

Lupus eritematoso sistémico

Revisión

Los pacientes aquejados de lupus eritematoso sistémico presentan síntomas a cuyo alivio el farmacéutico puede contribuir, en buena medida, con la recomendación, sobre todo, de productos dermatológicos específicos. En este artículo se profundiza en las características de esta enfermedad, que conviene conocer bien antes de ofrecer un consejo personalizado.

XAVIER GARCÍA-NAVARRO, ESTHER ROÉ, FRANCESCA CORELLA, DÍDAC BARCO, JOAN DALMAU y LLUÍS PUIG

Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es uno de los prototipos de enfermedad sistémica de origen autoinmunitario. Se produce por una alteración inmunológica basada en la formación de autoanticuerpos y depósito de complejos inmunitarios en cualquier órgano o sistema, lo que origina una expresión clínica heterogénea tanto en la piel como en el resto del organismo.

Epidemiología

En Europa, la incidencia anual oscila entre 3,8-5,8 casos/100.000 habitantes, mientras que la prevalencia oscila entre 24,6-27,7 casos/100.000 habitantes. Es más frecuente en las mujeres, con una relación de 9:1 respecto a los varones y el rango de edad más frecuente de aparición es entre los 20 y los 30 años.

Manifestaciones clínicas

Como hemos comentado, el lupus es una enfermedad multisistémica que habitualmente cursa en brotes, con períodos de actividad notable, seguidos de otros de actividad ligera y otros de remisión. Asimismo, de forma excepcional, puede seguir un curso rápidamente progresivo. A continuación se detalla la posible afectación de los diferentes órganos, que puede ser muy variable de un paciente a otro.

Síntomas generales. Incluyen: astenia (80-100%); pérdida de peso (60%), que suele ser inferior al 10%; fiebre (80-97% en algún momento de la enfermedad; es un síntoma de su actividad).

Manifestaciones cutáneas. El lupus puede presentar múltiples manifestaciones cutáneas, pero hay que distinguir aquellas que son específicas (con

histopatología típica de lupus) y las inespecíficas, que pueden aparecer en el lupus sistémico, pero también en otras enfermedades y su histología no es típica del lupus.

Formas específicas:

- Lupus eritematoso cutáneo crónico. La lesión característica es una placa redondeada eritematodescamativa de márgenes bien definidos (discoide), que suele localizarse en zonas fotoexpuestas de la cara, cuero cabelludo y parte alta del tronco y que en su evolución cura dejando cicatriz (la figura 1 muestra un ejemplo de placa anular hiperqueratósica en dorso nasal en paciente con lupus cutáneo discoide crónico). El porcentaje de casos que evoluciona a un lupus sistémico es inferior al 20%.
- Lupus eritematoso cutáneo subgudo. Las lesiones aparecen de forma súbita y normalmente la exposición solar suele ser el desencadenante. Puede seguir 2 patrones: la forma *anular* (fig. 2), en la que hay placas de crecimiento centrífugo y aclaración central que curan sin dejar cicatriz y la forma *psoriasiforme* donde las placas no se aclaran por la parte central. El 50% de los pacientes desarrollará en el transcurso de la vida la forma sistémica pero la afectación suele ser moderada, con poca afectación renal y/o neurológica.
- Lupus eritematoso cutáneo agudo. Es el característico de las formas de afectación sistémica del lupus. La lesión más característica es el eritema malar en alas de mariposa (fig. 3). También pueden darse eritema de localización tenar o hipotenar, afectación del pulpejo de los dedos, alopecia difusa no cicatricial, afectación ungueal, aftas orales indoloras y trastornos de la pigmentación.

Formas inespecíficas:

- Vasculitis leucocitoclástica, fenómeno de Raynaud, calcinosis cutis, eritromelalgia, policondritis crónica atrofiante, etc.

Etiopatogenia

Se ha asociado una serie de factores que pueden predisponer a la aparición de la enfermedad.

Factores hormonales

Se ha observado que los estrógenos desempeñan un papel importante en la etiología de la enfermedad. Esto se deriva de los siguientes hechos:

- Es más frecuente en mujeres en edad reproductiva.
- Se produce exacerbación en los períodos menstruales, la gestación, el posparto, con la toma de anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva.
- La incidencia es menor en períodos en los que la carga hormonal es inferior, como la menopausia y la premenarquia.

Factores genéticos

Numerosas teorías abogan por la influencia de diferentes genes cuya expresión condiciona la base genética del lupus, si bien la penetrancia de la expresión es variable y relativamente baja, ya que hay individuos que no desarrollarán la enfermedad a pesar de tener la base genética oportuna. En diversos estudios de familias con múltiples casos de lupus se han observado *loci* implicados en la enfermedad en los cromosomas 1 y 2.

Factores ambientales

En este grupo se incluye:

Exposición solar. En el 60% de los casos la exposición a la luz solar desencadena o exacerba los síntomas y un 36% de los enfermos refiere que la enfermedad se inició después de dicha exposición.



Figura 1. Paciente con lupus cutáneo discoide crónico.

Fármacos. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una relación directa de al menos 6 fármacos con cuadros clínicos similares al LES: hidralazina, procainamida, isoniazida, clorpromacina, metildopa y minociclina. Asimismo, otros 60 fármacos han sido implicados, en menor medida, en el desarrollo de una enfermedad similar al LES.

Agentes infecciosos. Se han involucrado virus lentos como los rotavirus.

Estrés.

Alteraciones inmunológicas

En la patogenia del LES desempeñan un papel primordial las alteraciones en la regulación del sistema inmunitario. Numerosos estudios han demostrado una respuesta inmunológica anormal tanto humoral como celular. Por ejemplo, se produce una disminución de los linfocitos T supresores (CD8) y un aumento de los activadores (CD4). Esto se traduce en una maduración policlonal de linfocitos B productores de autoanticuerpos contra las células endoteliales y los diferentes componentes del tejido conectivo de los distintos órganos.



Figura 2. Placas eritematosas concéntricas en paciente con lupus eritematoso cutáneo subagudo



Figura 3. Exantema malar «en alas de mariposa» en paciente con lupus cutáneo agudo

Manifestaciones músculoesqueléticas.

El 95% de los pacientes presenta artralgi-
as, que son el síntoma más frecuente de la enfermedad. Por lo que respecta a la artritis «lúpica», suele afectar a pequeñas articulaciones y ser simétrica. Es deformante en un 10% de los casos (artrropatía de Jaccoud). También es relativamente frecuente la aparición de debilidad muscular, mialgias y miositis.

Manifestaciones renales. La afectación renal del LES es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. Su frecuencia clínica se sitúa alrededor del 30-50%.

Manifestaciones neuropsiquiátricas.

Entre las manifestaciones neurológicas centrales destacan la enfermedad cerebrovascular (isquémica o hemorrágica), el síndrome desmielinizante, la cefalea (migraña), la epilepsia, la mielopatía, los trastornos del movimiento (corea), la meningitis aséptica y el estado confusional agudo. Como manifestaciones psiquiátricas se pueden dar trastornos del estado de ánimo (50%), trastornos de ansiedad (20%) y psicosis lúpica (5%).

Manifestaciones cardiovasculares.

La afectación más frecuente es la pericarditis, que se puede dar en el 40% de los casos y cuya intensidad suele ser leve o moderada. Puede ser el primer signo de LES. Otras afectaciones menos frecuentes serían la miocarditis o la endocarditis aséptica de Libman Sacks.

Manifestaciones pulmonares.

El pulmón es un órgano que suele verse afectado con frecuencia en las enfermedades del tejido conectivo, pero entre ellas es en el lupus en la que se da con más frecuencia. La pleuritis es la afec-

tación del aparato respiratorio más común en el lupus. Asimismo, se pueden dar cuadros de afectación intersticial difusa o de hipertensión pulmonar.

Manifestaciones gastrointestinales.

Son manifestaciones poco frecuentes en el lupus y pueden incluir náuseas, vómitos, disfagia, reflujo gastroesofágico y dolor abdominal por peritonitis aséptica.

Manifestaciones hematológicas.

Comprenden diversas alteraciones hematológicas como la anemia hemolítica, la leucopenia, la linfopenia y la trombocitopenia.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de LES fueron revisados en el año 1997 por el Colegio Americano de Reumatología. Para establecer que un paciente padece esta enfermedad es necesario que cumpla 4 o más criterios de los expuestos en la tabla I.

Anticuerpos

La mayor parte de los autoanticuerpos del lupus van dirigidos contra el núcleo celular (anticuerpos antinucleares) y se encuentran en el 95% de los enfermos. Otros anticuerpos que se dan en pacientes con lupus son los siguientes:

- Anti-ADN ds. Títulos altos sugieren riesgo de nefritis.
- Anti Ro, que pueden causar lupus neonatal y aumentan el riesgo de bloqueo cardíaco congénito (son frecuentes en el lupus cutáneo subagudo).
- Anti SM. Específicos para LES.
- Anticardiolipina y anticoagulante lúdico. Se asocian con trombosis y pérdida fetal recurrente.
- Antihistona. Se asocia con lupus inducido por fármacos.
- Anti proteína P ribosomal (se asocia con la psicosis lúpica).

Tabla I.

Criterios diagnósticos del lupus eritematoso sistémico

1. Eritema facial
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras orales
5. Artritis no erosiva
6. Serositis (pleuritis o pericarditis)
7. Enfermedad renal (proteinuria > 0,5 g/día o presencia de cilindros celulares o hemáticos)
8. Alteraciones neurológicas (convulsiones o psicosis)
9. Alteraciones hematológicas
 - Anemia hemolítica
 - Leucopenia (< 4.000 en 2 o más ocasiones)
 - Linfopenia (< 1.500 en 2 o más ocasiones)
 - Trombocitopenia (< 100.000)
10. Alteraciones inmunológicas
 - Anticuerpos anti-ADN a títulos elevados
 - Anticuerpos anti SM
 - Anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico o serología luética falsamente positiva)
11. Anticuerpos antinucleares

En el 60% de los casos la exposición a la luz solar desencadena o exacerba los síntomas

Tratamiento

El abordaje terapéutico del lupus debe ser multidisciplinario. No hay un tratamiento estandarizado, ya que es preciso valorar el tipo y la gravedad de los síntomas que presente el paciente.

El primer paso será el de evitar los posibles factores desencadenantes de la enfermedad, como pueden ser el calor, algunos fármacos o la luz solar. De ahí que sea importante estimular la fotoprotección, porque se ha demostrado que aquellos pacientes que utilizan habitualmente fotoprotectores tienen menos afectación renal, trombocitopenia, hospitalizaciones y necesidad de fármacos inmunodepresores que los que no los utilizan.

Cuando el paciente está en brote es importante que haga reposo, duerma

suficientes horas y evite situaciones que puedan fatigarle física o psíquicamente.

En cuanto al tratamiento farmacológico se suelen utilizar los siguientes:

Antinflamatorios no esteroideos (AINE). Las manifestaciones articulares y las serositis (pleuritis y pericarditis) suelen responder a este tratamiento.

Antipalúdicos. Los más usados son la *cloroquina* y la *hidroxicloroquina*. Son útiles para el tratamiento del LES y del lupus cutáneo, tanto de la forma crónica como de la subaguda. Su inicio de acción es lento y los efectos terapéuticos no se observan hasta las 3-4 semanas de iniciado el tratamiento. El efecto adverso más conocido es la retinopatía tóxica, por lo que se debe hacer revisión oftalmológica periódica para prevenirla.

Glucocorticoides. Estarían indicados en pacientes con enfermedad cutaneoarticular que no hayan respondido a AINE y antipalúdicos y en las manifestaciones sistémicas graves (nefropatía, anemia hemolítica, vasculitis, etc). Dados los efectos asociados a largo plazo en casos de enfermedad crónica es aconsejable asociarlos a otros inmunodepresores para poder disminuir la dosis.

Inmunodepresores. En este apartado se incluyen:

- *Ciclofosfamida.* Es el tratamiento de elección en los casos de nefropatía lúpica grave. Se administra en bolos endovenosos.
- *Azatriopina.* Se administra por vía oral en condiciones en las que la ciclofosfamida esté contraindicada o no haya tenido efecto. Se tolera mejor y puede ser utilizada durante el embarazo. La toxicidad más importante es de tipo hematológico.
- *Metotrexato.* Su indicación principal es en los casos de afectación articular grave que no ha respondido a otros tratamientos.
- *Micofenolato de mofetilo.* Se empezó a utilizar desde 1997 en la nefritis lúpica grave o refractaria a otros tratamientos.

Pronóstico

La supervivencia de los pacientes con lupus ha mejorado de forma notable en los últimos 20 años, pasando de una supervivencia menor al 50% a los 5 años a alcanzar casi el 90%. Las causas más frecuentes de mortalidad son la afectación renal y las infecciones. □

Bibliografía general

- Barco L. Lupus eritematoso cutáneo. <http://web.udl.es/usuarios/dermatol/ProtocolosWeb/Colagenosis/LEC.html>
- Font J, Espinosa G, Cervera R, Ingelmo M. Lupus eritematoso sistémico. JANO. 2003;6557-85.
- Ruiz R. Lupus eritematoso: actualización clínico-diagnóstica y enfoque terapéutico. Revista Laboratorios Thea. 2007;10:3-34.
- Torres V, Camacho FM, Mihm MC, Sober A, Sánchez I. Dermatología Práctica Ibero-latinoamericana. Atlas enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica. México DF: Nieto Editores; 2005. p. 787-94