

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

María del Buensuceso Fernández del Pozo de Salamanca, Luis Miguel Díez González, Santiago Cuéllar Rodríguez

## RESUMEN

*El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, los pulmones y el sistema nervioso. Es un proceso con una enorme variabilidad en su presentación clínica y en cuanto a su cronicidad, gravedad y asociación con inmunodeficiencias primarias, que sugiere la existencia de distintos subtipos. El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante la integración de síntomas, hallazgos de la exploración, resultado de pruebas complementarias, fundamentalmente de laboratorio, y la exclusión de diagnósticos alternativos. El LES no puede considerarse como una enfermedad de base genética, aunque sí se ha observado la relación existente entre diferentes genes con la incidencia de LES, haciendo al sujeto más susceptible a padecer la enfermedad. La interacción de determinados alelos de estos genes con factores ambientales, como puedan ser infecciones o exposición a la luz UV, y hormonales parecen favorecer la aparición de respuestas inmunitarias alteradas que conllevan una pérdida de tolerancia a lo propio y la generación de autoanticuerpos que darán lugar a la formación de complejos inmunes que determinarán las manifestaciones de la enfermedad. Los objetivos del tratamiento son la remisión de las manifestaciones de actividad, o su reducción hasta un nivel mínimo tolerable, y la prevención de nuevos brotes. Otros objetivos son la mejoría de la calidad de vida, el aumento de la supervivencia y la prevención del daño de órganos y sistemas. El objetivo último del tratamiento farmacológico de las enfermedades autoinmunes es suprimir el componente inflamatorio patológico y restaurar la autotolerancia inmunológica, preservando la capacidad de organizar una respuesta inmunitaria adecuada frente a la invasión por un agente patógeno. Entre los fármacos empleados encontramos AINE, antimaláricos, glucocorticoides, inmunosupresores no selectivos (metotrexato, ciclofosfamida u otros) y terapias biológicas inmunomoduladoras selectivas, especialmente el belimumab. La elección del tratamiento depende de los síntomas que presente el paciente (vinculados al tipo de defecto inmunológico existente), su duración y gravedad.*

- **Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM, Cuéllar Rodríguez S.** Lupus eritematoso sistémico (LES). *Panorama Actual Med* 2018; 42(413): XXX-XXX

## INTRODUCCIÓN

El lupus es una enfermedad autoinmune crónica que puede dañar la piel, las articulaciones y prácticamente cualquier parte del cuerpo. En el mundo hay aproximadamente unos 5 millones de pacientes con alguna de las distintas variedades de lupus. Desde el año 2004 se conmemora cada 10 de mayo el *Día Mundial del Lupus (World Lupus Day)*, patrocinado por la **Federación Mundial del Lupus (World Lupus Federation)**, una coalición de organizaciones de pacientes con lupus de todo el mundo, unidas para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por esta enfermedad. A través de esfuerzos coordinados de sus afiliados globales, la Federación Mundial del Lupus busca generar una mayor conciencia y comprensión del lupus, proporcionar educación y servicios a las personas que viven con la enfermedad (*WLF, 2018*).

## ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las patologías autoinmunes son consecuencia de un defecto en la regulación del sistema inmune que pierde la tolerancia a algunos elementos constituyentes naturales del propio organismo. Se caracterizan por la producción de anticuerpos y/o de células efectoras que reaccionan contra los propios tejidos de uno o de

varios órganos. Sus manifestaciones clínicas dependen de la distribución del autoantígeno (el elemento fisiológico que actúa como desencadenante patológico del cuadro autoinmune). Podemos considerar así dos tipos de enfermedades autoinmunes:

- **Enfermedades autoinmunes órgano-específicas**, en las que la reacción inmune afecta a un único órgano, como es el caso de la diabetes *mellitus* tipo 1, en que los linfocitos atacan a las células beta de los islotes pancreáticos, responsables de la producción de insulina. Esto no quiere decir que las enfermedades órgano-específicas se limiten a causar daño solo en un órgano concreto, ya que su evolución en la mayoría de los casos tiene consecuencias en otros, como es el caso de la diabetes tipo 1, cuya evolución conduce a complicaciones oculares, vasculares, renales y neurológicas.
- **Enfermedades autoinmunes sistémicas**, que se relacionan con antígenos de distribución más amplia (en varios tejidos u órganos), por lo que la reacción inflamatoria autoinmune puede afectar a cualquier órgano o incluso al conjunto del cuerpo. Un ejemplo paradigmático es la artritis reumatoide.

Su clasificación y diagnóstico es relativamente sencilla en las enfermedades órgano-específicas, pero muy compleja en el caso de las sistémicas, en las que los pacientes expresan manifestaciones muy diversas y pueden presentar diferente evolución, por lo que su diagnóstico se lleva a cabo atendiendo al cumplimiento de una serie de criterios consensuados por expertos, ya que no existe una manifestación única definitoria de la enfermedad ni una prueba única que permita su diagnóstico (*Fernández del Pozo, 2018*). En la Tabla 1 encontramos otros ejemplos de estos dos tipos enfermedades.

Tabla 1	
Enfermedades autoinmunes sistémicas	Enfermedades autoinmunes órgano-específicas
Artritis reumatoide	Psoriasis
Lupus eritematoso sistémico	Tiroiditis autoinmune
Síndrome antifosfolípido	Diabetes mellitus tipo 1
Vasculitis sistémicas	Esclerosis múltiple
Síndrome de Sjögren	Miastenia gravis
Esclerosis sistémica (esclerodermia)	Enfermedad inflamatoria intestinal
Dermatomiositis	Dermatitis herpetiforme
Espondilitis anquilosante	Cirrosis biliar primaria

## DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL LES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar la piel, las articulaciones, los riñones, los pulmones y el sistema nervioso. Quien primero describió el lupus eritematoso sistémico fue Biett en 1833. El término *Lupus* significa "lobo" en latín y tal denominación se debe a la forma de la mancha rojiza (de ahí el término *eritematoso*) que aparece en la cara, que recuerda al aspecto de estos animales.

Las **tasas de incidencia**<sup>1</sup> del LES comunicadas en la literatura científica son variadas, situándose en un rango entre 1 y 10 casos por 100.000 habitantes/año. En países europeos las tasas de incidencia son similares o algo más bajas: 1,5 en Grecia, 1-5 en Francia, en los países nórdicos se han obtenido incidencias que van desde 2,3 a 4,8 (*Ungprasert, 2016*) y dentro de España, en Asturias es de 2,2 y de 3,5 en Galicia (*Alonso, 2011*). En los países asiáticos las tasas de incidencia obtenidas son entre 0,9 y 3,1, en un rango similar o algo inferior al de Europa o de EEUU (*Jakes, 2012*). Por su parte, las **tasas de prevalencia**<sup>2</sup> del LES muestran una variabilidad aún

<sup>1</sup> La **tasa de incidencia** es la relación entre el número de **nuevos casos** a lo largo de un periodo concreto y la suma de los períodos de riesgo de cada uno de los individuos enfermos a lo largo del período que se especifica.

<sup>2</sup> La **prevalencia** es la proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una enfermedad o evento determinado en un momento o en un período determinado

mayor que la de incidencia. En Europa y América del Norte se han comunicado tasas de prevalencia entre 22 y más de 100 casos por 100.000 habitantes. En países del sur de Europa, incluida España, se han registrado tasas entre 17 y 38.

Es un proceso con una **enorme variabilidad en su presentación clínica** y en cuanto a su cronicidad, gravedad y asociación con inmunodeficiencias primarias, que sugiere la existencia de distintos subtipos. Entre el 20 y el 30% de los casos se manifiestan en la infancia, y presentan mayor gravedad que los de inicio en la edad adulta y aparecen frecuentemente asociados a inmunodeficiencias primarias. También se observa que es más frecuente en la mujer (9:1), pero la diferencia de incidencia por sexos es menor en los niños (4:1). De hecho, el LES suele haber una presentación etaria bimodal: la mayoría en torno a los 30 años y otro pico menor en torno a los 55 años, aunque varía según los países en función del retraso entre el inicio del cuadro y el diagnóstico médico, que en el caso del LES puede rondar los 5-10 años.

Existe la idea extendida de que las enfermedades autoinmunes sistémicas son familiares o de transmisión genética directa, sin embargo, solo el 3-5% de los pacientes con LES cuentan con otros miembros familiares afectados. A pesar de ello, se ha constatado la existencia de factores genéticos que influyen en su desarrollo, con un patrón de herencia complejo. Los gemelos homocigotos tienen de un 20 a un 40% más de riesgo de desarrollar la enfermedad, y los heterocigotos sólo del 2-5%.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El lupus eritematoso es un trastorno multisistémico pero que afecta predominantemente a la piel. El **diagnóstico** de la enfermedad se realiza mediante la integración de síntomas, hallazgos de la exploración, resultado de pruebas complementarias, fundamentalmente de laboratorio, y la exclusión de diagnósticos alternativos.

En 2012, el *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)*, grupo internacional dedicado al estudio del LES, realizó una revisión de los conjuntos de criterios de clasificación previos, con los objetivos de incrementar su rigor e incorporar nuevos conocimientos inmunológicos (Petri, 2012). El sistema incluye definiciones de las manifestaciones cutáneas, neuropsiquiátricas y analíticas (Tabla 2), identificándose 11 parámetros clínicos y 6 analíticos. Para la clasificación de LES se requiere el cumplimiento de 4 de ellos, de los que al menos uno debe ser clínico y uno inmunológico, o bien la existencia de nefritis lúpica como único criterio clínico, junto con la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) o anticuerpos anti-dsDNA.

Criterios clínicos	Definición
<b>Lupus cutáneo agudo</b>	Lupus bulloso Variante de necrolisis epidérmica tóxica del LES Rash maculopapular Rash fotosensible Lupus cutáneo subagudo
<b>Lupus cutáneo crónico</b>	Rash discoide clásico Lupus hipertrófico Paniculitis lúpica Lupus mucoso Lupus <i>tumidus</i>

	Solapamiento lupus discoide/liquen plano
<b>Úlceras</b>	Bucales y/o linguales Nasales
<b>Alopecia</b>	No cicatricial (en ausencia de otras causas)
<b>Sinovitis</b>	Dos o más articulaciones afectadas Tumefacción, derrame y/o dolor Rigidez matutina $\geq 30$ minutos
<b>Serositis</b>	Pleuritis Pericarditis
<b>Renal</b>	Proteinuria ( $\geq 500$ mg/24 h) Cilindruria procedente de hemáties
<b>Neurológico</b>	Crisis Psicosis Mononeuritis múltiple Mielitis Neuropatía periférica/craneal Estados confusionales
<b>Anemia hemolítica</b>	
<b>Leucopenia/linfopenia</b>	$< 4.000/\text{mm}^3$ leucocitos $< 1.000/\text{mm}^3$ linfocitos
<b>Trombocitopenia</b>	$< 100.000/\text{mm}^3$ plaquetas
<b>Criterios inmunológicos</b>	<b>Definición (por encima del rango/positivo)</b>
<b>Anticuerpos antinucleares (ANA)</b>	
<b>Anticuerpos contra el ADN de doble cadena (anti-ADN-dc; anti-dsDNA)</b>	
<b>Anticuerpos anti-fosfolípidos</b>	
<b>Anticuerpos anti-Sm</b>	
<b>Complemento (C3, C4, CH50)</b>	
<b>Test de Coombs directo (en ausencia de anemia hemolítica)</b>	

Los anticuerpos que atacan a las proteínas normales presentes en el núcleo de una célula se denominan **anticuerpos antinucleares (ANA, Anti-Nuclear Antibodies)**. Es importante tener en cuenta que una lectura positiva de ANA no indica que haya una enfermedad autoinmune; de hecho, la prevalencia natural de ANA en personas sanas es del 3-15%, porcentaje que puede llegar al 10-37% a partir de los 65 años. Además, algunos medicamentos pueden inducir la formación de ANA. La valoración como "positivo" del título de ANA varía según la técnica utilizada, generalmente entre 1:40 a 1:160. Los **anticuerpos contra el ADN de doble cadena (anti-ADN-dc; anti-dsDNA, en inglés)** atacan el ADN y están presentes en el 50% por ciento de los pacientes con lupus. Otros anticuerpos valorados en la caracterización del lupus son los **anticuerpos anti-Sm**, que actúan contra las *proteínas Sm* que se encuentran en el núcleo celular; están presentes en el 30-40% de los pacientes con lupus y es considerado un marcador muy fiable (en caso positivo). Las proteínas Sm dirigen el reconocimiento de

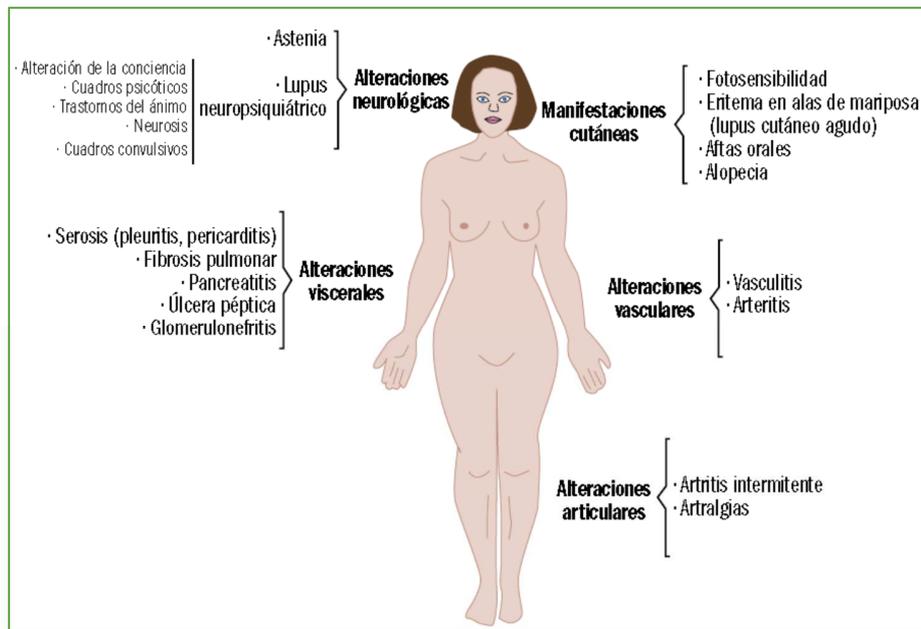
secuencias entre los ARN pequeños nucleares y el ARNm, formando un anillo que envuelve al ARN y son esenciales para la biogénesis, el transporte y la actividad de las RNP (*ribonucleoproteínas*) pequeñas nucleares. Finalmente, los **anticuerpos antifosfolípidos**, que pueden causar daño en la pared de los vasos sanguíneos, incrementando el riesgo de eventos graves cardiovasculares de tipo trombótico, están presentes en cerca de 30% de pacientes con lupus.

Los tipos más comunes de lupus son el *lupus cutáneo agudo* y el *lupus cutáneo crónico*. El subconjunto más común de lupus eritematoso cutáneo crónico es el **lupus discoide (LD)**, una alteración cutánea que suele manifestarse por lesiones en forma de anillo en la cara, cuello, brazos y cuero cabelludo, de carácter crónico. Estos pacientes pueden o no reportar fotosensibilidad, pero las lesiones con frecuencia se presentan con fotodistribución y tienen propensión a tener atrofia secundaria o cicatrices. La mayoría de los pacientes (80%) con lupus discoide no tienen una enfermedad sistémica significativa; en el resto (20%) el lupus discoide puede aparecer como una manifestación de lupus sistémico eritematoso. Otras formas menos comunes de lupus

eritematoso cutáneo crónico son el lupus eritematoso hipertrófico, el lupus eritematoso lúteo, la paniculitis por lupus eritematoso (LEP o lupus profundo), el LD oral y las lesiones de LD en palmas y plantas.

Es inusual que las lesiones discoideas estén presentes debajo del cuello sin que también haya lesiones por encima del cuello. Ocasionalmente, las lesiones discoideas se desarrollan en las superficies de la mucosa, incluidos los labios, la mucosa nasal, la conjuntiva y la mucosa genital. Algunos pacientes con lesiones discoideas exhiben una fotodistribución, ya que la exposición al sol parece desempeñar un papel relevante en el desarrollo de las lesiones. Sin embargo, los pacientes pueden tener lesiones discoideas en la piel no expuesta al sol.

El primer signo morfológico de lupus discoide es un parche eritematoso anular bien definido o placa de tamaño variable seguido de hiperqueratosis folicular, que se adhiere a la piel. Al quitar la escara adherente, se pueden ver picos queratósicos del tamaño de un folículo similares a la cabeza de un alfiler ("señal de alfileres"). Las lesiones se expanden lentamente con inflamación activa e hiperpigmentación en la periferia, dejando atrofia central deprimida y cicatrización, telangiectasia<sup>3</sup> e hipopigmentación. El lupus discoide puede progresar a una alopecia cicatricial irreversible en el cuero cabelludo y, aunque poco común, se puede desarrollar un carcinoma de células escamosas en una lesión discoide crónica.



**Figura 1. Manifestaciones clínicas del LES**

El LES es un proceso muy heterogéneo en su presentación clínica (Figura 1), aunque las manifestaciones clínicas más frecuentes son, además de las cutáneas, la astenia y las artralgias. Puede presentarse artritis de forma intermitente, que afecta especialmente a las manos, pero también a otras articulaciones. El lupus cutáneo agudo se caracteriza por la *lesión en alas de mariposa*, una erupción que afecta a las mejillas y el dorso de la nariz, responsable del típico aspecto lobuno. También pueden aparecer aftas (llagas) orales y alopecia. La afectación visceral es frecuente y dispersa, pudiéndose afectar cualquier órgano, desde el riñón, en forma de glomerulonefritis, hasta el sistema nervioso central (lupus neuropsiquiátrico), el aparato

<sup>3</sup> Dilataciones de pequeños vasos sanguíneos en la superficie de la piel (arañas vasculares).

cardiopulmonar o el digestivo. Precisamente, la diversidad de las posibles afectaciones orgánicas es la que determina la condición de *sistémico* del LES.

## ETIOPATOGENIA

### ASPECTOS INMUNOLÓGICOS BÁSICOS

Ante la evidente implicación del sistema inmunitario en el origen del LES, es conveniente recordar algunos conceptos básicos sobre la funcionalidad de dicho sistema. Como es bien sabido, la respuesta inmunitaria tiene una vía innata y otra adaptativa. La *respuesta innata* es rápida e inmediata, pero poco precisa y carece de memoria; en ella participan, desde el punto de vista celular, fundamentalmente los granulocitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos) y los monocitos, atacando a estructuras no reconocidas como propias. Por su parte la *respuesta adaptativa* es más compleja y selectiva, pero más lenta, siendo las células implicadas los linfocitos T colaboradores o facilitadores (*helpers; Th*) y los linfocitos B. Estas células procesan los elementos extraños, obteniendo un perfil típico de ellas, y sintetizan, a través de los linfocitos B, inmunoglobulinas o anticuerpos específicos, capaces de destruirlas de manera selectiva. Una característica fundamental de la respuesta adaptativa es que permite el desarrollo de memoria inmunitaria, es decir, se mantienen células capaces de reconocer en otra ocasión a dichos elementos extraños y activar la síntesis de inmunoglobulinas específicas de manera inmediata, sin la necesidad de nuevo de la coactuación de los linfocitos T y B. Los linfocitos T y B se comunican para desarrollar la inmunidad adaptativa a través de receptores de superficie y de sustancias capaces de estimular, modular o inhibir dicho proceso (citocinas).

En general, se admite que cualquier defecto en alguno de los pasos que regulan la tolerancia inmunitaria a componentes propios puede dar origen a una expansión o persistencia de células autorreactivas que desencadenen la **enfermedad autoinmune**. Cada vez se concede más importancia a determinadas células inmunitarias en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes sistémicas; así, los linfocitos B se han erigido como una de las dianas terapéuticas fundamentales en muchas de las patologías autoinmunes, por su implicación en la respuesta inmune y el patrón de producción de citocinas alterado que suele evidenciarse de estas entidades.

El origen de la mayoría de estas enfermedades autoinmunes es desconocido, pero parece consolidarse cada vez más el consenso de una etiología multifactorial, en la que tiene un papel fundamental una especial sensibilidad genética, junto con factores ambientales desencadenantes. En este sentido, la familia de genes más estudiada ha sido la del *complejo principal de histocompatibilidad (Major Histocompatibility Complex, MHC)*, que codifica a los *antígenos de histocompatibilidad* (HLA, por el acrónimo inglés *Human Leukocyte Antigen, antígeno leucocitario humano*). El MHC abarca un gran número de genes de histocompatibilidad que presenta un enorme grado de variabilidad estructural o polimorfismo. Muchos de estos polimorfismos condicionan el patrón de la respuesta inmune y se asocian a una susceptibilidad de padecer un amplio abanico de enfermedades inmunológicas.

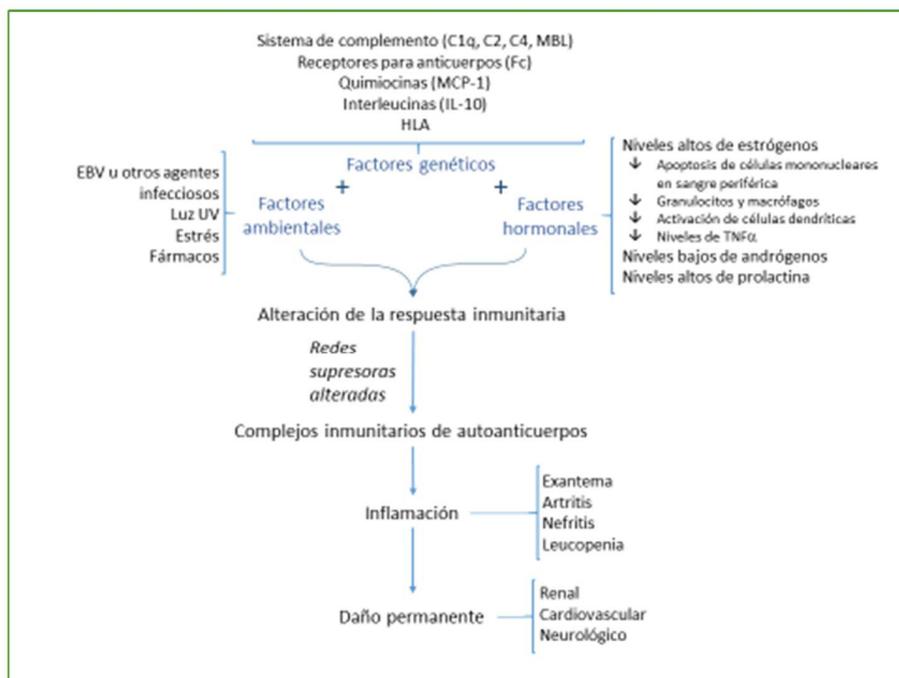
La relación de enfermedades con algunos alelos de las moléculas HLA es bien conocida, pero hasta ahora no se conoce bien el mecanismo ligado a esta predisposición. Se han sugerido varias teorías:

1. En la maduración linfocitaria en el timo, los linfocitos sufren un proceso de selección que depende de la afinidad del receptor del linfocito T por el HLA. Es posible que en este proceso se seleccionen clones con capacidad autorreactiva que más tarde pueden originar una enfermedad autoinmune.
2. La molécula HLA sería capaz de presentar péptidos antigénicos de manera muy eficiente que, además, escapan a los mecanismos de autorregulación del organismo, cronificando la respuesta inflamatoria.

- La secuencia antigénica de algunos microorganismos es semejante a la de algunos epítomos polimorfos del HLA. Una reacción contra el antígeno extraño provocaría, además, una reacción contra moléculas propias como consecuencia de la reacción cruzada (mimetismo molecular).

## INMUNOLOGÍA DEL LES

Aunque, como ya se ha indicado, el LES no puede considerarse como una enfermedad de base genética (los casos asociados directamente a herencia familiar representan menos del 5% del total), sí se ha observado la relación existente entre diferentes **genes** con la incidencia de LES, haciendo al sujeto más susceptible a padecer la enfermedad. La interacción de determinados alelos de estos genes con **factores ambientales**, como puedan ser infecciones o exposición a la luz UV, y **hormonales** (altos niveles de estrógenos y prolactina y bajos de andrógenos) parecen favorecer la aparición de **respuestas inmunitarias alteradas** que conllevan una pérdida de tolerancia a lo propio y la generación de autoanticuerpos que darán lugar a la formación de complejos inmunes que determinarán las manifestaciones de la enfermedad (**Figura 2**).



**Figura 2.** Esquema de la etiopatogenia del lupus eritematoso sistémico; TNF: factor de necrosis tumoral; UV: ultravioleta; EBV: virus de Epstein Barr

Ocasionalmente, se ha asociado el LES a defectos genéticos ligados a un único gen (*monogénicos*), generalmente vinculados a manifestaciones clínicas muy concretas. Un diferente origen genético plantea la cuestión de si se trata de una o más enfermedades con características comunes y una enorme variabilidad en su presentación, y también abre una puerta al tratamiento personalizado.

Entre los genes que se asocian a una mayor predisposición se encuentran los de las regiones HLA de clase II DQ y DR, y los de HLA de clase III, que codifican componentes del sistema de complemento, receptores para anticuerpos, quimiocinas e interleucinas (IL). Se considera que los factores ambientales pueden desencadenar la metilación de ADN en regiones promotoras de genes, o de ADN o ARN viral. Así, las alteraciones inmunitarias que se observan tienen lugar tanto en la inmunidad innata, como en la adaptativa. Las células

apoptóticas presentan en su superficie vesículas que van a exponer ciertos elementos propios (ADN nucleosómico/proteína; ARN/proteínas Sm, Ro y LA; fosfolípidos) que adquieren carácter antigénico estimulando la acción del sistema inmune. Sin embargo, en el paciente con LES, monocitos y macrófagos manifiestan una menor capacidad de aclaramiento de células apoptóticas e inmunocomplejos, contribuyendo a su persistencia y, según se observa en estudios en animales aportan además citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Los inmunocomplejos inducen la producción de **interferón alfa** (IFN $\alpha$ ) por las células dendríticas plasmacitoides. El IFN $\alpha$  induce la activación y diferenciación de nuevas células dendríticas con lo que se incrementa la presentación de autoantígenos activando la expansión de células T autorreactivas. También induce la producción de interleucina 10 (IL-10) por monocitos y células T que contribuye a estimular la expansión de células B y la producción de autoanticuerpos e incrementa la expresión, tanto por estas células como por los monocitos, de **Estimulador de Linfocitos B** (BLyS; *B lymphocyte stimulator*), también conocido como *Factor de activación de células B* (*B-cell activating factor*; BAFF).

El BLyS es una citocina que forma parte de la familia del *Factor de Necrosis Tumoral* (TNF). Se trata de una proteína de cadena única que se encuentra ligada a la membrana celular de células de origen mieloide, incluyendo monocitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y células T activados, así como de determinadas células tumorales. El BLyS es liberado de la membrana mediante ruptura proteolítica regulada por IFN- $\alpha$  y, en menor medida, por **interleucina 10** (IL-10). En su forma activa, se encuentra formando homotrímeros, es decir, complejos de tres unidades idénticas. El BLyS es capaz de unirse a tres tipos diferentes de receptores de membrana: *Activador Transmembrana e Interactor-CAML* (TACI), *Antígeno de Maduración de Células B* (BLMA) y *Receptor del Factor de Activación de Células B perteneciente a la superfamilia de TNF* (BAFF-R)/(BLyS receptor-3; BR3).

El BLyS, al unirse a su receptor BR3, activa la vía del *factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas* (Nf- $\kappa$ B) y contribuye a promover la supervivencia de las células B autorreactivas, incrementando la producción de las citocinas antiapoptóticas *bcl-2* y *bcl-xL*, y su diferenciación a células plasmáticas, que producirán más autoanticuerpos. Se incrementa así la **formación de inmunocomplejos que incluyen nucleoproteínas y que se depositan en los pequeños vasos de la membrana sinovial, el riñón, etc., provocando las manifestaciones clínicas de la enfermedad sistémica** (glomerulonefritis, sinovitis, etc.).

Entre los factores ambientales, la **radiación ultravioleta** provoca recaídas en el LES. Merece una especial mención el **lupus inducido por fármacos**; de hecho, se estima que hasta el 10% de los casos de LES es inducido por medicamentos. En concreto, se han relacionado con el LES más de 100 fármacos, entre los que hay inhibidores del factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept, etc.), procainamida, hidralazina, clorpromazina y fenitoína. Entre estos últimos, la procainamida y la hidralazina, por este orden, son los que con diferencia y mayor frecuencia desencadenan LES. En concreto, la administración prolongada de procainamida origina anticuerpos antinucleares en el 50% de los pacientes, que pueden derivar en LES en el 20-30% de los mismos.

La contribución de **agentes infecciosos**, especialmente virus (virus de la hepatitis C, parvovirus B19, etc.), se ha asociado al desarrollo de eventos autoinmunes. Se ha sugerido que los patógenos podrían expresar una extensión de proteína muy similar a un componente del huésped (*mimetismo molecular*), capaz de ser presentado por las moléculas de histocompatibilidad y activar células T/B autorreactivas. Otra explicación alternativa propone que los patógenos podrían actuar socavando la tolerancia inmunológica, sin entrar en juego la especificidad antigénica.

El **tabaquismo** está particularmente asociado con el *lupus eritematoso discoide*. El hábito de fumar puede desempeñar un papel patogénico en las variantes del lupus eritematoso cutáneo mediante la inducción de apoptosis, su capacidad para estimular la proliferación de células T y aumentar la fotosensibilidad. Otra explicación podría ser que el fumar provoca daño en el ADN, lo que resulta en la formación de aductos de ADN y la producción de anticuerpos anti-ADNdc (anti-dsDNS). Los queratinocitos también pueden participar en el daño de la piel del lupus al aumentar la tasa de apoptosis y la producción de citocinas proinflamatorias como IFN-alfa e IL-6 para LES, e IFN-lambda para LD.

## PRONÓSTICO

La supervivencia en pacientes con LES se ha incrementado, aunque sigue siendo menor que la de individuos de edad y sexo similares, habiéndose pasado de una tasa de supervivencia a 5 y 10 años del diagnóstico en los años 50 en torno al 50-75% y 63%, respectivamente, a tasas del 95% y 91% en los primeros años del siglo XXI y en años recientes se han comunicado tasas de supervivencia de 93-96%, 89-93% y 63-85% a 5, 10 y 15 años (*Doria, 2006*). Aun así, las tasas de mortalidad siguen siendo unas 2,6 veces más altas que las de la población general (*Urowitz, 2008*), situándose entre 2,5 y 17,0 pacientes por millón de personas y año.

Algunos estudios muestran una distribución bimodal de la mortalidad precoz asociada a la actividad del propio LES y a infecciones, y de mortalidad tardía asociada a complicaciones cardiovasculares. Las tasas de mortalidad anual ajustadas por edad muestran un pico en mujeres entre la tercera y cuarta décadas de la vida. 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.

Es probable que las diferencias observadas con relación a la raza de los pacientes dependan en realidad de factores socioeconómicos, distintos entre países, e incluso entre regiones de un mismo país, más que a aspectos genéticos; de hecho, factores como el producto interior bruto, el gasto sanitario y el índice de desarrollo humano condicionan de forma intensa los índices de supervivencia (*Vasudevan, 2010*). En una patología de clara predominancia femenina, el sexo masculino es un factor de mal pronóstico, con una mayor mortalidad en los primeros años de la enfermedad (*Lerang, 2014*). Asimismo, los índices altos de actividad, la presencia de nefropatía y la anemia hemolítica se asocian a un peor pronóstico y a una menor supervivencia; también existe relación entre enfermedad renal y una menor supervivencia. La mortalidad asociada al LES es similar a la de otras enfermedades reumatológicas y autoinmunes en las que existe mayor componente inflamatorio, como la esclerodermia, y algo superiores a los de la artritis reumatoide (*Toledano, 2012*).

El tratamiento ha mejorado notablemente la supervivencia en pacientes con LES, si bien no se ha logrado obtener la remisión prolongada y completa – definida como un periodo de al menos 5 años sin evidencia clínica o analítica de enfermedad activa y sin tratamiento – en la mayoría de pacientes. En una proporción importante de pacientes sigue produciéndose con el tiempo una acumulación progresiva de daño (*Bruce, 2015*). En general, la incidencia media de brotes es de 0,5 por paciente y año, y el índice de ingresos hospitalarios de los pacientes es de 0,7 por paciente y año, fundamentalmente por infecciones, cardiopatía isquémica y complicaciones ortopédicas.

Los principales factores asociados a la mayor probabilidad de daño acumulado en órganos o sistemas son la edad, la raza (afroamericanos > caucasianos > asiáticos), actividad de la enfermedad, presencia de comorbilidades (sobre todo factores de riesgo vascular) y el nivel socioeconómico de los pacientes, incluso en sistemas sanitarios con acceso universal. El nivel de daño en un momento dado, incluyendo el inicial, es también un factor predictivo importante del daño posterior (*Alonso, 2017*).