

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO- CONCEPTOS ACTUALES

Tte. Cnel. (Méd) (R) León Muñoz Michelini

PALABRAS CLAVE: *Lupus eritematoso sistémico*
KEY WORDS: *Systemic Lupus Erythematosus*

RESUMEN

Se exponen en el presente trabajo los conceptos actuales del Lupus Eritematoso Sistémico (LES), usados en Reumatología para su diagnóstico y la importancia que tiene en la práctica diaria el laboratorio para su estudio.

Se hacen finalmente consideraciones sobre la frecuencia con que se expresa su sintomatología, así como la terapéutica con la cual se cuenta actualmente para su tratamiento, y se nombran medicaciones aún en experimentación con vistas al siglo XXI.

SUMMARY

The following paper shows the current concepts in Systemic Lupus Erythematosus (SLE), referring both to the criteria used in Rheumatology diagnosis and the significance of daily laboratory practise as a means of study.

Finally, it is considered the frequency of its symptomatology manifestation as well as the therapeutic available for treatment, nowadays, and it is mentioned the medication that is still under experiment focusing on the next century.

DEFINICIÓN

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune que evoluciona en empujes y remisiones, de causa desconocida, que afecta fundamentalmente a mujeres con manifestaciones articulares, cutáneas, renales y otros órganos y sistemas derivados del mesénquima, pudiendo además tener alteraciones del sistema nervioso.

El LES puede ocurrir a cualquier edad y en cualquier sexo, y se presenta 10 a 15 veces más frecuentemente en la mujer adulta que en el hombre adulto. Los síntomas de la enfermedad son los mismos en la mujer que en el hombre. Es más frecuente en la raza negra que en la caucasiana. Hay 3 tipos de lupus: discoide, sistémico e inducido por drogas. Nos referiremos al lupus sistémico.

El alterado sistema inmune produce anticuerpos dirigidos contra su propio organismo llamados autoanticuerpos, que reaccionan con los antígenos formando inmunocomplejos. Estos son la causa de la inflamación, injuria de tejidos y dolor. Es una alteración de los mecanismos de tolerancia inmunológica.

Algunos se asocian a enfermedades o manifestaciones clínicas concretas, por lo cual se les confiere el valor de marcadores diagnósticos, aunque su presencia no es constante.

TERAPÉUTICA ACTUAL CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

El LES es verdaderamente un enigma dentro de las enfermedades reumáticas. Requiere compleja labor de investigación, criterioso seguimiento clínico y estrategia en su terapéutica, la cual debe ser multidisciplinaria.

Se han logrado importantes avances en su conocimiento aunque son muchas las interrogantes. Frente a este panorama resulta de gran importancia el poder saber más sobre el *curso natural y pronóstico* de una enfermedad tan polimorfa como lo es el LES. El mejor conocimiento del curso y pronóstico llevará a la toma de medidas terapéuticas oportunas y ajustadas al caso que incluye el utilizar terapéuticas con conocido potencial iatrogénico, el que debe sopesarse siempre al indicarlo al caso clínico concreto, su momento evolutivo, incluyendo la gravedad de su forma de presentación y riesgo de vida que el mismo imprime.

Lo real es que *no tenemos indicadores pronósticos definitivos*, lo que hace que haya diferencias conceptuales respecto al grado de agresividad que se deba emplear en el tratamiento de determinadas manifestaciones clínicas de la enfermedad. Sólo el seguimiento prospectivo de pacientes con enfermedad de reciente comienzo permitirá la identificación de perfiles clínicos indicativos de un determinado pronóstico, y por lo tanto permitirá ofrecer una estrategia terapéutica claramente defnida.

Nosotros en la práctica clínica diaria, nos basamos para el diagnóstico en los *criterios clínicos del Colegio Americano de Reumatología (ACR)* de 1982:

1. *Erupción malar.*
2. *Erupción discoide.*

3. *Fotosensibilidad.*
4. *Ulceraciones orales o nasofaríngeas.*
5. *Artritis (de tipo en general no erosivo, de 2 o más articulaciones periféricas).*
6. *Serositis:*
 - *pleural (dolor pleural o frote o derrame pleural).*
 - *pericárdica (frote o derrame).*
7. *Desorden renal:*
 - *proteinuria persistente >0.5g/día*
 - *cilindros celulares (rojos, hemoglobina, granulados o mixtos).*
8. *Desórdenes neurológicos:*
 - *compromiso del SNC con convulsiones o psicosis.*
 - *compromiso del sistema nervioso periférico (neuropatía periférica).*
9. *Desórdenes hematológicos:*
 - *anemia hemolítica.*
 - *leucopenia < 4000 / mm³ en dos o más ocasiones (con linfopenia < 1500 mm³).*
 - *trombocitopenia < 100.000 mm³.*
10. *Desórdenes inmunológicos:*
 - *células LE (+)*
 - *anti-ADN (+) en título anormal contra ADN nativo.*
 - *anti-Sm contra antígenos nucleares Sm.*
 - *prueba serológica falsamente positiva para sífilis por lo menos durante 6 meses y confirmada con TPI o absorción fluorescente de antígenos treponémicos.*
11. *Anticuerpos anti-núcleo en título anormal por inmunofluorescencia y en ausencia de drogas que provoquen síndrome simil-lupus.*

Se dice que una persona tiene LES cuando 4 cualesquiera de los 11 criterios están presentes en forma seriada a simultánea durante cualquier intervalo de la observación.

Estos criterios son universalmente aceptados y su introducción ha permitido un lenguaje

común a la hora de entender qué es un LES. Un hecho importante: la duración del *tiempo de seguimiento* debe ser lo suficientemente prolongada para que permita establecer diferencias pronósticas de acuerdo a los parámetros que se analicen, lo que habitualmente obliga a que no sea inferior a 2 o 3 años.

Qué nos aporta hoy día el laboratorio para el diagnóstico de lupus.

Como toda la paraclínica el laboratorio debe ser evaluado a la luz del contexto clínico. A un exámen aislado no se le puede tomar como un elemento de ayuda de valor; es un papel más.

Siguiendo al Prof. V. Batista, contamos con un grupo de exámenes en ayuda de una confirmación diagnóstica y que podemos resumir en 5:

1. Células LE.
 2. Anticuerpos antinucleares (AAN o FANA), en su título y aspecto.
 3. Anticuerpos anti-ADN nativo.
 4. Anticuerpos anti-ENA (o anti-ECT).
 5. Test de la banda lúpica.
1. **Células LE.** Fue el punto de partida sobre factores antinucleares. Hoy día han perdido importancia.
 2. **Anticuerpos antinucleares (AAN o FANA), por inmunofluorescencia.** Existen distintos patrones:
 - a) patrón homogéneo o difuso: núcleo con fluorescencia uniforme. Positivo en casi la totalidad del LES pero también en algunas PAR y en pacientes sanos.
 - b) patrón moteado: son puntos de fluorescencia diseminados en toda la extensión del núcleo. Se encuentran en LES, PAR, esclerosis sistémica diseminada y en sanos.

- c) patrón nucleolar: sólo los nucleolos son visibles. Se asocia especialmente a la esclerosis sistémica diseminada, siendo ocasional en LES y PAR.
- d) patrón periférico: donde el contorno del núcleo aparece más teñido que el resto. Es producido por anticuerpos anti-ADN nativo y es muy específico de LES.

Títulos de 1/80 para arriba se consideran positivos. Un AAN positivo sólo, nunca hace diagnóstico de LES. Si se encuentra un AAN positivo en una persona sin síntomas de LES y que se siente bien, debe ser ignorado. La determinación de los AAN por inmunofluorescencia es la prueba de elección como rastreo para el diagnóstico de LES. Una prueba de inmunofluorescencia no reactiva elimina en términos prácticos la posibilidad de LES. Pueden observarse también positivos en cualquier otra mesenquimopatía, por ejemplo en las PAR en el 50% y en personas sanas en 4% a 16%.

En consecuencia, los AAN constituyen un argumento de sospecha a favor de LES, si el aspecto observado tiene patrón difuso o periférico y el título es elevado (a veces igual o superior a 1/1000).

3. **Anticuerpos anti-ADN nativo o de doble cadena.** Son considerados como el mejor marcador de la enfermedad lúpica. De hecho se piensa que la presencia de anti-ADN nativo es un signo "sine qua non" de LES, en especial a títulos altos. Puede detectarse por muchos métodos, pero destacamos:
 - a) Test de Farr (radioinmunoanálisis): debe exigirse una fijación superior al 20%-30% o por encima de 25 unidades como valores de significación. Es positivo en el 90% a 100% de LES en empuje, y fuera de él en el 15% a 20%.

b) Inmunofluorescencia (Crithidea Luciliae). Los resultados son dados en títulos como los AAN. Recientemente se usa el método inmunoenzimático de ELISA.

4. **Anticuerpos anti-ENA (o ECT).** Contiene un grupo de diferentes antígenos de los cuales varios están actualmente bien caracterizados: Sm; MA; RNP; SS-A (Ro); etc. Dentro de los anticuerpos dirigidos contra los constituyentes de este grupo, dos son considerados específicos de LES y revisten interés diagnóstico: los anticuerpos anti-Sm y los anti-MA. Los dos son específicos de LES, no son constantes, viéndose en un 20% a 30% y el MA es indicador de enfermedad lúpica severa.

5. **Test de la Banda Lúpica** (histo-inmunofluorescencia cutánea). Son depósitos de inmunoglobulina y complemento en la unión dermo-epidérmica en piel lesionada y en piel sana en pacientes portadores de LES. Un exámen positivo es casi específico de LES, aunque su presencia es inconstante y sólo en un 50% de LES es positivo.

Conclusión:

Disponiendo de:

- AAN como test global
- Células LE
- Anticuerpos anti-ADN nativo
- Anticuerpos anti-Sm
- Eventualmente anticuerpos anti-MA, **el clínico puede en la inmensa mayoría de los casos confirmar el diagnóstico de LES.** La asociación de varios de estos anticuerpos es altamente específica de enfermedad lúpica.

Recordar que hay lupus seronegativos en un 5% a 8% de los enfermos que no poseen anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o anti-ADN. Varias pueden ser las causas: LES en fase pre-serológica; LES inducido curado ; LES primitivo apagado y LES asociado a un déficit de complemento. Insistir en la búsqueda de anticuerpos anti-ADN nativo.

Queremos destacar:

- a) *Que el binomio anti-ADN y anti-Sm es prácticamente específico del LES.*
- b) *Que referente a la banda lúpica si es positiva en piel sana y cubierta es específica del LES; si es positiva en piel lesionada hay que hacer diagnósticos diferenciales (sobre todo con otras mesenquimopatías, PAR, etc.)*
- c) *Que la gravedad está dada por la participación de órganos como riñón, sistema nervioso, arterias, sector hematológico.*
- d) *Que la linfopenia no se ve en ninguna otra mesenquimopatía.*
- e) *Que la proteína C reactiva es negativa en el LES.*
- f) *ENA (o ECT), y/o patrón moteado en inmunofluorescencia, sobre todo el Sm.*

Signos biológicos de evolutividad:

1. *VES* aumentada.
2. *PEF* con aumento de alfa-2 y gamma.
3. *Hemoglobina* descendida.
4. *Leucopenia con linfopenia* < 1500.
5. *Anticuerpos anti-ADN nativo* elevados.
6. *Hipocomplementemia* (por consumo del complemento, especialmente C4 y C3). Es un índice de empuje evolutivo.

7. Crioglobulinas mixtas y complejos inmunocirculantes.

Elementos de actividad histológica:

1. Banda lúpica (IgG)
2. Punción biópsica renal: necrosis fibrinoide, trombos hialinos, asas de alambre y/o proliferación celular.

Distintas consideraciones hacen que el tratamiento del LES sea un importante desafío médico (siguiendo a Viana Queiroz, CIAR/94 y 95):

1. No conocemos su causa.
2. Ninguna intervención terapéutica lleva a su curación.
3. Las exacerbaciones de la enfermedad pueden ocurrir en cualquier momento, incluso después de años de tratamiento con enfermedad ya estabilizada.
4. *El LES puede expresarse con una variedad de formas clínicas* donde se deben valorar los órganos más afectados y cuya individualización puede tener que llevarnos a distintas estrategias terapéuticas para obtener el máximo de eficacia con el mínimo de efectos secundarios.

En un excelente estudio efectuado en la Unidad de Reumatología del Hospital Santa María en Lisboa por Viana de Queiroz, sobre 232 pacientes seguidos durante años en la década de los '80, se pudo comprobar lo que se expone por varios autores en trabajos, congresos y publicaciones recientes: el inicio de la enfermedad fue benigno en el 65% de los casos, siendo la forma más frecuente la cutáneo-articular, mientras que el 35% restante tuvo un comienzo sistémico. De este trabajo el 75% tuvo por lo menos en 6 años de seguimiento una evolución siempre benigna, y sólo un 25% se comportó siempre como una dolencia grave.

Pero no debemos perder de vista que este panorama relativamente optimista no debe ser minimizado, recordando que en cualquier momento, de modo brusco, como una tormenta de verano, un LES de forma cutáneo-articular puede evolucionar a una forma sistémica grave que lleve inexorablemente a la muerte a pesar de los tratamientos agresivos utilizados, como ya ha sido comprobado en varias oportunidades (toque renal o cerebral especialmente).

Por todos estos factores que expusimos, en nuestro plan terapéutico ante un LES, debemos ser agresivos en las formas sistémicas, recurriendo a los CE a altas dosis, la Ciclofosfamida (CFA) en pulsos endovenosos cuando hay amenaza de vida, y ser extremadamente prudentes en las formas benignas, tratándolas apenas con 5mg/día de Prednisona y antimaláricos en un alerta permanente. Si bien es cierto que cada caso es un caso, y que no hay dos casos iguales, no es menos verdad que en ninguna otra enfermedad en Reumatología y Medicina Interna este axioma es tan paradigmático como en el LES.

Nos parece que será práctico y didáctico exponer el tratamiento del LES en sus diversas expresiones clínicas, repasando sus manifestaciones según el trabajo citado de Viana de Queiroz.

1. Así tenemos en primer lugar las **artralgias y artritis**, incluso las **mialgias**, que junto con las **manifestaciones dermatológicas** (segundas en frecuencia), son las formas más frecuentes según casi todas las estadísticas (96%). Estas últimas incluyen eritema en ala de mariposa, lupus discoide crónico, fenómeno de Raynaud, vasculitis (púrpura palpable, livedo reticularis y úlceras en manos y pies), fotosensibilidad y alopecia. El estudio inmunopatológico se hace por la banda lúpica (depósito de IgG y complemento en la unión dermoepidérmica en el 80% a 100% de los pacientes). Para su tratamiento utilizamos AINES asociados o no antimaláricos. Se pueden usar CE en pequeñas dosis de 5-15 mg/día de Prednisona, incluso en vez de las AINES.

Hay una forma especial llamada artropatía de Jaccoud (mano similar a la PAR), que es una alteración constitucional de ligamentos, cápsula y tendones de manos y pies, configurando los dedos en cuello de cisne. Esta es muy sugestiva de lupus y no debe ser confundida con una PAR.

Los antimaláricos son útiles en el tratamiento de lesiones cutáneas, articulares, serositis, fatiga (síndrome frecuente y evocador), permiten reducir las dosis de CE y se dice que previenen frecuentemente la evolución del LES cutáneo-articular al sistémico. Además, recientemente se verificó que previenen también los fenómenos tromboembólicos en pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípidos (lo que probablemente se debe a su acción antiagregante plaquetaria). Recientemente se probó que estos fármacos reducen la glicemia y, lo que es más importante en pacientes que toman CE, reducen la trigliceridemia y colesterolemia, disminuyendo así la aterosclerosis precoz, que según algunos autores es la principal causa de mortalidad en pacientes con LES con más de 10 años de corticoterapia. Los antimaláricos no deprimen la médula ósea, no facilitan las infecciones oportunistas, pueden asociarse sin problemas a otras medicaciones de distintos planes terapéuticos combinados. *Por todo esto, hoy se piensa que los antimaláricos deben ser administrados a todos los pacientes con LES.* Se deberán realizar controles oftalmológicos con lámpara de hendidura al inicio del tratamiento y cada 6 meses.

Los antimaláricos disponibles hoy día son:

- Cloroquina (CQ) - Nivaquine - comp. 100 mg. Dosis no mayor de 4 mg/kg/día (equivalente a 1-2 comp./día).
- Hidroxicloroquina (HCQ) - Evoquin - comp. 200 mg. Dosis no mayor de 6,5 mg/kg/día (equivalente a 2-3 com./día).

2. Le siguen a las manifestaciones articulares y dermatológicas, las **alteraciones hematológicas** con un 83%. De éstas, la anemia hemolítica y la trombocitopenia autoinmune son las más frecuentes y ceden en general con el tratamiento con CE a dosis de 1 mg/kg/día de Prednisona. En casos rebeldes a los CE se puede administrar gammaglobulina i/v a dosis variables de 400 a 1000 mg/kg/ día durante 4 a 7 días. (También se han usado en nefritis y cerebritis lúpicas refractarias a otros tratamientos a dosis de 400 mg/kg/día una vez al mes por un período de 6 a 24 meses). De persistir la rebeldía al tratamiento deberá plantearse la esplenectomía y en raras situaciones de resistencia a esta medida, pueden administrarse inmunomoduladores como la Ciclofosfamida o la Azatioprina en dosis de 50 a 150 mg/día según el caso, e incluso en forma de pulsos, como veremos más adelante. El test de Coombs (+) es frecuente (10%-40%), como consecuencia de la autoinmunización antieritrocitaria, aunque la hemólisis clínica es rara.

3. Los **síntomas generales** están en el 60% de los pacientes. Todos los autores que se han dedicado más al tema expresan que la situación más penosa y que más problemas plantea al paciente y al tratamiento, es la fatiga o astenia que está presente incluso cuando el LES está clínicamente inactivo y biológicamente controlado. Se aconsejan períodos de reposo frecuentes, horarios de trabajo flexibles. Incluso hay autores que aconsejan dosis altas de CE, criterio que nosotros no empleamos para esta sólo sintomatología, salvo excepción.

4. En la casuística que tomamos de referencia del Hospital Santa María de Lisboa, la **nefritis lúpica** está presente en el 46% de los pacientes. Su tratamiento es controvertido y variable según la gravedad de la afectación renal.

Clasificación de la nefropatía lúpica según la OMS.

Tipo I - Lesión glomerular mínima.

Tipo II - Glomerulonefritis mesangial.

Tipo III - Glomerulonefritis proliferativa focal.

Tipo IV - Glomerulonefritis proliferativa difusa.

Tipo V - Glomerulopatía membranosa.

La lesión glomerular mínima y la GMN mesangial, se tratan bien con CE.

La glomerulonefritis proliferativa focal y difusa, en los casos leves reciben en general tratamiento idéntico que no requiere ser agresivo.

La glomerulonefritis membranosa y las formas severas de la GN focal y difusa se tratan con dosis altas de CE, en general y según evolución durante 6-12 semanas. Se agregan pulsos intermitentes de Ciclofosfamida y además IECA.

No hay un consenso hoy día acerca de la nefropatía lúpica, pero tomando como base los últimos trabajos, se puede concluir que el tratamiento de las formas graves de nefritis lúpica, debería efectuarse de la siguiente manera.

- * Pulsos mensuales de Ciclofosfamida (CFA) de 1 g/m² i/v durante 6 meses.
- * Seguir con pulsos trimestrales de CFA en la misma dosificación por lo menos durante 2 años.
- * Estos pulsos deben asociarse durante los primeros meses a CE: Prednisona 40-60 mg/día con reducción gradual a lo mínimo necesario.
- * Este plan terapéutico se incluye en los tratamientos de "hospital de día".

Debemos saber también que hay otros esquemas terapéuticos para estos casos graves que se hacen en base a pulsos de CE: Metilprednisolona 1 g i/v por día durante 3 días consecutivos. Luego 1 g i/v por día una vez al mes por 6 meses.

Se concluyó que la CFA resultó más eficaz que la Metilprednisolona en el tratamiento de la nefritis lúpica. Los pacientes tratados con CFA durante dos años, tuvieron muchas menos exacerbaciones de nefritis que aquellos tratados durante 6 meses.

Haciendo referencia al tratamiento con plasmaféresis, Lewis y cols. verificaron que ésta, asociada o no a CE más CFA, no se mostró superior a la asociación de las dos últimas. Destacamos que la CFA administrada en pulsos endovenosos constituye un avance en la terapéutica de la nefritis lúpica y neurolupus, con menor número de efectos adversos.

La HTA se sabe que acelera rápidamente la nefritis lúpica, por lo cual esos pacientes deben ser tratados agresivamente para normalizar la PA. Como nuevo antihipertensivo a usar, están los IECA que además de ser excelentes antihipertensivos, reducen la proteinuria nefrítica.

Aquellos pacientes con alto índice de cronicidad en la PBR que no se benefician con la terapéutica esteroide y/o inmunodepresora, deben ser hemodializados y, cuando es posible, se debe realizar trasplante renal. Los pacientes hemodializados y transplantados renales tienen la dolencia renal en inactividad, pudiendo tener manifestaciones clínicas a nivel de otros órganos. La sobrevida del riñón transplantado es sobreponible a la de los transplantados por otras causas, verificándose recurrencia de nefritis lúpica en el 4% de los casos.

5. El llamado lupus del sistema nervioso le sigue a la nefritis lúpica con una frecuencia del 42%. Tiene diversas formas de presentación y, por lo tanto, terapéuticas distintas. Algunos textos de Medicina Interna y de Reumatología lo denominan manifestaciones neuropsiquiátricas. Las mismas son:

- * depresión, ansiedad, comportamiento maniaco, psicosis, cefalea, insomnio y astenia.

* manifestaciones orgánicas:

- crisis epilépticas.
- neuropatía central o periférica por vasculitis de los vasa vasorum.
- AVE por trombosis (síndrome antifosfolípido), embolia, vasculitis.
- mielitis transversa
- meningitis (en general séptica y secundaria a disminución de la inmunidad)
- corea y ataxia.
- edema de papila, afectación de pares craneanos, otros.

No se dispone de marcadores que puedan ser determinantes, ya que los anticuerpos anti-DNA séricos no se correlacionan con la actividad neurológica. El EEG está alterado en el 80% de los casos. La gammagrafía, angiografía, TAC y RM evidencian alteraciones estructurales que no permiten conclusiones definitivas.

Las lesiones del SNC se ven en el comienzo de la enfermedad, por lo cual la enfermedad del sistema nervioso, sobre todo central, es manifestación de LES activo, ocurre tempranamente en el curso de la enfermedad y coincide con evidencia de patología de otros sistemas. Es usual la recuperación completa.

Las conclusiones terapéuticas de algunas de las formas expuestas son las siguientes:

- * los pacientes con AVE isquémico deben ser anticoagulados
- * los pacientes con convulsiones deben ser tratados con anticonvulsivantes y/o inmunosupresores
- * los pacientes con cerebritis lúpica se tratarán con inmunosupresores

En forma general, los casos graves con toque difuso del SCN (síndrome orgánico cerebral y coma), se tratarán con dosis altas de CE y pulsos de CFA. El plan de pulsos de CFA debe ser mensual hasta la obtención de respuesta terapéutica (1 g/m² i/v), a partir de la cual se administrará a intervalos que irán en

aumento (un mes y medio, dos meses, tres meses), siguiendo luego cada 3 meses por un período de por lo menos 2 años. El tratamiento con dosis altas de CE y pulsos de CFA se hace en casos graves con riesgo de vida, sabiendo que trae aparejados múltiples efectos secundarios que deben ser monitorizados: prevención de infecciones, control de PA, control de glicemia, control de potasemia, y un poco más alejado en el tiempo, control de osteoporosis. La prevención de infecciones se hace con vacunas (influenza, neumococo), tratando con antibióticos en forma profiláctica a aquellos pacientes que serán sometidos a manipulaciones dentales o de otros focos. La osteoporosis corticoidea, ya sea en su prevención como en su tratamiento, se trata con calcio, vitamina D, y eventualmente según los casos, agregando calcitonina y/o bifosfonatos.

6. Con un 36% le siguen las **manifestaciones cardiovasculares y las pulmonares** con un 27%, siendo las alteraciones más frecuentes el derrame pericárdico y/o pleural. Ambas serositis tratadas con AINES y/o CE a dosis moderadas (20-30 mg/día de Prednisona) responden generalmente muy bien. El tratamiento de otras manifestaciones cardiovasculares que se ven en el LES (HTA, arritmias, IAM, disfunción valvular e insuficiencia cardíaca), tienen tratamiento idéntico a los pacientes sin LES. No olvidemos en lo que se hacía hincapié 30 años atrás, la "endocarditis verrucosa de Liebman-Sacks" como recuerdo histórico.

7. Las **trombosis arteriales y venosas** pueden verse habitualmente en el LES, no siendo tan raras como se pensaba. En ellas se comprueba la presencia de anticuerpos antifosfolípido, configurando el llamado **síndrome antifosfolípido**. Dentro de los múltiples anticuerpos en el LES los anticuerpos antifosfolípidos tienen personalidad propia. Fueron descritos como anticoagulante lúpico. La clínica del síndrome está dada fundamentalmente por:

- * trombosis vasculares (venosas y arteriales)
- * abortos a repetición
- * plaquetopenia, la cual es probablemente responsable, junto a la presencia de déficits factoriales, de las manifestaciones hemorrágicas (paradojales) que en ocasiones y de forma excepcional, acompañan este síndrome
- * VDRL falsamente positivo

Si bien es en el LES que se presentan por excelencia los anticuerpos antifosfolípidos, la presencia de éstos en individuos sin enfermedad sistémica de base bien definida y con manifestaciones clínicas de estos anticuerpos, es un hecho clínico bien establecido. Estos pacientes se han agrupado bajo el término Síndrome Antifosfolípido Primario (SAP) en contraposición al que aparece en el LES o secundario, aunque las manifestaciones clínicas atribuidas a estos anticuerpos no parecen variar de un grupo a otro.

Las flebotrombosis son más frecuentes que las trombosis arteriales, siendo estas últimas más difíciles de tratar. La mayoría de los autores las tratan con Heparina y/o Walfarina, asociadas a pequeñas dosis de AAS (100 a 325 mg/día).

En pacientes con anticuerpos antifosfolípido dosis pequeñas de AAS (100 mg/día), pueden en algunos casos prevenir los accidentes o fenómenos tromboembólicos. Trabajos recientes sugieren que los antimaláricos tienen acción antitrombótica, disminuyendo el riesgo de tromboembolismo en estos pacientes.

8. La gravidez no acarrea peligro de exacerbar el LES, salvo en pacientes con nefritis lúpica, en las que está aumentando el riesgo. Es prudente esperar que la enfermedad entre en remisión, debiendo permanecer médicamente controlada. Finalmente es importante recordar que si la paciente se embaraza, la terapéutica inmunomoduladora con Prednisona y/o Azatioprina no debe ser interrumpida.

No se ha demostrado que los CE aumenten la incidencia de abortos o partos prematuros, siendo interesante la conclusión de muchos autores de que el principal riesgo para el feto se deriva de la enfermedad materna por la cual está recibiendo CE, insistiendo en que el riesgo de suspender los CE es mayor que el de continuar con su administración. Referente al probable riesgo de que los CE pueden provocar en el feto paladar hendido, su incidencia no difiere de la incidencia espontánea de esta patología. Se insiste, en contrapartida, el hecho de que el tratamiento con CE ha permitido que muchas mujeres con enfermedades médicas tengan hijos sanos. Como ejemplo práctico (citado por N.F. Rothfield en D. McCarty), en el tratamiento del LES los partos normales son la regla en pacientes bien controlados que toman dosis de CE bajas desde por lo menos 6 meses antes de la concepción. En contrapartida, los partos con feto muerto y los abortos, son comunes en las pacientes no tratadas con enfermedad activa.

Los abortos recurrentes no son raros en el LES asociado al síndrome antifosfolípido.

Es importante en la enfermedad lúpica la monitorización de la terapéutica y la evaluación de la enfermedad clínica y biológica.

El estudio del complemento seriado se revela como el parámetro de laboratorio más fiel para el seguimiento de la actividad lúpica en la gravidez. Si no está alterado es necesario repetirlo cada 3 meses.

Conclusiones: Lo ideal es que el lupus sea mantenido en inactividad o en niveles mínimos de actividad, a través de la utilización adecuada de corticoesteroides, dependiendo del caso de cada gestante, si es que lo estaba tomando. En las formas atenuadas, disminuye la morbilidad materna. Su uso profiláctico no es una recomendación formal.

Dentro de los CE se debe recurrir a la Prednisona o Prednisolona, pues ambos son inactivados por la 11- beta deshidrogenasa placentaria, quedando así el feto más protegido. Otros CE no son inactivados. Las complica-

ciones fetales atribuidas a Prednisona o Prednisolona son elementos menores en relación al riesgo/beneficio.

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) destaca que los avances de mayor importancia en la terapéutica actual del LES fueron:

1. La hemodiálisis y el trasplante renal.
2. El tratamiento agresivo del neurolupus.
3. El descubrimiento de antihipertensivos más eficaces (IECA).
4. El tratamiento inmunomodulador.
5. Los anticuerpos anti-DNA.
6. Los estudios de sobrevida, llevando a un tratamiento más racional de la enfermedad.
7. La educación médica, llevando a un reconocimiento precoz de la enfermedad.
8. La identificación de diferentes subgrupos de LES llevando a un tratamiento más selectivo.
9. Los criterios de diagnóstico.
10. La identificación de los estadios finales de la afección vascular.

Referente a las terapéuticas experimentales, destacamos:

- a) La gammaglobulina i/v.
- b) Las hormonas sexuales.
- c) La Ciclosporina A.
- d) La inmuoabsorción.
- e) La fototerapia.
- f) La irradiación linfoide.
- g) Los anticuerpos monoclonales.

La gammaglobulina i/v (400 mg/kg/día durante 5 días consecutivos, una vez al mes), es eficaz cuando se administra en forma prolongada (durante 20 meses). Solubiliza los inmunocomplejos y disminuye la producción de anticuerpos anti-idiotipo.

Las hormonas sexuales, maculinas y femeninas, están en investigación.

La Ciclosporina A es útil en pacientes con LES refractario al tratamiento con CE y con supresión medular, situación en que no pueden ser usados los inmunosupresores. Se administra a dosis de 3 mg/kg/día. Es además, terapéutica de alternativa a la CFA en la nefritis lúpica en mujeres embarazadas o con riesgo de embarazo.

La inmuoabsorción provoca la inmovilización selectiva de los anticuerpos anti-DNA por una membrana porosa (50% de los anticuerpos por vez). Es una alternativa de la plasmaféresis.

La fotoquimioterapia extracorporeal es la irradiación in vitro de leucocitos por radiación UV de baja energía después de haber ingerido un psoraleno.

Anticuerpos monoclonales contra células T (anti-CD3, anti-CD4, etc.), se utilizan especialmente en la nefritis lúpica.

La irradiación linfoide total disminuye las células B y T con resultados similares a la terapéutica con CE e inmunosupresores.

Conclusión.

- * Frecuentemente el LES no es una dolencia fatal y en la mayoría de los casos no implica la adopción de terapéuticas agresivas.
- * El LES engloba varios subgrupos de pacientes con distintos toques de órganos y tejidos, con pronósticos diferentes y que deben ser individualizados, ya que cada uno habitualmente tiene medidas terapéuticas propias o especiales, con lo que se obtiene un número menor de efectos adversos.
- * El tratamiento actual del LES es más eficaz debido a la aparición de nuevos antibióticos y antihipertensivos, a un uso más criterioso de los antimaláricos, de los CE y de los inmunomoduladores, y finalmente, y no menos importante, al empleo cada vez más perfeccionado de la hemodiálisis y al trasplante de riñón en los casos de nefropatía terminal.

Conceptos actuales.

Las mesenquimopatías: LES, PAR, DM/PM y esclerosis sistémica diseminada, tienen todas en común particularidades semejantes en su fisiopatología y principalmente en el área terapéutica, siendo los AINEs, CE e inmunosupresores, la terapia fundamental de base y los que se usan en la misma patología.

En ocasiones el cuadro clínico es muy característico y permite su identificación en alguna de las afecciones arriba mencionadas.

Según el Prof. Ruben Lederman (Presidente del Comité Iberoamericano de Reumatología y Presidente de la Academia Brasileira de Reumatología), si tienen un mismo sustrato anatomopatológico, proceso autoinmune semejante y terapia prácticamente iguales, es claro, y hasta cierto punto obvio, que son una misma enfermedad.

La explicación para la gran variedad de su cuadro clínico, es que cada enfermo tiene un "órgano de choque específico", o sea: que en algunos predominan en articulaciones, y se distinguen como PAR. Otros tienen como órgano de choque agredido la piel y más intensamente algunos parénquimas o vísceras los cuales catalogamos hoy como LES. Cuando el órgano de choque está en los músculos, tenemos las DM/PM. En los pacientes donde el toque específico está en la piel, son diagnosticados como ESP (esclerosis sistémica progresiva), y cuando el órgano de choque está en los vasos tenemos las llamadas vasculitis.

Otra justificación para pensar que son una sola enfermedad, es la existencia de la llamada: enfermedad mixta del tejido conjuntivo, y los síndromes de superposición, donde tenemos en el mismo enfermo la asociación de dos o tres enfermedades (nosotros las llamamos mesenquimopatías aún no clasificables), con la misma fisiopatología, laboratorio y terapia.

Por último, otro elemento que justifica esta nueva tentativa de unificación en una sola enfermedad, son los marcadores de laboratorio. No hay grandes diferencias principalmente

en el campo de la inmunología, donde los factores antinucleares son casi los mismos para todos. Pequeñas especificaciones, siempre muy valoradas en el principio, tiempo después se observan también en las distintas afecciones que hoy componen el grupo.

Recordar lo que decía el Prof. Fernando Herrera Ramos hace más de 37 años, que las mesenquimopatías, por más localizadas que sean en su expresión clínica primaria, tienen en potencia la capacidad de transformarse en cualquiera de las mesenquimopatías descritas. El Prof. Lederman abre un camino. El Prof. Herrera Ramos fue un visionario en Medicina. La historia y el tiempo pondrán el concepto justo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo Alen, J; Alarcón, Graciela S.: Investigación clínica en el lupus eritematoso sistémico: un camino hacia una mejor evaluación de la enfermedad. Rev.Esp.Reum. Octubre 1995; 22:301-302.
2. Marques Neto, J.F.: Gravidez e doenças difusas do tecido conectivo. Bol.Com.Ibero Am de Reum. Janeiro-Abril 1944. Vol.IV, N° 1:3-11.
3. Lederman, R: Enfermedades difusas del tejido conjuntivo. ¿Una sola enfermedad? Bol.Com.Ibero Am. Reum. Janeiro-abril 1996. Vol.VI, N° 1: p.1-2.
4. Viana de Queiroz, M.: Lupus eritematoso sistémico. Terapéutica actual. Bol.Com. Ibero Am. Reum. Setembro-Dezembro 1994. Vol.IV, N°3: 54-58.
5. Pereira da Silva, J.; Santos, Ma.J.; Alves de Matos y Viana de Queiroz, M.: Lupus Eritematoso sistémico na década de oitenta. Revisao de 232 casos clínicos. Bol.Com.Ibero Am. de Reum. Maio-Agosto 1992. Vol.II, N° 6: p.13-14.

6. Viana de Queiroz, M.: Lupus eritematoso sistémico. Perspectivas terapéuticas futuras. Bol.Com.Ibero Am. de Reum. Maio-Agosto 1995. Vol.V, N° 2: 68-70.
7. 4th International Conference on Systemic Lupus Erythematosus. 26-31 March 1995. Jerusalem, Israel.
8. Batista, V.: Laboratorio y lupus eritematoso sistémico. En "Temas Prácticos de Medicina Interna" de D. Tomalino. Vol.10: 29-57. 1996.
9. Novoa, J.F.; Cardeza, A.; Zucchi, A.: Síndrome antifosfolípido. En "Temas Prácticos de Medicina Interna" de D. Tomalino. Vol.8: 203-211. 1994.
10. Muñoz Michelini, L.: Fármacos inductores de remisión en Reumatología con especial referencia al LES y PAR al año 1994. En "Temas Prácticos de Medicina Interna" de D Tomalino. Vol.10: 9-28. 1996.
11. Muñoz Michelini, L.: Manejo de los corticoesteroides e inmunomoduladores en la práctica reumatológica diaria. En "Temas Prácticos de Medicina Interna" de D. Tomalino. Vol.8: 149-175-1994.
12. Muñoz Michelini, L.: Las enfermedades reumáticas en el consultorio médico. En "Temas prácticos de Medicina Interna" de D. Tomalino. Vol.7: 49-71. 1992.
13. Budden, J.C.; Hawkins, D.F.: Corticoesteroides: indicaciones y riesgos en la mujer gestante. Rheum. Rev.Rep. 3: 370-375. Noviembre 1983.
14. Castles, J.J: Glucocorticoides. En "Artritis y otras patologías relacionadas". McCarty, D. 42: 681-689. 1987.
15. Decker, J.L.; Steinbergg, A.D.: Drogas inmunorreguladoras En "Artritis y otras patologías relacionadas". McCarty, D. 33: 537-552. 1987.
16. Rothfield, N.F.: Lupus eritematoso sistémico, aspectos clínicos y tratamiento. En "Artritis y otras patologías relacionadas." McCarty, D. 42: 681-689. 1987.
17. Winthrop Sterling Pharmaceutical Group. Monografía. "Uso clínico de Hidroxicloroquina en las enfermedades reumáticas". IV: 17-36. 1994.
18. Flores H. J.C. Manejo de la nefropatía lúpica. Rev. Reum. Soc. chilena Reum. 5:13 - 18. Marzo-Abril 1989.
19. Revista Brasileira de Reumatología. Ed.XI Congr. Panam. de Reum., XX Congr. Brasil. de Reum. Recife. Pernambuco Brasil. Set. 18-23. 1994