



**Universidad del Sureste**  
**Escuela de Medicina**

**Materia:**

**FISIOPATOLOGÍA**

**Tema:**

**LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**Minerva Patricia Reveles Avalos**

**Juan Pablo Sánchez Abarca**

**Comitán de Domínguez, Chis.**

**14/06/2020**

## LUPUS ERITEMATOSOS SISTÉMICO

### **Generalidades:**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica, que puede afectar a prácticamente cualquier órgano de la economía, con niveles de gravedad muy variados, se caracteriza por una gran serie de anticuerpos principalmente por anticuerpos antinucleares (ANA), ocasionando una lesión por depósitos de inmunocomplejos y la unión de anticuerpos a varios tejidos y células.

Se puede manifestar en forma leve (por ejemplo rash cutáneo o artritis no erosiva) hasta encontrar cuadros clínicos graves, como la nefritis lúpica, los trastornos neuropsiquiátricos o lesiones en otros órganos o sistemas mayores. Esto la hace ser una patología muy heterogénea y cualquier persona puede presentar un conjunto de estas alteraciones.

La podemos encontrar en cualquier parte del mundo, con incidencia y prevalencia diferentes en función de factores geográficos étnicos (es tres veces mayor en la raza negra e hispánica en comparación con la raza blanca), pudiendo ser de 400 por 100,000, presentándose en cualquier edad. Afecta de forma predominante a mujeres jóvenes en edad fértil, que pueden representar hasta el 80-90% de los casos, la relación entre mujeres/hombres la podemos encontrar en 9:1 en edades entre 17 a 55 años.

El LES es una enfermedad de base autoinmune. Su etiopatogenia no se conoce con exactitud. Tiene un factor genético, observándose que se produce una alteración del sistema inmunológico, lo cual conduce a una activación policlonal de células B y producción elevada de autoanticuerpos frente a múltiples antígenos, sobre todo componentes nucleares. Produce lesión en órganos diana debido al depósito de inmunocomplejos (IC), activación del complemento, fenómenos inflamatorios y otros mecanismos. En el desencadenamiento intervienen factores endógenos (hormonales, por ejemplo) y exógenos o ambientales. La expresión clínica es muy variada, con manifestaciones en cualquier órgano o sistema, a menudo en varios de forma simultánea o secuencial. El curso clínico es impredecible y habitualmente cursa de forma recurrente-remitente, con fases de exacerbación o mayor actividad denominadas brotes, seguidos de períodos de remisión.

El tratamiento para LES pertenece al ámbito de la Reumatología, aunque, debido a la esencia multisistémica de la enfermedad, es necesaria la participación prácticamente de todas las especialidades médicas.

Los índices de mortalidad en el LES, al igual que en otras enfermedades reumatológicas con importante componente inflamatorio, son mayores que en la población general. La mortalidad del LES en las últimas décadas ha disminuido considerablemente, con el avance en el tratamiento específico y de soporte. En la actualidad las causas más frecuentes de muerte son las infecciones, que pueden suponer un tercio del total, la enfermedad cardiovascular, las complicaciones del tratamiento y la enfermedad renal.

Los pacientes que fallecen por causas relacionadas con el propio lupus suelen ser más jóvenes. El sexo masculino es un factor de mal pronóstico, con una mayor mortalidad en los primeros años de la enfermedad, así como la nefropatía y anemia hemolítica.

### **Historia:**

El término "lupus" comenzó a ser utilizado en la Edad Media describiendo lesiones cutáneas erosivas que podían parecer la mordedura de un lobo. En el siglo XIX se describió el rash malar en alas de mariposa. En el siglo XIX se utilizaron denominaciones variadas para referirse a las lesiones cutáneas. El término lupus eritematoso sistémico aparece en la primera mitad del XX y comienza a popularizarse en la década de los 50.

### **Etiopatogenia:**

El defecto principal en esta enfermedad es un fallo de los mecanismos para mantener la autotolerancia.

Existen varias teorías que explican la fisiopatología del LES:

- Predisposición genética.
- Mecanismos epigenéticos.
- Factores relacionados con el sexo.
- Factores externos: No infecciosos e infecciosos.
- Fuentes de autoantígenos: Disfunción de la apoptosis y del aclaramiento de restos celulares.
- Alteraciones del sistema inmunológico: Inmunidad innata, inmunidad adaptativa, ruptura de la tolerancia inmunológica, alteración del funcionamiento de células del sistema inmunológico, formación de autoanticuerpos.
- Citocinas.
- Sistema del complemento.
- Daño tisular en órganos diana: Autoanticuerpos, IC y otros mecanismos.

La patogenia de la enfermedad evoluciona siguiendo tres fases o estadios fundamentales:

**1) Predisposición genética, sexo, fármacos y exposición a factores ambientales:**

Asociación familiar, asociación al HLA-DR2 o HLA-DR3 es de 2 a 3 y si están presentes los dos es de 5. Se han implicado más genes mediante estudios de asociación pangénómicos, pero no es clara para el desarrollo de esta enfermedad.

Se atribuye en parte a las acciones hormonales sexuales y a los genes del cromosoma X. Parece ser que los andrógenos protegen contra él LES.

Los genes de susceptibilidad de LES identificados hasta la fecha son muy variados.

Podemos agruparlos según las vías o mecanismos en los que participan:

- Genes HLA.
- Genes relacionados con funciones de aclaramiento y fagocitosis.
- Genes relacionados con la degradación de DNA y otros componentes celulares.
- Genes relacionados con los receptores tipo Toll (Toll-like receptors, TLR) y la vía del interferón (IFN) tipo I.
- Genes relacionados con la vía de señalización del factor nuclear NFκB.
- Genes relacionados con la función y señalización de células B y T.
- Genes relacionados con la función y señalización de monocitos, macrófagos y neutrófilos.

Entre los factores ambientales encontramos la exposición a luz UV que induce a la apoptosis y altera el ADN y hacerlo inmunógeno, en un 33% de los pacientes. También estimula a los queratocitos a producir IL-1, citosina que produce la inflamación.

En relación a los fármacos se ha observado que la hidralacina, la procainamida y la D-penicilamida pueden producir trastornos similares a los del LES, que pueden remitir al suspender el medicamento.

El tabaquismo, sobre todo activo, incrementa de forma modesta el riesgo de padecer LES y puede aumentar la actividad de la enfermedad. La asociación es mayor en presencia de ciertos polimorfismos genéticos. El tabaco puede interactuar con el haplotipo HLA para el desarrollo de autoanticuerpos y aporta sustancias que pueden producir respuestas inmunes innatas.

La exposición a ciertas sustancias se relaciona con un mayor riesgo de LES:

Sílice, compuestos clorados, mercurio, plomo, pesticidas, folatos. La relación con sílice es la que posee un mayor fundamento epidemiológico. Se ha relacionado con AR, esclerodermia y LES. Se asocia a un anti-DNA específico, el idiotipo 16/6.

Los estudios sobre disolventes y pesticidas no han mostrado resultados consistentes, incluso en entornos con exposición intensa.

Existe relación entre el déficit de vitamina D y una mayor actividad del LES. Algunos estudios demuestran relación inversa entre niveles de vitamina D y ciertas manifestaciones, como la nefritis o la actividad global.

## 2) **Pérdida de tolerancia inmunológica:**

Se produce pérdida de la tolerancia a autoantígenos, de forma que se generan autoanticuerpos:

- Anticuerpos Antinucleares (ANA) se agrupan en 4 categorías:
  1. Anticuerpos frente a ADN
  2. Anticuerpos frente a las histonas
  3. Anticuerpos frente a proteínas diferentes a las histonas unidas al ARN
  4. Anticuerpos frente a antígenos nucleolares

Estos pueden ser detectados con métodos de Inmunofluorescencia indirecta.

Existen otros anticuerpos en pacientes con LES:

- Anticuerpos Antifosfolipídicos en el 30 a 40% de los pacientes
- Anticuerpos Anticoagulantes Lúpicos.

## 3) **Activación inmune:**

Consiste en una regulación inadecuada de la producción de autoanticuerpos, hiperactivación de células T y B, y programación del sistema inmune innato hacia la inflamación. Estos fenómenos conducen eventualmente al daño tisular y a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Algunas citosinas que desempeñan algún papel en la activación descontrolada de linfocitos B son las que pertenecen a la familia de TNF BAFF los cuales promueven la supervivencia de linfocitos B.

El interferón tipo 1, que produce principalmente las células CD plasmocitoides en los pacientes con LES se ha encontrado que producen anormalmente grandes cantidades de INF-alfa. Los TLR que reconocen al ADN y al RNA, sobre todo TLR9 que reconoce al ADN y TLR7 que reconoce al RNA producen la activación de linfocitos B específicos para antígenos nucleares propios.

## **MECANISMOS DE LESIÓN TISULAR:**

Los mecanismos que explican el daño tisular en órganos diana en el LES son variados. Los principales son iniciados por autoanticuerpos. El más frecuente es la formación de inmunocomplejos y la activación del complemento. Los anti-DNA poseen un papel patogénico destacado. Forman IC, presentes a nivel circulante o en depósito en tejidos, e inducen la activación del complemento y fenómenos inflamatorios.

Se forman en grandes cantidades a medida que los anticuerpos se fijan a sus dianas, sobre todo complejos que incluyen material nuclear. El tipo y grado de lesión se ve influido por factores que actúan a nivel local, como las células dendríticas, la maduración de células T, la producción de citocinas, el desarrollo de centros germinales ectópicos, factores dependientes de las células de propio tejido, etc.

- Inmunocomplejos (hipersensibilidad tipo III):  
Pueden existir complejos ADN-anti-ADN en los glomérulos y vasos sanguíneos pequeños, con bajas concentraciones séricas de complemento debidas al consumo de proteínas de éste y los depósitos glomerulares del mismo e inmunoglobulinas en los glomérulos sustentan la naturaleza en la asociación a la presencia de inmunocomplejos. También se pueden observar infiltrados de linfocitos T en los riñones.
- Autoanticuerpos de diferentes especificidades contribuyen al trastorno y las manifestaciones clínicas del LES (hipersensibilidad tipo II):  
Anticuerpos específicos frente a leucocitos, eritrocitos y plaquetas opsonizan a estas células y favorecen su fagocitosis dando como resultado la citopenia.  
En los tejidos, los núcleos de las células ya dañadas responden con los ANA, perdiendo su patrón cromático haciéndolos homogéneos, produciendo los “cuerpos LE” (cuerpo hematoxinófilos), estas células LE son fagocitos (neutrófilo o macrófago) que ha engullido al núcleo desnaturalizado. Las células LE se pueden encontrar en derrames pericárdicos o pleurales de los pacientes.
- Síndrome de por anticuerpos antifosfolípidos secundarios :  
Éstos pacientes pueden sufrir trombosis venosas y arteriales, los cuales pueden asociarse a abortos espontáneos de repetición así como a isquemia cerebral u ocular focal.

Algunos pacientes pueden presentar estos anticuerpos y el síndrome clínico pero sin LES asociado, por lo que en estos casos se le llama Síndrome Antifosfolípido primario.

- **Manifestaciones neuropsiquiátricas:**  
Se atribuyen a anticuerpos que atraviesan la barrera hematoencefálica y reaccionan con neuronas o receptores para varios neurotransmisores, aunque algunos mecanismos relacionados con otros factores inmunitarios, como las citosinas pueden estar presentes en la disfunción cognitiva y otras anomalías del SNC asociadas con el LES.

### **DIAGNÓSTICO DE LES Y CRITERIOS DE CLASIFICACION:**

Esta es una enfermedad muy variable con un inicio que puede ser agudo o lento, por lo que el diagnóstico debe realizarse con una buena historia clínica mediante la integración de síntomas, hallazgos de la exploración, resultado de pruebas de laboratorio, y la realización de diagnósticos diferenciales. El curso del LES es variable e impredecible, en ocasiones en los casos agudos puede llevar a la muerte en semanas o meses. Cuando los pacientes llevan un tratamiento adecuado presentan recaídas y remisiones durante años o décadas, con manifestaciones leves como cambios cutáneos y hematuria leve.

El hallazgo analítico más característico es la presencia de autoanticuerpos anti-ADN la cual es más específica para diagnóstico de LES. Algunos síntomas aislados, o la afectación de varios sistemas, sobre todo en mujeres jóvenes, pueden hacer sospechar el diagnóstico. Por este motivo, se han diseñado conjuntos de criterios de clasificación, que también se utilizan como instrumentos de diagnóstico.

Si alguna persona presenta 4 de los 11 criterios se diagnostica LES. Sin embargo éstos criterios se utilizan más en estudios clínicos que para realizar un diagnóstico individual.

### **Manifestaciones clínicas y patológicas del LES:**

- **Hematológicas:** presencia de vasculitis necrosante aguda que afecta capilares, arterias pequeñas y arteriolas. En la fase crónica los vasos presentan engrosamiento fibroso. Presentan anemia, leucopenia, trombocitopenia,
- **Artritis, artralgiás o mialgiás y tenosinovitis:** divide a una sinovitis no erosiva con leve deformidad, que la diferencia de la AR, y se presentan en un 90% de los

pacientes. Puede presentarse ruptura de los tendones intrarrotulianos y aquiliano, con frecuencia la necrosis a vascular de la cabeza femoral

- Cutáneas: En la fase aguda presentan exantema en mariposa en la nariz y mejillas en el 50 % de los casos, puede presentarse también en las extremidades y el tronco. Hay presencia de urticaria, ampollas, lesiones maculopopulosas y úlceras. Puede destacar la vasculitis fibrinoide, y lesiones en la punta de los dedos como infarto de los pliegues unguiales y hemorragias en astilla.

La pérdida de cabello es frecuente

- Fiebre
- Astenia
- Pérdida de peso
- Renal: Hasta un 50 % de los pacientes los presentan, asociadas con el presencia de inmunocomplejos dentro de los glomérulos:

-Nefritis lúpica mesangial mínima (clase I), es la menos frecuente

-Nefritis lúpica proliferativa mesangial (clase II)

-Nefritis lúpica focal (clase III)

-Nefritis lúpica difusa (clase IV), es la más frecuente.

Los pacientes con glomerulonefritis difusa suelen estar sintomáticos y presentan hematuria y proteinuria. Pueden presentar hipertensión e insuficiencia renal de leve a grave.

-Nefritis Lúpica membranosa (clase V)

-Nefritis Lúpica esclerosante avanzada (clase VI)

- Neuropsiquiátricas: Se observa una oclusión no inflamatoria de los pequeños vasos por la proliferación de la íntima con daño endotelial por autoanticuerpos o inmunocomplejos.
- Pleuritis: se complica con fibrosis intersticial crónica e hipertensión pulmonar secundaria.
- Pericarditis: puede presentarse de forma aguda, subaguda o crónica. Puede existir derrame pleural y pericarditis. Puede presentarse endocarditis vascular, enfermedad arterial coronaria.
- Digestivas y presencia de esplenomegalia con lesiones en capa de cebolla, enfermedad hepática venooclusiva, infarto hepático, cirrosis, hipertensión portal, hepatitis autoinmune y cirrosis biliar

- Oculares: Los cuadros más frecuentes son:  
Lesiones palpebrales, queratoconjuntivitis sicca, iridociclitis, vasculitis retiniana, enfermedad vascular oclusiva, coroidopatía y neuropatía óptica. Se observa queratoconjuntivitis sicca en un tercio de pacientes con LES y puede asociarse a un síndrome de Sjögren. Puede haber miositis y paniculitis, con extensión a tejidos cercanos.
- Neuropatía periférica.
- Infecciones: Estos pacientes presentan un mayor riesgo de infecciones. La incidencia de infecciones es elevada y suponen una causa importante de morbilidad y mortalidad. Es un motivo frecuente de ingreso hospitalario y la causa de muerte en hasta un tercio de los pacientes. Los agentes etiológicos incluyen un espectro muy amplio, que incluye bacterias, micobacterias, virus, hongos y parásitos. Las localizaciones más frecuentes son el sistema respiratorio, el aparato urinario y el SNC. Las infecciones que más frecuentemente motivan el ingreso hospitalario son la neumonía y la bacteriemia

## **TRATAMIENTO:**

Este se enfoca en los síntomas agudos y crónicos de la enfermedad y tiene como finalidad evitar la pérdida progresiva de la función de un órgano reduciendo así la discapacidad por el proceso de la enfermedad y evitar las complicaciones del tratamiento médico.

Todo paciente debe recibir consejos sobre fotoprotección y modificación de hábitos de vida: Dieta sana, mantenimiento de un peso adecuado, abstención de tóxicos, sobre todo tabaco, y ejercicio regular según la situación clínica. Los factores de riesgo vascular deben ser vigilados y tratados.

En un inicio debe evitarse la inflamación con AINES que ayudan a controlar la fiebre, la artritis y la pleuritis leve.

La hidroxicloroquina utilizada para tratar las manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas.

Son utilizados los corticoides en las afecciones renales y del SNC. Otros fármacos inmunodepresores se utilizan en los casos graves. En algunos pacientes sin tratamiento pueden presentar un curso lento de la enfermedad.

El micofenolato inhibe la síntesis de purinas e inhibe la proliferación de células B y T, con reducción secundaria de la producción de anticuerpos. Constituye una buena alternativa a la

ciclofosfamida en la nefritis lúpica. También es eficaz en el tratamiento de manifestaciones hematológicas, dermatológicas, cardiovasculares, respiratorias y en la vasculitis.

### **Nuevos tratamientos en el LES: Tratamientos biológicos o tratamientos dirigidos a dianas específicas:**

Los tratamientos biológicos son sustancias variadas, fundamentalmente anticuerpos monoclonales y moléculas de fusión. Actúan sobre células B y otras dianas del sistema inmunológico. Los principales grupos, por su mecanismo de acción, son:

- Fármacos que actúan sobre células B produciendo su depleción o modulando su actividad: Rituximab, Belimumab, Epratuzumab.
- Fármacos que actúan sobre células T y vías de coestimulación o interacción entre células T y B: El ruplizumab y el toralizumab actúan sobre la vía CD40/CD40L.
- Fármacos que producen inhibición de citocinas y de factores del sistema del complemento: El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe al receptor de IL6. Ha mostrado mejoría serológica y de índices de actividad, pero produce neutropenia significativa.

También se ha propuesto la intervención sobre la elevación de IL-10. Los inhibidores del IFN- $\alpha$ , sifalimumab y rontalizumab. Se ha investigado el potencial de los inhibidores del TNF- $\alpha$ , como el infliximab (104, 302). También existe interés sobre tratamientos dirigidos contra componentes del complemento, como el anticuerpo monoclonal eculizumab antiC5.

### **PRONÓSTICO Y MORTALIDAD:**

A los 5 años un 90% y a 10 años un 80% de mortalidad. Las causas más frecuentes de muerte son la insuficiencia renal y las infecciones intercurrentes así como la enfermedad arterial coronaria.

La tasa de mortalidad es más elevada en pacientes mayores. Un factor que puede ser importante en la expresión más leve es la senescencia del sistema inmunológico relacionada con el envejecimiento, apreciándose una atenuación de los mecanismos de respuesta celular y humoral.

La mortalidad es mayor que en pacientes más jóvenes, aunque a menudo las causas de muerte no guardan relación directa con el LES, sino con la presencia de comorbilidades, sobre todo enfermedades de tipo cardiovascular.

Nuevos tratamientos en el LES: Tratamientos biológicos o tratamientos dirigidos a dianas específicas:

#### **BIBLIOGRAFIA:**

- <https://www.reumatologiaclinica.org/es-guia-practica-clinica-el-manejo-articulo-S1699258X18300901>  
Reumatol Clin.2019; 15 (1):3-20
- <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/11477/TesisMDAM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. 2017
- <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6495263>  
Lupus eritematoso sistémico (LES)  
Autores: María del Buensuceso Fernández del Pozo de Salamanca, Luis Miguel Díez González, Santiago Cuéllar Rodríguez  
Localización: Panorama actual del medicamento, ISSN 0210-1394, Vol. 42, Nº. 413, 2018, págs. 404-416  
Idioma: español
- <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-lupus-eritematoso-sistemico-nefropatia-lupica--263>  
Lupus Eritematoso Sistémico. Nefropatía Lupica.  
Francisco Rivera, Ana Romera<sup>1</sup>, Paola Villabón<sup>1</sup>, Patricia Sanchez-Escudero<sup>1</sup>, Sara Anaya<sup>1</sup>, Lucía María González-López<sup>2</sup>, Irene Rivera<sup>3</sup>, Carmen Vozmediano<sup>1</sup>

Sección de Nefrología. Servicio de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Fecha actualización: 05/02/2020