

Lupus eritematoso sistémico: un desafío diagnóstico y terapéutico

Iara Yazmín **Hernández-Fernández**
Alejandra **Tavera-Tapia**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica e inflamatoria de tipo autoinmune. En esta clase de enfermedades, el sistema inmunitario, que nos defiende contra infecciones, pierde el control y ataca al tejido sano. El lupus afecta principalmente a la piel, los riñones, el sistema nervioso y las articulaciones, y provoca una diversidad de signos y síntomas. Existen cuatro formas de la enfermedad: 1) sistémico (el más común, 70 % de todos los casos); 2) cutáneo (solo afecta a la piel); 3) secundario (causado por ciertos medicamentos y cesa al dejar de consumirlos); 4) neonatal (enfermedad rara que afecta a los recién nacidos) (Accapezzato *et al.*, 2023).

¿QUÉ TAN COMÚN ES Y A QUIÉNES AFECTA?

De acuerdo con datos de la Fundación de Lupus de América (2022), se estima que al menos cinco millones de personas en todo el mundo presentan algún tipo de lupus con una mayor manifestación en mujeres con edad reproductiva (9 de cada 10 casos). A pesar de la poca información con respecto a la epidemiología en países de Latinoamérica, la mujer hispana se encuentra en tercer lugar de incidencia en la mayoría de los estudios a nivel mundial. Además, esta enfermedad no se limita al sexo femenino, también puede afectar a hombres, adolescentes y niños

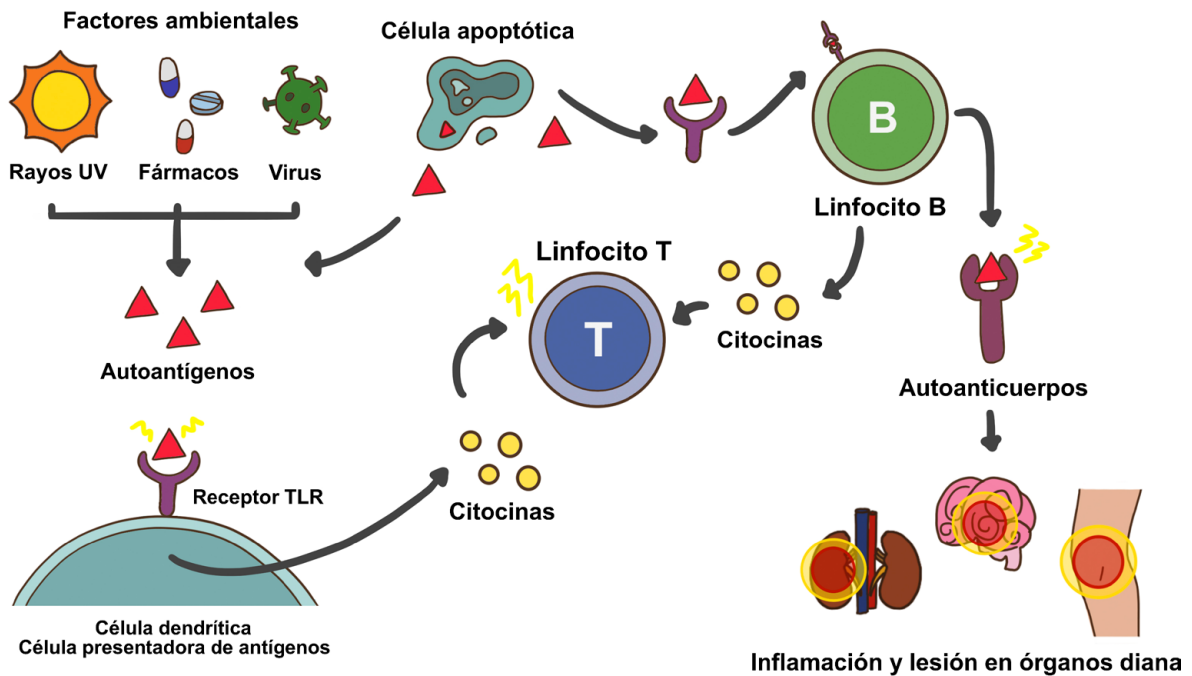


Figura 1. Causas asociadas al desarrollo de LES. Los síntomas del lupus eritematoso sistémico son inducidos por autoantígenos originados a partir de factores ambientales como los rayos UV, ciertos fármacos y virus, así como por células en apoptosis. Estos autoantígenos activan a los receptores de las células presentadoras de antígenos (que estimulan a los linfocitos T) y a los receptores de los linfocitos B, iniciando la formación de células plasmáticas que generan autoanticuerpos. El acúmulo de autoanticuerpos provoca inflamación y daños en los tejidos diana como los riñones, el cerebro, las articulaciones, entre otros.

(Barber *et al.*, 2023). Según el Registro Mexicano de Lupus, casi 94 % de la cohorte de pacientes con la enfermedad son mujeres y un 39 % de la cohorte fue diagnosticada a una edad entre los 31 y los 40 años. La mayor parte de los registros proceden del centro del país (Ciudad de México, Estado de México, Querétaro y Morelos). Otras enfermedades frecuentes en estas pacientes incluyeron hipertensión y enfermedades de la tiroides; en tanto que las manifestaciones de LES más reportadas son artritis y alopecia (Hernández-Ledesma *et al.*, 2023).

¿QUÉ CAUSA EL LUPUS?

En la actualidad se desconoce la causa específica. No obstante, una cantidad importante de investigadores señalan la predisposición genética como un pilar para la expresión de la enfermedad. Esta carga genética requiere una sinergia con factores externos que contribuyen a la aparición del padecimiento: hormonas (como los estrógenos), factores

ambientales (como los rayos UV), infecciones por algunos virus (por ejemplo, el virus Epstein-Barr), medicamentos que favorezcan la sensibilidad al sol (como los diuréticos y ciertos antibióticos), una lesión traumática, estrés emocional, entre otros (González-Jiménez *et al.*, 2021)

EL PAPEL DEL SISTEMA INMUNITARIO

En individuos afectados, la predisposición genética interactúa con los factores ambientales, lo que desencadena una respuesta del sistema inmunitario contra antígenos nucleares endógenos. Esto conduce a la producción de autoanticuerpos, principalmente anticuerpos antinucleares (ANA), que atacan tanto los tejidos como los componentes celulares propios (Schilirò *et al.*, 2024). Los autoantígenos también pueden ser liberados por células en apoptosis, un tipo de muerte celular que está alterada en la enfermedad. Además, se ha observado una baja eliminación de células muertas, lo que provoca su acumulación en distintos tejidos y exacerba fenómenos de autoinmunidad (Sheriff *et*

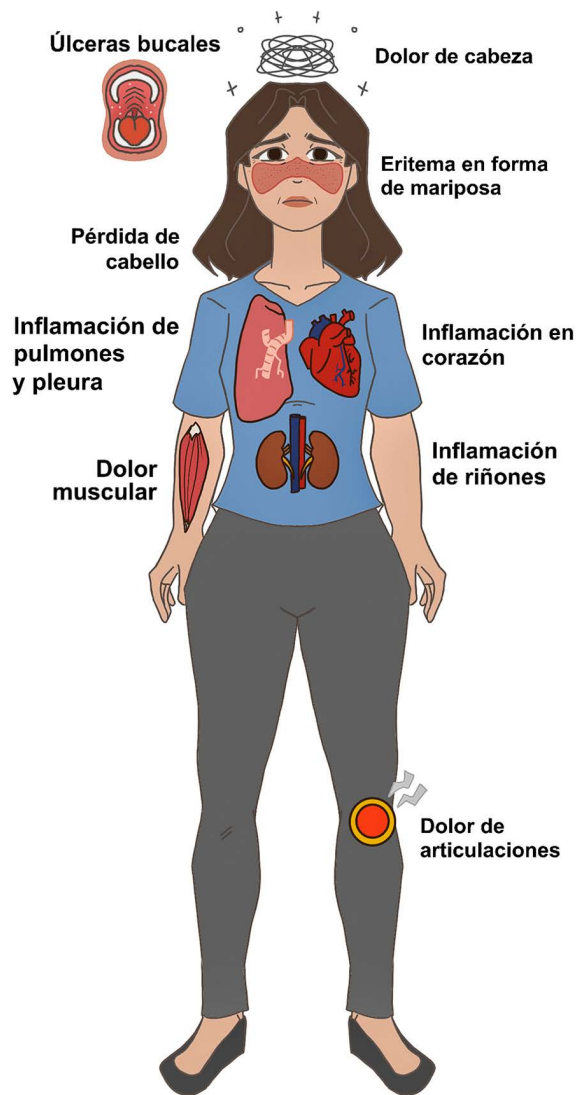


Figura 2. Sintomatología del LES. Los síntomas más comunes incluyen dolor de cabeza, úlceras bucales, cansancio, pérdida de cabello, dolor muscular, eritema malar o “en forma de mariposa”, inflamación de pulmones, pleura, corazón y riñones, así como dolor en las articulaciones.

al., 2004). Estos eventos favorecen que los autoantígenos queden expuestos y las células dendríticas los capten, procesen y presenten a los linfocitos T, los cuales coordinan una respuesta inmune específica. Este fenómeno de comunicación se lleva a cabo mediante citocinas, como el interferón alfa [INF- α] y diversas interleucinas, pequeñas moléculas que funcionan como mensajeros para regular la función de otras células. Las citocinas también activan a los linfocitos B, responsables de producir anticuerpos, que en este caso se dirigen contra moléculas propias, generando autoanticuerpos (Charras *et al.*, 2021).

Los autoanticuerpos pueden dañar los tejidos mediante la formación de inmunocomplejos, estructuras compuestas por la unión de antígenos y anticuerpos. Este proceso genera una reacción inflamatoria que interfiere con las funciones celulares normales, desencadenando los síntomas asociados (Figura 1). La gravedad de los síntomas puede variar dependiendo del grado de alteración del sistema inmunitario del paciente.

El cuadro clínico de la enfermedad puede diferir significativamente entre individuos, e incluye desde afecciones leves en la piel y articulaciones, hasta daño renal y en el sistema nervioso. Los signos y síntomas más comunes son cansancio, dolor muscular, fotosensibilidad, erupción malar o “en forma de mariposa”, pérdida de cabello, fiebre y artritis no erosiva (inflamación del recubrimiento de las articulaciones causado por un acúmulo de inmunocomplejos) (Figura 2) (González-Jiménez *et al.*, 2021).

El daño en el tejido de los vasos sanguíneos activa una cascada de elementos que resulta en el uso de plaquetas para repararlo, así que el LES también puede propiciar alteraciones sanguíneas como la disminución en la cuenta de plaquetas y anemia. Los depósitos de inmunocomplejos pueden llegar al riñón y causar inflamación y diversos problemas renales (Illescas-Montes *et al.*, 2019).

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA?

El especialista deberá realizar una historia clínica completa del paciente; esto es fundamental debido al factor genético, que tiene un gran peso en el origen de LES. Además, la identificación de la enfermedad se basa en la identificación del cuadro característico de la enfermedad (Lazar *et al.*, 2023). También son de utilidad los estudios serológicos para detectar autoanticuerpos (principalmente ANA [anticuerpos antinucleares], aunque también se puede buscar anti-DNA, anti-SM [anticuerpos anti Smith] y antifosfolípidos, estos últimos para descartar otros padecimientos que podrían ser compatibles con los signos clínicos) (Yu *et al.*, 2021).

En LES se ha reportado que los ANA presentan elevaciones más acentuadas en caso de exacerbación de las manifestaciones clínicas (Kucy *et al.*, 2024; Charras *et al.*, 2021). Asimismo, diversos estudios sugieren que las respuestas a los ANA pueden reducir a lo largo del tiempo dado el curso natural de la enfermedad o por el tratamiento. Actualmente se investigan los valores cuantitativos de ANA en los diversos estados de la enfermedad, pues podrían proporcionar información importante sobre los mecanismos del LES (Pisetsky *et al.*, 2020).

Basarse únicamente en los datos clínicos puede dificultar o ralentizar el diagnóstico debido a la diversidad y a la variabilidad en la expresión de la enfermedad; es por ello que, para identificar el LES, se deben considerar en conjunto los criterios clínicos y los inmunológicos. Solo así se podrá brindar un tratamiento oportuno (Schilirò *et al.*, 2024). Además, los síntomas de LES se parecen a los de otros padecimientos y pueden variar, lo que en algunos casos podría llevar a un diagnóstico incorrecto, por ello son de relevancia los criterios diagnósticos (Fundación del Lupus en América, 2022). En 2019, se desarrollaron los criterios de la Alianza Europea Contra el Reumatismo y el Colegio Americano de Reumatología (EULAR/ACR, por sus siglas en inglés) que establecen el requerimiento de una prueba de anticuerpo ANA positiva al menos una vez como criterio de ingreso obligatorio a LES, seguida de criterios aditivos en grupos de siete índices clínicos (constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutáneos, serosos, musculoesquelético y renal) y tres marcadores inmunológicos (anticuerpos antifosfolípidos, proteínas del complemento y anticuerpos específicos de LES). Estos índices clínicos y marcadores inmunológicos poseen diversos ítems cuya presencia se evalúa cada uno con una puntuación entre dos y diez. Los pacientes con diez puntos o más se pueden clasificar con LES, si se cumple con el criterio de entrada. Estos criterios muestran mayor sensibilidad y una especificidad similar en comparación con criterios anteriores para pacientes adultos con LES, como en el caso de los propuestos por la ACR

en 1997 (Charras *et al.*, 2021; Yu *et al.*, 2021; Kucy *et al.*, 2024; Aringer *et al.*, 2019).

¿CÓMO SE TRATA?

El tratamiento del LES dependerá de la intensidad de las manifestaciones y de los órganos afectados en el momento del diagnóstico. Es por ello que los medicamentos tienden a variar, inclusive en la misma persona, de acuerdo con las necesidades particulares del paciente y su evolución clínica. Además de cambios en el estilo de vida que disminuyan la influencia de los factores ambientales desencadenantes de la enfermedad, el tratamiento puede incluir fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores (estos últimos se encargan de disminuir la actividad y respuesta del sistema inmunitario) (Tsang-A-Sjoe *et al.*, 2021).

El tratamiento farmacológico de LES se basa en medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos antimaláricos (el más usado es la hidroxicloroquina), antiinflamatorios glucocorticoides y fármacos citotóxicos o inmunosupresores (entre los más empleados están azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato y mofetil de micofenolato) para formas severas de la enfermedad (Illescas-Montes *et al.*, 2019; González-Jiménez *et al.*, 2021).

En la última década, la investigación sobre nuevos tratamientos para la enfermedad ha avanzado de manera exponencial, dando lugar al desarrollo de opciones terapéuticas más eficientes con resultados prometedores. No obstante, la literatura al respecto señala que muchas de estas se emplean aún en conjunto con la terapia convencional. El enfoque, conforme avance la ciencia, es reemplazar esta última, dada su toxicidad y efectos secundarios (Accapezzato *et al.*, 2023).

El belimumab es un anticuerpo monoclonal que actúa como inmunosupresor de una proteína (el factor estimulador del linfocito B [BLyS]) en personas con LES. En estudios recientes, su empleo ha mostrado ser beneficioso en pacientes con LES grave, demostrando ser significativamente más efectivo cuando se combina con el tratamiento convencional para ralentizar el daño renal, una de las principales



© Honorio Cruz. El toro domado por la Luna 1. Cerámica de alta temperatura. 57 x 73 cm.

complicaciones de la enfermedad. Por su parte, el obixelimab, un anticuerpo monoclonal humanizado, ha demostrado reducir la cantidad de células B circulantes provocando una mejora clínica significativa.

El desarrollo de nuevos tratamientos también se enfoca en el uso de inmunomoduladores, fármacos diseñados para regular la respuesta inmunitaria y así detener o prevenir el daño en los órganos diana. Sin embargo, muchos de estos agentes, como el iguratimod, aún se encuentran en fase de prueba (Tsang-A-Sjoe *et al.*, 2021).

Estos nuevos tratamientos, pese a sus buenos resultados en la clínica, presentan sus propios desafíos, como son efectos adversos y el desconocimiento sobre los tiempos de administración (Accapezzato *et al.*, 2023), además de ser costosos y poco accesibles para el público general.

Algunos estudios han analizado la asequibilidad de estos tratamientos en otros países, como Estados Unidos. Por ejemplo, tras la administración del belimumab, se reportó que los costos promedios totales, en general, fueron mayores durante

un semestre después del inicio del tratamiento en comparación con el periodo anterior a su administración. A pesar de ello, no se descarta que en un futuro se presenten a un precio más costeable (Bell *et al.*, 2020).

Otra gran esperanza de tratamiento es el trasplante de células troncales hematopoyéticas, también conocidas como células madre, que poseen una notable capacidad para generar y regenerar distintos tipos celulares. El enfoque consiste en eliminar tanto los linfocitos T y B como las células plasmáticas afectadas por el LES, y reemplazarlos por células normales, capaces de cumplir su función sin generar una respuesta inmunitaria exacerbada. Los resultados de estudios realizados con esta opción muestran que los pacientes que responden al tratamiento no desarrollan síntomas y presentan resultados negativos hacia anticuerpos ANA en sus estudios posteriores, un efecto que es difícil de lograr con la terapia convencional (Accapezzato *et al.*, 2023).



No obstante, algunas complicaciones del trasplante de células troncales hematopoyéticas pueden ser la mielosupresión, la enfermedad de obstrucción sinusoidal, así como la posibilidad de infecciones bacterianas, virales o fúngicas. A ello se suma la toxicidad en distintos órganos asociada al régimen preparativo con quimioterapia o radiación al que se somete al paciente para eliminar los linfocitos y células plasmáticas afectadas por LES (Khaddour *et al.*, 2023).

¿PUEDO PREVENIRLO?

Al ser una enfermedad multifactorial con alteraciones genéticas, no es posible prevenir la predisposición. Sin embargo, se pueden seguir medidas sencillas para evitar futuros brotes sintomáticos en los pacientes que ya tienen la enfermedad. Entre estas medidas se incluyen cumplir con el tratamiento farmacológico indicado por el especialista, limitar la exposición solar, usar bloqueador solar y ropa que

cubra la mayor parte del cuerpo en caso de exposición, mantener una dieta equilibrada y descansos adecuados, reducir el estrés tanto como sea posible y realizar ejercicio de manera rutinaria. En personas con LES se han asociado enfermedades del corazón e infecciones como causa de mortalidad; por ello, hay autores que entre las medidas preventivas incluyen chequeos médicos habituales, manejo controlado de hiperlipidemia o diabetes en caso de presentarlos, y esquemas de vacunación actualizados (Accapezzato *et al.*, 2023; Lazar *et al.*, 2023).

CONCLUSIONES

El lupus eritematoso sistémico, una enfermedad autoinmune e inflamatoria que afecta principalmente a mujeres, representa un desafío significativo tanto para quienes lo padecen como para quienes presentan la sintomatología y buscan un diagnóstico oportuno. Sin duda, un área de oportunidad es fomentar más investigaciones sobre la incidencia en nuestro país. Además, se requieren más estudios que



© Honorio Cruz. *Mujer tierra 1*. Cerámica de alta temperatura, 57 x 72 cm.

ahonden en la investigación de cómo se comportan en la población mexicana las nuevas alternativas terapéuticas, como los anticuerpos monoclonales. Finalmente, promover la difusión del conocimiento sobre esta afección es esencial para procurar tanto su comprensión a nivel nacional, como para facilitar un diagnóstico adecuado.

REFERENCIAS

- Accapezzato D, Caccavale R, Paroli MP *et al.* (2023). Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Molecular Sciences* 24:6578.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D *et al.* (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Rheumatic Disease* 78:1151-1159.
- Barber MRW, Falasinnu T, Ramsey-Goldman R and Clarke AE (2023). The global epidemiology of SLE: narrowing the knowledge gaps. *Rheumatology (Oxford)* 62:i4-i9.
- Bell CF, Priest J, Stott-Miller M *et al.* (2020). Real-world treatment patterns, healthcare resource utilisation and costs in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a retrospective analysis of claims data in the USA. *Lupus Science and Medicine* 7:e000357.
- Charras A, Smith E and Hedrich CM. (2021). Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young People. *Current Rheumatology Reports* 23:20.
- Fundación de Lupus en América (2022). Datos y estadísticas sobre el lupus. Recuperado de: <https://www.lupus.org/es/resources/datos-y-estadisticas-sobre-el-lupus>.
- González-Jiménez D, Mejía-Bonilla S y Cruz-Fallas M (2021). Lupus eritematoso sistémico: enfoque general de la enfermedad. *Revista Médica Sinergia* 6:e630.
- Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P (2023). Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Kucy N, Kula P, Kotula A *et al.* (2024). Antinuclear Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus –Their Complex Role and Clinical Significance in Diagnosis. *Quality in Sport*. 21:53250.
- Hernández-Ledesma AL, Martínez D, Fajardo-Brigido E *et al.* (2023). Lupus RGMX: Social and Clinical Characteristics and their Contribution to Quality of Life in a Mexican Cohort with SLE. *medRxiv preprint*: 1-35.
- Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodríguez L *et al.* (2019). Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology*. 158:153-60.
- Lazar S and Kahlenberg JM (2023). Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Annual Review of Medicine* 74:339-352.



© Honorio Cruz. Mural de cerámica de alta temperatura, 72 × 52 cm.

Pisetsky DS and Lipsky PE (2020). New insights into the role of anti-nuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology* 16:565-579.

Schilirò D, Silvagni E, Ciribè B *et al.* (2024). Systemic lupus erythematosus: one year in review 2024. *Clinical and Experimental Rheumatology* 42:583-592.

Sheriff A, Gaipil US, Voll RE *et al.* (2004). Apoptosis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 30:505-527.

Tsang-A-Sjoe MWP and Bultink IEM (2021). New developments in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 60:vi21-vi28.

Yu H, Nagafuchi Y and Fujio K (2021). Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules* 11:927.

Iara Yazmín Hernández-Fernández
Alejandra Tavera-Tapia
Facultad de Medicina Dr. Alberto Romo Caballero
Universidad Autónoma de Tamaulipas
ataveratapia@gmail.com