless of gender or age, however, females between the ages of 15 and 44 are at greater risk. Lupus manifests in many ways that affect multiple systems of the body. The diagnosis is based on a complete medical history, physical exam and recognition of the clinical manifestations. Also, it is precise to look for signs from serological studies, including detection of autoantibodies to exclude alternative diagnoses. The criteria of the International Group of Collaborative Clinics for Systemic Lupus Erythematosus and the criteria of the American College of Rheumatology are used to classify the disease. Treatment consists of both non-pharmacological measures such as; changes to healthy lifestyles, that decrease the severity and duration of symptoms and also prevents exacerbation, and pharmacological measures such as hydroxychloroquine, the most widely used drug since it reduces the clinical manifestations of the pathology.

KEYWORDS: lupus erythematosus systemic; autoimmune disease; antibodies; arthritis; classification; hydroxychloroquine.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida, que se caracteriza por una alteración de la respuesta inmunológica y consecuente producción de autoanticuerpos dirigidos a antígenos celulares. Se caracteriza por ser una enfermedad con manifestaciones clínicas ampliamente variadas, que afecta múltiples sistemas corporales. Hasta la fecha no se cuenta con una prueba diagnóstica patognomónica para LES, esto aunado a la heterogeneidad clínica, plantea un desafío diagnóstico para el médico.

Su diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y pruebas de laboratorio positivas posterior al descarte de otras enfermedades probables. Se suelen utilizar los criterios de clasificación de LES como guía para obtener

el diagnóstico, ya que estos facilitan la identificación de las manifestaciones clínicas más comunes en los pacientes de LES (1). Los criterios de clasificación que se han publicado a lo largo de los años, incluyen manifestaciones clínicas recurrentes y alteraciones inmunológicas presentadas constantemente por estos pacientes.

Los primeros criterios de clasificación fueron definidos en el año 1971 por la Asociación Americana de Reumatismo, que posteriormente pasa a llamarse Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés). Seguidamente en el año 1997, estos criterios fueron actualizados y mejoraron su sensibilidad y especificidad (2). En el año 2012, el Grupo Internacional de Clínicas de Colaboración del Lupus Eritematoso Sistémico, (SLICC, por sus

cifras en inglés) publicó criterios de clasificación que han demostrado tener una sensibilidad superior a los criterios ACR-97. Esto ha permitido diagnosticar a los pacientes con sospecha de lupus de forma más temprana y ha permitido asimismo obtener una mejoría en el manejo y tratamiento de estos pacientes.

El siguiente artículo de revisión bibliográfica tiene como finalidad conocer la complejidad de las manifestaciones clínicas más comunes del LES, mencionar las diferencias entre los criterios de clasificación del ACR y SLICC para el diagnóstico y describir las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas de esta patología.

MÉTODO

El presente artículo es la presentación de una revisión bibliográfica, para la cual se revisaron variadas fuentes de investigación científica, se utilizaron bases de datos como PubMed, ScienceDirect, UpToDate y Scielo con bibliografía tanto en inglés como en español. Además, se filtró la búsqueda con el fin de obtener artículos menores a cinco años de antigüedad, comprendidos entre el año 2015-2020. Se tomó en cuenta la revisión de cuatro textos bibliográficos y dieciocho artículos digitales tomados de internet para la recolección de la información requerida. Se excluyeron aquellos artículos que estuvieran publicados en idiomas diferentes al inglés o español, y artículos que presentaran una antigüedad mayor a cinco años.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que alrededor del mundo se encuentran más de cinco millones de personas con alguna forma de LES, millón y medio de las cuales se encuentran en

Estados Unidos. Se calcula que 16000 personas a nivel mundial son diagnosticadas con LES anualmente (3).

Este padecimiento afecta predominantemente a mujeres en edad reproductiva. Por cada 10 adultos diagnosticados con LES, 9 son mujeres, aunque hombres, adolescentes y niños no están exentos de padecerla. La edad de incidencia va desde los 15 hasta los 44 años de edad aproximadamente (4).

El LES se encuentra entre las primeras 20 causas de muerte en mujeres entre los 5 a los 64 años de edad. Las mujeres de raza afroamericana e hispana ocupan el quinto lugar de decesos en mujeres entre 15 a los 24 años, y sexta en las mujeres entre 25 a 34 años (5).

Se estima que el 10% al 15% de los pacientes diagnosticados con LES, morirá anticipadamente debido a complicaciones de la misma enfermedad.

ETIOLOGÍA

Se considera que el lupus es una enfermedad compleja de etiología desconocida en la que están implicados tanto factores genéticos como ambientales (género, edad, hormonas, tabaquismo, infecciones, drogas y las anomalías tanto de la inmunidad innata como en la adaptativa). Los estudios familiares han revelado que la heredabilidad estimada del LES es del 44 al 66% (2,6).

Las interacciones entre los genes de susceptibilidad y los factores ambientales generan respuestas inmunitarias anormales muy variadas entre los pacientes. Se ha visto que estas respuestas pueden incluir varios o todos los siguientes mecanismos fisiopatológicos: activación de la inmunidad innata, activación anormal de las células de inmunidad adaptativa, células CD4 y CD8

reguladoras ineficaces y eliminación disminuida de complejos inmunitarios y células apoptóticas. El desbalance de los mecanismos mencionados genera un estado inflamatorio persistente y una producción sostenida de autoanticuerpos y complejos inmunitarios, los cuales desencadenan los síntomas (4).

FACTORES DE RIESGO

Independientemente del género o edad, cualquier persona puede ser diagnosticada con alguna forma de LES, sin embargo, los factores de riesgo más influyentes son el género femenino, la edad entre 15 y 44 años, la raza afroamericana e hispana y antecedentes familiares de LES o alguna otra enfermedad autoinmune.

Es importante recalcar que los afroamericanos además de tener más riesgo de padecer de LES, la gravedad de la enfermedad es mayor en estas poblaciones que en las poblaciones blancas (3).

El riesgo de LES en los casos anteriormente mencionados aumenta en un 20% en comparación con la población en general, más específicamente un 27% para hijos de madres positivas y un 29% para hermanos de pacientes positivos (4).

Las hormonas también desempeñan un factor significativo, en especial los estrógenos. Las mujeres que han tenido una menarca temprana o han estado en tratamiento con terapias estrógenas tales como las utilizadas para anticoncepción o postmenopausia, han incrementado significativamente el riesgo de padecer LES. Factores ambientales tales como infecciones por Virus Epstein Barr, mycobacterias y tripanosomas, exposición a luz ultravioleta y exposición al silicio encontrado en detergentes, cigarrillos y

cemento, han demostrado aumentar el riesgo de desarrollar LES (4).

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y AFECTACIÓN A ÓRGANOS

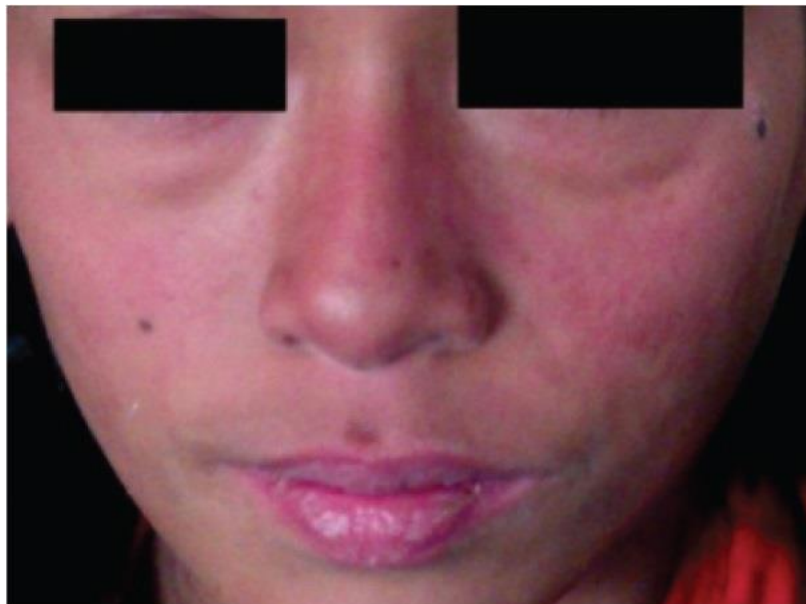
Los pacientes presentan características clínicas variables que van desde la afectación leve de las articulaciones y de la piel, hasta afectación potencialmente mortal del sistema nervioso central o renal (1).

Algunas de ellas son:

- Síntomas constitucionales: fatiga, fiebre y pérdida de peso están presentes en la mayoría de los pacientes con LES en algún momento durante el curso de la enfermedad.
- Mialgias: las mialgias, la sensibilidad muscular o la debilidad muscular ocurren en hasta el 70 por ciento de los pacientes con LES y pueden ser la razón por la cual el paciente inicialmente busca atención médica (7).
- Artritis y artralgiás: se han observado en hasta el 95 por ciento de los pacientes con LES. La artritis y las artralgiás tienden a ser migratorias, de afectación simétrica y poliarticular. Pacientes con poliartritis crónica son más propensos a desarrollar deformidades articulares, en particular la artropatía tipo Jaccoud, que es similar a las deformidades de la AR excepto que las deformidades son generalmente reducibles y debido a la laxitud ligamentosa y no a daño del hueso. En raros casos, la artritis es erosiva y la mayoría de los pacientes tienen (7,8).

- Compromiso mucocutáneo: la lesión más común es la erupción malar que se presenta como eritema en una distribución malar sobre las mejillas y la nariz (pero evitando los pliegues nasolabiales) que aparece después de la exposición al sol (**FIGURA 1**). Algunos pacientes pueden desarrollar lesiones discoides (**FIGURA 2**), que son más inflamatorias y tienden a dejar cicatriz (7). Además, la alopecia no cicatrizal, definida como adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello con pelos rotos visibles, ocurre en la mayoría de los pacientes con LES. Clínicamente se observa adelgazamiento difuso del cabello resultado de la sincronización de la caída del cabello, a menudo con una aparición aguda (efluvio telogénico), que es un proceso reactivo causado por un brote de LES, una enfermedad aguda o estrés hormonal o físico. La alopecia difusa relacionada al lupus es típicamente autolimitada y el cabello vuelve a su normalidad después de la reducción de la actividad lúpica (8).
- Compromiso cardíaco y manifestaciones vasculares: la aterosclerosis acelerada con enfermedad coronaria es una causa importante de morbilidad y muerte prematura en pacientes con LES (9).
- Compromiso renal: aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes con LES desarrollan nefritis lúpica durante el curso de la enfermedad, con un 15-20 por ciento con nefritis lúpica al momento del diagnóstico de LES (**FIGURA 3**). Pacientes con ascendencia no europea se presentan con más frecuencia y es más probable que desarrollen daño renal que los pacientes europeos (8,10).

FIGURA 1. Eritema malar sobre mejillas y nariz



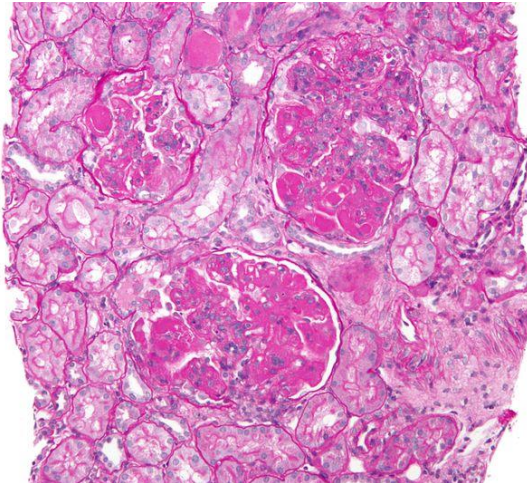
Fuente: colaboradores de Wikimedia Commons. Butterfly Rash Of Lupus Erythematosus. [Internet]. 2016 [citada 02 Octubre 2020]. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Butterfly_rash_of_lupus_erythematosus.jpg&oldid=460322830 . Public Domain Dedication (<https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>)

FIGURA 2. Área de alopecia y lesión discoide en zona occipital



Fuente: colaboradores de Wikimedia Commons. Discoide lupus erythematosus [Internet]. 2019 [citada 18 Setiembre 2020]. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Discoide_lupus_erythematosus_new_image.jpg. Public Domain Dedication (<https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>)

FIGURA 3. Histología de nefritis lúpica proliferativa difusa



Fuente: colaboradores de Wikimedia Commons. Diffuse proliferative lupus nephritis [Internet]. 2016 [citada 18 Setiembre 2020]. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Diffuse_proliferative_lupus_nephritis_-_high_mag.jpg . Public Domain Dedication (<https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>)

- Compromiso gastrointestinal: ocurren en hasta el 40 % de los pacientes con LES, las anomalías gastrointestinales incluyen: esofagitis, pseudoobstrucción intestinal, enteropatía con pérdida de proteínas, hepatitis por lupus, pancreatitis aguda, vasculitis o isquemia mesentérica y peritonitis (11).
- Compromiso pulmonar: las manifestaciones pulmonares del LES

incluyen pleuritis (con o sin derrame), neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, síndrome del pulmón encogido y hemorragia alveolar (1).

- Compromiso neuropsiquiátrico: incluyen disfunción cognitiva, síndromes cerebrales orgánicos, delirio, psicosis, convulsiones, dolor de cabeza y/o neuropatías periféricas.
- Compromiso oftálmico: hasta el 8 por ciento de pacientes con LES desarrollan inflamación de la arteria de la retina durante el curso de la enfermedad (8). Un número igual de pacientes tienen infarto de la vasculatura retiniana secundario a SAF. Ambas condiciones pueden dejar la presencia de “manchas de algodón o lana” en la retina. Resultan de la isquemia focal retiniana y no son específicas de LES.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LES se basa en reconocer las características clínicas y signos en el contexto de estudios serológicos, incluida la detección de autoanticuerpos. Los cuales incluyen ANA, anti DNA, anti SM y antifosfolípidos para excluir diagnósticos alternativos. Esto a menudo es un desafío debido a la gran variabilidad en la expresión del LES (1).

Nunca debe dejarse de lado una historia clínica completa y un examen físico exhaustivo para lograr un diagnóstico certero y temprano. En la práctica clínica, se tienden a utilizar los criterios de clasificación del ACR para el diagnóstico del LES. El objetivo principal de los criterios de clasificación es mejorar la capacidad de

diagnóstico de manera estandarizada a un grupo definido de pacientes.

Es importante tomar en cuenta que los criterios de clasificación ACR para LES no engloban todo el rango de clínica que se puede encontrar en estos pacientes, sino que se centran en la identificación de los síntomas más comúnmente documentados. En el año 2012, el Grupo SLICC identificó las desventajas en los criterios de clasificación ACR, pues carecen de tipificación en algunas manifestaciones cutáneas y neuropsiquiátricas importantes. Además, no toman en cuenta niveles de complemento sérico. Con los criterios de clasificación actuales de SLICC, es posible realizar el diagnóstico al cumplir con 4 de los 17 criterios (incluido al menos un criterio clínico y uno inmunológico) o al comprobar nefritis lúpica por biopsia en presencia de ANA o autoanticuerpos Anti-ADNs (12).

Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR)

Los primeros criterios de clasificación fueron definidos en el año 1971 por la Asociación Americana de Reumatismo, que posteriormente pasa a llamarse Colegio Americano de Reumatología (ACR). Estos criterios fueron modificados en el año 1982 para aumentar sensibilidad y especificidad y en el año 1997 se realizó su última renovación (13).

Para diagnosticar un paciente con LES, según los criterios del ACR (revisión del 1997) es necesario que el paciente presente de forma simultánea o progresiva cuatro de los once criterios establecidos. A continuación se enumeran los criterios de clasificación del LES propuestos por el ACR (13,14):

1. Erupción malar: también llamado eritema en alas de mariposa. Es un eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, respetando los pliegues nasolabiales.
2. Lupus discoide o erupción discoide: manchas o parches eritematosos elevados con escamas queratósicas adherentes y obstrucción folicular. Cicatrices atróficas se pueden presentar en lesiones crónicas.
3. Fotosensibilidad: rash cutáneo resultado de una reacción inusual a la luz solar, informado por el paciente o por observación directa del médico.
4. Úlceras orales: ulceración oral o nasofaríngea, generalmente indolora, observada por un médico.
5. Artritis: no erosiva que involucra dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por hipersensibilidad, edema o derrame.
6. Serositis: pleuritis y/o pericarditis
7. Trastorno renal: proteinuria persistente > 0.5 g / día o cilindros celulares
8. Trastorno neurológico: Convulsiones ó Psicosis en ausencia de otra causa etiológica.
9. Trastorno hematológico: anemia hemolítica o Leucopenia 4000 / mm³ o Linfopenia <1500 / mm³ o Trombocitopenia <100,000 mm³
10. Trastorno inmunológico Anti-DNA o Anti-Sm o Anticuerpos antifosfolípidos
11. Anticuerpo antinuclear positivo: un título anormal de anticuerpo antinuclear por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en ausencia de un fármaco.

Criterios de clasificación SLICC

Estos criterios analizaron la falta de inclusión de varias manifestaciones cutáneas y neurológicas dejadas de lado en los criterios

del ACR y recalcaron la necesidad de utilizar nuevos estándares en la cuantificación de la proteinuria. Las mejoras en cuanto a los criterios inmunológicos incluyen la cuantificación de los niveles de complemento bajo y la importancia de los anticuerpos antifosfolípidos (13).

A diferencia de los criterios ACR, los criterios SLICC requieren al menos un elemento clínico y un elemento inmunológico para la clasificación positiva del paciente (14).

Para clasificar a un paciente es necesario que el individuo presente un criterio clínico y un criterio inmunológico, a continuación se mencionan los criterios de clasificación elaborados por SLICC:

Criterios clínicos

1. Lupus cutáneo agudo: erupción malar lúpica (no cuenta si la erupción es malar discoide), lupus bulloso, variante de necrólisis epidérmica tóxica de LES, erupción lúpica maculopapular, erupción lúpica fotosensible (**FIGURA 4**) (en ausencia de dermatomiositis), o lupus cutáneo subagudo: lesiones psoriasiformes y / o anulares policíclicas no inducidas que se resuelven sin cicatrices, ocasionalmente con despigmentación postinflamatoria o telangiectasias (15).
2. Lupus cutáneo crónico: Se presentan manifestaciones clínicas como el sarpullido discoide clásico ubicado por arriba del cuello o generalizado por arriba y debajo del cuello, lupus hipertrófico también llamado verrugoso, la paniculitis lúpica, lupus de la mucosa, lupus eritematoso tumidus, superposición lupus discoide / liquen plano (13,15).
3. Úlceras orales o úlceras nasales.

4. Alopecia no cicatrizal: adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello con vellos visiblemente rotos, en ausencia de otras causas como alopecia areata, fármacos, deficiencia de hierro y alopecia androgénica
5. Sinovitis: caracterizado por hinchazón o derrame, que involucra dos o más articulaciones. Así mismo la sensibilidad en 2 o más articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez matutina son criterios característicos de sinovitis.
6. Serositis-pleuritis: pleuresía típica durante más de 1 día ó derrames pleurales ó frotamiento pleural ó pericarditis el cual se define como el dolor pericárdico típico (el dolor con recumbencia mejora al sentarse hacia adelante) durante más de 1 día ó derrame pericárdico o frote pericárdico ó pericarditis mediante electrocardiografía, estas alteraciones se deben presentar en ausencia de otras causas, como infección, uremia y pericarditis de Dressler (15).
7. Afectación renal: relación de proteína /creatinina en orina u orina de 24 horas que muestre 500 mg de proteína en 24 horas o la presencia de cilindros eritrocitarios son criterios de afectación renal (13).
8. Afectación neurológica: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria), mielitis, neuropatía periférica o craneal (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus), estado confusional agudo (en ausencia de otras causas, incluidas tóxicas / metabólicas, uremia, drogas) (15).
9. Anemia hemolítica.
10. Leucopenia (<4000 / mm³) o linfopenia (<1000 / mm³): leucopenia al menos una vez, en ausencia de otras causas conocidas como el síndrome de Felty, drogas e hipertensión portal. Linfopenia al menos una vez en ausencia de otras causas conocidas como los corticosteroides, medicamentos e infección (15).
11. Trombocitopenia (<100.000 / mm³): al menos una vez en ausencia de otras causas conocidas, como fármacos, hipertensión portal y púrpura trombocitopénica trombótica.

FIGURA 4. Erupción lúpica fotosensible en masculino de 34 años con diagnóstico de LES



Fuente: fotografías tomadas por los autores con previo consentimiento del paciente

Criterios inmunológicos

Los autoanticuerpos son inmunoglobulinas que se unen a antígenos propios (16). Entre los más destacables en LES se encuentran los siguientes:

1. Anticuerpos antinucleares (ANA): Esta prueba es positiva en más del 95% de los pacientes con inicio de síntomas (17).
2. Anti-ADNs: Son encontrados en aproximadamente 70% de pacientes con LES en algún punto de la enfermedad, y son 95% específicos (2).
3. Anti-Sm (anti-Smith): son específicos de LES, pero con una sensibilidad menor, aparecen en un 25% de los enfermos (14).
4. Niveles de complemento: Defectos en las fases iniciales de las vías del complemento (C1q, C2 y C4) tienen una mayor predisposición para desarrollar enfermedades autoinmunes (18). Los niveles de las fracciones C3 y C4 están por debajo de lo normal en el 70% de los pacientes. La medición longitudinal de los niveles séricos de C3 y C4 puede ser útil para valorar los cambios en la actividad de la enfermedad (19).
5. Coombs directo positivo: en ausencia de anemia hemolítica.
6. Anticuerpos antifosfolípidos positivos: Anticoagulante lúpico, anticardiolipina (títulos medios o altos IgG, IgM, o IgA) o anti- β 2 glicoproteína 1 (IgG, IgM, IgA positivo)

TRATAMIENTO

Medidas no farmacológicas:

Se incentivan los cambios a estilos de vida saludable, lo que incluye ejercicio físico regular, dieta balanceada, cese del fumado y uso protección solar tópica diaria (13). Esto ha demostrado disminuir la severidad y

duración de síntomas y prevenir exacerbaciones de la enfermedad.

Los pacientes con lupus tienen mayor riesgo de aterosclerosis acelerada debido al estado inflamatorio crónico que presentan. Por consiguiente, se requiere un abordaje agresivo de los factores de riesgo cardiovascular modificables, recalando la importancia de una dieta balanceada, actividad física regular y peso adecuado. La hipertensión y la hiperlipidemia deben tratarse de manera temprana y apropiada al presentarse.

Cada paciente debe recibir la vacuna anual contra la influenza inactivada y estar al día con su esquema de vacunación, incluyendo la vacuna antineumocócica (13).

Se sabe que los pacientes con LES presentan mayor propensión a desarrollar neoplasias malignas, por lo tanto, se deben reforzar las pruebas de tamizaje específicas de cáncer apropiado para la edad y sexo del paciente (13). Por ejemplo, las mujeres con LES deben someterse a exámenes de detección de cáncer de cuello uterino anualmente.

Medidas farmacológicas:

Agentes antimaláricos: En todos los pacientes con LES se recomienda el tratamiento con antipalúdicos a menos que exista contraindicación (20). La hidroxicloroquina es el fármaco más frecuentemente utilizado, a dosis de 200-400mg/día (máximo 6.5 mg/kg de superficie corporal ideal/día) (13). Las manifestaciones articulares y mucocutáneas son la indicación original para el uso de antimaláricos en lupus, pero datos recientes han mostrado que estas drogas benefician variedad de manifestaciones clínicas tales como; mejora del perfil lipídico, mejoría de la fatiga, prevención de eventos trombóticos,

prevalencia de la densidad mineral ósea y disminución del riesgo cardiovascular. (20, 13) La complicación más temida de la droga es la despigmentación del epitelio pigmentario de la retina que puede conducir a retinopatía irreversible si no se detecta tempranamente. Por lo tanto, se recomienda un examen oftalmológico inicial seguido de exámenes anuales en todos los pacientes bajo su tratamiento. Esta complicación es muy rara con las dosis de hidroxicloroquina utilizadas actualmente.

Glucocorticoides: Generan alivio rápido en la exacerbación de síntomas y dan adecuado control de estos durante sus ciclos de uso. No obstante su consumo se debe presentar solamente a corto y mediano plazo debido a sus efectos secundarios severos con su uso a larga data. En caso de requerir su tratamiento prolongado, se debe analizar su riesgo-beneficio para el paciente y no se recomiendan dosis mayores a 7.5mg de prednisona, o equivalente, diariamente. (21) Se debe tomar en cuenta en los usuarios de esta medicación, la prevención de pérdida de densidad mineral ósea, la inmunización anual contra influenza y contra el estreptococo pneumoniae cada cinco años, y realizar estudios seriados para evaluar aparición de resistencia a la insulina y dislipidemia. Para prevenir la osteoporosis inducida por glucocorticoides se puede utilizar calcio, la vitamina D y bisfosfonatos de ser necesarios.

Medicamentos inmunosupresores: El inicio pronto del tratamiento con medicación inmunodepresora facilita una disminución más rápida del uso de glucocorticoides y ha demostrado prevenir brotes agudos de la enfermedad. La elección del agente farmacológico depende de las manifestaciones clínicas dominantes, la edad del paciente, deseo de embarazo, seguridad de uso y costo del mismo (21).

Entre los inmunodepresores más utilizados en LES se encuentran la ciclofosfamida, la azatioprina, el mofetil de micofenolato y el metotrexato.

Agentes biológicos: Aunque hay muchas moléculas en desarrollo, solo belimumab está aprobada para su uso en LES. Belimumab debe considerarse en los pacientes que presenten enfermedad extrarrenal resistente al tratamiento de primera línea (HCQ y prednisona con o sin agentes IS) y en los pacientes en los cuales ha sido imposible disminuir la dosis de glucocorticoides a niveles aceptables (equivalente 7,5 mg prednisona al día). (21) Otros fármacos biológicos que también se pueden utilizar en LES son rituximab, tocilizumab, abatacept y los inhibidores del factor de necrosis tumoral.

Protocolo terapéutico dirigido a sistemas en específico

- **Manifestaciones cutáneas:** el tratamiento temprano del lupus cutáneo es necesario para prevenir el desarrollo de cicatrices, despigmentación y alopecia. La protección solar es la piedra angular del tratamiento del lupus cutáneo. Se debe educar a los pacientes en la importancia del uso del SPF 30+ diario, inclusive si no se va a salir de casa. Este debe aplicarse 30 minutos antes de exponerse a los rayos UVB/UBA, y reaplicar cada dos horas. Se debe evitar la exposición solar durante las 9am hasta las 3pm. Se insta al paciente a utilizar ropa con SPF 50+, pero debe tomarse en cuenta las posibilidades económicas de este. Los pacientes con LES fumadores presentan lesiones cutáneas más severas que los no fumadores, por lo cual se debe insistir en el cese del fumado. El tratamiento tópico se da con glucocorticoides

inicialmente de baja potencia. La selección del glucocorticoide tópico se basa en la ubicación y el tipo de lesión presentado por el paciente. Para iniciar se suele utilizar un GC de baja potencia como la hidrocortisona, con posibilidad de escalar a preparaciones fluoradas más potentes, según el cuadro clínico presentado. En el tratamiento de las lesiones faciales, el uso de glucocorticoides fluorados se limita a 2 semanas debido al riesgo de presentar atrofia dérmica, estrías, despigmentación y telangiectasias (21). El tacrolimus y el pimecrolimus tópico, aprobados para el tratamiento de la dermatitis atópica, en ocasiones se utilizan como agentes de segunda línea para el tratamiento de lesiones cutáneas agudas de LES, lupus eritematoso cutáneo subagudo y LED (13,21). Si las manifestaciones cutáneas no se logran controlar con los métodos tópicos mencionados anteriormente, será necesario aplicar terapias sistémicas en estos pacientes. La hidroxiquina es el tratamiento coadyuvante de elección inicial. Su inicio de acción es de aproximadamente 1 mes, y es posible observar sus beneficios hasta pasados varios meses. Los pacientes con lupus cutáneo refractario pueden responder al tratamiento con otros agentes sistémicos como la dapsona (25-200 mg / d), la cual resulta efectiva en pacientes con lupus eritematoso buloso (22).

- Manifestaciones músculoesqueléticas: la terapia de primera línea consiste en medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), paracetamol o ambos, principalmente en cuadros de exacerbación aguda y con uso moderado a corto y mediano plazo (13). Se deben

tener muy presentes los efectos secundarios al uso prolongado de los AINES, tales como lesión renal aguda, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y aumento del riesgo cardiovascular. Un inhibidor de la bomba de protones es necesario para aquellos pacientes en riesgo de gastropatía inducida por AINES, especialmente para los pacientes que toman conjuntamente aspirina o glucocorticoides. La detección y el tratamiento contra *H.pylori* también es beneficiosa en este grupo de pacientes. La hidroxiquina a menudo se agrega como coadyuvante en pacientes que han tenido una respuesta no satisfactoria a los AINES. El uso a corto plazo de dosis bajas de glucocorticoides (5-10 mg) puede ser necesario para obtener un control rápido sobre un cuadro exacerbado de artritis mientras se espera el efecto sistémico de la hidroxiquina (22).

- Serositis: la pleuritis y la pericarditis a menudo responden al tratamiento con AINES o glucocorticoides. En pacientes con enfermedad grave o refractaria, se pueden utilizar dosis moderadas a altas de estos (p. Ej., Prednisona , 0,5-1 mg / kg / día) durante períodos cortos de tiempo.(13). En pacientes con síntomas persistentes o recurrentes la asociación de hidroxiquina o colchicina tiene un efecto positivo.
- Enfermedad renal: el abordaje de la afectación renal se divide en dos fases, una de inducción y una de mantenimiento. El objetivo de este enfoque es lograr una respuesta renal con agentes citotóxicos administrados durante varios meses, y luego mantener esta respuesta mediante el uso de

fármacos que generen menos toxicidad. La biopsia renal se recomienda para la mayoría de los pacientes con sospecha de nefritis lúpica, lo cual presenta gran importancia debido a que el tratamiento debe ser dirigido al tipo de nefritis que presente el paciente.

- Nefritis lúpica proliferativa: según el régimen utilizado en los ensayos NIH, la ciclofosfamida se administra inicialmente a 0,5-1 g /m². El rango de dosis más bajo se administra a pacientes ancianos o a aquellos con disfunción renal u obesidad (13). En los últimos años se han ideado nuevos regímenes debido a las complicaciones asociadas a la ciclofosfamida, las cuales incluyen infecciones (herpes zóster), citopenias, cistitis hemorrágica, neoplasia maligna y falla ovárica prematura. Una alternativa al enfoque NIH implica el uso de un régimen de dosificación de ciclofosfamida menos agresivo. Iniciado por investigadores en Europa (y por lo tanto comúnmente conocido como el régimen Euro-Lupus), este enfoque comienza con 6 "mini-pulsos" de ciclofosfamida (500mg por vía intravenosa cada 2 semanas) seguido de un cambio en la terapia de pulso ciclofosfamida a la azatioprina oral (21). Por ahora, la ciclofosfamida sigue siendo una de las pocas opciones para los pacientes con nefritis lúpica. Por lo tanto, es importante conocer las medidas que se han desarrollado en un esfuerzo por minimizar su toxicidad. La hidratación adecuada y el uso de la terapia profiláctica con 2-mercaptoetano sulfonato de sodio (MESNA) disminuyen la aparición de toxicidad vesical debido a la terapia con ciclofosfamida (14). Se recomienda la profilaxis contra

Pneumocystis jiroveci en pacientes que toman ciclofosfamida. La toxicidad ovárica se ha convertido en una de las principales razones por las cuales un gran número de pacientes no son candidatas a recibir terapia con ciclofosfamida. El riesgo de insuficiencia ovárica permanente está relacionado con la dosis depositada del fármaco y la edad del paciente.

- Nefritis lúpica membranosa: el tratamiento de la nefritis membranosa es controversial. Aunque el pronóstico renal de la nefropatía membranosa es mejor que el de la nefritis proliferativa, los efectos cardiovasculares mórbidos del síndrome nefrótico son bien conocidos. Por lo tanto, la nefritis membranosa a menudo se trata agresivamente con agentes inmunosupresores con la esperanza de retardar los aspectos extrarrenales de la enfermedad (20). Las opciones terapéuticas incluyen glucocorticoides, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida o ciclosporina. Además, los antagonistas de la angiotensina son de suma importancia para la reducción de la proteinuria en estos pacientes (21).
- Enfermedad hematológica: las manifestaciones hematológicas que requieren tratamiento en pacientes con LES, incluyen trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune (AHA) (21). El tratamiento de primera línea de la trombocitopenia significativa (recuento de plaquetas por debajo de 30 000/mm³) consiste en dosis moderadas/altas de glucocorticoides en combinación con agente inmunosupresor. Se recomienda la terapia inicial con pulsos de metilprednisolona intravenosa (1-3 días). La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede considerarse en la fase aguda, en

casos de respuesta inadecuada a las dosis altas de GC o para evitar complicaciones infecciosas relacionadas con la GC. (21) En pacientes sin respuesta a GC (es decir, no alcanzar un recuento de plaquetas > 50 000 / mm³) o recaídas, debe considerarse el Rituximab, considerando también su eficacia en la PTI. Los agonistas de trombopoyetina o la esplenectomía deben reservarse como últimas opciones. La anemia hemolítica autoinmune (AIHA) es mucho menos común que la trombocitopenia en LES. Su tratamiento sigue los mismos pasos con respecto del uso de glucocorticoides, inmunosupresores, y rituximab.

CONCLUSIONES

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad muy compleja, de causa desconocida, autoinmune, en la cual intervienen múltiples factores en su desarrollo. Es de suma importancia que los profesionales de la salud conozcan las manifestaciones clínicas más comunes y la afectación a diferentes órganos que puede presentar la enfermedad, ya que al diagnosticarse de forma temprana los pacientes presentan mejor sobrevida y calidad de vida.

El diagnóstico debe basarse en una adecuada historia clínica que se dirija sobre todo a encontrar las principales manifestaciones clínicas del LES, un examen físico completo, pruebas de laboratorio, incluyendo la detección de autoanticuerpos, y pruebas de imagen.

Gracias a los criterios de SLICC, los cuales toman en cuenta tanto manifestaciones clínicas como inmunológicas a la hora de realizar el diagnóstico, la clasificación temprana de estos pacientes ha sido posible,

ya que dichos criterios presentan una sensibilidad superior a los criterios del Colegio Americano de Reumatología.

Por lo tanto se recomienda la utilización de los criterios SLICC-12 como herramienta orientativa hacia el diagnóstico de LES recordando que la enfermedad continúa siendo

una patología de diagnóstico clínico.

Los cambios de estilo de vida saludable pueden llegar a afectar de manera positiva el transcurso de la enfermedad, por lo cual es de gran importancia educar exhaustivamente al paciente en este tema.

El uso de protector solar es imprescindible en pacientes con LES y manifestaciones cutáneas. Se debe brindar al paciente educación detallada en cuanto a su uso.

Dentro de las opciones farmacológicas, la hidroxycloquina es el fármaco más utilizado ya que ha demostrado beneficiar variedad de manifestaciones clínicas en el lupus eritematoso sistémico. En un paciente ya diagnosticado con LES, se debe ser muy insistente en la prevención de eventos cardiovasculares. Se recomienda el ejercicio constante, alimentación saludable, el cese del fumado, la realización de un EKG anual y la toma cada seis meses de un perfil lipídico completo.

Médicos en atención primaria, deben de tener siempre presente que el LES aumenta el riesgo de presentar neoplasias en general, por lo cual se le debe dar especial atención a los tamizajes adecuados para la edad y sexo en los pacientes diagnosticados por LES. El LES es una enfermedad extenuante para el paciente, tanto física como mentalmente, por lo cual se recomienda el manejo integral de la misma. El trabajo conjunto con nutrición y psicología son importantes para la salud integral del paciente, por lo cual se recomienda referir a estos departamentos.

REFERENCIAS

1. Wallace D, Gladman D. Manifestaciones clínicas y diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en adultos. [Internet]. UpToDate. 2019 [citado 21 de Julio del 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults>
2. Acosta Colmán, I., Avila, G., Acosta, M., Centurión, O. and Duarte, M. (2016). Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico-LES. In: 14th [https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)94-109](https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)94-109)
3. Carter, E., Barr, S., & Clarke, A. (2016). The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(10), 605-620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.137>
4. Peter H, Bevrá H. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. [Internet]. Up to Date. 2020 [citado 25 de Julio 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-systemic-lupus-erythematosus>
5. Yen E, Singh R. Brief Report: Lupus-An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000-2015. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(8):1251-1255. <https://doi.org/10.1002/art.40512>
6. Sawada T, Fujimori D, Yamamoto Y. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency. *Immunol Med* 2019; 42:1. <https://doi.org/10.1080/25785826.2019.1628466>
7. H Schur, MD P, Wallace, MD D. Manifestaciones musculoesqueléticas del Lupus eritematoso sistémico. [Internet]. Up To Date. 2020 [citado 25 de Julio 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/musculoskeletal-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus>
8. Merola J, FACR F. Descripción general del lupus eritematoso cutáneo [Internet]. Up To Date. 2020 [citado 25 de Julio 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/overview-of-cutaneous-lupus-erythematosus>
9. Costenbader K. Enfermedad coronaria en el lupus eritematoso sistémico [Internet]. Up to Date. 2020 [citado 25 de Julio 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/coronary-heart-disease-in-systemic-lupus-erythematosus>
10. Bomback A, Appel G. Diagnosis and classification of renal disease in systemic lupus erythematosus [Internet]. Up To Date. 2020 [citado 25 de Julio 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/diagnosis-and-classification-of-renal-disease-in-systemic-lupus-erythematosus>
11. Massarotti, E. Manifestaciones gastrointestinales de lupus eritematoso sistémico. [Internet]. Up to Date. 2020 [citado 25 de Julio 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/gastrointestinal-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus>
12. Kaul A, Gordon C, Crow M, Touma Z, Urowitz M, van Vollenhoven R. Lupus Eritematoso Sistémico. Reino Unido; 16039, 2016. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>.
13. Bijlsma Johannes WJ, Hachulla Eric. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. 3rd ed. Italy; BMJ; 2018. pp. 594-622.

14. Wallace Daniel, Hahn Bevra. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 9th ed. New York. Elseiver; 2019. pp. 17, 675
15. Balachandran A, Mathew A. Slicc classification criteria for SLE. Vellore: Christian Medical College of Vellore; 2015 p. 37-46.
16. Adebajo A, Dunkley L. ABC of Rheumatology. 5th ed. BMJ; 2018 .pp 171
17. Bevra HH. Systemic Lupus Erythematosus. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al. Principles of internal medicine. 19a. ed México: McGraw-Hill; 2015. p. 2124- 2136.
18. Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada M. Lupus eritematoso sistémico: ¿es una sola enfermedad?. Reumatología clínica [Internet]. 2016 [citado 21 de Julio del 2020];(5):275. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.01.005>
19. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. Lancet. 2019;393(10188):2332-2343. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30237-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30237-5)
20. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Deutsches Ärzteblatt International. 2015;(112):423-432. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0423>
21. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. BMJ journals. 2019;(78): 736-745 <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
22. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S. Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. Reumatología clínica. 2019;(15):3-20. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.03.011>