



**Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas  
Facultad de Medicina  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

**TESIS DOCTORAL**

**LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.  
EPIDEMIOLOGÍA Y PRESENTACIÓN  
CLÍNICA EN EL NOROESTE DE ESPAÑA**

**María Dolores Alonso Mesonero**

**Año 2017**





**Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas  
Facultad de Medicina  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

## **TESIS DOCTORAL**

# **LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. EPIDEMIOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA EN EL NOROESTE DE ESPAÑA**

**AUTORA:**

**María Dolores Alonso Mesonero**

**DIRECTORES:**

**Prof Dr. Miguel Ángel González-Gay Mantecón**

**Prof Dr. Javier Llorca Díaz**

**Año 2017**





*Miguel Ángel González-Gay Mantecón, Profesor Titular de Medicina (Reumatología) de la Universidad de Cantabria, y Javier Llorca Díaz, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Cantabria*

**CERTIFICAN:**

*Que el trabajo titulado **LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. EPIDEMIOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA EN EL NOROESTE DE ESPAÑA** que presenta **Dña. María Dolores Alonso Mesonero** para optar al grado de Doctor ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.*

*Y para que conste y surta los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Santander, a uno de marzo de dos mil diecisiete.*

*Santander, 1 de Abril de 2017.*

*Miguel Ángel González-Gay Mantecón*

*Javier Llorca Díaz*



**AGRADECIMIENTOS**

---



## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a los Directores de esta Tesis Doctoral, por su apoyo, estímulo y ayuda.

A todas las personas que han contribuido en mi formación personal y profesional. Entre ellas quisiera destacar a Miguel Ángel González-Gay, por su ilusión, su inagotable generosidad, su paciencia y su esfuerzo entusiasta, que no decae con los años.

A mi familia, especialmente a mis Padres.

A Paco, por todo.



# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	7
ÍNDICE.....	11
ABREVIATURAS .....	17
INTRODUCCIÓN: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO .....	19
1. CONCEPTO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.....	20
2. PRINCIPALES SERIES Y COHORTES DE PACIENTES CON LES .....	21
3. EPIDEMIOLOGÍA DEL LES .....	23
3.1. Tasas de incidencia.....	24
3.2. Tasas de prevalencia.....	24
3.3. Factores que influyen en la incidencia y prevalencia.....	25
3.4. Mortalidad y supervivencia en el LES.....	29
4. MODELOS ANIMALES DEL LES .....	33
5. ETIOPATOGENIA DEL LES.....	35
5.1. Predisposición genética.....	36
5.1.1. Estudios de agregación familiar .....	36
5.1.2. Factores de herencia monogénica en el LES .....	36
5.1.3. Factores de herencia poligénica en el LES .....	37
5.1.3.1. Genes HLA.....	38
5.1.3.2. Genes de funciones de aclaramiento y fagocitosis.....	40
5.1.3.3. Genes relacionados con la degradación de DNA y otros componentes celulares	41
5.1.3.4. Genes relaciondos con los receptores tipo Toll (Toll-like receptors; TLR) y la vía del interferón (IFN) tipo I.....	41
5.1.3.5. Genes de la vía de señalización del factor nuclear NF <sub>κ</sub> B .....	42
5.1.3.6. Genes relacionados con la función y señalización de células B y T .....	43
5.1.3.7. Genes relacionados con la función y señalización de monocitos, macrófagos y neutrófilos.....	45
5.1.3.8. Valor y limitación de los estudios genéticos en el LES .....	45
5.2. Mecanismos epigenéticos .....	47
5.2.1. Hipometilación de DNA.....	47
5.2.2. Modificación de histonas.....	48
5.2.3. Disregulación de RNA: MicroRNA o RNA no codificante.....	48
5.3. Factores relacionados con el sexo .....	49
5.3.1. Diferencias epidemiológicas en relación con el sexo.....	49
5.3.2. Diferencias inmunológicas en relación con el sexo .....	49
5.3.3. Mecanismos patogénicos relacionados con el sexo: Hormonas sexuales .....	50

5.3.3.1.	Efectos de las hormonas sexuales sobre el sistema inmunológico .....	50
5.3.3.2.	Efectos de las hormonas sexuales en el LES .....	51
5.3.3.3.	Niveles de hormonas sexuales en pacientes con LES .....	51
5.3.3.4.	Situaciones fisiológicas asociadas a variaciones en los niveles de hormonas sexuales .....	52
5.3.3.5.	Exposición a hormonas sexuales exógenas.....	53
5.3.4.	Mecanismos patogénicos relacionados con el sexo: Factores genéticos .....	54
5.3.5.	Mecanismos patogénicos relacionados con el sexo: Factores medioambientales ..	55
<b>5.4.</b>	<b>Influencia de factores externos .....</b>	<b>56</b>
5.4.1.	Factores externos no infecciosos .....	56
5.4.2.	Factores externos infecciosos .....	58
<b>5.5.</b>	<b>Fuentes de autoantígenos: Disfunción de la apoptosis y del aclaramiento de restos celulares .....</b>	<b>60</b>
<b>5.6.</b>	<b>Alteraciones del sistema inmunológico .....</b>	<b>62</b>
5.6.1.	Inmunidad innata en el LES .....	62
5.6.2.	Inmunidad adaptativa en el LES.....	63
5.6.3.	Ruptura de la tolerancia inmunológica .....	64
5.6.4.	Alteración del funcionamiento de células del sistema inmunológico.....	64
5.6.5.	Formación de autoanticuerpos.....	68
<b>5.7.</b>	<b>Citocinas .....</b>	<b>70</b>
<b>5.8.</b>	<b>Sistema del complemento .....</b>	<b>71</b>
<b>5.9.</b>	<b>Mecanismos de daño tisular .....</b>	<b>73</b>
<b>6.</b>	<b>DIAGNÓSTICO DEL LES: CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>77</b>
<b>7.</b>	<b>DIAGNÓSTICO DEL LES: ALTERACIONES ANALÍTICAS Y BIOMARCADORES .....</b>	<b>83</b>
7.1.	Reactantes de fase aguda. Alteraciones analíticas generrales.....	83
7.2.	Autoanticuerpos en el LES.....	83
7.2.1.	Anticuerpos antinucleares.....	84
7.2.2.	Anticuerpos anti-DNA.....	87
7.2.3.	Anticuerpos anti-histona y anti-nucleosoma.....	88
7.2.4.	Anticuerpos frente a antígenos nucleares extraíbles (anticuerpos anti-ENA) .....	88
7.2.4.1.	Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB.....	89
7.2.4.2.	Anticuerpos anti-Smith (anti-Sm) y anti-RNP .....	89
7.2.4.3.	Anticuerpos anti-ribosomales P (o anti-proteína ribosomal P) .....	90
7.2.5.	Utilidad de los anticuerpos antinucleares.....	90
7.2.6.	LES con negatividad en los test de ANA .....	91
7.2.7.	Anticuerpos anti-C1q.....	91
7.2.8.	Otros autoanticuerpos.....	92
7.3.	Sistema del complemento.....	94
7.4.	Otros biomarcadores .....	94
<b>8.</b>	<b>VALORACIÓN CUANTITATIVA DEL LES: ÍNDICES DE ACTIVIDAD, ÍNDICES DE DAÑO ACUMULADO, ÍNDICES DE CALIDAD DE VIDA .....</b>	<b>97</b>
8.1.	Índices de actividad.....	97
8.2.	Índices de daño acumulado.....	100
8.3.	Índices de calidad de vida.....	101
<b>9.</b>	<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL LES .....</b>	<b>103</b>
9.1.	Lupus incompleto, lupus latente y lupus preclínico .....	103
9.2.	Manifestaciones mucocutáneas.....	104
9.3.	Manifestaciones musculoesqueléticas.....	107

9.4.	Manifestaciones renales .....	108
9.5.	Manifestaciones neuropsiquiátricas. Lupus neuropsiquiátrico o neurolupus .....	113
9.6.	Manifestaciones cardíacas.....	116
9.7.	Manifestaciones vasculares: Aterosclerosis, eventos tromboticos .....	117
9.8.	Manifestaciones vasculares: Vasculitis .....	119
9.9.	Manifestaciones vasculares: Fenómenos vasomotores.....	120
9.10.	Manifestaciones pulmonares y pleurales .....	121
9.11.	Manifestaciones hematológicas y de órganos linfoides.....	122
9.12.	Anticuerpos anti-fosfolípido y síndrome antifosfolípido (SAP).....	123
9.13.	Manifestaciones digestivas: Gastrointestinales, hepáticas y pancreáticas.....	129
9.14.	Manifestaciones oftalmológicas .....	131
9.15.	Manifestaciones auditivas y vestibulares .....	131
9.16.	LES e infecciones.....	131
9.17.	LES y riesgo de neoplasias .....	133
<b>10.</b>	<b>INFLUENCIA DEL SEXO EN LA EXPRESIÓN DEL LES .....</b>	<b>135</b>
10.1.	Influencia del sexo en las manifestaciones clínicas y analíticas.....	135
10.2.	Diferencias de actividad y daño acumulado entre ambos sexos.....	137
10.3.	Edad de inicio de los síntomas y de diagnóstico en ambos sexos .....	137
10.4.	Influencia del sexo en la mortalidad y supervivencia .....	138
<b>11.</b>	<b>LES Y EMBARAZO .....</b>	<b>139</b>
<b>12.</b>	<b>INFLUENCIA DE LA EDAD DE INICIO EN LA EXPRESIÓN DEL LES. LES DE INICIO TARDÍO .....</b>	<b>141</b>
12.1.	LES de inicio tardío: Concepto y aspectos epidemiológicos .....	141
12.2.	Manifestaciones clínicas y alteraciones analíticas en pacientes con LES de inicio tardío .....	142
12.3.	Tratamiento de pacientes con LES de inicio tardío .....	144
12.4.	Pronóstico y mortalidad en pacientes con LES de inicio tardío .....	145
<b>13.</b>	<b>LES EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA .....</b>	<b>147</b>
<b>14.</b>	<b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL LES.....</b>	<b>149</b>
<b>15.</b>	<b>LES INDUCIDO POR FÁRMACOS .....</b>	<b>153</b>
<b>16.</b>	<b>MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON LES .....</b>	<b>155</b>
<b>17.</b>	<b>TRATAMIENTO DEL LES .....</b>	<b>157</b>
17.1.	Recomendaciones terapéuticas no farmacológicas.....	157
17.2.	Tratamientos convencionales en el LES.....	157
17.3.	Nuevos tratamientos en el LES: Tratamientos biológicos o tratamientos dirigidos a dianas específicas .....	161
17.4.	Protocolos de tratamiento .....	165
17.4.1.	Tratamiento del lupus cutáneo .....	166
17.4.2.	Tratamiento del fenómeno de Raynaud.....	166
17.4.3.	Tratamiento de la sintomatología musculoesquelética .....	166
17.4.4.	Tratamiento de la enfermedad renal.....	166
17.4.5.	Tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas .....	169
17.4.6.	Tratamiento del riesgo cardiovascular.....	169
17.4.7.	Tratamiento del síndrome antifosfolípido .....	170
17.4.8.	Tratamiento de las manifestaciones oftalmológicas.....	172
17.4.9.	Posibles direcciones futuras en el tratamiento del LES.....	173
17.4.10.	Otros aspectos del tratamiento .....	173
<b>18.</b>	<b>PRONÓSTICO EN EL LES .....</b>	<b>175</b>

<b>19. ECONOMÍA SANITARIA EN EL LES .....</b>	<b>177</b>
---	------------

<b>LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: EPIDEMIOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA EN EL NORTE DE ESPAÑA .....</b>	<b>179</b>
--	------------

<b>1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....</b>	<b>181</b>
---	------------

<b>2. PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>185</b>
-------------------------------------	------------

2.1. Inclusión de pacientes.....	185
----------------------------------	-----

2.2. Registro de parámetros demográficos y clínicos de los pacientes con LES.....	186
---	-----

2.3. Definición de LES de inicio tardío .....	186
---	-----

2.4. Determinación de autoanticuerpos .....	187
---	-----

2.5. Análisis estadístico .....	187
---------------------------------	-----

<b>3. RESULTADOS .....</b>	<b>191</b>
----------------------------	------------

3.1. Características epidemiológicas de pacientes con LES.....	191
--	-----

3.2. Tasas de incidencia anual específicas para edad y sexo .....	191
---	-----

3.3. Tasas de incidencias específicas por edad y sexo para períodos de tiempo de 5 años.. .....	192
---	-----

3.4. Tasas de prevalencia.....	192
--------------------------------	-----

3.5. Principales características clínicas de la enfermedad .....	192
--	-----

3.6. Datos de laboratorio de pacientes con LES .....	193
--	-----

3.7. Incidencia de brotes.....	193
--------------------------------	-----

3.8. Análisis de mortalidad y supervivencia.....	194
--	-----

3.9. LES de inicio tardío en el noroeste de España .....	194
--	-----

3.10. Diferencias entre hombres y mujeres con LES en el noroeste de España .....	197
--	-----

<b>4. TABLAS Y FIGURAS DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>201</b>
--	------------

<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>213</b>
--------------------------	------------

5.1. Características demográficas: Predominio femenino .....	213
--	-----

5.2. Edad de inicio.....	213
--------------------------	-----

5.3. Incidencia y prevalencia del LES.....	214
--	-----

5.4. LES y características clínicas.....	215
--	-----

5.5. Resultados analíticos .....	216
----------------------------------	-----

5.6. LES y brotes .....	216
-------------------------	-----

5.7. Mortalidad y supervivencia en el LES.....	216
--	-----

5.8. LES de inicio tardío.....	217
--------------------------------	-----

5.9. Diferencias entre hombres y mujeres con LES: Influencia del sexo en la expresión de la enfermedad.....	225
---	-----

6. Debilidades y fortalezas de nuestro estudio.....	233
---	-----

<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>237</b>
---------------------------	------------

<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>241</b>
---------------------------	------------

<b>ANEXOS: ARTÍCULOS PUBLICADOS.....</b>	<b>269</b>
--	------------





## ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
aCL	Anticuerpos anticardiolipina
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ACTH	Adrenocorticotropina u hormona adrenocorticotropa
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
ANA	Anticuerpos antinucleares
ANCA	Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos
anti- $\beta_2$ GPI	Anticuerpos anti- $\beta_2$ glicoproteína I
anti-dsDNA	Anticuerpos anti-DNA de doble cadena
anti-RNP	Anticuerpos anti-ribonucleoproteínas
anti-ssDNA	Anticuerpos anti-DNA de cadena simple o monocatenario
aPL	Anticuerpos anti-fosfolípido
APRIL	Ligando A inductor de proliferación
AR	Artritis reumatoide
AVC	Accidente vascular cerebral
BAFF	Factor activador de células B
BCR	Receptor de célula B
BLyS	Factor estimulador de linfocitos
CI	Intervalo de confianza
DM	Diabetes mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNAsaI	Desoxirribonucleasa I
EEUU	Estados Unidos de Norteamérica
ELISA	Ensayo inmunoenzimático directo
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMTC	Enfermedad mixta del tejido conjuntivo o conectivo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Fc	Fracción constante de inmunoglobulinas
Fc $\gamma$ R	Receptor que reconoce la fracción constante (Fc) de inmunoglobulinas
FR	Factor reumatoide
GLADEL	Grupo Latino-Americano de estudio del Lupus
GWAS	<i>Genome wide association studies</i> , estudios de asociación del genoma
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Inmunocomplejos
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulinas
INR	<i>International normalized ratio</i>
IQR	Rango intercuartil
IRAK1	<i>IL-1 receptor associated kinase 1</i> (kinasa asociada al receptor de IL-1)
<i>IRAK1</i>	Gen de la kinasa asociada al receptor de IL-1
IRF	<i>Interferon response (o regulatory) factor</i> (factor regulador del interferón)
<i>IRF</i>	Gen del factor regulador del interferón
ISN/RPS	<i>International Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i>
LA	Anticoagulante lúpico
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LES	Lupus eritematoso sistémico
LIF	Lupus inducido por fármacos
LUCIE	<i>Lupus erythematosus Cost of Illness in Europe</i>

LUMINA	<i>Lupus In Minorities: Nature versus Nurture</i>
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i> (Complejo mayor de histocompatibilidad)
miRNA	MicroRNA
mRNA	RNA mensajero
NCF2	Factor citosólico de neutrófilo tipo 2
ND	No disponible
NETs	<i>Neutrophil extracellular traps</i> o trampas extracelulares de neutrófilos
NMDA	N-metil-D-aspartato
NPSLE	Lupus neuropsiquiátrico
NZB	<i>New Zealand Bielschowsky Black</i>
NZW	<i>New Zealand White</i>
OR	Odds ratio
PRL	Prolactina
PTI	Púrpura trombocitopénica inmune
RELESSER	Registro Lupus Eritematoso Sistémico Sociedad Española de Reumatología
RM	Resonancia magnética
RNA	Ácido ribonucleico
RNP	Ribonucleoproteína (s)
SAP	Síndrome antifosfolípido
SD	Desviación estándar
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group</i>
SLICC/ ACR-DI	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>
SN	Sistema nervioso
SNC	Sistema nervioso central
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
SSc	Esclerosis sistémica
STAT4	<i>Signal transducer and activator of transcription 4</i>
TAC	Tomografía axial computorizada
TLR	<i>Toll-like receptor</i> , receptores tipo Toll
Th	<i>T helper</i> (célula T colaboradora o CD4)
Th1	<i>T helper</i> tipo 1
Th2	<i>T helper</i> tipo 2
TLR	Receptor tipo Toll o <i>toll-like</i>
TLR7	Receptor tipo Toll 7
TLR9	Receptor tipo Toll 9
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VEB	Virus de Epstein-Barr
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
VSG	Velocidad de sedimentación globular
Yaa	<i>Y chromosome linked autoimmunity accelerator</i> (locus de acelerador de autoinmunidad asociado al cromosoma Y)

## **INTRODUCCIÓN: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

---

## 1. CONCEPTO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

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. Su expresión abarca desde manifestaciones relativamente leves (por ejemplo rash cutáneo o artritis no erosiva) hasta cuadros clínicos graves, como la nefritis lúpica, los trastornos neuropsiquiátricos o lesiones en otros órganos o sistemas mayores. Su distribución es mundial, con incidencia y prevalencia diferentes en función de factores geográficos y étnicos, entre otros. Afecta de forma predominante a mujeres jóvenes en edad fértil, que pueden representar hasta el 80-90% de los casos (1, 2).

El término “lupus” comenzó a ser utilizado ya en la Edad Media para describir lesiones cutáneas erosivas que podían evocar 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 (3).

El LES es una enfermedad de base autoinmune. Dentro de este grupo de enfermedades, el LES es la más heterogénea desde el punto de vista patogénico, clínico y analítico. Su etiopatogenia no se conoce con exactitud. En individuos con predisposición genética, se produce una alteración del sistema inmunológico, que conduce a una activación policlonal de células B y producción excesiva de autoanticuerpos frente a múltiples antígenos, sobre todo componentes nucleares. Finalmente se 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 o quiescencia (3-5).

La asistencia y la investigación del LES pertenecen fundamentalmente al ámbito de la Reumatología, aunque, debido a la esencia multisistémica de la enfermedad, existe participación prácticamente de todas las especialidades médicas (6).

## **2. PRINCIPALES SERIES Y COHORTES DE PACIENTES CON LES**

En una enfermedad tan heterogénea, se necesitan estudios clínicos y epidemiológicos de poblaciones y cohortes lo más extensas posible. A continuación describimos algunas de las principales, que han aportado datos muy valiosos para el conocimiento de la enfermedad.

### **Cohorte EURO-LUPUS**

La cohorte Euro-Lupus incluye 1000 pacientes de 7 países, registrados de forma prospectiva desde 1991 por un consorcio europeo (7). Ha detectado una frecuencia de manifestaciones principales de la enfermedad menor que la registrada en estudios de Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) o de países asiáticos, atribuibles a diferencias genéticas entre poblaciones, o a diferentes modelos de asistencia. La cohorte ha proporcionado datos importantes sobre morbilidad y mortalidad del LES (8).

### **Cohorte LUCIE (*Lupus erythematosus Cost of Illness in Europe*)**

La cohorte LUCIE es un estudio multicéntrico llevado a cabo en Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido, que describe el perfil del LES activo y con niveles altos de gravedad en adultos, posibles factores asociados y el coste anual de la enfermedad. Ha detectado mayor actividad global y de la enfermedad renal en pacientes con ascendencia africana, observación también evidenciada en EEUU y en América Latina (9).

### **Cohorte RELESSER (Registro LES Sociedad Española de Reumatología)**

La cohorte RELESSER es un registro multicéntrico transversal retrospectivo realizado en España en 45 Servicios y Unidades de Reumatología. Es el registro europeo más numeroso, con más de 4000 pacientes, del que se han publicado múltiples datos clínicos y epidemiológicos. Se ha iniciado un estudio de cohortes prospectivo (RELESSER-PROS) (10-12).

### **Cohorte LUMINA (*Lupus In Minorities: Nature versus Nurture*)**

La cohorte LUMINA es un estudio longitudinal extenso, con diversas ramas, realizado en EEUU, con múltiples publicaciones, entre las que destacan las relacionadas con la validación de criterios de clasificación y con la influencia de factores socioeconómicos y étnicos en el LES (13-15).

### **Cohorte GLADEL (Grupo Latino-Americano De Estudio del Lupus)**

La cohorte GLADEL se inició como estudio prospectivo en 1997. Incluye pacientes de 34 centros de países latinoamericanos, con datos epidemiológicos, clínicos y analíticos de más de 1500 pacientes. Un rasgo interesante es su carácter multiétnico, con pacientes de ascendencia europea, amerindia, africana y asiática (14, 16, 17).

### **Cohorte SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*)**

Esta cohorte recoge datos de pacientes desde el diagnóstico, procedentes de 31 centros de 11 países de América del Norte, América Latina, Europa y Asia, fundamentalmente del período 2000-2011. Su valor reside en la magnitud y en amplia distribución geográfica de los pacientes (18).

### **Cohorte 1000 *Canadian Faces of Lupus Project***

El proyecto 1000 *Canadian Faces of Lupus* es un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Canadá. Uno de sus objetivos es la investigación de la influencia de factores étnicos y socioeconómicos sobre la actividad clínica. Ha aportado información valiosa sobre minorías étnicas (19).

### **Cohorte PROFILE**

Es una cohorte multiétnica y multicéntrica, que combina los datos de varios centros académicos (Universidad Northwestern, Universidad Johns Hopkins, etc.). Cada paciente y sus cuatro abuelos deben ser de la misma etnia, lo que permite el estudio de la influencia de factores genético (20).

### **Cohorte de la Universidad Johns Hopkins (*Hopkins Lupus Cohort*)**

Esta cohorte ha incluido más de 2000 pacientes de varias etnias desde 1987, con un seguimiento estrecho, logrando información relevante sobre tratamientos comunes, como los corticoides o los antipalúdicos, y sobre factores pronósticos (21-23).

### 3. EPIDEMIOLOGÍA DEL LES

El LES tiene una distribución universal. Los estudios de incidencia y prevalencia son dificultosos, debido a su presentación variable y a la circunstancia de que en su asistencia participan múltiples especialidades y niveles sanitarios (24). En la mayoría de poblaciones y centros no existen registros estandarizados.

Hace décadas el LES era considerado una entidad infrecuente. El desarrollo y generalización de pruebas serológicas específicas y la introducción de conjuntos de criterios de clasificación sensibles ha permitido la detección de un mayor número de casos, en estadios más precoces, e incluso de formas atípicas (25, 26).

Los estudios epidemiológicos del LES muestran una considerable variabilidad, debido a la heterogeneidad de la enfermedad, las características de cada comunidad, factores geográficos o ambientales y los períodos de estudio. Existen diferencias entre países, e incluso entre áreas geográficas de un mismo país (27-29). Otro factor es la diferencia metodológica entre estudios, en cuanto a las formas de detección y clasificación de pacientes. Las fuentes de información son variadas: Bases de datos sanitarias (hospitalarias y no hospitalarias), fuentes administrativas (gestoras de asistencia sanitaria, de seguros, registros económicos, registros de mortalidad), encuestas poblacionales, etc. La comparación entre fuentes de información diferentes ha mostrado resultados dispares dentro de una misma población (30, 31). Existen iniciativas públicas que intentan sistematizar el registro de casos, como la de los *Centers for Disease Control and Prevention* en EEUU, con datos de instituciones públicas y privadas, que se investigan en relación con el censo poblacional (26).

En el estudio de registros administrativos se aplican sistemas de codificación como la *International Classification of Diseases* o Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD), que poseen una sensibilidad adecuada, pero una especificidad subóptima (32). Para la definición sistemática de casos, se utilizan conjuntos de criterios de clasificación, específicos pero potencialmente poco sensibles, como veremos más adelante (33). El más utilizado en las últimas décadas es el conjunto de criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) de 1982 (25), así como el conjunto de criterios del ACR revisado de 1997, y más recientemente el conjunto del *Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group* (SLICC) (34).

### **3.1. Tasas de incidencia**

Las tasas de incidencia del LES comunicadas en la literatura son variadas. En la mayoría de estudios, las tasas de incidencia se sitúan en un rango entre 1 y 10 casos por 100000 habitantes/año (24, 26, 31, 35-37). En series recientes de EEUU con datos administrativos de ámbito nacional, la incidencia fue de 7.22 casos/100000 habitantes/año (32). En Canadá un estudio mostró una incidencia de 3.0/100000 habitantes/año (30). En países europeos se observan tasas de incidencia similares o algo más bajas: 1.5/100000 habitantes en Grecia (38), 1-5/100000 habitantes en Francia (35), 2.15/100000 en Asturias (39) y 3.5/100000 en Galicia (40). En países nórdicos se han obtenido datos similares, con incidencias de 3.3 y 3.9-4.8 en Islandia y Suecia, respectivamente (35, 41), 3.0 en Noruega (42) y 2.35 en Dinamarca (37). Los datos de estos países son relevantes, debido a que su composición étnica, predominantemente caucásica, es más uniforme.

Al igual que en poblaciones de EEUU, en algunos países europeos como el Reino Unido existe una mayor diversidad racial. Se han comunicado tasas de incidencia variables en diversas áreas geográficas del Reino Unido, en torno a 3-4.7/100000, pero con notables diferencias entre diferentes grupos étnicos (35, 43). Estudios recientes en el Reino Unido, utilizando datos del *Clinical Practice Research Datalink* (previamente conocido como *General Practice Research Database*) desde 1999 encuentran una incidencia global de 4.91/100000 habitantes/año (33). En países asiáticos las tasas de incidencia obtenidas son dispares, entre 0.9 y 3.1, en un rango similar o algo inferior al de Europa o de EEUU (44). En Corea del Sur un estudio comunicó una incidencia de 2.8 (45), aunque en un trabajo de Taiwan la tasa de incidencia alcanzó un valor de 8.1/100000 habitantes (46).

### **3.2. Tasas de prevalencia**

Las tasas de prevalencia del LES muestran mayor variabilidad que las de incidencia. En Europa y América del Norte se han comunicado tasas de prevalencia entre 22 y más de 100 casos por 100000 habitantes (30, 31-33, 37-39, 41, 42, 47-50). En países del sur de Europa se han comunicado tasas entre 17 y 38 por 100000 habitantes (38-40). En Corea del Sur se ha obtenido una prevalencia de 26.5/100000 habitantes (45.8 para mujeres, 7.5 para hombres) (45). Las tasas de prevalencia en estudios poblacionales en EEUU, entre 72 y más de 100 por 100000 habitantes, suelen ser superiores a las de países europeos (26, 31, 34, 49, 50). Con datos de registros nacionales de EEUU se ha calculado una prevalencia de 81.07/100000 habitantes (32). En registros hospitalarios las tasas son incluso más altas, por ejemplo 107.6 en California y 149.5 en Pennsylvania (51).

### **3.3. Factores que influyen en la incidencia y prevalencia**

Diversos factores influyen en las tasas de incidencia y prevalencia. Entre ellos podemos destacar la edad, el sexo, el área geográfica y la raza o grupo étnico.

#### **Tasas de incidencia en función de la edad**

La incidencia se incrementa gradualmente desde la infancia hasta la tercera y cuarta décadas de la vida (31, 45), aunque los picos de incidencia en relación con la edad dependen a su vez del sexo y del grupo étnico. En Reino Unido y en Suecia algún estudio ha comunicado picos de incidencia en edades más tardías (52, 53).

Un 15-20% de casos de LES son diagnosticados en la infancia o la adolescencia. Este grupo suele denominarse LES de inicio infantil o juvenil, con un límite superior de edad en torno a los 18 años (rango 14-20), (17, 54). Su incidencia se sitúa entre los 2 y más de 20/100000 habitantes/año (55, 56).

#### **Tasas de incidencia y prevalencia en función del sexo**

El LES afecta de forma predominante a mujeres en edad fértil. En prácticamente todos los estudios existe una proporción de mujeres muy superior a la de hombres. La relación de la incidencia entre mujeres y hombres es de 6-10:1 en la mayoría de series (24, 26, 31, 37-39, 45, 50, 57). Es decir, más del 90% de los pacientes son mujeres (58, 59). La diferencia entre sexos se mantiene en todos los grupos étnicos (26). En alguna población caucasiana, la proporción mujer: hombre es algo menor (40, 49). La prevalencia es también más alta en mujeres, con valores máximos en diferentes edades según los estudios, habitualmente entre los 30 y 64 años (31, 33, 35, 37, 38). El predominio femenino es mucho menos marcado en el segmento de edad infantil y en pacientes mayores (37, 56, 60).

Los patrones de incidencia en mujeres son diferentes en función de la ascendencia (59). La incidencia global máxima en todos los grupos étnicos se da habitualmente durante la tercera y cuarta décadas de la vida. Los picos de incidencia en mujeres de raza negra se observan en franjas de edad más jóvenes que en mujeres caucásicas (43). En algunas poblaciones se observan picos de incidencia en mujeres en edades más tardías (33, 41). En un estudio del Reino Unido se observaron picos de incidencia a los 50-54 años para mujeres y a los 70-74 años para hombres (52).

En algún estudio las tasas de incidencia más altas en mujeres presentan una distribución bimodal, son cifras máximas entre los 20 y 39 años y posteriormente entre los 50 y 59 años (42). Las tasas ajustadas por edad en hombres son difíciles de

interpretar, debido a que el número de casos es menor. La incidencia en hombres muestra una mayor constancia. Se incrementa de forma uniforme con la edad en diversos estudios, sobre todo en poblaciones caucásicas (31), con un aumento no significativo en el segmento de 50-59 años de edad (41, 42). Los picos de incidencia en hombres se observan en segmentos de edad más tardíos respecto a las mujeres, en torno a los 50-59 años, o incluso en mayores de 65 años. En muchos estudios, el inicio de síntomas y el diagnóstico en hombres ocurren a edades más tardías que en las mujeres (31, 39, 41, 50).

### **Tasas de incidencia y prevalencia en función del área geográfica**

La comparación entre áreas geográficas y entre países es difícil. La metodología en la detección de casos no es uniforme. Además, existe una gran heterogeneidad en la composición étnica y en las características socioeconómicas y sanitarias de las poblaciones. Las series de EEUU y de países de América del Sur, por ejemplo, se caracterizan por una considerable variedad étnica (35, 61). No se puede excluir la existencia de diferencias geográficas verdaderas en las variables epidemiológicas, en posible relación con factores genéticos y ambientales. Las poblaciones relativamente estables y racialmente más homogéneas pueden brindar información relevante en este aspecto. La valoración de la posible influencia del país de nacimiento en el riesgo de desarrollar lupus no ha mostrado resultados concluyentes. Es más probable que el origen racial, con una carga genética específica, constituya un factor más determinante (43).

Los datos que hemos visto hasta ahora corresponden a países industrializados. En países en vías de desarrollo con estudios adecuados, las tasas de incidencia y prevalencia se encuentran en el rango de otras zonas del globo. En países del sudeste asiático se han comunicado tasas de prevalencia variadas, con un rango que varía entre 4.3 y 45.3 por 100000 habitantes (44). Existen datos con importante variabilidad en cohortes extensas de países de América del Sur (16, 17). En zonas de Brasil se han observado tasas de incidencia y prevalencia comparables a las de países europeos o de EEUU (62). Se han comunicado tasas de incidencia bajas en estudios de regiones tropicales de África y Asia. Obviamente, en estas áreas la detección de casos puede ser más difícil (63).

Algún estudio ha observado tasas de incidencia y prevalencia menores en poblaciones rurales, aunque este hecho puede depender de diferencias en la asistencia sanitaria (30). Datos de poblaciones rurales en EEUU muestran tasas en un rango similar al de poblaciones urbanas o mixtas (49, 64).

## **Tasas de incidencia y prevalencia en función de la raza o grupo étnico**

En poblaciones multiétnicas se observa una mayor incidencia en grupos de ascendencia no caucasiana, sobre todo en personas de raza negra. El segundo lugar lo ocupan pacientes de ascendencia asiática y las tasas más bajas corresponden a población caucasiana (33, 35, 50, 61). A pesar de la aparente predilección de la enfermedad por mujeres de origen africano en Europa, Norteamérica y el Caribe, la frecuencia de LES en países del África Occidental, origen de los ancestros de dichas poblaciones, es relativamente baja (50). También se observan diferencias entre pacientes de la misma raza que viven en diferentes partes del mundo, lo que sugiere que el desarrollo de la enfermedad depende no solo de una susceptibilidad genética, sino también de factores ambientales (27-29, 35). Algún estudio ha evaluado los datos epidemiológicos de individuos inmigrantes de diferentes etnias en un área determinada, pero no se han identificado diferencias atribuibles a un factor que sea determinado geográficamente (42).

Una proporción importante de estudios con poblaciones multiétnicas corresponde a EEUU, donde se observan las mayores tasas de incidencia y prevalencia en personas afroamericanas o afrocaribeñas, y las menores en caucasianas, con resultados intermedios para poblaciones asiáticas, hispanoamericanas o árabes (15, 24, 26, 31). La comparación entre asiáticos y blancos muestra datos contradictorios. Estudios llevados a cabo en países asiáticos y en poblaciones europeas de origen asiático, muestran tasas de incidencia y prevalencia superiores a las de la raza blanca (33, 35, 50). Los resultados en Europa al comparar diferentes razas son similares. En el Reino Unido, las tasas de incidencia más bajas se observan en caucasianos y las más altas en afrocaribeños. En la población asiática los resultados no son uniformes, con niveles altos similares a la población afrocaribeña, o más bajos, como en la población caucasiana (35, 43, 65). Las tasas en poblaciones de EEUU con predominio caucasiano son similares a las de poblaciones del norte de Europa y de algunas del sur de Europa, también de origen predominantemente caucasiano (31, 37, 38, 40-42). Además, la enfermedad tiene un inicio más precoz y un grado de actividad mayor en pacientes con ascendencia africana (9, 19, 31), mientras que en poblaciones caucasianas de ascendencia europea el inicio tiende a producirse en edades más tardías.

Los índices más elevados se encuentran en mujeres de raza negra, con tasas de incidencia y prevalencia que pueden incluso triplicar a las de la población caucasiana. Este predominio se mantiene en diferentes áreas geográficas (26, 33, 43, 50, 51, 65-67).

La influencia de la raza se debe fundamentalmente a diferencias genéticas, pero probablemente también a factores socioeconómicos, que condicionan la asistencia sanitaria, y en la exposición a factores ambientales. Por otra parte, algunos autores

indican la necesidad de distinguir entre los conceptos de raza y grupo étnico. El primero alude a individuos con una ascendencia y base genética comunes. Sin embargo, el concepto de grupo étnico puede ser algo confuso, ya que incluye aspectos culturales, socioeconómicos y geográficos, por lo que puede referirse a individuos con importantes diferencias genéticas (15, 24, 61).

### **Evolución histórica de las tasas de incidencia y prevalencia**

Estudios en Europa, EEUU y Japón sugieren un moderado incremento de la incidencia y, sobre todo, de la prevalencia, en las últimas décadas (35, 38). Uramoto et al (64) describen un incremento de la incidencia en el Condado de Olmsted (Minnesota, EEUU), desde 1.5 casos por 100000 habitantes en el período 1950-1979 hasta 5.6 en el período 1980-1992 (68). En otros estudios la incidencia y prevalencia permanecen estables a lo largo del tiempo (37, 42). Por el contrario, en un estudio del Reino Unido y otro de Suecia se observa incluso una disminución (33, 41). Las variaciones puntuales en la incidencia pueden depender de factores ambientales. Sin embargo, es probable que el hallazgo más habitual, en forma de un aumento moderado de la incidencia y, sobre todo, de la prevalencia, se deban a una mayor sensibilidad diagnóstica, a la detección de casos más leves, y al aumento de la supervivencia, gracias a terapias cada vez más efectivas (2, 24, 28, 35, 45, 50, 60, 64). Es probable que el principal factor de aumento de la prevalencia sea la mejoría de la supervivencia (24).

En la Tabla 1 se muestran datos de incidencia y prevalencia del LES comunicados en diversos estudios en las últimas décadas en diferentes zonas del mundo.

**Tabla 1.** Tasas de incidencia y prevalencia de LES en diversas series\*

Localización (referencia)	Edad (años)	Período estudio	Incidencia/100000/año	Prevalencia/100000
Taiwan (46)	Todas	2000-2007	8.1	67.4
Natal, Brasil (62)	≥ 15	2000	8.7	ND
Norte Noruega (47)	≥ 16	1996-2006	3.0	64.1†
Funen, Dinamarca (48)	Todas	1995-2003	1.04	28.3
Wisconsin, EEUU (49)	Todas	1991-2001	5.1	78.5
Martinica (afrocaribeña) (69)	Todas	1990-1999	4.7	64.2
Birmingham, Reino Unido (43)	≥ 18	1991	3.8	27.7
Reino Unido (Nottingham) (65)	Todas	1989-1990	3.7	24
Reino Unido-CPRD (33)	Todas	1999-2012	4.91	97.04
Asturias, España (39)	Todas	1988-2002	2.15	34.1
Lugo, España (40)	≥ 15	1987-2006	3.5	17.5
Grecia (sur) (38)	Todas	1982-2001	1.9	38.1
Quebec, Canadá (30)	Todas	1994-2003	3.0	44.7
Olmsted-Minnesota, EEUU (31)	Todas	1993-2005	2.9	53.5
Olmsted-Minnesota, EEUU (34)	≥ 18	1993-2005	4.9-3.7**	-
EEUU (nacional) (32)	≥ 18	2003-2008	7.22	81.07
Oslo, Noruega (42)	≥ 16	1999-2008	3.0	51.8
Lund, Suecia (41)	≥ 15	1981-1995	5.0	55
Lund, Suecia (41)	≥ 15	1996-2006	2.8	65
Dinamarca (37)	≥ 18	1995-2011	2.35	45.2

Abreviaturas: EEUU = Estados Unidos. ND = no disponible. CPRD = *Clinical Practice Research Datalink*.  
 \*Incluyendo hombres y mujeres.  
 \*\* Utilizando criterios del SLICC *Group* y del ACR de 1997  
 †Tasas brutas.

### 3.4. Mortalidad y supervivencia en el LES

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 (70). La mortalidad del LES en las últimas décadas ha disminuido considerablemente, en relación con la inclusión de casos más leves en las series y con el avance en el tratamiento específico y de soporte (36, 23). La supervivencia en pacientes con LES se ha incrementado (53, 71), aunque sigue siendo significativamente menor que la de individuos de edad y sexo similares (53, 72-75).

Los datos de diversas series y cohortes, así como estudios de metaanálisis, han mostrado que se ha pasado de una tasa de supervivencia a 5 y 10 años 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. Aún así, las tasas de mortalidad estandarizadas siguen siendo unas 2.6 veces más altas que las de la población general (8, 36, 60, 71, 73-75). En años recientes se han comunicado tasas de supervivencia de 93-96%, 89-93% y 63-85% a 5, 10 y 15 años, en diversos estudios (23, 31, 44, 76). La mejoría de la supervivencia se observa sobre todo al tomar como referencia períodos de tiempo más cortos (5 y 10 años),

mientras que la supervivencia a largo plazo sigue estando significativamente reducida en comparación con la población general (76).

Las tasas de mortalidad en diversos países oscilan entre 2.5 y 17.0 pacientes por millón de personas y año (50). En EEUU se han obtenido tasas de mortalidad de 6.0, 17.6, 1.8 y 3.0 por millón de personas y año en mujeres blancas, mujeres negras, hombres blancos y hombres negros, respectivamente. Las tasas en otras zonas geográficas muestran un rango muy amplio, entre 2.6 y 20.2 pacientes por millón de personas y año (31, 50, 75). En estudios de metaanálisis sobre series de China la tasa estandarizada de mortalidad, calculada como la relación entre las muertes observadas en una cohorte y las esperadas en un grupo de similar tamaño de la población general, estandarizada por edad y sexo, fue de 2.6 (74). Otros parámetros relacionados, como los años de vida potencial perdidos, también están elevados en pacientes con LES, debido a la actividad de la enfermedad y a la presencia de nefropatía (75).

Algunos estudios de mortalidad muestran una distribución bimodal, con mortalidad precoz asociada a la actividad del LES e infecciones, y mortalidad tardía asociada a complicaciones cardiovasculares (76). Las tasas de mortalidad anual ajustadas por edad muestran un pico en mujeres entre la tercera y cuarta décadas de la vida. En diversos trabajos se observa que las mayores tasas de mortalidad en la población negra se producen en una franja de edad más joven que en la población caucásica (50). Otros estudios muestran una distribución bimodal de la mortalidad en mujeres, con un primer pico entre los 30 y 39 años, y otro más tardío (75). Este patrón es menos aparente en países en vías de desarrollo (63).

La proporción de las diferentes causas de muerte ha variado ligeramente a lo largo del tiempo. La mortalidad atribuible a la actividad de la enfermedad ha disminuido. Hace décadas, las principales causas de muerte eran la propia enfermedad, las infecciones y las complicaciones cardiovasculares, con porcentajes similares en los tres grupos. Durante el seguimiento de la enfermedad, suele aumentar la proporción de muertes de origen cardiovascular (8,61). 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. La etiología neoplásica muestra resultados dispares (8, 74, 76). En alguna serie, la mortalidad cardiovascular es la principal causa (75). Estudios de metaanálisis identifican también como causas importantes de muerte las formas graves de neurolupus y de enfermedad pulmonar (73). Los pacientes que fallecen por causas relacionadas con el propio lupus suelen ser más jóvenes. El aumento de la supervivencia incrementa la proporción de pacientes expuestos a factores como la inmunosupresión o enfermedades de riesgo vascular (76). Lógicamente, en algún paciente pueden concurrir varias causas (8).

Algunas series han identificado como factores asociados a una mayor mortalidad y una menor supervivencia el diagnóstico después de los 50 años, el sexo masculino y un nivel socioeconómico bajo. También se observa menor supervivencia en la raza negra, sin significación estadística (23). En otros estudios se observan índices de mortalidad mayores en poblaciones afroamericanas, junto con diferencias respecto a factores socioeconómicos y al acceso a una asistencia sanitaria adecuada (60). En un metaanálisis no se observaron diferencias en cuanto a mortalidad entre poblaciones asiáticas y caucásicas (74). Es probable que las diferencias relacionadas con la raza dependan sobre todo de factores socioeconómicos, distintos entre países, e incluso entre regiones de un mismo país (15, 61). Factores como el producto interior bruto, el gasto sanitario y el índice de desarrollo humano condicionan de forma intensa los índices de supervivencia (61). El sexo masculino es un factor de mal pronóstico, con una mayor mortalidad en los primeros años de la enfermedad, lo que sugeriría la necesidad de una atención y tratamiento específicos (75, 76).

Los factores clínicos y analíticos de la enfermedad también influyen en la supervivencia. Los índices altos de actividad, la presencia de nefropatía y la anemia hemolítica se asocian a un peor pronóstico y a una menor supervivencia (23). También existe relación entre enfermedad renal y una menor supervivencia (8, 76). En algún estudio la presencia de anticoagulante lúpico es un factor de mal pronóstico (76). No se ha demostrado de forma clara la influencia de autoanticuerpos específicos sobre la supervivencia (23). La comparación de la mortalidad en el LES con la de otras enfermedades reumatológicas y autoinmunes muestra un rango similar al de procesos en los que existe mayor componente inflamatorio, como la esclerodermia, y algo superiores a los de la artritis reumatoide (70).



#### 4. MODELOS ANIMALES DEL LES

La utilización de modelos animales es fundamental en la investigación de la patogenia del LES. Se han obtenido diversos modelos mediante hibridación, logrando cepas susceptibles al desarrollo de cuadros que reflejan la enfermedad, de forma espontánea o tras la exposición a ciertas sustancias. Algunas manifestaciones, como el lupus neuropsiquiátrico, son difíciles de reflejar en animales. Además, no se ha logrado reproducir adecuadamente el habitual curso recurrente-remitente en forma de brotes. Más frecuentemente se trata de síndromes graves con progresión más o menos acelerada. Por ello, los resultados no son siempre extrapolables a humanos (77, 78). Los modelos animales permiten el estudio selectivo de *loci* genéticos de susceptibilidad, de mecanismos inmunológicos e inflamatorios, y la influencia de todo tipo de factores. Han aportado información sobre la patogenia de la enfermedad: Participación de la familia IFN-I, IL-10, receptores tipo Toll, alteraciones de la fagocitosis y la apoptosis, etc. (77).

El primer modelo obtenido en ratones fue el *New Zealand Bielschowsky Black* (NZB) y su híbrido BW (NZB/NZW) F<sub>1</sub> con *New Zealand White* (NZW), a partir de cepas susceptibles al cáncer (78). Los ratones NZB/NZW F<sub>1</sub> desarrollan un síndrome semejante al LES, con preferencia femenina, linfadenopatía, esplenomegalia, glomerulonefritis y anemia hemolítica (77). Se caracteriza por asociaciones genéticas complejas, incluyendo genes relacionados o no con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y con la producción de autoanticuerpos. Poseen células B hiperactivas, cierta inactivación de células T y aumento de células dendríticas (77, 78). Se han desarrollado cepas monocigotas derivadas de este modelo (NZM), buscando mutaciones específicas y mayor penetrancia (77, 79). El modelo de ratón *New Zealand White* (NZW) es importante porque se trata de un animal sano, con anticuerpos no patogénicos, que proporciona genes de susceptibilidad a animales híbridos, con tendencia al desarrollo de nefritis y autoanticuerpos patogénicos (78).

La cepa BW (NZB/NZW) F<sub>1</sub> refleja rasgos de la nefritis en humanos, con depósito de inmunocomplejos y presencia de anticuerpos anti-DNA. Se observa influencia de hormonas sexuales, con un patrón similar al observado en hombres y mujeres. El ratón SNF1 (SWR x NZB) es un modelo de nefritis lúpica que se obtiene al cruzar ratones SWR, animal sano, con ratones NZB. Es similar al modelo BW, con afectación preferente de hembras en forma de glomerulonefritis mediada por anticuerpos de carácter oligoclonal. El ratón NS (NZB x SJL) F<sub>1</sub> es otra cepa basada en ratones NZB, cruzados con el ratón SJL. También sufre nefropatía, con depósitos glomerulares de inmunoglobulina (78).

El modelo MRL fue obtenido mediante múltiples cruces, lográndose una cepa con tendencia a sufrir enfermedad linfoproliferativa (fenotipo *lpr*). El modelo MRL/*lpr* muestra hiperreactividad de células B, autoanticuerpos, IC, glomerulonefritis e hiperplasia linfoide. Se observa un papel destacado de los receptores tipo Toll y de diversas citocinas (77, 80). Puede haber poliartritis, sinovitis y arteritis necrotizante. Existen títulos elevados de anticuerpos antinucleares (ANA) y otros autoanticuerpos con múltiples especificidades (78).

El ratón BXSB procede del cruce entre una hembra B6 y un macho beige satén (SB), con posteriores emparejamientos endogámicos sucesivos. Posee una tasa elevada de genes recesivos y manifestaciones graves, producción de múltiples autoanticuerpos, IC, y glomerulonefritis rápidamente progresiva (78). La enfermedad es más grave y precoz en machos y se ha relacionado con un factor genético acelerador denominado "*Yaa chromosome linked autoimmunity accelerator*" (factor o acelerador de autoinmunidad asociado al cromosoma Y, o *Yaa*), localizado en el cromosoma Y. Se debe a una translocación desde el cromosoma X al cromosoma Y, con duplicación de varios genes, entre los cuales se encuentra el gen del receptor *Toll-like 7* (TLR7). Los animales macho tienen una sobreexpresión de TLR7, responsable en parte de las respuestas inmunes innatas y de la susceptibilidad en este modelo (77, 81, 82). En este modelo se observa también reducción de IL-2, al igual que en pacientes con LES (80).

El ratón BXD2 (C57BL/6J x DBA2J) manifiesta enfermedad autoinmune generalizada, con glomerulonefritis, artritis erosiva y títulos altos de factor reumatoide (FR) y anti-DNA. El ratón (NZW x BXSB) F1 se caracteriza por enfermedad coronaria acelerada, anti-DNA, IC y anticuerpos frente a plaquetas y fosfolípidos. El ratón *Gld/Gld* carece de ligando Fas funcional, fundamental en la apoptosis, y manifiesta infiltración linfocitaria de órganos. Existen cepas *knock out*, en las que se eliminan genes que intervienen en diversas funciones reguladoras del sistema inmunológico (78).

También existen procedimientos para inducir manifestaciones en ratones sanos: Inyección de linfocitos de otras cepas, anulación selectiva de genes, transferencia de autoanticuerpos o de células B, inmunización específica (mediante DNA o complejos de DNA/proteína, RNA/proteína u oligopéptidos), e inyección de sustancias que producen inflamación crónica. Este método es uno de los más utilizados en los últimos años, mediante la inyección de pristane, un aceite hidrocarbonado procedente de hígado de tiburón, a diversas cepas de ratones, como la BALB/c o la SJL/J. Otros agentes utilizados son el Bayol F y el escualeno (78).

Se han obtenido modelos en otras especies (perro, gato, rata, conejo, mono, hámster, caballo, etc.) pero su utilización es infrecuente. En algunos se ha logrado un modelo con curso crónico recurrente-remitente (78).

## 5. ETIOPATOGENIA DEL LES

La etiología y la fisiopatología del LES son desconocidas. El progreso en su conocimiento se ve limitado en parte debido a su gran heterogeneidad, lo que ha llevado a algunos autores a proponer que el LES incluye en realidad varias enfermedades distintas, que pueden encajar en un fenotipo con un amplio rango de manifestaciones comunes (83, 84). Es una enfermedad multifactorial, con una evidente predisposición genética y múltiples efectos de factores ambientales, que conducen a trastornos del sistema inmunológico innato y adaptativo. El LES es un ejemplo clásico de respuesta inmunológica aberrante y prototipo de enfermedad autoinmune, caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra múltiples antígenos propios, muchos de ellos nucleares. Estos autoanticuerpos producen daño tisular sistémico a través de IC y de otros mecanismos (80, 85).

Las teorías actuales sobre la fisiopatología de la enfermedad proponen la participación de una serie de sistemas y mecanismos (1, 84, 86, 87):

- 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.

A continuación desarrollaremos cada uno de estos aspectos. La patogenia de la enfermedad evoluciona siguiendo tres fases o estadios fundamentales: 1) Predisposición genética y exposición a factores ambientales; 2) Pérdida de tolerancia inmunológica; 3) Activación inmune. En el primer estadio, existe una predisposición genética que, junto con la exposición a ciertos factores ambientales, contribuyen al desarrollo de la enfermedad. El sexo y otros factores incrementan la susceptibilidad. Los factores ambientales pueden ser inductores o agravantes de la enfermedad. El segundo estadio se desarrolla cuando se produce pérdida de la tolerancia a autoantígenos, de forma que se generan autoanticuerpos. El tercer estadio 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 (87).

## **5.1. Predisposición genética**

Múltiples evidencias señalan que en el LES existe una base genética. La predisposición genética puede ser el factor más importante para el desarrollo de la enfermedad en fases iniciales.

### **5.1.1. Estudios de agregación familiar**

El nivel de heredabilidad del LES es elevado. Las tasas de concordancia en gemelos monocigotos son más altas que entre dicigotos o entre hermanos no gemelos (79, 88, 89). La concordancia en gemelos monocigotos no es completa y se sitúa en el 24-58%, unas 10 veces superior a la de gemelos dicigotos o hermanos no gemelos (5, 86, 90). El riesgo de LES en hermanos de pacientes es unas 29 veces superior al de la población general. Los familiares de primer grado de pacientes con LES poseen un riesgo de padecer la enfermedad 20 veces superior al de la población general. El rango de heredabilidad es similar al de la artritis reumatoide (AR), diabetes tipo 1, esclerosis múltiple o espondilitis anquilosante. El nivel de riesgo apunta a la existencia de factores independientes de la línea germinal (genes relacionados con el sistema inmunológico, factores epigenéticos y ambientales) y a un modelo no mendeliano, sino poligénico aditivo, con un amplio conjunto de genes de susceptibilidad con efecto individual modesto, que en combinación confieren un riesgo genético global variable (5, 91).

### **5.1.2. Factores de herencia monogénica en el LES**

A excepción de ciertas deficiencias hereditarias del complemento, no se han descubierto anomalías genéticas que expliquen por sí solas la presencia de LES en individuos de una misma familia (86, 92). Las etiologías monogénicas más comunes son los déficits hereditarios de factores de fases precoces del sistema del complemento y el déficit de prolidasa. Son trastornos muy raros, con una gradación en el riesgo dependiendo del déficit. La penetrancia es del 90-93% para el déficit de C1q, y entre el 10 y 75% para los déficits de C2 y C4, respectivamente (4, 5, 89, 93, 94). En más del 90% de sujetos con déficit de C1q en 1p36 se desarrolla la enfermedad, con un inicio precoz, incidencia similar en hombres y mujeres, en forma de rash fotosensible grave y

títulos altos de anti-Ro (91, 94). En pacientes con déficit de C2D, la distribución por sexos es similar a la del LES esporádico (94). Curiosamente, el déficit heterocigoto de C1, o el déficit homocigoto de C3 (elemento básico de las tres vías), no parecen asociarse al desarrollo de LES (94, 95).

Es probable que los déficits de la vía clásica del complemento se relacionen con la patogenia del lupus a través de un aclaramiento defectuoso de restos de células apoptóticas y de IC, incrementando la disponibilidad de autoantígenos (5, 95, 96).

### **5.1.3. Factores de herencia poligénica en el LES**

Estudios amplios de asociación genética han demostrado la asociación de la enfermedad con más de 40 *loci* genéticos. La asociación más estrecha corresponde a genes de la región HLA. También existe relación con genes que poseen importancia funcional dentro del sistema inmunológico (5). Una proporción importante de genes se encuentra en exones no codificantes, con funciones reguladoras. Los estudios amplios de asociación se han centrado en tres vías celulares y funcionales fundamentales: Señalización de linfocitos T y B, vías relacionadas con el interferón, y aclaramiento de complejos inmunes y restos celulares (4, 84).

En la mayoría de casos, la influencia genética en el LES sigue un modelo poligénico complejo, con el efecto combinado de múltiples genes de susceptibilidad. No se sabe si el efecto de estos genes es aditivo o sinérgico. Cada alelo contribuye al riesgo o susceptibilidad en una magnitud reducida, por lo que se necesita la acumulación de muchos genes para alcanzar un efecto umbral (4, 88, 92). Las posibles combinaciones son múltiples, lo que puede explicar en parte la expresión heterogénea de la enfermedad. Se calcula que de forma conjunta suponen sólo el 15% de la heredabilidad genética en el LES (79). El concepto de “umbral genético cuantitativo” alude a que cada factor genético contribuye por sí solo de forma modesta a la probabilidad de aparición de la enfermedad, pero la combinación de múltiples alelos aumenta significativamente el riesgo (90). La magnitud de riesgo relativamente reducida sugiere que deben existir además factores ambientales.

Muchos *loci* se localizan en la proximidad de genes que codifican productos con relevancia funcional, evidente o supuesta, en la patogenia del LES, sobre todo en relación con vías inmunológicas específicas. Para muchos *loci* no existe aún un papel evidente (88). Más aún, como hemos dicho, muchos polimorfismos asociados al LES se encuentran en regiones no codificantes de DNA (4).

Algunos genes de riesgo asociados al LES se han relacionado también con otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, esclerosis sistémica, vitíligo, diabetes tipo 1, enfermedad de Graves, miastenia, etc.), lo que sugiere su participación en la alteración de vías patogénicas comunes (88, 89). Otros genes parecen incrementar el riesgo de LES específicamente.

Los genes de susceptibilidad de LES identificados hasta la fecha son muy variados. Podemos agruparlos según las vías o mecanismos en los que participan (93):

- 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 NF $\kappa$ B.
- Genes relacionados con la función y señalización de células B y T.
- Genes relacionados con la función y señalización de monocitos, macrófagos y neutrófilos.

Además, se ha intentado evaluar la relación entre ciertos genes de riesgo y determinados fenotipos o manifestaciones (análisis genotipo-fenotipo), para conocer los mecanismos que pueden conducir a manifestaciones específicas. Algunas asociaciones son claras, mientras que en otras existe la evidencia es menos consistente (93, 97, 98). La variabilidad genotípica puede ser una de las explicaciones de la heterogeneidad fenotípica característica de la enfermedad, observable al comparar diferentes individuos, poblaciones y razas (79).

A continuación describimos los *loci* de susceptibilidad más importantes que contribuyen a un modelo de herencia poligénica.

### **5.1.3.1. Genes HLA**

El complejo HLA (antígeno leucocitario humano o *human leukocyte antigen*) o locus del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC o *Major Histocompatibility Complex* en su notación anglosajona) se encuentra en el cromosoma 6 (6p21-22). Es una de las zonas más densas del genoma, con más de 200 genes. Codifica los elementos del MHC, con estructuras presentes en casi todas las células humanas, así como múltiples elementos del sistema inmunológico. Se divide en la región clase I telomérica, y las regiones clase II y III centroméricas. Las regiones clase I y II codifican genes HLA

clásicos altamente polimórficos (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ y -DP) que participan en la presentación de antígenos a las células T. La región III codifica componentes importantes del sistema inmunológico, como partes del complemento, TNF- $\alpha$ , proteínas de choque, etc. Estudios de casos y controles y de asociación genética extensa han mostrado que la región HLA posee el valor predictivo de riesgo genético más alto en el LES, de forma que constituyen los genes de susceptibilidad más numerosos e importantes (1, 5, 77, 98).

Los mecanismos de asociación son desconocidos. Algunos alelos incrementan el riesgo, mientras que otros lo disminuyen. Puede haber asociación con manifestaciones muy específicas (99). A pesar de su estrecha asociación con el riesgo de la enfermedad, es posible que no se relacionen directamente con los mecanismos que determinan la lesión de órganos diana, sino más bien con la producción de determinados tipos de autoanticuerpos (77).

La extensión del locus dificulta el estudio de las asociaciones con genes específicos (88, 93). Hace décadas se observó asociación con el HLA-B8, aunque hoy se considera débil. Existe asociación firme con moléculas de clase II, como HLA-DR2 y DR3. Se ha identificado una estrecha relación con HLA-DRB1 (HLA-DRB1\*0301 en poblaciones caucásicas, HLA-DRB1\*1501 en poblaciones caucásicas y asiáticas). Estos polimorfismos incrementan entre 2 y 3 veces el riesgo de LES (5, 91, 100). También existe asociación con *HLA-DQB1\*02:01* en poblaciones europeas (93, 101). Algunos polimorfismos se pueden asociar a manifestaciones específicas, como la presencia de anticuerpos contra DNA de doble cadena (dsDNA) (anti-dsDNA) o de nefritis (1).

Un polimorfismo cercano a HLA-DQA2 se asocia al LES seronegativo, mientras que un polimorfismo de HLA-DR3 se asocia a la presencia de autoanticuerpos. Se ha visto que HLA-DRB1\*03:01 se asocia a la producción de anti-Ro y anti-La (5). También se ha visto asociación entre HLA-DR3 y DR2 y LES de inicio tardío. Los alelos de clase II HLA-DR7, DR4 y DRw53 (DRB4\*0101) se asocian con el síndrome antifosfolípido (SAP) primario. El alelo DRB1\*0402 (un alelo con especificidad DR4) tiene representación importante en pacientes con LES con presencia de anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anti- $\beta_2$  glicoproteína I (anti- $\beta_2$ GPI). Así pues, es posible que ciertos alelos incrementen el riesgo de síndrome antifosfolípido. También se ha visto relación de alelos clase II (HLA-DR4 y DR2) con anti-Sm, y de alelos HLA-DR3, DR2 y DR7 con anti-dsDNA (91).

Un metaanálisis reciente concluye que existe asociación entre alelos HLA de clase II y el LES. Los alelos más importantes son HLA-DR3, HLA-DR9 y HLA-DR15. Por el contrario, los alelos HLA-DR4, DR5, DR11 y DR14 reducen la probabilidad de

la enfermedad. Además, los alelos HLA-DR3 y DR15 incrementan el riesgo de nefritis, mientras que HLA-DR4 y DR11 lo reducen (99).

También existe relación con genes del locus MHC clase III, como los genes que codifican componentes del complemento, ITGAM, gen del receptor Fc $\gamma$ , ITGB2, etc., que veremos en los siguientes apartados (79).

Dentro del locus HLA clase III, existen genes que codifican factores del complemento (C2, C4A, C4B y el factor B). Están interrelacionados y suelen heredarse como grupo. La deficiencia hereditaria de C2, factor de riesgo de LES en caucasianos, se asocia a HLA-A25, B18 y DR2. El déficit homocigoto de C4 es raro. Un 70% de los pacientes desarrolla LES o una enfermedad *lupus-like*. La alteración se asocia a ciertos haplotipos HLA (B8, Cw7, DR3, C4A\*QO, C4B1). El déficit heterocigoto aparece en el 40-60% de pacientes con LES de múltiples poblaciones (91).

### **5.1.3.2. Genes de funciones de aclaramiento y fagocitosis**

Se ha relacionado el LES con alteraciones en genes reguladores de sistemas de aclaramiento, entre los que destaca el complemento. Como hemos visto, las deficiencias completas de componentes de la vía clásica constituyen prácticamente las únicas etiologías monogénicas del LES (89). Existe también asociación con alteraciones poligénicas, como los genes relacionados con el factor H del complemento (CFHR1 y CFHR3), que participan en la regulación de la vía alternativa (93). Todas estas variantes genéticas pueden producir un deficiente funcionamiento del aclaramiento de IC y de cuerpos apoptóticos.

Otro sistema importante en este grupo es la familia del gen del receptor que reconoce la fracción constante (Fc) de las inmunoglobulinas (Fc $\gamma$ R). Los receptores Fc $\gamma$  se expresan en la membrana de leucocitos y se fijan a la porción Fc de la IgG, reconociendo diferentes isotipos. Afectan a procesos ligados al aclaramiento de complejos inmunes y a funciones de fagocitosis. Ciertos polimorfismos de los genes de estos receptores se han relacionado con LES (91). Algunas variantes de Fc $\gamma$ R (*FCGR2A*, *FCGR3A*, *FCGR2B*), así como un número reducido de copias de *FCGR3B* se asocian a mayor susceptibilidad de sufrir LES (1, 89). El polimorfismo FC $\gamma$ RIIa-R131 se asocia a nefritis lúpica en ciertas poblaciones (91).

### **5.1.3.3. Genes relacionados con la degradación de DNA y otros componentes celulares**

Ciertas variantes genéticas se relacionan con posibles defectos en la degradación de componentes celulares, que podrían conducir a un exceso de autoantígenos. La deficiencia de TREX1, exonucleasa implicada en la muerte celular y en la degradación de DNA, altera la capacidad de reparación del DNA. Se asocia a ciertos síndromes inflamatorios y de trastorno del desarrollo neurológico (por ejemplo, el síndrome de Aicardi-Goutières, con algunas manifestaciones semejantes al LES), y a algunas manifestaciones neurológicas del LES. Se han visto mutaciones del gen *TREX1* en pacientes con LES (5, 89). Algunos de sus polimorfismos se relacionan con el LES neuropsiquiátrico (98). Mutaciones de *ACP5* (fosfatasa ácida 5), que participa en la función lisosomal, conduce al aumento de la actividad del IFN- $\alpha$  y a fenómenos autoinmunes. También se ha visto asociación entre LES y otros genes relacionados con funciones de degradación, como *DNASE1L3* y *ATG5* (84, 93).

### **5.1.3.4. Genes relacionados con los receptores tipo Toll (Toll-like receptors; TLR) y la vía del interferón (IFN) tipo I**

Existen tres familias de interferones: I, II y III. Los interferones tipo I incluyen 5 subtipos (interferones –IFN-  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$ ,  $\epsilon$ ,  $k$ ). Participan en respuestas frente a virus y en la regulación de funciones relacionadas con células inmunitarias, como la proliferación, diferenciación, actividad y supervivencia (1, 89, 90). El IFN- $\alpha$  actúa como mediador clave en la respuesta innata a patógenos y en funciones inmunomoduladoras en el sistema inmune adaptativo. Hace décadas se conoció la existencia de niveles elevados de IFN- $\alpha$  en pacientes con LES. El incremento de la expresión de IFN tipo I y de genes inducibles por IFN tipo I es una de las señas de la enfermedad y probablemente es un mecanismo central en la patogenia. De hecho, se ha acuñado el concepto de “firma del interferón” para dicho hallazgo (80, 93, 102). Casi la mitad de los *loci* de susceptibilidad asociados al LES tienen relación con la vía del IFN tipo I (79). Los mecanismos potenciales a través de los que actúa son múltiples: Diferenciación y maduración de monocitos y células dendríticas, activación de células B y T autorreactivas, producción de autoanticuerpos y expresión de citocinas proinflamatorias (1, 103).

Las alteraciones del IFN I se correlacionan con una expresión clínica más grave, y con la presencia de cerebritis, nefritis y enfermedad hematológica (102). Además, existe un síndrome lúpico inducible con interferón (90), se han desarrollado terapias anti-IFN eficaces, y la actividad de la enfermedad es menor con niveles más bajos de IFN I (79, 103). Se cree que la activación de IFN I depende de la fijación de agentes

víricos y de ácidos nucleicos endógenos a receptores de reconocimiento de patrones presentes en las membranas y el citoplasma de diversos tipos celulares. Ciertas variantes del gen del receptor tipo Toll 7 (*TLR7*), que reconocen ácidos nucleicos, aumentan la expresión de *TLR7* y la respuesta de IFN, y se han asociado con el LES en múltiples poblaciones (85, 103).

También existe relación entre el LES y variantes de factores reguladores de la transcripción de TLR, sobre todo la familia del *Interferon response factor* o *Interferon Regulatory Factor* o IRF (*IRF5*, *IRF7*, *IRF8*) (5, 93, 98). Éstos participan en la producción de IFN tipo I en células inmunes y no inmunes, y en funciones de crecimiento, diferenciación y apoptosis de células inmunes. Entre ellos destaca *IRF5*, uno de los *loci* no pertenecientes a la región MHC más firmemente asociados al LES en estudios en diferentes grupos étnicos (88, 89). Múltiples polimorfismos de *IRF5* e *IRF7* incrementan el riesgo de LES. Se relacionan con un aumento de la producción de IFN tipo I y de anticuerpos anti-dsDNA y anti-Sm (1, 89, 103). También se han relacionado variantes de *IRF5* con la formación de anti-Ro y anti-La (5) y con el riesgo de nefropatía (97).

Se han identificado otros genes de susceptibilidad relacionados con la vía del IFN I: *STAT4*, *IFIH1* (que se relaciona con anti-dsDNA), *TYK2* y *PRDMI* (88). Los genes reguladores de otras vías del sistema inmune, como *IRAK1* o *TLR*, pueden también influir sobre el IFN- $\alpha$ . *IFIH1* es un receptor del sistema inmune innato sensible a formas de RNA que participa en la transcripción de genes antivirales y en la producción de IFN tipo I. Algunas de sus variantes ligadas al LES se asocian a un incremento de la apoptosis y a la activación de genes relacionados con la inflamación (5). *STAT4* (“*signal transducer and activator of transcription 4*”, transductor de señal y activador de transcripción 4) participa en respuestas a IFN tipo I y a otras citocinas, en la transducción de interleucinas y en la diferenciación y proliferación de células colaboradoras Th1 y Th17, capaces de promover fenómenos autoinmunes. Se ha visto relación entre polimorfismos de *STAT4* y el riesgo de LES. Alguna variante de *STAT 4* se asocia a fenotipos graves con alta frecuencia de nefritis (1, 5, 97) y a la producción de anti-dsDNA (93). Además, alguno de sus polimorfismos incrementan la probabilidad de presentación de la enfermedad a edades más jóvenes (97).

#### **5.1.3.5. Genes de la vía de señalización del factor nuclear NF $\kappa$ B**

La vía de señalización NF $\kappa$ B es un regulador clave en la inflamación. Algunos genes relacionados con esta vía, como haplotipos del gen *IRAK1* (“*IL-1 receptor associated kinase 1*”, kinasa 1 asociada al receptor de interleucina 1), se relacionan con un aumento o disminución del riesgo de LES. Es un gen ligado al cromosoma X que

actúa como interruptor de la vía inflamatoria NF $\kappa$ B. Otros genes de este grupo con posible relación con el LES son: *TNFAIP3*, *TNIP1*, *SLC15A4*, *PRKCB* y *UBE2L3* (5, 89, 93).

*TNFAIP3* codifica la proteína A20, una proteína tipo dedo de zinc (“*zinc finger protein*”), capaz de inhibir la vía NF $\kappa$ B y la apoptosis mediada por TNF. Polimorfismos de este gen se relacionan con el LES en asiáticos y europeos (88). Es posible que la asociación dependa de un mecanismo de pérdida de función, con reducción de la capacidad para limitar la inflamación (5). Recientemente se han descrito otros genes asociados al LES que actúan como factores de transcripción de la vía NF $\kappa$ B: *RASSF2* y *RNF114* (101).

### **5.1.3.6. Genes relacionados con la función y señalización de células B y T**

#### **Función y señalización de células B**

Como hemos visto, los ejes centrales en la patogenia del LES son el reconocimiento de DNA o RNA, procedente de células dañadas o muertas, por parte de células B autorreactivas, la producción de autoanticuerpos y la formación de complejos inmunes, que conducen a respuestas inflamatorias en los órganos diana. Las células B son protagonistas de estos procesos (89). Además, las células T proporcionan una ayuda excesiva a las células B, poniendo en marcha respuestas inflamatorias (4). Las funciones de las células B dependen de diversas citocinas, entre las que destaca el estimulador de linfocitos B (BLyS) o factor activador de células B (BAFF). Pertenece a la superfamilia de ligandos del TNF, que participan en mecanismos de la inmunidad innata y en funciones relacionadas con la activación y supervivencia de células B (104). Se expresa en monocitos, macrófagos y células dendríticas, y también es secretado en forma soluble. Participa en el crecimiento y supervivencia de células B y en la regulación de funciones inmunológicas e inflamatorias. Se fija a receptores de células B. Los niveles de BLyS en suero están aumentados en el 30% de pacientes con LES. Sus niveles se correlacionan con los de anticuerpos y con el grado de actividad. Los IFN tipo I pueden incrementar la producción de BLyS, de manera que las dos vías de citocinas aparecen así interrelacionadas (102, 105, 106). Como veremos, se ha comprobado la posibilidad de modular la función de células B mediante antagonistas específicos del BLyS, como el belimumab (93, 95).

Diversos genes que intervienen en la regulación, diferenciación y proliferación de células B han sido relacionados con susceptibilidad al LES: *NCF2*, *IL-10*, *BLK*, *BANK1*, *LYN*, *ETS1* y *IKZF1* (5, 93, 101, 103). El factor citosólico de neutrófilo tipo 2

(*NCF2*) es importante en la activación de células B y en la producción de autoanticuerpos. También se relaciona con un descenso en la actividad de la NADPH oxidasa y con la producción de elementos oxidativos reactivos. Se asocia a incremento del riesgo de LES (88). Las variantes de *BANK1* contribuyen a una activación B sostenida (89). *ETS1* posee funciones reguladoras negativas sobre la transcripción inducida por IFN-I y sobre la diferenciación de células Th17 y células B. Se asocia a riesgo de LES en poblaciones asiáticas. La producción de IL-10, citocina en general inhibitoria, está incrementada en pacientes con LES y se correlaciona con el grado de actividad. Promueve todo tipo de funciones de células B. Polimorfismos de *IL-10* se asocian a LES (88).

El linfocito B actúa como célula presentadora de antígenos y como célula efectora, produciendo anticuerpos y mediadores solubles. Posee receptores de activación específicos, con variantes genéticas asociadas a riesgo de la enfermedad. La estimulación de linfocitos B mediante correceptores, como el CD40, miembro de la superfamilia de receptores TNF, o a través de la activación de receptores de células T, conduce a la proliferación de células B, producción de citocinas, síntesis de anticuerpos y modificación de isotipos. Variantes de CD40 están ligadas al aumento de la secreción de citocinas inflamatorias y de anticuerpos. El CD40 también regula positivamente la activación de linfocitos B. Variantes genéticas que afectan a reguladores inhibitorios de la activación de células B y de la diferenciación de células plasmáticas permiten la ruptura de la tolerancia por parte de las células B, lo que conduce a la secreción de autoanticuerpos y a la exacerbación de fenómenos inflamatorios (100).

### **Función y señalización de células T**

También se han descrito alteraciones en sistemas relacionados con receptores de células T. Las células B hiperactivas en el LES son resultado de la estimulación excesiva por células T y antígenos. Se han descrito variaciones en subtipos de células T. Las células T CD44 (sobre todo CD44v3 y CD44v6) se encuentran elevadas (102). Se han investigado terapias dirigidas contra células T, incluyendo CTLA4 (antígeno citotóxico de linfocitos T). Algunos genes de susceptibilidad participan en el control de células T: *PTPN22*, *TNFSF4*, *CD44* (93). Otro gen importante en este grupo es el *STAT4*, ya visto previamente en la vía del interferón. Otros subtipos de células T, como las reguladoras CD4+CD25, pueden estar reducidos. Estas células pueden participar en el control de linfocitos efectores y en el mantenimiento de la tolerancia de células B y T. Su descenso se correlaciona con la actividad de la enfermedad (90).

Los receptores relacionados con células T son regulados por tirosin-fosfatasas, entre las que destaca la Lyp, codificada por el gen *PTPN22* (protein-fosfatasa no-receptor tipo 22), que inhibe la activación de células T. Polimorfismos de este gen se

relacionan con el LES en europeos, hispanos y afroamericanos, posiblemente induciendo una reducción del umbral de activación de receptores de células T y un aumento de la autorreactividad de células B. Alguna variante ha demostrado un papel protector (5, 88, 103). Algunos polimorfismos se asocian a serositis (97).

También se describen variantes de genes ligados a la codificación de moléculas coestimuladoras en linfocitos T, como CD28, codificada por *PDCD1* (100). El gen *TNFSF4* participa en la inhibición de células CD4<sup>+</sup> productoras de IL-10. Se han identificado polimorfismos tanto de riesgo como protectores (88, 89).

Múltiples citocinas promueven la activación y diferenciación de linfocitos T. Existen variantes genéticas ligadas a estas vías, incluyendo las relacionadas con Th1, Th2, Th17, y con mecanismos T-reguladores (Treg), que conducen a la selección de células B de alta afinidad productoras de anticuerpos capaces de experimentar expansión clonal. La vía Th2 conduce a la producción de autoanticuerpos. Las citocinas ligadas a Th17 se asocian a mecanismos inflamatorios de la enfermedad (100). Ciertas variantes de IL-21, producida por células T CD4<sup>+</sup> activadas, se relacionan con la aparición de citopenias (97).

#### **5.1.3.7. Genes relacionados con la función y señalización de monocitos, macrófagos y neutrófilos**

Es probable que en el LES exista también una activación aberrante de monocitos y neutrófilos, incluyendo la función de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), que contienen proteínas derivadas de DNA y neutrófilos, y que son capaces de desencadenar la liberación de IFN- $\alpha$  y daño tisular. Variantes genéticas asociadas a la adhesión y migración de ambos tipos celulares, como *ITGAM* e *ICAM*, se asocian al riesgo de LES (89, 93, 98, 107). *ITGAM* participa en el aclaramiento de IC. Se asocia al lupus en poblaciones europeas (88), sobre todo en mujeres (107). Ciertos polimorfismos de *ITGAM* se asocian al riesgo de enfermedad renal, articular y cutánea (1, 97), así como a la producción de anti-dsDNA (103) y de anti-Ro/SSA (97).

#### **5.1.3.8. Valor y limitación de los estudios genéticos en el LES**

Parece indudable que la patogenia del LES se relaciona con variables genéticas que confieren una mayor susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad. Se han identificado más de 40 *loci* genéticos de susceptibilidad. La evidencia procede del estudio selectivo de genes y del análisis simultáneo de cientos de polimorfismos en estudios amplios de asociación del genoma o *Genome Wide Association Studies* (GWAS). Se realizan en

grandes poblaciones de áreas geográficas variadas y no parten de hipótesis patogénicas previas (101, 103). Se ha confirmado la asociación con genes ya conocidos, mientras que para otros la relación es totalmente novedosa. El abordaje del LES utilizando estudios GWAS ha sido útil, sobre todo al tratarse de un proceso poligénico. Sin embargo, poseen limitaciones, como por ejemplo el menor poder de asociación en caso de heterogeneidad alélica (89). También pueden sufrir los efectos de la “epistasis” o fenómenos de interacción gen-gen, de los que existen varios ejemplos (120):

- Entre la región HLA y CTLA4, ITGAM.
- Entre STAT4 e IRF5
- Entre PDCD1 e IL21
- Entre BLK y BANK1, y TNFSF4.

La posible interacción entre alelos de riesgo incrementa la complejidad de modelos aditivos de herencia. Además, existe un umbral genético cuantitativo (90). La mayoría de variantes genéticas incrementan la susceptibilidad al LES en una magnitud modesta y capacidad predictiva para un fenotipo específico es baja. De esta forma, se puede afirmar que la relevancia clínica individual es pequeña (89). Algunas de las asociaciones encontradas no han podido reproducirse. Esto puede deberse a diferencias metodológicas y a la variada proporción de alelos en las diferentes poblaciones.

Aunque la mayoría de los *loci* de susceptibilidad descubiertos poseen funciones con una conexión al menos potencial con mecanismos implicados en la fisiopatología del LES, para otros no existe un mecanismo evidente o reconocido (88). En algunos casos la asociación depende de fenómenos de cosegregación. Otra limitación es que alguno de los genes descritos incrementa la susceptibilidad de forma diferente en función de la población o área geográfica estudiada. Estas diferencias pueden deberse a variaciones en la frecuencia y ligamiento de alelos, interacciones gen-gen o exposiciones medioambientales específicas (93).

## **5.2. Mecanismos epigenéticos**

Los *loci* genéticos de susceptibilidad en el LES justifican una magnitud de riesgo modesta, en torno al 15-20%, pero no explican de forma satisfactoria la mayor parte de la heredabilidad (5, 88). Por lo tanto, debe haber otros factores que participan en la patogenia, como las interacciones entre los propios genes, así como factores ambientales o dependientes del propio paciente.

Se ha considerado la posibilidad de que procesos epigenéticos influyan sobre el riesgo genético en enfermedades autoinmunes como el LES. La epigenética define modificaciones estables potencialmente heredables en la expresión de los genes o de fenotipos celulares, resultado de cambios en el DNA o en la cromatina o en los mecanismos post-transcripcionales, sin que ocasionen cambios en la secuencia codificante del DNA. Es decir, define cambios en la expresión de genes que no implica alteraciones en la secuencia de DNA. Los fenómenos epigenéticos determinan qué genes se expresan o se inhiben, influyendo en el desarrollo y en la función celulares (108, 109). Un aspecto importante de los cambios epigenéticos es que pueden ser sensibles a factores externos (físicos, químicos, etc.) (1, 102). Pueden explicar en parte la concordancia incompleta entre gemelos monocigotos y la influencia de factores ambientales en la expresión de la enfermedad.

Los ejemplos más comunes de estos fenómenos en el LES son: Hipometilación de DNA, modificación de histonas y disregulación de RNA (microRNA o RNA no codificantes) (1, 89, 103). Los dos primeros modifican la estructura de la cromatina que determina el acceso de los procesos de transcripción al DNA, mientras que el tercero modifica la expresión de genes actuando sobre el RNA mensajero. Además, puede haber interacciones entre los tres mecanismos (1, 89).

### **5.2.1. Hipometilación de DNA**

La metilación de DNA es un regulador negativo de la expresión de genes, ya que impide la fijación de factores de transcripción. Es llevada a cabo por metiltransferasas. Constituye una marca que indica la represión de la expresión de un gen. Una deficiente metilación puede conducir a su sobreexpresión, sobre todo en genes sensibles. Existen alteraciones de la metilación en el LES inducido por fármacos y en el LES idiopático (84, 102, 109). La hipometilación puede afectar a regiones reguladoras de genes que participan en el funcionamiento de células B y, sobre todo, T CD4+ (102, 108). Muchos de ellos se relacionan con la familia IFN tipo I. Se ha demostrado hipometilación en genes reguladores de la producción de IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-6, IL-10 e IL-13, con repercusión sobre el funcionamiento de células T (103, 109). Se produce un aumento de la actividad

de células T. Los cambios pueden guardar relación con una hiperrespuesta del IFN tipo I conocida en la enfermedad (5, 89). La hipometilación puede explicar en parte el predominio femenino de la enfermedad, ya que puede producir la reactivación preferente de genes incluidos en el cromosoma X, como el gen del CD40L (1). Además, podría conducir a la activación de genes del cromosoma X inactivo.

Ciertos factores externos, como fármacos o la luz ultravioleta, pueden inhibir la metilación de DNA. La procainamida y la hidralazina, relacionados con el lupus inducido por fármacos, ejercen un efecto inhibitorio sobre la actividad DNA metiltransferasas, enzimas que participan en la metilación del DNA (89, 102, 108).

### **5.2.2. Modificación de histonas**

Las histonas son proteínas que forman complejos con el DNA en el núcleo celular. Constituyen el componente principal de estructuras denominadas nucleosomas, subunidad básica de la cromatina, con cantidades específicas de DNA y de cuatro tipos de histonas (H2A, H2B, H3 y H4). Participan en la determinación de qué parte de la cromatina está accesible para la transcripción activa (108, 109). Modificaciones en las histonas, como la acetilación, fosforilación, metilación, ubiquitinación y citrulinación pueden alterar la estructura de la cromatina y la expresión de genes, sin cambiar la secuencia de DNA. Se sabe que cambios de este tipo ocurren en células T. La hiperacetilación H4 en monocitos se relaciona con un incremento de la expresión de genes implicados en las vías del IFN tipo I y la vía NF $\kappa$ B (102, 103, 109).

### **5.2.3. Disregulación de RNA: MicroRNA o RNA no codificante**

Los microRNA (o miRNA) son una clase de RNA no codificantes que regulan la expresión de genes, actuando sobre RNA mensajeros (mRNA). Tienen capacidad para silenciar secuencias genéticas a nivel post-transcripcional (87, 108). Son esenciales en procesos inmunológicos. Ejercen funciones complejas, ya que un solo microRNA es capaz de regular cientos de mRNA, y cada mRNA puede ser regulado por múltiples microRNA (102). Se han visto tipos específicos de microRNA en el LES, y se han correlacionado con el grado de actividad y con manifestaciones específicas (1, 89, 103, 109). La expresión reducida del microRNA 146a se relaciona con la activación de la vía del IFN tipo I, mientras que la de miRNA 125a se relaciona con hiperproducción de citocinas. También influyen en la metilación de DNA a través de modificaciones en la actividad de DNA metiltransferasas (103). Algunos autores consideran que la reducción del miRNA 146a constituye un marcador de la enfermedad. Otros miRNA asociados al LES son el 155, que regula respuestas inmunes innatas y adaptativas, y el 182, que

reduce la producción de IL-2. Además, la represión de ciertos miRNAs puede revertir manifestaciones de la enfermedad (87, 109). Se investiga también el papel de miRNA como biomarcador de la enfermedad e incluso como diana terapéutica (84).

El descubrimiento de cambios epigenéticos en las enfermedades autoinmunes ha llevado a la investigación de posibles terapias que puedan influir en dichos fenómenos, como la modificación de la metiltransferasa, la modulación de la acetilación de histonas o la utilización de microRNAs específicos (108, 109).

### **5.3. Factores relacionados con el sexo**

#### **5.3.1. Diferencias epidemiológicas en relación con el sexo**

La heterogeneidad del LES dificulta el estudio de subgrupos específicos, que podría ser útil en la investigación de la patogenia. Las mujeres suponen el mayor subgrupo con un factor común. El sexo muestra una influencia indudable en la incidencia y la prevalencia. Las enfermedades autoinmunes ocurren con mayor frecuencia en el sexo femenino (82). En el conjunto de enfermedades reumatológicas de base autoinmune, las mujeres suponen el 78%. El pico de incidencia en las tres enfermedades principales, AR, LES y esclerodermia, se produce en mujeres en edad fértil, entre la adolescencia y la quinta década de la vida. En el LES este predominio es muy acusado, con una relación mujer:hombre de 9:1 entre la segunda y cuarta décadas de la vida. La desproporción se observa en todas las poblaciones. Sin embargo, se reduce considerablemente en edades prepuberales y después de la menopausia (59, 110-114). Este dato epidemiológico puede deberse a mecanismos inmunológicos, hormonales, genéticos, e incluso ambientales (115, 116).

#### **5.3.2. Diferencias inmunológicas en relación con el sexo**

Las mujeres muestran, en comparación con los hombres, una mayor reactividad inmunológica, así como mayor actividad presentadora de antígenos y de respuestas mitógenas por parte de linfocitos y monocitos. En mujeres también se detectan niveles mayores de células T CD4 y de inmunoglobulinas, tanto basales como tras estimulación antigénica. Presentan mayor producción de citocinas en respuesta a la infección y mayor probabilidad de rechazo de injertos (82, 111, 117, 118). Estas diferencias son más acusadas durante los años con capacidad reproductiva (117).

Respecto a la proporción en los procesos dependientes de células T colaboradoras (*T helper* o Th, o CD4+), Th1 y Th2, en las mujeres predominan las respuestas Th2, de tipo humoral, mientras que en los hombres predominan las respuestas Th1 y de linfocitos CD8+. Las enfermedades autoinmunes como el LES, la esclerodermia o el síndrome de Sjögren, son mediados de forma dominante por procesos dependientes de actividad Th2 (114).

### **5.3.3. Mecanismos patogénicos relacionados con el sexo: Hormonas sexuales**

#### **5.3.3.1. Efectos de las hormonas sexuales sobre el sistema inmunológico**

El predominio femenino en mujeres en edad fértil fundamentó la hipótesis que defiende un papel central de las hormonas sexuales en la patogenia del LES. La edad de mayor incidencia en mujeres se corresponde con las mayores variaciones fisiológicas en los niveles de hormonas sexuales. Las mujeres están expuestas durante un tiempo prolongado a mayores niveles de estrógenos y progesterona, que se reducen con la edad, sobre todo tras la menopausia. Esto sugiere que los factores hormonales influyen en la predisposición a la enfermedad y en su expresión (114, 119).

Las hormonas sexuales ejercen efectos complejos sobre las respuestas inmunológicas. Los estrógenos y la prolactina (PRL) incrementan la reactividad autoinmune y promueven un perfil proinflamatorio, mientras que los andrógenos inhiben la reactividad autoinmune y poseen efectos antiinflamatorios (81, 114). Los estrógenos estimulan las respuestas Th2, la liberación de citocinas (IL-4, IL-5, IL-10) y la proliferación y maduración de células B. Los andrógenos favorecen las respuestas Th1, la producción de IL-2 y la estimulación de la actividad de células CD8 (111).

Los estrógenos y la PRL, actuando sobre receptores específicos, influyen en la mayoría de células del sistema inmunológico (linfocitos B y T, monocitos, macrófagos y células estromales del timo y de la médula ósea) (82, 117, 120). Dependiendo de las dosis, los estrógenos pueden ser inmunoestimulantes o inmunosupresores. Tanto los estrógenos como la PRL promueven la maduración y selección de células B autorreactivas y la producción de anticuerpos. Es posible que participen en la pérdida de la tolerancia inmunológica a autoantígenos, que finalmente conduce a la aparición de células B secretoras de autoanticuerpos (118, 121). Además, pueden inhibir ciertos tipos de células B protectoras (121).

### **5.3.3.2. Efectos de las hormonas sexuales en el LES**

En pacientes con LES, los estrógenos inducen la expansión policlonal de células productoras de IgG e incrementan la producción total de inmunoglobulinas, incluyendo anticuerpos anti-dsDNA (117, 122). También reducen la apoptosis y la producción de factor de necrosis tumoral (TNF), e incrementan la producción de IL-10 por monocitos (82, 111, 122). La progesterona es capaz de reducir las respuestas linfocitarias in vitro, aunque también promueve la supervivencia de células B foliculares autorreactivas (111, 121, 122). Los niveles altos de estrógenos aumentan la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), que suprime la actividad Th2. Sin embargo, este efecto está ausente en pacientes con LES (117). Los estrógenos también pueden incrementar la producción de mediadores inflamatorios, como la calcineurina (114, 121).

En pacientes con LES, los andrógenos inhiben la maduración y la actividad de células B, suprimiendo la producción de inmunoglobulinas, incluyendo anti-dsDNA (111, 117). Sin embargo, pueden potenciar ciertos mecanismos patogénicos, como la pérdida de células renales a través de la estimulación de la muerte celular programada, que podría explicar en parte la mayor prevalencia de nefropatía en hombres (120).

En modelos animales, los estrógenos estimulan las manifestaciones del lupus, mientras que los andrógenos parecen ejercer un papel protector (118). En algunos modelos murinos de autoinmunidad no espontánea, la exposición a estrógenos reduce los niveles de células B reactivas frente a DNA con baja afinidad, potencialmente protectoras, pero incrementan los niveles de factor activador de células B, lo que puede desviar el repertorio de células B hacia un patrón de autoinmunidad (122). Los antiestrógenos atenúan la intensidad de la enfermedad en modelos animales (111). En algunos modelos de lupus espontáneo, los animales hembra desarrollan antes la enfermedad. La ooforectomía retrasa el proceso y reduce la actividad del lupus. Los animales macho castrados tienen una enfermedad más precoz y más grave. El tratamiento con estrógenos o PRL incrementa la actividad de la enfermedad y acelera la muerte. Los antiestrógenos reducen estos efectos (81, 82, 111, 118, 120). La administración de estrógenos incrementa la producción de anticuerpos anti-DNA y de inmunocomplejos, mientras que los andrógenos previenen dicha producción e incrementan la supervivencia (117, 121). También en modelos espontáneos, la PRL se asocia a una enfermedad más rápida y grave, así como a una mayor mortalidad precoz (121, 122).

### **5.3.3.3. Niveles de hormonas sexuales en pacientes con LES**

Una primera cuestión en la potencial relación entre las hormonas sexuales y la patogénia es determinar si sus niveles en pacientes con LES difieren de los de personas

sanas. Los resultados son dispares. El estradiol ha mostrado cifras tanto mayores como menores que en sujetos control, pero siempre dentro de rangos fisiológicos. En revisiones de estudios y en metaanálisis se concluye que en mujeres con LES existe un aumento de los niveles de estradiol y PRL, y una reducción de los niveles de andrógenos (114, 115). En hombres con LES los niveles no parecen diferir de los de controles (115). Respecto a los niveles de andrógenos, algunas hipótesis proponían hace años la existencia de hipogonadismo en hombres con LES, pero no se han confirmado de forma fiable. Aunque puede haber cierto grado de disfunción gonadal en hombres, podría ser resultado de la enfermedad y de los tratamientos (81).

Algunos autores sostienen que en pacientes con LES hay niveles altos de estrógenos biológicamente activos, junto con un descenso de los niveles y disponibilidad de testosterona y dehidroepiandrosterona (117, 121). En algunos estudios, los niveles de testosterona en hombres con LES son menores que los de controles (66, 81). Un metaanálisis concluye que existe supresión significativa de testosterona en pacientes con LES. El origen no está claro, pero podría deberse a su conversión a estradiol o a defectos metabólicos heredados (115). También puede haber un aumento de la relación entre estrógenos y andrógenos y una desviación del metabolismo de hormonas sexuales hacia compuestos más feminizantes (117).

Los niveles de progesterona en pacientes con LES son menores que en controles. En mujeres embarazadas con LES hay niveles bajos en las fases activas. La progesterona es precursora de la síntesis de estradiol, lo que puede indicar una desviación metabólica hacia una producción preferente de estradiol. Varios estudios han mostrado incremento de la concentración de prolactina en hombres y mujeres con LES (115). Existe relación entre niveles elevados de PRL y parámetros de la enfermedad, como el título de anti-DNA y la actividad. Además, la supresión de prolactina con bromocriptina reduce la actividad del LES. Se ha propuesto que el agravamiento observado a veces durante el embarazo o en el puerperio puede guardar relación con niveles elevados de PRL (115, 121).

#### ***5.3.3.4. Situaciones fisiológicas asociadas a variaciones en los niveles de hormonas sexuales***

Se ha investigado la relación entre el LES y situaciones fisiológicas asociadas a variaciones en los niveles hormonales. La menarquia y menopausia más precoces se asocian a un mayor riesgo de desarrollar lupus. No se ha visto influencia del número de años de ovulación. Los resultados sugieren que, más que la duración de la exposición a estrógenos, existe influencia del momento de la exposición a los mismos y de los cambios agudos en su síntesis (123, 124). Existe un ligero aumento del riesgo de brotes

durante el embarazo, sobre todo de la enfermedad renal (2, 114, 125). Una mayor actividad de la enfermedad durante el embarazo podría tener relación con una desviación de respuestas inmunológicas hacia el tipo Th2 por efecto de los estrógenos. Sin embargo, la elevación de los niveles hormonales no es importante (82, 121). La edad del primer embarazo o la paridad no muestran influencia en el riesgo de LES (123, 124). En algún estudio la lactancia se asocia a un menor riesgo de desarrollar LES. Estudios de casos y controles muestran un menor riesgo de LES asociado al número de períodos de lactancia y a su duración (114, 124). Otros estudios no han confirmado este hallazgo (123).

### **5.3.3.5. Exposición a hormonas sexuales exógenas**

La exposición a hormonas sexuales exógenas se ha investigado en tres situaciones: El uso de anticonceptivos orales, la terapia hormonal sustitutiva y los tratamientos de la infertilidad. Los anticonceptivos hormonales contienen dosis bajas de estrógeno, con o sin un progestágeno. La terapia hormonal sustitutiva contiene dosis bajas de estrógeno, con o sin progesterona y testosterona. En los años 90, los datos obtenidos en el *Nurses' Health Study* sugerían que los estrógenos exógenos pueden incrementar el riesgo de padecer lupus (126, 127). Un estudio prospectivo mostró que los anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva incrementaban el riesgo de LES (123). Otros estudios no han observado una influencia significativa (114, 124). En pacientes ya diagnosticadas, los anticonceptivos orales no incrementan la incidencia de brotes graves (114). Es posible que los anticonceptivos orales puedan actuar como precipitantes de algunas de las manifestaciones (127). Los tratamientos para la infertilidad no han mostrado un incremento del riesgo (124). Hoy se considera que no existe evidencia suficiente que apoye la influencia significativa de hormonas sexuales exógenas sobre la probabilidad de desarrollar la enfermedad o sobre el riesgo de exacerbación (122). Aún así, la indicación de estos preparados debe realizarse de forma individualizada, tras la evaluación cuidadosa de riesgos, beneficios y preferencias personales. Deben evitarse en presencia de un alto riesgo trombótico, como las pacientes con anticuerpos anti-fosfolípido (aPL) (111).

Un argumento evidente en contra de la participación significativa de los estrógenos en la patogenia de la enfermedad es la existencia de lupus en hombres. En algunas series, el LES en hombres muestra mayores índices de gravedad (17, 76, 81, 121, 128). Los niveles de estradiol y testosterona en hombres con LES en rangos normales sugieren que las hormonas sexuales no son determinantes en la población masculina (129).

### **5.3.4. Mecanismos patogénicos relacionados con el sexo: Factores genéticos**

Las diferencias epidemiológicas y clínicas relacionadas con el sexo pueden deberse a factores genéticos. El cromosoma X es portador de genes que determinan los niveles de hormonas sexuales. Además, algunos genes relevantes para funciones inmunológicas se localizan en los cromosomas X e Y, y los cromosomas sexuales influyen en el dimorfismo sexual del sistema inmune (81, 114).

Como hemos visto, en algún modelo animal, como el ratón BxSB, la enfermedad es más frecuente y grave en machos, debido a la susceptibilidad que confiere el locus *Yaa* (factor de autoinmunidad asociado al cromosoma Y), que contiene el gen del receptor *Toll-like 7* (81, 82, 120). En algunos modelos en los que se realiza manipulación gonadal para aislar la influencia hormonal se ha visto que los animales XX sufren formas más graves de la enfermedad (130).

Algunos estudios en humanos se han centrado en genes localizados en cromosomas sexuales. La mayor predisposición a fenómenos autoinmunes en mujeres puede guardar relación con un efecto de dosis debido a genes no inactivados de uno de los cromosomas X (107). Uno de los cromosomas X de la mujer, normalmente inactivado, puede ver reactivadas parte de sus secuencias debido a defectos en la metilación del DNA reconocidos en la enfermedad (81). El dimorfismo sexual en el riesgo del LES es proporcional al número de cromosomas X (129, 131). La monosomía X (síndrome de Turner) incrementa el riesgo de algunos procesos autoinmunes, aunque no específicamente de LES (131). El síndrome de Klinefelter (47XXY) en hombres, caracterizado por la presencia de un cromosoma X adicional, es 14 veces más frecuente en series de pacientes con LES que en poblaciones no seleccionadas, lo que sugiere también un efecto de dosis debido al cromosoma X adicional (129). Los hombres con síndrome de Klinefelter poseen un riesgo de presentar LES similar al de las mujeres (131). Se han detectado niveles de inmunoglobulinas en hombres con síndrome de Klinefelter similares a los de mujeres. La administración de andrógenos reduce los niveles de inmunoglobulinas a rangos similares a los de hombres 46XY (117).

En mujeres sanas, se produce de forma aleatoria la inactivación de un cromosoma X para controlar la magnitud del material genético activo. El sesgo de dicha inactivación de forma preferente hacia uno de los progenitores podría conferir un mayor riesgo en mujeres (81, 131). Algunos genes pueden escapar al mecanismo normal de inactivación, produciendo una sobreexpresión de genes ligados al cromosoma X y un riesgo adicional de procesos autoinmunes (82). Otro mecanismo patogénico asociado al sexo es el microquimerismo, fenómeno de persistencia de células fetales en la circulación materna después del parto, que se ha demostrado en mujeres normales y en

pacientes con enfermedades autoinmunes. Dichas células pueden constituir dianas antigénicas para respuestas inmunes. También se ha propuesto que la menor proporción de hombres con LES se podría relacionar con una selección negativa de fetos masculinos con determinados rasgos genéticos (81). Ciertos *loci* de susceptibilidad del LES se localizan en los cromosomas X e Y, como *IRAK1* y algunos genes relacionados con la metilación del DNA (131). También es posible que exista un equivalente del factor *Yaa* en pacientes con lupus, aunque no se ha demostrado de forma concluyente (120, 131).

Además de los genes localizados en cromosomas X e Y, existen genes codificados en autosomas que se expresan de forma diferente en ambos sexos. En general, no se han visto diferencias entre sexos respecto a genes relacionados con el sistema HLA (132, 133). Algún estudio muestra relación entre alguna región HLA y el gen *IRF5* en hombres. En mujeres existe asociación con los genes *ITGAM* e *KIAA1542*. El riesgo genético acumulado es mayor en hombres que en mujeres, lo que sugiere un efecto del componente alélico autosómico de mayor magnitud. Es posible que en hombres se requiera un efecto acumulativo o una carga genética mayor para la aparición de la enfermedad que en mujeres, lo que puede explicar la menor incidencia (134). La presentación en mujeres sería más fácil, debido a la combinación de efectos hormonales, papel facilitador del cromosoma X y un menor requerimiento de susceptibilidad genética (107, 135).

### **5.3.5. Mecanismos patogénicos relacionados con el sexo: Factores medioambientales**

Se ha investigado la posibilidad de que existan diferencias entre sexos relacionadas con la exposición a factores ambientales o con el estilo de vida. La exposición industrial a tóxicos es más frecuente en hombres, pero ninguno ha demostrado una relación consistente con el riesgo de LES. Diversos estudios sugieren una relación dosis-dependiente entre la exposición a sílice y el LES o idiotipos específicos de anticuerpos anti-DNA (136, 137). La posible asociación con la utilización de barras de labios o tintes capilares ha mostrado resultados muy dispares, de forma que se considera que la posible influencia es en todo caso modesta. Algunos de sus componentes poseen similitud química con fármacos implicados en el lupus inducido por fármacos (136-138).

No existe una explicación clara sobre el dimorfismo sexual observado en el LES, pero es probable que guarde relación con una compleja interrelación entre múltiples factores genéticos, hormonales y ambientales. Las diferencias relacionadas con las hormonas sexuales o con las dotaciones genéticas no explican de forma suficiente la

expresión epidemiológica y clínica de la enfermedad en hombres y mujeres. Es probable que las diferencias entre sexos actúen en forma de un efecto umbral, que facilite la aparición de la enfermedad, más que como verdaderos agentes etiológicos (81).

#### **5.4. Influencia de factores externos**

El posible aumento de la incidencia y la prevalencia del LES no puede ser explicado por mecanismos genéticos. Las enfermedades autoinmunes pueden aparecer en individuos genéticamente predispuestos, tras la exposición a factores externos (137). La naturaleza poligénica del LES y la baja penetrancia de cada locus apoyan la posible influencia de factores ambientales y de las interacciones genética-ambiente (136). Múltiples evidencias procedentes de estudios de series y cohortes, de casos y controles, así como de diversos estudios controlados, sugieren que factores ambientales pueden inducir la aparición de la enfermedad o aumentar su actividad (2, 138). De forma elemental podemos clasificarlos en infecciosos y no infecciosos. Su estudio es complejo, ya que no es posible aislar el efecto de cada factor o realizar ensayos de exposición controlados. Además, el efecto de algún factor puede ser poco evidente, al requerir períodos de latencia prolongados. Los diversos agentes podrían actuar a través de múltiples mecanismos: Similitud bioquímica con antígenos humanos (mimetismo molecular), alteración de antígenos propios, exposición de autoantígenos habitualmente aislados, fenómenos apoptóticos, efectos inhibitorios o estimuladores sobre el sistema inmunológico, interacción con el sustrato genético o mecanismos epigenéticos (90, 137, 138).

##### **5.4.1. Factores externos no infecciosos**

La luz ultravioleta, tanto los rayos A2 como los B, es el factor ambiental que más claramente desencadena manifestaciones cutáneas. El efecto es dosis-dependiente (60, 87). Posiblemente actúa a través de la inducción de apoptosis, fragmentación de DNA y exposición de autoantígenos (84, 90). También se ha propuesto que la luz puede transformar ciertos fármacos en sustancias inductoras de síndromes semejantes al lupus (84). 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 (136, 138). El tabaco puede interactuar con el haplotipo HLA para el desarrollo de autoanticuerpos y aporta sustancias que pueden producir respuestas inmunes innatas (90).

La exposición a ciertas sustancias se relaciona con un mayor riesgo de LES: Sílice, compuestos clorados, metales (mercurio, plomo), pesticidas, ftalatos (utilizados en la plastificación), etc. La relación con sílice es la que posee un mayor fundamento epidemiológico, en un modo dosis-dependiente (136). Uno de los agentes más estudiados es el sílice cristalino o cuarzo, en forma de exposición industrial y laboral. Se ha relacionado con AR, esclerodermia y LES. Se asocia a un anti-DNA específico, el idiotipo 16/6. En modelos animales induce respuestas inmunes preferentemente Th1 y la liberación de citocinas y mediadores proinflamatorios. En el modelo murino de NZ incrementa la producción de autoanticuerpos y el depósito de IC (137). Los estudios sobre disolventes y pesticidas no han mostrado resultados consistentes, incluso en entornos con exposición intensa.

Durante años se consideró que la utilización de barras de labios y tintes capilares (con compuestos como eosina) incrementaba la susceptibilidad al LES, aunque la relación hoy en día está cuestionada o se considera modesta. Como hemos comentado, alguno de estos productos guarda similitud con fármacos inductores de lupus (136, 138).

Se ha investigado también la posible influencia de factores dietéticos. Debido, entre otros factores, a la recomendación de protección frente a la luz ultravioleta, el déficit de vitamina D es un riesgo potencial en pacientes con LES. La vitamina participa en funciones de modulación inmunológica. Existe relación entre el déficit de vitamina D y una mayor actividad del LES. Algún estudio demuestra relación inversa entre niveles de vitamina D y ciertas manifestaciones, como la nefritis o la actividad global (22). La valoración de la relación con la ingesta es difícil, ya que el aporte dietético de la vitamina supone solo una proporción de la vitamina circulante (136, 138). Alguna publicación ha relacionado el consumo de brotes de alfalfa con el desarrollo de LES, pero no se ha confirmado en estudios de casos y controles (136). No se ha encontrado una relación consistente con otros factores dietéticos.

Los fármacos también pueden actuar como inductores del lupus. Más adelante se revisará el lupus inducido por fármacos. Se describen casos asociados a sustancias variadas, entre las que podemos destacar la procainamida, hidralazina y D-penicilamina. En años recientes se han comunicado casos de LES asociado a fármacos anti-TNF. En los casos inducidos por anti-TNF, la presencia de anti-dsDNA y de niveles bajos de complemento es más frecuente que con otros fármacos. La presencia de nefritis es baja (60, 138). Ya hemos comentado las hipótesis que relacionan la exposición farmacológica a estrógenos exógenos con el riesgo de LES, pero las evidencias no se consideran definitivas (122, 126, 127).

### **5.4.2. Factores externos infecciosos**

Estudios en modelos animales y en humanos muestran que algunos agentes infecciosos pueden inducir fenómenos autoinmunes aunque, paradójicamente, en otras circunstancias pueden ejercer un papel protector. Se han propuesto como candidatos múltiples microorganismos. Diversos estudios muestran asociaciones clínicas y títulos de anticuerpos frente a patógenos específicos superiores a los de controles. Algunos modelos animales ofrecen evidencia sobre posibles mecanismos de acción. Algunas asociaciones son controvertidas. Además, la mayor incidencia de ciertas infecciones, más que un factor causal, podría ser consecuencia del estado de inmunosupresión asociado a la enfermedad (137).

Las infecciones podrían actuar a través de mecanismos de mimetismo molecular, de forma que estructuras de agentes patógenos con estructura similar a antígenos propios pondrían en marcha respuestas inmunológicas anormales, como la inducción de células T autorreactivas. Las infecciones inducen la activación de células T y B. Diversos virus y bacterias constituyen también una fuente de superantígenos, capaces de fijarse al dominio variable de receptores de células T y a moléculas del MHC, activando un gran número de células T con especificidades antigénicas variadas (139, 140). Este proceso de “dispersión de epítomos” puede contribuir al desarrollo de respuestas autoinmunes. Diversos microorganismos pueden conducir a la sobreexpresión de genes implicados en respuestas inmunológicas, incluyendo las mediadas por receptores tipo Toll y por la producción de interferón tipo I (90). También pueden aumentar la producción de citocinas, por ejemplo IFN, que induce la expansión de células T activadas en lugares con inflamación. Algunos virus con capacidad linfotrópica puedan activar linfocitos, aumentando la producción de anticuerpos e inmunocomplejos (140).

Los organismos con una asociación más sólida son: Virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus y virus varicella-zoster. Los tres pertenecen a la familia herpesvirus y pueden permanecer en un estado latente durante años. El VEB puede cursar como infección persistente e inducir la producción de anticuerpos que presenten reacción cruzada con autoantígenos. Las respuestas inmunológicas frente al antígeno Ro, por ejemplo, muestran reacción cruzada con antígenos nucleares del VEB. La infección por citomegalovirus puede relacionarse con un aumento de la actividad del LES (87, 137). La alta prevalencia del VEB en la población adulta plantea dudas sobre la relación, pero algún estudio ha demostrado que en una proporción de sujetos la infección precede al desarrollo de LES. Es posible que la seroconversión frente a VEB y la carga viral sean superiores en pacientes con LES respecto a la población general (92). Otros datos que apoyan la relación son un nivel elevado de anticuerpos frente a VEB en adultos y una mayor prevalencia de seropositividad frente a VEB en pacientes con LES pediátrico (130). También se ha sugerido que las infecciones repetidas pueden ejercer

un efecto acumulativo a lo largo de los años (140). El VEB produce activación policlonal de células B y estimula la producción de anticuerpos. Además, mantiene la latencia de células B de memoria a largo plazo, una subpoblación con resistencia a la apoptosis en el LES. Se ha sugerido también su capacidad para inducir fenómenos de autoinmunidad a través de mimetismo molecular entre antígenos nucleares del virus y autoantígenos, como Ro (2, 92, 136, 139).

Se ha investigado la relación entre retrovirus, como HTLV-1 y el VIH, y enfermedades autoinmunes. Proteínas codificadas por estos virus pueden actuar como autoantígenos e inducir la ruptura de la tolerancia inmunológica. También pueden alterar procesos de apoptosis e inducir un cambio desde respuestas Th1 hacia respuestas Th2. Se ha relacionado el parvovirus B19 con manifestaciones articulares y vasculíticas del LES. Algún estudio señala la posible relación con el virus de la hepatitis C y el oncornavirus tipo C (140).

También puede haber relación entre infecciones bacterianas y la patogenia del LES. El microbioma es el conjunto de patógenos que coexisten en el cuerpo humano sin provocar enfermedad aparente. Podrían participar en la patogenia del LES a través de la modulación del sistema inmunológico. En pacientes con LES se ha observado alteración en las proporciones de ciertas poblaciones bacterianas (84).

Otro aspecto de la asociación con infecciones es la aparición de LES tras la administración de diversas vacunas, como influenza, sarampión, paperas, rubeola, hepatitis B, tífus, meningococo y tétanos. Aún así, la mayoría de vacunaciones se consideran seguras en pacientes con LES (140).

Curiosamente, algunas infecciones ejercen aparentemente un papel protector. Entre ellas se encuentran la toxoplasmosis, el *Helicobacter pylori*, la helmintiasis, la malaria y la hepatitis B. La incidencia de enfermedades autoinmunes en poblaciones con estas infecciones es relativamente baja. Esta correlación inversa puede deberse a una protección genérica frente a autoinmunidad, a una competición antigénica capaz de reducir las respuestas frente a autoantígenos o a la interferencia sobre receptores de linfocitos (139, 140).

### **5.5. Fuentes de autoantígenos: Disfunción de la apoptosis y del aclaramiento de restos celulares**

El estímulo antigénico inicial en el LES es desconocido. Los principales candidatos son diversas estructuras nucleares y proteínas fijadas a fosfolípidos en la superficie de células apoptóticas. Tras el reconocimiento inicial de estos antígenos, habría una fase posterior de expansión o ampliación de epítomos, con la generación de múltiples tipos de autoanticuerpos (141). Otros posibles antígenos serían estructuras exógenas que guardan mimetismo con las del propio organismo (86).

El DNA nativo no es primariamente inmunogénico, pero podría inducir la formación de anticuerpos anti-DNA debido a una reacción cruzada frente a otros antígenos. Sin embargo, esta posibilidad no explica la amplificación y el mantenimiento posterior de la respuesta. Se cree que la reacción inmune es posible si el DNA está unido a proteínas transportadoras o formando parte de estructuras peptídicas asociadas a cromatina, por ejemplo en los nucleosomas. Este modelo “hapteno-transportador” es común a otros procesos inmunológicos. El DNA se volvería así inmunogénico y se induciría la producción de anticuerpos anti-dsDNA (142, 143).

Los autoantígenos nucleares están protegidos y aislados respecto al sistema inmunológico mediante la membrana nuclear y la membrana celular. Sin embargo, pueden ser expuestos a través de procesos como la muerte celular, la apoptosis y la NETosis (84, 100).

La apoptosis puede ser la fuente fundamental de autoantígenos (1, 2, 84). Es una vía de muerte celular muy organizada, fundamental en la homeostasis. Los estímulos pueden ser extrínsecos (estimulación del sistema Fas/FasL o TNF) o intrínsecos (daño sobre el DNA) (5, 100). Las células experimentan cambios morfológicos, disrupción del citoesqueleto, fragmentación de la cromatina y del DNA y formación de *blebs* apoptóticos (estructuras en forma de ampolla) en la membrana plasmática (144, 145). Habitualmente, los restos apoptóticos son aclarados rápidamente. La persistencia de restos que contienen ácidos nucleicos puede activar receptores específicos (84).

En el LES la eliminación de células apoptóticas es deficiente, lo que supone una potencial fuente antigénica. Existen defectos en la fagocitosis o en la conexión entre células apoptóticas y macrófagos (1). Los monocitos y macrófagos circulantes en pacientes con LES muestran una capacidad reducida para la eliminación de células. Este defecto podría ser primario, o secundario a la inflamación persistente (79, 144). Aparte de un deficiente funcionamiento de fagocitos, también hay alteración de las proteínas

opsonizantes, como IgM, leptina fijadora de manosa, amiloide sérica P, proteína C reactiva y C1q (145).

La alteración del aclaramiento de células expone nucleosomas en la superficie de *blebs* apoptóticos. Posteriormente son liberados junto con otras moléculas que actúan como autoantígenos. Estos fenómenos pueden ser detectados y estimulados por factores como la superfamilia TNF, los receptores tipo Toll (TLRs) y otros receptores que detectan DNA y RNA (100).

Otras fuentes posibles de antígeno serían micropartículas liberadas por diversos tipos celulares (vesículas envueltas en membranas, que contienen ácidos nucleicos y nucleosomas) y la NETosis. La NETosis es una forma especializada de muerte celular, que consiste en la formación de NETs (*neutrophil extracellular traps* o trampas extracelulares de neutrófilos), estructuras extruídas a partir de neutrófilos, compuestas por DNA, cromatina, histonas, proteínas y péptidos, elastasas, mieloperoxidasa, etc. Optimizan el atrapamiento e inactivación de microorganismos patógenos. La apoptosis es un proceso organizado y planificado, mientras que la NETosis es más rápida y menos coordinada (84, 145). Es inducida por patógenos, así como por cristales de urato, IL-8, IL-1 $\beta$ , factor activador de plaquetas, TNF- $\alpha$  y TLRs (100, 145). Es una fuente de antígenos, al exponer grandes cantidades de dsDNA. En el LES, ciertas subpoblaciones de neutrófilos, denominadas granulocitos de baja densidad, poseen una capacidad de NETosis incrementada (1, 84). Las NETs liberadas por neutrófilos en procesos de destrucción son habitualmente degradadas por DNAsa I. La disminución de la actividad de esta enzima aumenta la disponibilidad de autoantígenos (100).

Interleucinas proinflamatorias como IL-17A, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-8 son capaces de inducir NETosis, lo que sugiere que este proceso puede ser activado en un entorno inflamatorio como el que existe en el LES. El IFN- $\alpha$  también induce la NETosis en pacientes con LES (145). En pacientes con LES existen niveles altos de IL-17, que se correlacionan con el grado de actividad de la enfermedad (4).

En los tejidos, existen factores que alteran la apoptosis y de la NETosis. A nivel renal, se observa baja actividad de DNAsa I, que participa en la NETosis. El trastorno puede ser genético o adquirido. Además, los autoanticuerpos y el C1q fijados a NETs pueden inhibir su degradación. Estos defectos podrían contribuir a la persistencia de cromatina apoptótica extracelular no oculta y al desarrollo de nefritis (144, 145).

El incremento y la persistencia de material procedente de la apoptosis y de NETs no es suficiente para la producción de las respuestas inmunes. Se piensa que es necesario que se ocurra la transformación y enriquecimiento de los antígenos. Su presentación mediante células presentadoras de antígenos ante células T CD4+

autorreactivas, llevaría a la producción de autoanticuerpos, en un proceso ligado al MHC clase II. También sería posible la presentación cruzada a células T CD8+, mediante un proceso MHC clase I. La extensión o ampliación de epítomos conduciría a una amplia variedad de autoanticuerpos, característica del LES (145).

Como hemos visto, las histonas son proteínas presentes en el núcleo celular asociadas a otras proteínas, DNA y otros componentes, dentro de estructuras más complejas, como la cromatina. Las histonas y el DNA forman subunidades básicas denominadas nucleosomas, estructura básica de la cromatina. Los anticuerpos anti-histona sugieren que funcionan como diana antigénica. Las histonas también están presentes en *blebs* y en NETs. Al hablar de mecanismos epigenéticos, hemos comentado que modificaciones post-transcripcionales en las histonas pueden alterar la expresión de genes de la vía del IFN tipo I, aumentar el potencial inmunogénico de la cromatina, e inducir la formación de autoanticuerpos (84, 103, 145).

## **5.6. Alteraciones del sistema inmunológico**

### **5.6.1. Inmunidad innata en el LES**

La inmunidad innata es la primera barrera defensiva del sistema inmunológico. Reconoce patrones expresados en la superficie de células presentadoras de antígenos. El sistema posee múltiples componentes: Barreras físicas como las mucosas, sistema del complemento y diversos tipos celulares (granulocitos, células *natural killer*, macrófagos y células dendríticas). Suponen la barrera defensiva primaria frente a agentes infecciosos u otros estímulos ambientales. Las células dendríticas actúan como presentadoras de antígenos y como productoras de interferón tipo I (90).

El sistema inmune innato posee un papel central en el inicio y la continuación de la autoinmunidad a través de sus diversos componentes. El complemento participa en el aclaramiento de IC en la circulación o en tejidos. En pacientes con LES puede haber una capacidad disminuida para eliminar IC. La activación del complemento también participa en el reclutamiento de células inflamatorias hacia lugares de depósito de IC, que resulta en la liberación de citocinas inflamatorias y daño tisular (87). Su función en el aclaramiento de células apoptóticas está disminuida (94, 95).

También existe un aclaramiento defectuoso de restos celulares apoptóticos por macrófagos. Estos restos sirven como inmunógenos, conduciendo a la producción de

autoanticuerpos. Las células apoptóticas son reconocidas por macrófagos a través de receptores de superficie (87).

Los receptores de la familia tipo Toll (TLR) funcionan como sensores de patógenos microbianos. Se localizan en la superficie de varios tipos celulares, del sistema inmune innato y adaptativo, incluyendo linfocitos B. Son receptores de respuestas tempranas frente a organismos infecciosos, pero las mismas vías pueden participar en el reconocimiento de componentes propios, como los ácidos nucleicos. Su activación conduce al reclutamiento de diversos mediadores, citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral –TNF–, IL-1, IL-12), moléculas de adhesión endotelial, moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86) y citocinas antivirales (IFN- $\alpha$ ). La inducción de IFN- $\alpha$  por TLR, sobre todo a partir de células dendríticas, conduce a la sobreexpresión de TLR en células B autorreactivas, promoviendo respuestas autoinmunes (87).

Como hemos visto, la NETosis es una forma de muerte celular en la que neutrófilos exudan entramados o redes de fibras de cromatina, que capturan patógenos y restos celulares. Los NETs circulantes constituyen una fuente de autoantígenos capaz de inducir respuestas inmunes frente a DNA y nucleosomas. Además, promueven daño endotelial y activan células dendríticas plasmocitoides, capaces de liberar importantes cantidades de IFN- $\alpha$ , fenómeno destacado de la cascada inflamatoria del LES. El IFN- $\alpha$ , a su vez, incrementa la producción de NETs en neutrófilos circulantes (84, 87).

### **5.6.2. Inmunidad adaptativa en el LES**

El sistema inmune adaptativo realiza una vigilancia frente a patógenos externos a través de mecanismos citotóxicos y de la producción de anticuerpos protectores. La diferenciación entre elementos propios y extraños es esencial en las respuestas inmunes normales. La tolerancia inmunológica consiste en la ausencia selectiva de respuesta inmune frente a antígenos propios. Las células B y T experimentan diversos procesos que permiten el desarrollo de tolerancia. Parte de la tolerancia se produce a nivel central en la maduración de linfocitos en órganos linfoides. Además, se produce tolerancia a nivel periférico como consecuencia del reconocimiento de autoantígenos por linfocitos maduros circulantes. En el LES existe una ruptura de la tolerancia en muchos puntos de reconocimiento intermedio, lo que permite la producción de autoanticuerpos (87).

El sistema de inmunidad adaptativa posee respuestas antígeno-específicas mediadas por células T y B. Genera memoria inmunológica, manteniendo e intensificando la capacidad de reconocimiento y de respuesta durante largos períodos tras la primera exposición al antígeno. Los linfocitos T son los coordinadores del

sistema inmune adaptativo. Los linfocitos T son activados tras la presentación de antígenos por determinadas células: Macrófagos, células dendríticas y linfocitos B. En este proceso intervienen moléculas coestimuladoras y mediadores solubles. Ello conduce a la diferenciación de linfocitos y a respuestas efectoras (100).

### ***5.6.3. Ruptura de la tolerancia inmunológica***

La tolerancia inmunológica se logra mediante procesos de edición, selección y delección de células B y T durante su desarrollo, impidiendo que células autorreactivas alcancen la periferia. La selección y eliminación de células autorreactivas continúa a nivel periférico. La máxima capacidad de reconocimiento de patógenos conlleva el riesgo de reacción frente a componentes propios. Ésta posible reactividad suele inhibirse en circunstancias normales (80). La alteración del control de la autorreactividad puede poner en marcha fenómenos de autoinmunidad que, si se mantienen y cronifican, pueden producir una enfermedad autoinmune (79).

Es probable que en el LES se produzca una pérdida de la tolerancia inmunológica de forma precoz, ya que la síntesis de autoanticuerpos puede iniciarse años antes de que ocurran las manifestaciones clínicas (146, 147). La autoinmunidad es consecuencia de la estimulación de respuestas inmunes frente a autoantígenos, con elaboración de autoanticuerpos contra diversas dianas, sobre todo componentes nucleares: Cromatina, nucleosomas, DNA, RNA, ribonucleoproteínas (RNP), histonas, proteínas nucleares no histonas, etc. También puede existir reactividad frente a proteínas del citoplasma (79, 145).

### ***5.6.4. Alteración del funcionamiento de células del sistema inmunológico***

#### **Alteración del funcionamiento de células B**

El desarrollo de células B es un proceso cuidadosamente regulado que implica la diferenciación secuencial de precursores de la médula ósea hacia células B inmaduras y transicionales, y la posterior maduración a subpoblaciones maduras naïve y de memoria en órganos linfoides periféricos. En fases iniciales se inician mecanismos de tolerancia y control de la autorreactividad, aunque hasta un 20% de células B periféricas naïve pueden tener reactividad contra antígenos nucleares (146).

La alteración de la regulación del funcionamiento de células B es fundamental en el LES. Frecuentemente hay linfopenia y una reactividad excesiva. Se alteran las

diversas subpoblaciones B, con reducción de células B naïve (inmaduras) CD19<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>, mientras que el nivel de células CD27 plasmáticas está incrementado, en correlación con el grado de actividad de la enfermedad (4).

Como hemos dicho, es probable que la pérdida de tolerancia de células B sea un evento precoz. Algunas subpoblaciones intermedias o células B transicionales se caracterizan por una propensión a la pérdida de la tolerancia inmunológica y pueden experimentar expansión. Durante la evolución, diversos tipos celulares presentan antígenos a las células B. Éstas finalmente son capaces de producir autoanticuerpos y liberar citocinas, con efecto regulador sobre respuestas inflamatorias y otros tipos celulares. Además, se desarrollan células plasmáticas y células B de memoria con alta afinidad (146, 147).

En la maduración de células B existen diversos puntos de control. El fallo de estos sistemas permite que células B autorreactivas alcancen la circulación y tejidos. Las células B autorreactivas escapan de la delección en la médula, de la apoptosis en la fase de células transicionales y de su censura en centros germinales. Ello permite la generación de células IgG de memoria y de células plasmáticas. Las células B autorreactivas que escapan al control pueden madurar hacia subtipos de células B secretoras de autoanticuerpos, incluyendo células B-1, células B de zona marginal y células B foliculares (87, 148, 149). También experimentan una maduración clonal específica frente a DNA y otros antígenos nucleares. Se produce aumento de ciertas subpoblaciones inmaduras, como células B preinmunes, células B de memoria y células plasmáticas. En fases posteriores se produciría el fracaso de barreras periféricas, con el inicio de respuestas dependientes de células T (90).

La señalización de células B está alterada en el LES. Existe incremento de las respuestas mediadas por el receptor de superficie IgM o IgD (receptor de célula B o BCR) (77). Otros receptores clave en las células B son los Fc (FcγR), también presentes en otras células. Fijan IgG, internalizando complejos inmunes y opsonizando antígenos, participando en su presentación y en la regulación de la respuesta inmune. La expresión de algunos FcγR que son inhibitorios está disminuida (4, 139). Algunos polimorfismos de FcγR activadores se asocian a la enfermedad (1).

Las células B pueden responder a ácidos nucleicos a través del reconocimiento antigénico directo o mediante receptores IgM de superficie para complejos formados por proteínas y ácidos nucleicos. Además, después de la formación de autoanticuerpos, las células B también pueden captar ácidos nucleicos a través de los receptores Fc y receptores de células B capaces de reconocer Fc. Una vez activadas, las células B maduran, se expanden y secretan mayores cantidades de anticuerpos, incrementando la respuesta inmune adaptativa. Los anticuerpos formados son de alta afinidad, sobre todo

de tipo IgG, resultado de mutación somática, lo que sugiere que se han formado en centros germinales (84).

La tirosina-kinasa Lyn, esencial en la señalización inhibitoria de células B, como los receptores de superficie CD22 y Fc $\gamma$ RIIBI, está reducida en una proporción de pacientes. El nivel reducido de Lyn contribuye a la excesiva reactividad de células B (4).

### **Alteración del funcionamiento de células T**

Las células T desarrollan funciones efectoras o reguladoras, dependiendo de la forma en que son estimuladas por antígenos y por células presentadoras de antígenos (células dendríticas, etc.). Las efectoras proliferan en respuesta a la estimulación antigénica (péptidos del MHC clases I y II, péptidos microbianos, etc.). Las células efectoras T se dividen en colaboradoras o “*helper*” 1 (Th1) y 2 (Th2), dependiendo del tipo de citocinas que producen: Las Th1 producen IL-2 e IFN- $\gamma$ , citocinas que favorecen la eliminación microbiana, y las Th2 producen IL-4 e IL-13, asociadas a fenómenos de alergia y a respuestas antiparasitarias. Las células T autorreactivas potencialmente dañinas están en un estado naïve inmaduro. Una vez rota la tolerancia, estas células pueden convertirse en células de memoria, perpetuando un estado de autoinmunidad. Las reguladoras controlan la activación y las propiedades funcionales de las células efectoras; no proliferan en respuesta a antígenos y bloquean la activación de otras células T. Son un grupo heterogéneo compuesto por células CD4+, CD8+ y células *natural killer*. En los últimos años se ha prestado interés a células CD4+ que expresan CD25 (CD4+CD25+) que pueden participar en la prevención de procesos autoinmunes organoespecíficos (84, 149).

La participación de células T es muy importante. Estimulan la producción de anticuerpos al promover la diferenciación, proliferación y maduración de células B. También brindan soporte al cambio de clase en los autoanticuerpos expresados por linfocitos B, hacia formas IgG más patogénicas (87).

En el LES existen alteraciones cuantitativas de las células T. Se observa descenso sobre todo de CD4+ y de la relación CD4+/CD8+, así como de células *natural killer*, y de su actividad citotóxica (149). También se observa incremento de una subpoblación T doblemente negativa, que carece de receptores CD4 y CD8, capaz de inducir la producción de autoanticuerpos por células B y de secretar citocinas, como IL-1 $\beta$  e IL-17. Estas células han sido observadas en biopsias renales de pacientes con nefritis. Se considera que son importantes en la pérdida de la tolerancia inmunológica (4, 84). Existe desviación de la diferenciación preferente de células T desde células naïve hacia subtipos proinflamatorios, como Th1 y Th17, frente a variedades menos

inflamatorias, como Th 2 o Tregs. La baja producción de IL-2 contribuye a esta situación. Las células Th17 secretan IL-17, que promueve fenómenos de inflamación, junto con otras citocinas (87).

Algún estudio muestra hiperactividad de células T, que podría ser de carácter intrínseco, ante la activación por autoantígenos. Sin embargo, puede haber al mismo tiempo cierto grado de hiporrespuesta o “estado anérgico” ante estímulos habituales (84, 149). Las células T en el LES son más resistentes a la inducción de apoptosis por células estromales del timo. Además se produce expresión del CD40L de la célula T, molécula coestimuladora que promueve la diferenciación y proliferación de células B, así como la producción y cambios de clase de autoanticuerpos (87). La expresión de la molécula de adhesión CD44 está incrementada en células T de pacientes con LES, lo que aumenta su capacidad para emigrar a órganos con inflamación. El aumento se correlaciona con el nivel de actividad, y con la presencia de daño renal y de anticuerpos anti-dsDNA (4).

#### **Alteración del funcionamiento de otros tipos celulares: Células dendríticas y neutrófilos**

En condiciones normales, cuando las células dendríticas recogen fragmentos celulares apoptóticos, la presentación de autoantígenos conduce a la inactivación de posibles células T autorreactivas (4). En el LES existe aumento global de células dendríticas y experimentan migración hacia lugares con inflamación, como piel o riñón (4, 84). En modelos murinos se observa participación de células dendríticas en la enfermedad renal (84).

Las células dendríticas no activadas, al entrar en contacto con autoantígenos, pueden inducir tolerancia inmunológica. Las células dendríticas mieloides pueden ser activadas por blebs apoptóticos y cromatina modificada, tras lo cual producen citocinas inflamatorias. La presentación de cromatina modificada por parte de las células dendríticas mieloides activadas ante las células T autorreactivas puede ser un paso precoz en la ruptura de la tolerancia inmunológica. Las células T pueden reaccionar con una respuesta Th1/Th17, que conduce a la activación de células B autorreactivas, producción de autoanticuerpos y reclutamiento de células inflamatorias hacia órganos específicos. Los posibles inmunocomplejos formados pueden activar de nuevo a las células dendríticas, amplificando la respuesta contra la cromatina y promoviendo la producción de IFN tipo I, sobre todo IFN- $\alpha$ . Éste, a su vez, estimula diversas respuestas inmunes, como la maduración de células dendríticas y la activación B y T (1, 144, 146). Es posible que las células dendríticas plasmocitoides sean la principal fuente de IFN- $\alpha$  en el LES (84).

Las células dendríticas inmaduras también producen grandes cantidades de C1q. Sin embargo, al activarse, se produce disminución de la capacidad de síntesis de C1q, que se asocia a la inducción de respuestas inmunogénicas. Estos mecanismos podrían explicar en parte la asociación entre el déficit de C1q y el LES (4).

En los últimos años se ha prestado atención también a los neutrófilos, como otra fuente primaria de modificación y exposición de autoantígenos, a través de procesos de elaboración de NETs (93, 139, 145, 147). Los neutrófilos pueden además inducir daño tisular directo, a través de lesión endotelial e infiltración de órganos diana (147).

### **5.6.5. Formación de autoanticuerpos**

En muchas enfermedades autoinmunes existe producción de autoanticuerpos, pero los anti-dsDNA son altamente específicos del LES: Se encuentran en un 70% de pacientes, mientras que en la población general solo aparecen en el 0.5% (85). Su aparición años antes de los primeros síntomas sugiere la participación en la progresión de la enfermedad clínica (150). El título de anti-dsDNA se eleva frecuentemente durante los brotes de actividad, sobre todo de la enfermedad renal, junto con una disminución de los niveles del complemento.

Los autoanticuerpos pueden ser patogénicos o no. Pueden aparecer en individuos sanos o asociados a enfermedad. El tránsito de esta fase de hiperactividad inmunológica o de autorreactividad a otra en la que se desarrolla una enfermedad autoinmune puede deberse a varios mecanismos: Incremento de la afinidad o avidéz de los anticuerpos, adquisición de reactividad cruzada frente a otros antígenos, formación de IC y fijación de complemento, y exposición del anticuerpo a antígenos habitualmente ocultos (151). Anticuerpos que normalmente no son patogénicos, pueden adquirir esta capacidad al entrar en contacto con cromatina expuesta en la membrana basal y matriz glomerulares, o tras su fijación directa a antígenos glomerulares intrínsecos a través de reacciones cruzadas. De hecho, la disminución de la patogenicidad en algún caso se relaciona con la disminución de la exposición al antígeno específico (142). También se considera que el entorno local formado por citocinas y mediadores inflamatorios y celulares es un factor que influye en la patogenicidad (86, 151). Además, dentro de un mismo tipo de anticuerpo, la patogenicidad puede observarse en ciertos isotipos exclusivamente. Los anti-dsDNA patogénicos en el LES suelen ser del isotipo IgG y con alta afinidad (84, 85). Se han descrito otros subtipos, e incluso anti-dsDNA IgE, presentes en hasta la mitad de los pacientes.

Los potenciales mecanismos patogénicos de los autoanticuerpos son múltiples. Algunos poseen mecanismos conocidos (anti-dsDNA, anticuerpos frente a células

sanguíneas, anti-Ro, anti-proteína ribosomal P, aPL), pero otros no (152). Algunos muestran capacidad patogénica al ser transferidos a modelos animales (86). Se cree que las manifestaciones inflamatorias, especialmente las asociadas a anti-dsDNA, se relacionan fundamentalmente con la formación de IC, mientras que las citopenias y algunas manifestaciones como las neurológicas son iniciadas por la fijación directa de anticuerpos (153). Algunos autoanticuerpos poseen varios mecanismos (152).

En general, los anticuerpos dirigidos contra antígenos extracelulares son patogénicos, mientras que en los dirigidos contra antígenos intracelulares la situación es menos clara. Para explicar la patogenicidad de los anti-dsDNA, dirigidos contra dianas intracelulares, se han propuesto varios mecanismos: Formación de IC, penetración en la célula, ejerciendo un efecto citopático directo, reactividad frente a otros antígenos presentes en los tejidos (como  $\alpha$ -actinina a nivel renal, receptor NMDA en tejido nervioso), etc. (85).

Uno de los principales mecanismos patogénicos es la formación de IC. Los anti-dsDNA y anti-histona pueden formar IC *in situ* o a nivel circulante. Su depósito en los tejidos conduce a la activación del complemento. Los anti-DNA pueden reaccionar también frente a nucleosomas. Éstos pueden fijarse a células renales, lo que puede determinar la dirección de la reacción inmunológica (152). El depósito de IC es clave en la enfermedad renal. Los anticuerpos reaccionan frente a nucleosomas y otros componentes, como cromatina y dsDNA. Los anticuerpos anti-C1q pueden amplificar la activación del complemento (142).

Los IC pueden también actuar como patrones moleculares reconocibles por receptores tipo Toll 9 (TLR9), que permiten el acceso a DNA de patógenos pero restringen el acceso al DNA propio. Los receptores TLR9 pueden ser activados por inmunocomplejos tras la captación de éstos por células dendríticas plasmocitoides. Éstas también producen IFN- $\alpha$ , que puede interactuar con neutrófilos, estimulando la muerte celular y la formación de NETs. Éstas proporcionan mayor cantidad de antígeno, de forma que el proceso se retroalimenta (85).

Se han descrito otros mecanismos patogénicos, como la fijación a receptores de superficie y citotoxicidad posterior (anti-Ro/La, anti-proteína ribosomal P, anti-linfocito, anti-eritrocito, anti-fosfolípido), disfunción celular tras la penetración en células (anti-dsDNA, anti-U1RNP) y fijación a moléculas extracelulares (anti-cromatina, anti-dsDNA, aPL) (152). Los anticuerpos frente a células sanguíneas pueden actuar a través de la activación del complemento. Los aPL se asocian a fenómenos trombóticos. Otros anticuerpos como los anti-célula T (anti-CD3 y anti-receptor de célula T) suprimen la producción de IL-2. Los anti-Ro pueden alterar la función de los miocitos y del sistema de conducción cardíaco (1, 92). Algunos anticuerpos anti-DNA

presentan reactividad cruzada frente a receptores NMDA y frente a proteína ribosomal P, lo que justificaría su posible capacidad neuropatogénica (4, 86).

## **5.7. Citocinas**

Las citocinas son moléculas de naturaleza proteica secretadas por células del sistema inmunológico, tanto adaptativo como innato, que participan en las respuestas inmunes e inflamatorias. Muchas son producidas por linfocitos T, así como linfocitos B y otros tipos celulares (4, 80, 84, 92, 149). Los ejemplos más destacados son las interleucinas y los interferones. Cada citocina puede ejercer efectos variados, incluso antagonicos, sobre distintas células o sobre otras sustancias. Su participación en la fisiopatología del LES es importante.

### **Interleucinas**

#### ***Interleucina 2 (IL-2)***

La IL-2 es producida por células T. En pacientes con LES y en modelos murinos existe una producción deficitaria, que puede contribuir a la reducción del número de células T reguladoras (Treg) y citotóxicas, y a una disminución global de la actividad citotóxica (4, 80, 92).

#### ***Interleucina 17 (IL-17)***

La familia de la IL-17 es un grupo de interleucinas proinflamatorias, con varios subtipos (A, B, C, D y F), producidas por células T activadas (92). Representa una primera línea defensiva frente a infecciones. La producción de IL-17 en el LES está aumentada, y se correlacionan con el grado de actividad. El nivel de células dendríticas y células T CD4+ tipo TH17, ambas productoras de IL-17, también está incrementado (80, 102). Estos tipos celulares y la IL-17 amplifican la respuesta inflamatoria mediante la estimulación y reclutamiento de múltiples células efectoras hacia los órganos (4, 80).

#### ***Otras interleucinas***

También existe aumento de las citocinas inflamatorias IL-6, IL-15 e IL-21 (4, 80, 102). La IL-15 y la IL-21 son parte de la superfamilia IL-2 y comparten funciones con ella. La IL-21 es producida por células T. Algunos de sus polimorfismos son específicos del LES (97). En algún estudio se observa mayor expresividad de genes relacionados con la IL-12 (80).

## **Interferones**

Los interferones son citocinas con múltiples funciones: Antivirales, anti-proliferativas, modulación inmune, etc. Un hallazgo común en el LES es una actividad sérica alta de IFN- $\alpha$ , tanto en pacientes como en familiares sanos. Es posible que se trate de un factor de susceptibilidad heredado. La activación del sistema de IFN I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ) es importante para el inicio y mantenimiento de la enfermedad. Además, la administración de IFN- $\alpha$  tanto en humanos como en modelos animales puede inducir un síndrome semejante al LES (80).

Existe también aumento de la expresión de genes inducibles por IFN. Además, el IFN- $\alpha$  aumenta la expresión de receptores tipo Toll (TLR7, TLR9, etc.), incrementando la respuesta de diversos tipos celulares inmunes a inmunocomplejos circulantes, lo que aumenta aún más la producción de IFN- $\alpha$ . Además, incrementa la maduración de células T CD8+ autorreactivas, lo que contribuye al daño tisular (1, 80, 103).

## **Factor de necrosis tumoral (Sistema TNF)**

Se han observado alteraciones del sistema de receptores de la superfamilia TNF ligadas a procesos inflamatorios locales. Existe producción local de TNF- $\alpha$  y expresión del receptor TNFR2, esencial en el desarrollo de la glomerulonefritis. La regulación al alza de TWEAK, otro miembro del sistema, participa en la enfermedad (100).

### **5.8. Sistema del complemento**

El complemento posee múltiples relaciones con la patogenia del lupus. Constituye un puente entre el sistema inmune innato y adaptativo. Participa en la modulación de la señalización de células B en respuesta a estimulación antigénica, regulando así la producción de autoanticuerpos. Puede ser efector de daño tisular (96). Su activación se produce a través de tres vías: Vía clásica, vía de las lectinas (o de lectina fijadora de manano) y vía alternativa. La vía clásica se inicia por la interacción entre C1q y la fracción Fc de anticuerpos (IgG e IgM) en el seno de inmunocomplejos. Constituye la principal efectora de la inmunidad mediada por anticuerpos. La vía de las lectinas es similar a la clásica y se activa ante ciertos componentes bacterianos. La vía alternativa se produce por hidrólisis espontánea de C3, de forma lenta pero continua (94). Las tres vías conducen a la generación del complejo de ataque de membrana C5b-9, que puede desencadenar muerte celular o activación tras su inserción en membranas. También posee funciones de opsonización (85, 95).

La sospecha sobre la implicación del sistema del complemento en la patogenia del LES se inicia con la observación de niveles bajos de componentes de la vía clásica en fases de actividad y del hallazgo de depósitos de complemento e IC formados por inmunoglobulinas y complemento en órganos como la piel y el riñón. Los déficits del complemento pueden ser genéticos o adquiridos. Los déficits adquiridos suelen ser parciales y en relación con autoanticuerpos. Los déficits en cualquiera de las vías incrementan el riesgo de infecciones, y los que afectan a la vía clásica se asocian a enfermedades autoinmunes, como el LES, lo que constituye una paradoja, ya que el complemento también contribuye a los fenómenos inflamatorios observados en la enfermedad (96). Vemos que la relación del complemento con el lupus es compleja, ya que puede participar en procesos de lesión tisular, pero también puede tener un papel protector. Prueba de ello es la paradoja que supone la asociación entre déficits genéticos del complemento y formas hereditarias del lupus (94-96). Los modelos animales también evidencian su importancia en la patogenia (95).

La principal relación entre el LES y el complemento se establece con la vía clásica. La activación de la vía clásica jugaría un papel protector, mediante la opsonización de restos celulares, impidiendo que se desencadene la producción de autoanticuerpos. Las alteraciones de esta vía podrían conducir a un deficiente aclaramiento de material apoptótico, principal fuente de autoantígenos. El complemento participa también en el procesamiento de IC, función que también se ve alterada (85). Algún componente del complemento, como C1q, funciona como molécula de reconocimiento y participa en la selección negativa de linfocitos autorreactivos, de forma que los déficits del sistema pueden también alterar la tolerancia normal de células B (85, 94). La fijación del complemento a receptores de membrana pueden inducir activación leucocitaria. El complemento también ejerce efectos quimiotácticos y anafilácticos. En algunos órganos, como el riñón o el pulmón, inducen la liberación de prostaglandinas y citocinas inflamatorias (94).

Los componentes del complemento pueden ser dianas de autoanticuerpos, que pueden reducir los niveles de sus componentes o bien inducir la activación de la vía clásica. También pueden interferir en la opsonización y fagocitosis de células apoptóticas. Se conocen anticuerpos con diversas especificidades, que reaccionan frente a componentes transformados, más que frente a los nativos (94). Podemos destacar los anti-C1q, presentes en el 30-50% de pacientes con LES y en prácticamente el 100% de pacientes con síndrome de vasculitis urticarial hipocomplementémica. La mayoría de pacientes con anti-C1q sufren glomerulonefritis de clase III-IV. Es posible que los anti-C1q actúen frente a C1q fijado a otros anticuerpos o a estructuras del glomérulo. Constituyen, como veremos, un marcador predictivo de la nefritis lúpica (94, 96). Existen anticuerpos frente a C3 y C4 asociados a mal pronóstico de la enfermedad renal

(94). También se observan anticuerpos frente a sistemas de inhibición del complemento, como, presentes en la circulación o en membranas celulares, como CR1, CR3, el factor inhibidor H o el receptor de membrana CD46, lo que conduce al aumento de la sensibilización a la activación del sistema (94, 96).

La activación del complemento puede influir en la función plaquetaria y su relación con el riesgo de trombosis. Se conoce su relación con mecanismos de trombosis y con las complicaciones obstétricas que ocurren en el síndrome antifosfolípido. Es posible que los inmunocomplejos que contengan aPL puedan fijarse a plaquetas, activando posteriormente la vía clásica del complemento (95, 96).

### **5.9. Mecanismos de daño 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 depósitos en tejidos, e inducen la activación del complemento y fenómenos inflamatorios (154). Se forman en grandes cantidades a medida que los anticuerpos se fijan a sus dianas, sobre todo complejos que incluyen material nuclear. Además, su aclaramiento es deficitario (92). 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. (90).

La nefritis lúpica es el prototipo de enfermedad por IC. Células B autorreactivas producen IgG anti-DNA que muestra reactividad cruzada frente a componentes de la membrana basal glomerular o de la matriz mesangial. Los IC producen activación del complemento, infiltración por linfocitos, reclutamiento de células del sistema inmunológico, liberación de citocinas e inflamación tisular destructiva (79, 92, 144). Los anti-dsDNA pueden fijarse a fragmentos de cromatina expuestos en la membrana basal glomerular (154, 155). Los nucleosomas pueden ser el autoantígeno que inicia el proceso. Como hemos visto, la exposición de antígenos puede ser secundaria a defectos de la apoptosis y del aclaramiento de restos celulares. Las propias células renales pueden expresar antígenos y secretar citocinas inflamatorias (1, 92). El sistema del complemento participa claramente en los mecanismos de lesión. Fallos en el sistema del complemento contribuyen a un deficiente aclaramiento de IC. A nivel renal se observa colocalización de IC, componentes del complemento y anti-DNA (95, 96). Además, existen factores relacionados con la proliferación celular, como la sobreexpresión de

HER2. Las células mesangiales son capaces de producir IFN y otras citocinas, que pueden amplificar la respuesta inflamatoria (84).

En la afectación cutánea también participan mecanismos ligados al depósito de IC. La asociación con anticuerpos anti-Ro52 puede tener relación con alta expresión de Ro52 en regiones cutáneas inflamadas. Esta proteína puede poseer funciones fijadoras de ácidos nucleicos. Las lesiones cutáneas dependen además de la expresión local de ciertas proteínas (84).

Los mecanismos que intervienen en las manifestaciones neurológicas son más difíciles de precisar. La patogenia puede ser multifactorial: Autoanticuerpos, inflamación, alteraciones vasculares, etc. Las lesiones histológicas más frecuentes muestran una vasculopatía proliferativa no inflamatoria y hialinización, sobre todo en pequeños vasos. La vasculitis en series de autopsia es poco habitual. Se considera que puede haber una microvasculopatía asociada a IC (60, 156). Es probable que diversos tipos de autoanticuerpos desempeñen un papel (anti-DNA, anti-ribosomales P, anti-NMDA, aPL, etc.). Alteraciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica pueden permitir el paso de inmunoglobulinas, citocinas y células inmunitarias al sistema nervioso. En este proceso puede intervenir el complemento (84). Los anti-DNA pueden producir citotoxicidad directa, por ejemplo a través de reactividad cruzada con otros receptores, como los N-metil-D-aspartato –NMDA-) (154, 155, 157). Otros anticuerpos, como los aPL, están ligados a eventos vasculares y posiblemente a mecanismos inflamatorios. También se ha demostrado un aumento de parámetros de inflamación a nivel cerebral (VCAM-1, interleucinas, IFN $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) (1, 79, 92).

Los aPL se relacionan con síndromes clínicos variados. Inducen daño endotelial y trombosis (158). Los aPL interfieren con el sistema de la coagulación, incrementan la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de células endoteliales, inducen la producción de factor tisular y, en consecuencia, la formación de trombos. Promueven la agregación plaquetaria y la activación del complemento (92). Son capaces de inducir una vasculopatía asociada a hiperplasia intimal grave. Este mecanismo puede ser importante en la enfermedad renal (159, 160). En su relación con la patología neurológica y obstétrica se ha propuesto la existencia de mecanismos inflamatorios (161, 162). Su papel en la aterogénesis es controvertido. Pueden tener reactividad con lipoproteínas que participen en la formación de placas. Los aPL de especificidad  $\beta$ 2GPI pueden fijarse a LDL, formando complejos (163).

Diversos cuadros clínicos se deben a vasculitis, que suele ser de tipo leucocitoclástico, afectando a vasos pequeños. Se produce engrosamiento intimal, infiltración linfocitaria, necrosis de la media, trombosis intraluminal y fibrosis de la

adventicia. El mecanismo básico es el depósito de IC, con aumento de moléculas de adhesión e interleucinas (79, 164, 165).

En el daño en diversos tejidos intervienen también mecanismos no directamente ligados a la enfermedad. En la aterogénesis precoz que se describe en el lupus, existe reclutamiento de células hacia la pared arterial, liberación de citocinas inflamatorias y fenómenos de fibrosis (79). Algunos autoanticuerpos muestran propiedades aterogénicas a través de la formación de IC con LDL oxidada (22, 163, 166).

Se han descrito otros mecanismos de daño en tejidos, responsables de los diversos cuadros clínicos con los que puede manifestarse el lupus. En la endocarditis de Libman-Sacks las verrugas contienen células del sistema inmune, Ig y complemento (79, 158). En el síndrome de Sjögren existe infiltración linfocitaria de glándulas lagrimales y salivares (167). En la afectación articular se observa inflamación sinovial, con hiperplasia, cambios microvasculares, depósito de fibrina e infiltrado perivascular (168).



## 6. DIAGNÓSTICO DEL LES: CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

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 patrón oro para el diagnóstico individual sigue siendo el juicio de un clínico experimentado (169). Aparte de la evaluación de la clínica y de las pruebas, incluiría el diagnóstico diferencial, la repetición de pruebas en caso necesario, etc.

No existen manifestaciones clínicas o analíticas patognomónicas. En cuanto a las pruebas complementarias, el hallazgo analítico más característico y que define a la enfermedad es la presencia de autoanticuerpos. Algunos síntomas aislados, o la afectación de varios sistemas, sobre todo en mujeres jóvenes, pueden hacer sospechar el diagnóstico inicialmente, pero el rasgo más característico de la enfermedad es su gran heterogeneidad. Por este motivo, se han diseñado conjuntos de criterios de clasificación, que también se utilizan como instrumentos de diagnóstico.

El diagnóstico preciso sigue siendo difícil en algunos casos. Aunque existe suficiente evidencia para sostener el concepto de LES como una única enfermedad, la gran variabilidad que presenta ha llevado a algunos autores a sugerir que podría tratarse de varios procesos que comparten rasgos comunes, o de un síndrome que podría englobar a varias entidades diferentes (83, 144, 152).

Los criterios de clasificación de una enfermedad son conjuntos de hallazgos que asigna a un paciente a una categoría particular, lo que permite incluir pacientes en grupos homogéneos, sobre todo en el ámbito de estudios. Los criterios diagnósticos son conjuntos de hallazgos utilizados en la clínica para confirmar la presencia de un síndrome o enfermedad determinada, de forma que su enfoque es sobre todo individual. Una baja sensibilidad en el diagnóstico impide la detección adecuada de pacientes y una baja especificidad puede producir morbilidad y costes innecesarios (153).

Al no existir criterios diagnósticos del LES admitidos de forma universal, para el diagnóstico individual se han utilizado desde hace décadas criterios de clasificación. Aunque de forma inapropiada, los criterios diagnósticos y criterios de clasificación se utilizan como términos intercambiables. El cumplimiento de los criterios de clasificación implica la presencia de la enfermedad, pero la afirmación inversa no siempre se cumple. En ocasiones, un paciente puede ser diagnosticado sin que cumpla un determinado conjunto de criterios de clasificación (153). En general, los criterios de clasificación incrementan la sensibilidad para la detección de casos, a costa de una

disminución de la especificidad o un aumento de falsos negativos. Se han buscado conjuntos de criterios sencillos y fiables, que se comparan entre sí y con el diagnóstico clínico realizado por expertos (14, 170-174).

El conjunto de criterios de clasificación más utilizado en las últimas décadas es el de la *American Rheumatism Association* (ARA), más tarde denominada *American College of Rheumatology* (ACR). La primera versión de los criterios de la ARA fue publicada en los años 50. En 1971 la ARA publicó el conjunto de criterios del que derivan los sistemas actuales, basándose en la información proporcionada por 52 Reumatólogos de EEUU y Canadá a partir de datos de sus pacientes. Constaba de 14 criterios (con un total de 21 ítems), de los debían cumplirse al menos 4 para clasificar a un paciente con LES (Tabla 2). El sistema ha mostrado una especificidad notable, discriminando a pacientes con LES respecto a la población general, pero su sensibilidad es relativamente baja (3, 169). Puede afirmarse que es el conjunto de criterios que ha perfilado el concepto de la enfermedad tal como la conocemos en la actualidad.

**Tabla 2.** Criterios de clasificación de LES de la ARA de 1971.

Eritema facial
Lupus discoide
Fenómeno de Raynaud
Alopecia
Fotosensibilidad
Úlceras orales o nasofaríngeas
Artritis sin deformaciones
Células LE
Test de sífilis falsamente positivo durante al menos 6 meses
Proteinuria
Cilindros urinarios
Serositis: Pleuritis y/o pericarditis
Manifestaciones neurológicas: Psicosis y/o convulsiones
Alteraciones analíticas. Una o más de las siguientes: Anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia

En 1982 se publicó un conjunto de criterios revisado (25). Este sistema constaba de 11 criterios. Se incluyeron avances en los estudios inmunológicos (ANA, anticuerpos antiDNA y anticuerpos antiSm -antiSm-). Se suprimieron dos criterios de afectación cutánea (alopecia y fenómeno de Raynaud). La afectación renal se unificó en un único criterio y se redujo la magnitud requerida para registrar proteinuria. La artritis fue definida como no erosiva. Para la inclusión de un paciente como caso de LES se

precisaba el cumplimiento de al menos 4 criterios, de forma secuencial o simultánea (Tabla 3). El nuevo sistema aportó mayor sensibilidad y especificidad, además de cierta sencillez, por lo que ha sido ampliamente utilizado y validado (25, 170, 171). En el ámbito docente proporciona un sistema de descripción de la enfermedad. En la clínica se ha utilizado ampliamente como instrumento diagnóstico, aunque se aconseja que no sea el único sistema, debido al riesgo de exclusión de pacientes con insuficiente número de criterios, o con una evolución más lenta o prolongada (169).

<b>Tabla 3.</b> Criterios de clasificación de LES revisados del <i>American College of Rheumatology</i> (ACR) de 1982 (25).	
<b>Criterio</b>	<b>Definición</b>
1. Rash/erupción malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre eminencias malares, con tendencia a respetar pliegues nasolabiales
2. Rash/erupción discoide	Lesiones en forma de placas parcheadas eritematosas elevadas, con descamación queratósica adherente y condensación folicular; puede haber cicatrización atrófica en lesiones más antiguas
3. Fotosensibilidad	Erupción cutánea a causa de una reacción inusual a luz solar, por historia clínica (referida por el paciente) u observada por el médico
4. Úlceras orales	Úlceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un clínico
5. Artritis	Artritis no erosiva afectando a 2 ó más articulaciones periféricas, con dolor a la palpación, tumefacción o derrame
6. Serositis	A. Pleuritis: historia convincente o dolor pleurítico o roce pleural o evidencia de derrame pleural, o B. Pericarditis: documentada por ECG o roce pericárdico o evidencia de derrame pericárdico
7. Enfermedad renal	A. Proteinuria persistente > 0.5 gr/día o > 3+ si no se cuantifica, o B. Cilindros celulares (pueden ser de hematíes, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos)
8. Enfermedad neurológica	A. Crisis epilépticas: en ausencia de fármacos o alteraciones metabólicas causales (ej: uremia, cetoacidosis, trastorno electrolítico), o B. Psicosis: en ausencia de fármacos o alteraciones metabólicas causales (ej: uremia, cetoacidosis, trastorno electrolítico)
9. Trastorno hematológico	A. Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o B. Leucopenia: < 4000/mm <sup>3</sup> en ≥ 2 ocasiones, o C. Linfopenia: < 1500/mm <sup>3</sup> en ≥ 2 ocasiones, o D. Trombocitopenia: < 100000 mm <sup>3</sup> en ausencia de fármacos causales
10. Trastorno inmunológico	A. Preparación de célula LE positiva, o B. Anti-DNA: anticuerpos anti-DNA nativo, o C. AntiSm (anticuerpos anti-antígeno nuclear Sm), o D. Test serológico de sífilis falsamente positivo (VDRL) durante al menos 6 meses (confirmado por test de inmovilización de Treponema o test de fluorescencia –FTA-Abs-)
11. Anticuerpos antinucleares	Título anormal (por inmunofluorescencia o ensayo equivalente) en cualquier momento, en ausencia de fármacos con relación conocida con lupus “inducido por fármacos”

El diagnóstico precoz de algunos casos con este sistema de clasificación puede ser difícil. Se ha criticado su limitado número de criterios y el excesivo peso otorgado a las manifestaciones cutáneas y articulares, además de que no exija el cumplimiento de un criterio inmunológico (36). Algunos criterios pueden estar sujetos a la interpretación. La aplicación estricta de la definición de artritis requeriría un estudio radiológico y la enfermedad renal no se describe suficientemente. Además, no incluye la posibilidad de clasificar pacientes con enfermedad renal aislada (34, 170). Posteriormente se ha visto

que además incluye un número limitado de formas de afectación neuropsiquiátrica (170, 171). Se han hecho también observaciones sobre los criterios analíticos: El límite del recuento plaquetario, la limitación del criterio relacionado con anticuerpos anti-fosfolípido, la insuficiente definición de métodos analíticos y puntos de corte de los ANA y la no inclusión de información sobre el complemento (34, 170). Además, a pesar de la diferente relevancia de cada ítem, no les asigna pesos específicos (170). A pesar de estos problemas, el rendimiento del conjunto de criterios del ACR de 1982 se puede considerar óptimo y ha sido probablemente el más utilizado en las últimas décadas.

Los avances en los años siguientes llevaron en 1997 al Comité de Criterios Diagnósticos y Terapéuticos del ACR a la actualización de los criterios de 1982. Los cambios más destacados fueron la eliminación del criterio de la célula LE y la modificación del criterio inmunológico, definiéndolo como “hallazgo positivo de anticuerpos anti-fosfolípido”, basado en un nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, un test positivo de anticoagulante lúpico (LA), o un test serológico falsamente positivo para sífilis, conocido durante un período de al menos 6 meses y confirmado mediante un test de inmovilización de *Treponema pallidum* o un test de absorción de anticuerpos treponémicos (173). El peso otorgado a este criterio ha recibido críticas. Este conjunto no ha sido validado como el de 1982, aunque su utilización en estudios poblacionales y clínicos, así como en la práctica asistencial, es bastante frecuente (170, 171). También se ha criticado la insuficiente definición de las manifestaciones neurológicas, el reducido número de especificidades de los aPL y la omisión de manifestaciones del SAP, el peso uniforme de los criterios clínicos y el aparente sesgo hacia formas más graves y evolucionadas de la enfermedad (3).

Del total de pacientes remitidos a centros de referencia por sospecha de LES, dos tercios cumplen criterios del ACR, un 10% tiene lupus clínicamente evidente sin cumplir los criterios, y un 25% tiene ANA positivos y manifestaciones inespecíficas. Es evidente que el diagnóstico en fases iniciales puede ser difícil, por lo que se han diseñado instrumentos que permitan una detección más precoz y la corrección de desequilibrios de sistemas previos. Algunos otorgan pesos específicos y diferentes niveles de sensibilidad y especificidad a cada criterio. Los principales son los criterios de la *Cleveland Clinic* de 1984 y los *Boston Weighted Criteria*, de 2002. Incrementan la sensibilidad, pero su especificidad es menor. Su utilización es minoritaria (170, 171).

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 (172). El sistema incluye definiciones amplias de

las manifestaciones cutáneas, neuropsiquiátricas y analíticas (Tabla 4). Se identificaron 17 criterios: 11 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 (según la Clasificación de Nefritis Lúpica de la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* [ISN/RPS] de 2003), junto con la presencia de ANA o anticuerpos anti-dsDNA (36, 171, 172). Las manifestaciones clínicas y analíticas se consideran acumulativas y no se necesita que sean concurrentes.

Entre las principales diferencias respecto a sistemas previos, destaca la inclusión de la nefritis aislada como posible criterio único, así como la ampliación de las manifestaciones neurológicas y de las cutáneas, evitando además su duplicidad. Se subdividieron los criterios hematológicos en ítems individuales. Se modificaron los criterios de la artritis y de la enfermedad renal (34). No se exige la definición radiológica en el criterio articular. Se modificaron y añadieron diversos criterios inmunológicos, reflejando los nuevos conocimientos sobre la enfermedad. Se añadió la presencia de anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI y de hipocomplementemia. Un cambio muy importante es el concepto de que un caso sin la presencia de autoanticuerpos o de complemento bajo no puede ser clasificado como paciente con LES (36, 60, 171, 172). Es un sistema más laborioso que los previos y requiere cierta experiencia, pero refleja mejor la naturaleza compleja de la enfermedad (174). En la Tabla 4 hemos reflejado los ítems incluidos en el sistema de criterios de clasificación del SLICC de 2012.

El conjunto de criterios del SLICC, en comparación con los del ACR de 1997, muestra un incremento de la sensibilidad para el diagnóstico de LES (97% frente a 83%), lo que permite la inclusión de un mayor número de pacientes, aunque su especificidad es menor (84% frente a 96%) (14, 34, 153, 172, 174). Se reduce la necesidad de utilizar el concepto de “lupus incompleto” (174). Para la mayoría de casos, las diferencias entre los diversos conjuntos no son significativas. El propio sistema SLICC ha servido como test de validación de otros previos, como el conjunto de criterios del ACR de 1982 (172). En escenarios reales ambos han resultado óptimos respecto al estándar del diagnóstico clínico y son considerados apropiados en el diseño de ensayos (14, 17, 174). El conjunto de criterios del SLICC proporciona una alternativa actualizada, con una representación más equilibrada de los diferentes órganos y sistemas. Es probable que su generalización permita la inclusión de pacientes con manifestaciones más variadas en comparación con estudios previos o de casos en fases más precoces (17, 36).

Es probable que los sistemas de clasificación sigan utilizándose como instrumentos de diagnóstico en la asistencia clínica. Según algún autor, el diseño de verdaderos sistemas de diagnóstico podría tener consecuencias médico-legales, debido

al riesgo de infradiagnóstico. Existen iniciativas para intentar mejorar los sistemas existentes, manteniendo la especificidad pero incrementando la sensibilidad, sobre todo en fases precoces, gracias a la incorporación de nuevos criterios analíticos y su relación con manifestaciones específicas (153, 171, 175).

<b>Tabla 4.</b> Criterios de Clasificación de LES del <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i> (SLICC) 2012 (Referencia 172).	
<b>Criterios clínicos</b>	<b>Definición</b>
Lupus cutáneo agudo (incluyendo rash malar; no contar si discoide malar)	Lupus bulloso Variante de necrolisis epidérmica tóxica del LES Rash maculopapular Rash fotosensible O lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriasiformes no induradas y/o anulares policíclicas)
Lupus cutáneo crónico	Rash discoide clásico Lupus hipertrófico (verrucoso) Paniculitis lúpica ( <i>profundus</i> ) Lupus mucoso Lupus <i>tumidus</i> <i>Overlap</i> lupus discoide/liquen plano
Úlceras orales	Bucal, lengua O úlceras nasales (En ausencia de otras causas)
Alopecia no cicatricial	(En ausencia de otras causas)
Sinovitis	Dos o más articulaciones Tumefacción o derrame o dolor Rigidez matutina $\geq 30$ minutos
Serositis	Pleuritis (derrame pleural, roce pleural) Pericarditis (dolor pericárdico, derrame pericárdico, roce pericárdico, alteraciones ECG sugestivas de pericarditis)
Renal	Proteinuria de 500 mg/24 h (por cociente proteínas/creatinina en orina o proteinuria 24 h) O cilindros de hematíes
Neurológico	Crisis Psicosis Mononeuritis múltiple (ausencia de otra causa, como vasculitis) Mielitis Neuropatía periférica o craneal (ausencia de otra causa como vasculitis, infección o diabetes) Estado confusional (ausencia de otras causas)
Anemia hemolítica	
Leucopenia	$< 4000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión
Linfopenia	$< 1000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión
Trombocitopenia	$< 100000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión
<b>Criterios inmunológicos</b>	<b>Definición</b>
ANA	Por encima del rango del laboratorio
Anti-dsDNA	Por encima del rango del laboratorio (excepto ELISA: dos veces por encima del rango del laboratorio)
Anti-Sm	
Anticuerpos anti-fosfolípido (cualquiera de los siguientes)	Anticoagulante lúpico RPR falsamente positivo Anticardiolipina a título medio o alto (IgA, IgG o IgM) Anti- $\beta_2$ glicoproteína I (IgA, IgG o IgM)
Complemento bajo	C3 C4 CH50
Test coombs directo positivo	En ausencia de anemia hemolítica

## **7. DIAGNÓSTICO DEL LES: ALTERACIONES ANALÍTICAS Y BIOMARCADORES**

### **7.1. *Reactantes de fase aguda. Alteraciones analíticas generales***

La utilidad de los reactantes de fase aguda en el LES es limitada. La elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), presente en el 50-94% de pacientes, es un indicador de actividad sensible pero poco específico. Los niveles medios de proteína C reactiva están elevados de forma moderada, excepto en ciertas manifestaciones, como la serositis. Los niveles muy altos hacen sospechar una infección intercurrente (176). Es frecuente encontrar hipoalbuminemia, como en otros procesos crónicos, aumento de  $\alpha$ -globulinas y de otras proteínas asociadas a inflamación ( $\alpha$ -fetoproteína,  $\alpha_1$ -antitripsina,  $\alpha_2$ -macroglobulina, etc.). La  $\beta_2$ -microglobulina puede aumentar en fases de actividad o en pacientes con nefropatía. También existe una elevación policlonal de  $\gamma$ -globulinas. En el 2-4% de pacientes se detecta una gammapatía monoclonal de significado incierto, sobre todo IgG.

### **7.2. *Autoanticuerpos en el LES***

Los autoanticuerpos son inmunoglobulinas que reaccionan con componentes propios. La presencia de autoanticuerpos es una de las señas de identidad del LES. Además, en el LES se caracterizan por su gran variedad. A lo largo de los años se han descrito hasta 180 especificidades diferentes, probablemente la cifra más alta dentro de las enfermedades autoinmunes, aunque sólo algunas son comunes. Los autoanticuerpos más importantes se dirigen frente a antígenos nucleares. La mayoría de pacientes presenta ANA en algún momento de la evolución. Su ausencia en pacientes que son diagnosticados de LES (lupus seronegativo) es muy infrecuente (152, 153, 177).

La Tabla 5 muestra los principales autoanticuerpos que se determinan en pacientes con LES.

**Tabla 5.** Principales autoanticuerpos para el diagnóstico y clasificación del LES.

Autoanticuerpo	Sensibilidad en el LES	Especificidad en el LES	Otras enfermedades
ANA (HEp-2, IFI)	98	No	Muchas
Anti-dsDNA	50	Sí (95%)	-
Anti-histona	50	No	LIF, SSc, Artritis juvenil
Anti-C1q	30	No	Vasculítides por IC
Anti-Sm	10	Sí (99%)	-
Anti-Ro60	40	No	Sjögren, LE Cutáneo, SSc
Anti-La/SSB	20	No	Sjögren
Anti-U1RNP	20	No	EMTC
Factores reumatoides	20	No	AR, Sjögren
Anti-cardiolipina IgG	20	No	SAP primario
Anti-cardiolipina IgM	10	No	SAP primario
Anticoagulante lúpico	10	No	SAP primario

IFI: Inmunofluorescencia indirecta. LIF: Lupus inducido por fármacos. SSc: Esclerosis sistémica. IC: Inmunocomplejos. EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo. AR: Artritis reumatoide. SAP: Síndrome antifosfolípido. (Adaptado de Referencia 153).

En muestras de pacientes con LES extraídas años antes del inicio de síntomas se detecta la presencia de autoanticuerpos, lo que demuestra que su síntesis comienza mucho antes de la aparición de la clínica o del diagnóstico de la enfermedad. Se ha visto cierta “jerarquía temporal”, con aparición primero de ANA, anticuerpos anti-Ro, anti-La y aPL, en ocasiones años antes de los síntomas. Posteriormente aparecen los anti-Sm y anti-RNP, a veces unos meses antes del diagnóstico o coincidiendo con el inicio de síntomas. Los anti-dsDNA aparecen en un punto intermedio entre ambos grupos (86, 87, 150). Poco antes del diagnóstico se produce una acumulación progresiva de nuevas especificidades de autoanticuerpos. Con estos resultados, se ha propuesto la existencia de una fase inicial de autoinmunidad sin síntomas pero con resultados de laboratorio positivos, y otra posterior o de autoinmunidad patogénica, caracterizada por la presencia de anticuerpos patogénicos y síntomas clínicos, que conducen al diagnóstico. No se conoce el riesgo de transición de una fase a otra, es decir, la probabilidad de que una persona con resultados analíticos positivos desarrolle la enfermedad (150).

### **7.2.1. Anticuerpos antinucleares**

Los anticuerpos antinucleares (ANA) se dirigen contra componentes nucleares (176). El término puede ser inexacto, ya que con las técnicas utilizadas en su determinación se detectan también anticuerpos contra otros componentes celulares (cubierta nuclear, aparato mitótico, e incluso del citoplasma o de la membrana celular) (178).

El fenómeno de la célula LE (“fenómeno LE”) fue la primera técnica que permitió la detección de ANA y el primer marcador serológico del LES. Consiste en la

visualización de leucocitos (neutrófilos o monocitos) con material homogéneo en su interior, resultado de la opsonización tras ser expuestos al suero de pacientes con lupus. Con el tiempo, se ha visto que los anticuerpos responsables son de tipo anti-DNA/histona. Posteriormente se han utilizado otras técnicas, basadas en la reactividad frente a antígenos nucleares de tejidos humanos y animales (154).

Las principales pruebas de screening de ANA son test de inmunofluorescencia indirecta (IFI) que utilizan como sustrato células de hígado de roedor o células epiteliales humanas (células HEp2 o “*human epidermoid carcinoma cell line*”, derivadas de carcinoma laríngeo), que pueden ser cultivadas en laboratorio o adquiridas comercialmente, o variantes de esta línea celular, como Hep2000. El test de IFI sobre HEp2 es considerado el patrón actual para la detección de ANA, con una sensibilidad del 95%. Posee además la ventaja de detectar autoanticuerpos muy variados. El resultado se especifica de forma semicuantitativa como la máxima dilución a la que un suero muestra reactividad. Como veremos, se analiza además visualmente el patrón de tinción. Existen modalidades automatizadas, tanto para la cuantificación como para la definición del patrón de IFI. Existen técnicas de ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* o ensayo inmunoenzimático directo), con sensibilidad variable, habitualmente inferior a la IFI, así como técnicas de hemaglutinación e inmunoprecipitación (151, 154, 176, 178).

Un test de ANA positivo no tiene un valor absoluto, sino que debe ser correlacionado con los datos clínicos. Cada laboratorio establece unos rangos de referencia. Puede haber ANA positivos en individuos sanos, más frecuentemente al incrementarse la edad. En personas mayores de 65 años se detectan ANA en el 10-35% (154). Cuanto mayor es el título, mayor es la probabilidad de que exista una enfermedad autoinmune. El punto de corte para definir un título significativo suele situarse en 1/80, con una sensibilidad del 98.1%. Un título de 1/160 posee una sensibilidad del 95.4%. Valores por debajo de 1/160 o del percentil 95 de una población sana reducen mucho la probabilidad de LES (153, 176, 178). Los ANA se detectan también en otras enfermedades de base autoinmune, como la esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, AR, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), tiroiditis autoinmune, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, etc. También se encuentran en el lupus inducido por fármacos (LIF) o asociados al tratamiento con múltiples fármacos (hidralazina, procainamida, isoniazida, minociclina, clorpromazina, inhibidores de TNF- $\alpha$ ). Pueden encontrarse en infecciones (virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis C, sífilis, endocarditis bacteriana) y neoplasias (sobre todo de tipo linfoproliferativo). Los títulos más elevados se encuentran en el LES (151).

El valor predictivo positivo de los ANA en individuos sanos es bajo (175), pero el valor predictivo negativo es alto, ya que un test negativo se asocia a una probabilidad menor del 3% de tener LES. Aún así, un test negativo no descarta completamente la enfermedad (151). Los ANA constituyen un marcador serológico esencial para sospechar la presencia de un trastorno autoinmune, que podrá ser investigado de forma más exhaustiva. En los criterios de clasificación que hemos visto, no se definen las técnicas o los valores de referencia recomendables (143, 179). Los niveles fluctúan moderadamente a lo largo del tiempo, pero no poseen utilidad en la monitorización de la enfermedad. Es probable que en un paciente con un resultado positivo y el diagnóstico de enfermedad autoinmune no sean necesarias determinaciones posteriores (175, 178). Puede haber negativización de un resultado previamente positivo, de forma espontánea o en relación con el tratamiento (179).

Además, se define visualmente el patrón de inmunofluorescencia. Se describen más de 40 patrones, con tres categorías fundamentales: Nucleares (que se dividen a su vez en homogéneo, centromérico y moteado, además del patrón nucleolar y de cubierta nuclear), citoplásmicos y patrones del aparato mitótico. Se discute la existencia de patrones mixtos (155, 175). Cada uno se relaciona preferentemente con ciertos anticuerpos y enfermedades, pero las asociaciones no son muy específicas. Los patrones más importantes y sus anticuerpos asociados son: Homogéneo (anti-DNA mono o bicatenario -anti-dsDNA o anti-ssDNA-, anti-histona), periférico o en anillo (anti-dsDNA, anti-laminina, anti-glicoproteínas), moteado (anti-ribonucleoproteínas o anti-RNP, incluyendo los anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-U1RNP, e incluso anticuerpos frente a componentes citoplásmicos; a su vez, el patrón moteado puede ser grueso o fino), nucleolar (frente a Scl 70, RNA polimerasa, etc.), centromérico (con anticuerpos anti-kinetocore) y citoplásmico (anticuerpos anti-proteína ribosomal P). Existe un patrón polimorfonuclear, muy infrecuente pero específico, relacionado con anticuerpos contra el antígeno nuclear de células en proliferación (154, 176, 178). Los más frecuentes y característicos del LES son el homogéneo, estrechamente asociado a los anti-dsDNA, el periférico y el moteado (178).

Como hemos comentado, la composición de los ANA es muy heterogénea. Con las técnicas descritas, se detectan combinaciones variables de ANA pertenecientes a más de 100 especificidades antigénicas, no sólo nucleares, sino también citoplásmicas. Los antígenos reconocidos son sobre todo proteínas, complejos macromoleculares, complejos proteína-ácido nucleico y ácidos nucleicos. La mayoría de los ANA tienen como diana complejos proteína-RNA o proteína-DNA. Una vez detectada la presencia de ANA, el siguiente paso es determinar sus especificidades (154, 155, 178). En los siguientes apartados veremos los subtipos de ANA más importantes.

### 7.2.2. Anticuerpos anti-DNA

La existencia de anticuerpos anti-DNA fue demostrada por primera vez en los años 30 en pacientes con infecciones bacterianas. En 1957 se describieron en pacientes con LES. Los anti-DNA pueden dirigirse contra DNA monocatenario (anti-ssDNA), bicatenario (anti-dsDNA), DNA-A, DNA-B, DNA-Z, complejos DNA-RNA, etc. En el LES se producen de forma espontánea anticuerpos frente a dsDNA helicoidal B (DNA-B), que inicialmente es no inmunogénico (142, 143). En una proporción importante de pacientes se encuentran tanto anti-ssDNA como anti-dsDNA. Los anti-dsDNA son los más importantes por su especificidad y su posible papel patogénico (155). Se piensa que los anti-dsDNA forman complejos con fragmentos de nucleosomas, que se originan en procesos de eliminación celular. Como se describe en la patogenia, la disponibilidad de material de nucleosomas puede inducir la formación de anti-dsDNA (87).

Los anti-DNA son claves en el diagnóstico y el seguimiento del LES. Están presentes en el 70% (60-83%) de pacientes. Su especificidad alcanza el 95%-97% (87, 153, 154, 178). Si un test de ANA es negativo, no se suele indicar la realización de un test de anti-DNA, excepto si la sospecha clínica es elevada. Los anti-dsDNA poseen una especial utilidad para la confirmación del diagnóstico en pacientes con presentaciones que sugieren una probabilidad pretest razonable (151, 178). Existe un subgrupo de pacientes con LES con niveles altos de anti-dsDNA, pero sin actividad clínica significativa, es decir, serológicamente activos pero clínicamente quiescentes (87).

Las técnicas para su determinación poseen sensibilidad y especificidad variadas. La más utilizada es el test que utiliza *Crithidia luciliae* (basado en la fijación de los anti-DNA al kinetoplasto del protozoo, que posee una alta concentración de dsDNA, y su posterior detección mediante inmunofluorescencia). Posee una buena especificidad. Las técnicas de ELISA son menos específicas, pero poseen una sensibilidad elevada, por lo que pueden ser útiles en el seguimiento (154, 178). Cada laboratorio define un valor de referencia (171, 172).

La positividad para anti-DNA es un criterio de clasificación en varios sistemas (ACR, SLICC), sin necesidad de aclarar su especificidad (142, 143, 155). Sin embargo, no son moléculas homogéneas, ya que su origen y estructura pueden ser variados. A pesar de su valor práctico, la cuantificación global y su utilización como criterio es algo simplista (144). Se detectan diversos isotipos (IgG, IgM, IgA) y diferentes grados de afinidad. El isotipo IgG y los anticuerpos de alta afinidad son los más específicos en el LES, además de su posible relevancia patogénica, mientras que los IgM y de baja afinidad poseen una importancia menor. Pueden ser negativos al comienzo de la enfermedad, tras el tratamiento o durante las remisiones. Su elevación puede asociarse a fases de actividad y al empeoramiento de manifestaciones como la nefritis (154, 176).

En algunos pacientes se detectan títulos permanentemente elevados sin actividad clínica, pero con mayor frecuencia las elevaciones se asocian a un mayor riesgo de brotes (154).

Se cree que los anti-DNA poseen un papel patogénico. Su patogenicidad depende de factores como la avidéz, isotipo, capacidad de fijación del complemento, etc. Sus principales mecanismos patogénicos son: Formación de inmunocomplejos anti-DNA/DNA que se depositan en los tejidos e inducen la activación del complemento, fijación directa a fragmentos de cromatina expuestos en la membrana basal glomerular, citotoxicidad directa (mediante reactividad cruzada con otros receptores, como los N-metil-D-aspartato –NMDA-), etc. (154, 155).

### **7.2.3. Anticuerpos anti-histona y anti-nucleosoma**

Los anticuerpos anti-histona IgG o IgM se encuentran en el 50-80% de pacientes con LES. Se identifican anticuerpos contra histonas totales o contra algún subtipo (H1, H2a, H3, H4). En algún estudio los títulos se relacionan con la actividad de la enfermedad. Sin embargo, no son específicos del LES. Se encuentran también en el 96-100% de pacientes con LES inducido por fármacos (LIF) (176).

Los anticuerpos anti-nucleosoma se dirigen contra los nucleosomas, estructuras formadas por pares de histonas y DNA. Estos anticuerpos reaccionan exclusivamente contra nucleosomas y no contra histonas individuales o contra DNA nativo. Los nucleosomas actúan como un autoantígeno esencial en la patogenia del LES. Aunque no se utilizan de forma generalizada, los anticuerpos anti-nucleosoma se encuentran entre los marcadores más sensibles del LES, sobre todo en pacientes anti-dsDNA negativos (155). Se correlacionan con la nefritis y con la probabilidad de brotes, aunque no de forma tan estrecha como los anti-dsDNA. También se asocian a la probabilidad de brotes. Se detectan también en la hepatitis autoinmune, EMTC, esclerosis sistémica y síndrome de Sjögren (87).

### **7.2.4. Anticuerpos frente a antígenos nucleares extraíbles (anticuerpos anti-ENA)**

Los anticuerpos anti-ENA se dirigen fundamentalmente contra proteínas asociadas a RNA. El nombre del grupo es una reminiscencia del pasado, ya que en estudios iniciales los antígenos eran proteínas nucleares extraídas de sustratos celulares en una solución salina (*Extractable nuclear antigens* o ENA). Existen muchos tipos de

ENA reconocidos. Los más importantes son los anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP y anti-proteína ribosomal P (178).

#### **7.2.4.1. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB**

Los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB se dirigen contra las proteínas Ro y La, asociadas a RNA. El antígeno Ro/SSA es una ribonucleoproteína (RNP) que contiene ácidos nucleicos pequeños ricos en uridina, con varios subtipos. Las más importantes son Ro52 y Ro60 (155). El antígeno La/SSB es una fosfoproteína que fija ciertos RNA pequeños, incluyendo RNA celular 5S, RNA transfer, RNA 7S y RNA hY. Es vehiculado entre el núcleo y el citoplasma (87). Suelen determinarse mediante ELISA, o mediante inmunofluorescencia sobre líneas celulares Hep 2000, con un patrón típico nuclear moteado y nucleolar (155).

Ambos anticuerpos se encuentran sobre todo en el LES y en el síndrome de Sjögren. En el LES se encuentran anticuerpos anti-Ro y anti-La en el 50% (25-60%) y 20% (10-20%), respectivamente. En el síndrome de Sjögren la frecuencia es más elevada. No son específicos del LES, pero pueden ser útiles cuando los anti-dsDNA son negativos. Los de tipo IgG son los más relevantes. Los anti-Ro60 son predominantes en el LES. En un paciente podemos encontrar anti-Ro y anti-La, o bien anti-Ro solamente. Los anti-La no suelen detectarse de forma aislada. No guardan clara relación con fases de actividad. Los anti-Ro se relacionan con el lupus cutáneo subagudo, fotosensibilidad, neumonitis, trombocitopenia, enfermedad renal, vasculitis, síndrome de Sjögren secundario y prolongación del QT. Se asocian al lupus neonatal, que se produce en recién nacidos de madres con la enfermedad y anticuerpos circulantes. El cuadro puede cursar con citopenias, alteración hepática, y bloqueo cardíaco en el 1-2% de embarazos, que puede ascender hasta el 15% en embarazos sucesivos. El riesgo es mayor con los anti-Ro52 (87, 155, 176).

#### **7.2.4.2. Anticuerpos anti-Smith (anti-Sm) y anti-RNP**

Los anticuerpos anti-Smith (anti-Sm) reaccionan frente a proteínas Sm, que forman complejos con RNA nucleares ricos en uridina a nivel del citoplasma. Son altamente específicos, prácticamente patognomónicos, del LES. Su presencia es casi diagnóstica y han sido incluidos como criterio de clasificación en el conjunto SLICC. Sin embargo, su sensibilidad es baja, ya que aparecen en el 30-40% de pacientes de raza negra y en el 5-20% de pacientes de raza caucásica (151, 154, 155). Se mantienen durante la evolución de la enfermedad, incluso durante las remisiones. El título no se correlaciona con el grado de actividad. Se asocian a mayor riesgo de mortalidad,

serositis, nefritis, lupus neuropsiquiátrico, fibrosis pulmonar, leucopenia, artritis, rash malar, vasculitis, neuropatía periférica e hipertensión pulmonar (87). Se detectan en niveles altos en un subgrupo de pacientes con nefritis silente, con evidencia histológica de nefropatía, pero sin repercusión en el sedimento urinario o en la función renal. Se han detectado también en la AR tratada con infliximab, el síndrome lúpico asociado a infección por parvovirus y en la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por virus de Epstein-Barr (VEB) (179).

Los anti-Sm suelen asociarse a la positividad de anticuerpos frente a ribonucleoproteínas (anti-RNP). Los anti-RNP son menos frecuentes y su especificidad es moderada. Se dirigen contra pequeñas partículas de ribonucleoproteínas nucleares (U1-A, U1-C y U1 70K), presentes en el complejo U1 RNP. Se detectan en el 25% (13-47%) de pacientes con LES. Se asocian de forma específica con la EMTC, en la que se incluyen como criterio. También aparecen en la AR, polimiositis, esclerodermia y síndrome de Sjögren (87, 155, 180). Se asocian a la nefritis y a enfermedad del sistema nervioso central (SNC), así como a una edad de inicio más avanzada (151, 175). No parecen tener una clara relación con el grado de actividad (176).

#### **7.2.4.3. Anticuerpos anti-ribosomales P (o anti-proteína ribosomal P)**

Los ribosomas son estructuras macromoleculares complejas que incluyen proteínas fosforiladas y tres especies de RNA, que se localizan en la subunidad ribosomal de 60s. Su síntesis comienza en el nucleolo y posteriormente se localizan en el citoplasma. Se han relacionado con fases de actividad, manifestaciones neuropsiquiátricas, afectación mucocutánea, nefritis y hepatopatía (87, 155, 176). La prevalencia en el LES es del 10-40%. Se pueden fijar a la superficie de células T, monocitos y células endoteliales. Pueden penetrar en células vivas e inhibir la síntesis de proteínas, así como participar en procesos de apoptosis y producción de citocinas proinflamatorias. A veces muestran reacción cruzada frente a cardiolipina, ssDNA, dsDNA y nucleosomas (155).

#### **7.2.5. Utilidad de los anticuerpos antinucleares**

Los ANA se pueden utilizar como criterios de clasificación, como marcadores de actividad y como indicadores de manifestaciones específicas. En los conjuntos de criterios de clasificación más recientes se incluyen cuatro autoanticuerpos: ANA, anti-dsDNA, anti-Sm y aPL. Los anti-Ro, anti-La y anti-RNP, contribuyen a definir el perfil serológico del paciente. Además, los niveles de ANA y anti-dsDNA son útiles, aunque

de forma limitada, en el seguimiento de los pacientes; muestran estabilidad y poseen una relación débil pero significativa con la actividad clínica, sobre todo en el caso de los anti-dsDNA. Los niveles de anti-dsDNA ascienden en el 15% de pacientes con lupus inactivo y en el 44% de aquellos con enfermedad activa. Aunque la relación entre los ANA y la actividad es más cuestionable, están elevados en el 23% de pacientes inactivos, mientras que en pacientes con actividad alta están elevados en el 63% (177). La presencia de anti-dsDNA y anti-Sm posee cierta relación con el rash malar, la hipocomplementemia, la afectación renal y algunas manifestaciones hematológicas. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La se observan con mayor frecuencia en pacientes con fotosensibilidad más grave y síndrome de Sjögren (154). Los títulos de anti-dsDNA se correlacionan con la presencia y gravedad de la enfermedad renal y con una menor supervivencia. Su valor es mayor si se miden en conjunción con los anti-C1q y los niveles del complemento (175, 177).

### ***7.2.6. LES con negatividad en los test de ANA***

Se han comunicado casos raros de pacientes con LES y ANA negativos. Pueden suponer un 2% del total. Un factor importante es el tipo de test utilizado, ya que puede ser insensible en algún paciente. En otros casos, la negatividad procede de la evolución espontánea o tras el tratamiento de casos inicialmente positivos. Una proporción de estos pacientes tienen anti-Ro (154). En los casos en los que la sospecha clínica sea elevada, los estudios deben ampliarse y diversificarse oportunamente.

### ***7.2.7. Anticuerpos anti-C1q***

Los anticuerpos anti-C1q poseen especificidad frente al primer componente de la vía clásica del complemento, que actúa como molécula fijadora entre restos procedentes de la apoptosis (por ejemplo blebs) y macrófagos. Se detectan en el 17-50% de casos. El desarrollo de los anti-C1q puede relacionarse con deficiencias en el proceso de aclaramiento de células apoptóticas (155). Su patogenicidad se relaciona con la capacidad para incrementar la formación de IC circulantes y en tejidos (175).

Se detectan también en la esclerodermia, AR, EMTC y síndrome de Sjögren. Son positivos en el 100% de pacientes con vasculitis urticarial hipocomplementémica. Se asocian estrechamente a la nefritis lúpica proliferativa o membranoproliferativa, con tasas superiores al 60%. Son un marcador predictivo de enfermedad renal y de su gravedad. Los títulos crecientes predicen un brote renal. Su ausencia posee un alto valor predictivo negativo del desarrollo de nefritis grave. Algún autor afirma que sin anti-C1q no existe enfermedad renal significativa (150, 181). La combinación de anti-C1q, anti-

dsDNA y niveles bajos de complemento guarda una estrecha relación con la afectación renal. También se correlacionan con la actividad global. Tras el tratamiento efectivo de una exacerbación renal, los anti-C1q suelen descender (181). Pueden relacionarse con un aclaramiento deficiente de restos apoptóticos (87). En algún estudio se observa una correlación negativa entre los anti-C1q y las manifestaciones neurológicas. Su uso por el momento no se ha generalizado (181).

### **7.2.8. Otros autoanticuerpos**

#### **Anticuerpos anti-eritrocitos**

Se pueden detectar anticuerpos anti-eritrocito, tanto fríos como calientes, mediante un test de Coombs positivo u otras técnicas más sensibles. Los anticuerpos calientes tipo IgG son los más frecuentes. Los fríos suelen ser IgM. La prevalencia puede superar el 40%. Pueden ser silentes o asociarse a anemia hemolítica. Un hallazgo frecuente es un test de Coombs directo positivo sin hemólisis evidente. En ocasiones, los anticuerpos aCL y otros aPL muestran actividad antieritrocitaria con hemólisis (182).

#### **Anticuerpos anti-plaquetas**

Se detectan anticuerpos anti-plaquetarios en casi todos los pacientes con trombopenia, pero pueden ser positivos aún sin trombopenia. Suelen ser de tipo IgG. Constituyen un rasgo compartido por el LES y la púrpura trombocitopénica inmune (PTI). Algunos pacientes con PTI desarrollan lupus, y durante el curso del LES puede aparecer un cuadro de púrpura trombocitopénica inmune. Los anticuerpos en la PTI se restringen al subtipo IgG3, mientras que en el LES se observan varias subclases de IgG. Se dirigen contra el complejo GpIIb/IIIa y contra proteínas del citoplasma y de la membrana. Los aPL, los aCL y el anticoagulante lúpico se asocian también a trombopenia, actuando fundamentalmente frente al complejo GPIIb/IIIa, aunque no muestran reacción cruzada con los anticuerpos anti-plaqueta (55, 160, 182, 183).

#### **Anticuerpos anti-neutrófilos**

La leucopenia, hallazgo frecuente en el LES, es de origen multifactorial. En algunos pacientes se encuentran anticuerpos anti-linfocito, con capacidad citotóxica. Los anticuerpos anti-neutrófilo son muy prevalentes, pero su detección es dificultosa. Se dirigen contra antígenos de superficie y también pueden mostrar reactividad anti-Ro y anti-La. También pueden detectarse autoanticuerpos contra antígenos citoplásmicos de

neutrófilos (ANCA), exclusivamente tipo p-ANCA, pero su relación con las manifestaciones del LES es controvertida (182).

### **Factor reumatoide, anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico y anticuerpos anti-proteínas carbamiladas**

Este grupo de anticuerpos se asocia a enfermedades con manifestaciones articulares, sobre todo con la AR. Los factores reumatoides (FR) son un grupo heterogéneo de anticuerpos frente a determinantes antigénicos de la fracción Fc de IgG humana o animal. Están presentes en enfermedades de base autoinmune, como la AR. En el LES su prevalencia es del 20-60%, sobre todo en pacientes con inicio tardío y con síndrome seco. La clase más frecuente es IgM. Los FR en el LES pueden ejercer efecto protector a través del aclaramiento de IC y de la inhibición de la activación del complemento. Sin embargo, también se han relacionado con la fijación tisular de IC. Algún estudio los relaciona con la serositis y la vasculitis intestinal (184). Los pacientes con positividad para anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico y/o anticuerpos anti-proteínas carbamiladas pueden tener un mayor riesgo de enfermedad articular erosiva. También se observan en pacientes con “rhumus”, síndrome de solapamiento entre LES y AR. También son más frecuentes en pacientes con cuadros neurológicos (185).

### **Crioglobulinas**

Puede haber crioglobulinas hasta en el 25% de pacientes. Son gammaglobulinas que producen precipitación reversible de muestras de suero incubadas a temperaturas inferiores a 37° C. En el LES suelen ser de tipo II, con una mezcla de inmunoglobulinas, una de las cuales es monoclonal, habitualmente IgM, y el resto policlonal, habitualmente IgG), o de tipo III (mixta). Pueden ser un hallazgo silente de laboratorio, o bien asociarse a actividad de la enfermedad y a vasculitis cutánea. Pueden relacionarse también con la nefropatía. Existe asociación con la infección por virus de la hepatitis C. Pueden actuar como IC circulantes activadores del complemento. También muestran actividad anti-DNA y antilinfocito (186).

### **Anticuerpos anti-células endoteliales**

En el 39-93% de pacientes con LES se detectan anticuerpos anti-células endoteliales, capaces de fijarse a estructuras variadas y relacionados con la actividad de la enfermedad, nefropatía y vasculitis. Pueden actuar mediante activación del complemento o un mecanismo citotóxico (176, 187).

### **7.3. Sistema del complemento**

Un hallazgo característico del LES es el descenso de los niveles de componentes del complemento, incluido como criterio de clasificación y como índice de actividad (94). Los hallazgos más frecuentes y reproducibles son la disminución de C3 y C4. Puede haber niveles bajos de C4 de forma permanente, pero también fases activas sin cambios en los niveles de C3 y C4. Sin embargo, existe tendencia a que los niveles más bajos se asocien a los brotes. También se detecta disminución de la actividad hemolítica de la vía clásica (CH100/CH50). En la enfermedad renal crónica puede haber niveles persistentemente bajos de C3. También se detecta elevación de productos de la activación del sistema (C2a, C3a, etc.) en períodos de agravamiento, pero su uso no es habitual (94, 176, 177).

Se producen descensos acusados de C3 y C4 en la nefritis activa o en pacientes con manifestaciones hematológicas, debido al incremento del catabolismo. También descienden en infecciones. El descenso del complemento como criterio de clasificación muestra una sensibilidad y especificidad del 64 y 91% para C3, y del 64 y 65% para C4, respectivamente. La combinación de ambos eleva la sensibilidad y la especificidad. La determinación seriada puede ser útil. En pacientes con nefropatía, los niveles bajos de C3 incrementan el riesgo de futuros brotes (94, 177). Los niveles bajos de C1q se asocian a glomerulonefritis proliferativa y descienden antes de los brotes. En una proporción de casos con C1q bajo se detectan anticuerpos anti-C1q y se considera que su desaparición es un factor pronóstico favorable. Los niveles bajos de C1q poseen una especificidad elevada, del 96%, pero una sensibilidad de solo un 20%. Pueden ser útiles en la monitorización de la nefritis (94). El complemento también se incluye como marcador histológico de la enfermedad renal, ya que la colocalización de C1q, C3 y C4 con isotipos de IgG, IgA e IgM en los glomérulos es casi exclusiva de la nefritis (95).

### **7.4. Otros biomarcadores**

Existe gran interés en el estudio de las citocinas como marcadores de la enfermedad. Entre ellas destaca el interferón IFN tipo I. Su utilidad como marcador diagnóstico es limitada, pero podría tener un valor predictivo negativo. Se ha correlacionado con citopenias, manifestaciones articulares y fiebre. También se asocia a la enfermedad renal y, en algún estudio, a manifestaciones neurológicas. Se ha utilizado como índice en estudios de tratamiento con inhibidores de IFN, para la selección de pacientes y en su monitorización. También podrían tener valor en el escalado de tratamientos clásicos con efecto conocido sobre el interferón, como los corticoides y los antipalúdicos (177).

También se investiga el estudio de subpoblaciones celulares mediante citometría de flujo. Los plasmablastos de vida corta y las células plasmáticas reflejan una hiperactividad de células B. Las células plasmáticas de vida larga son responsables del mantenimiento de las respuestas humorales. Los plasmablastos pueden constituir un biomarcador de la enfermedad y un índice de respuesta a tratamientos. Se ha propuesto su utilización en la selección de pacientes candidatos a terapias biológicas dirigidas contra células B (177).

En el futuro es posible que la valoración de cada paciente incluya un conjunto de parámetros o “paneles” de biomarcadores, que permitan su inclusión en un subgrupo patogénico determinado, para un tratamiento y seguimiento específicos (102).



## **8. VALORACIÓN CUANTITATIVA DEL LES: ÍNDICES DE ACTIVIDAD, ÍNDICES DE DAÑO ACUMULADO, ÍNDICES DE CALIDAD DE VIDA**

La valoración cuantitativa de una enfermedad es esencial, para el conocimiento de su historia natural, el seguimiento de los pacientes y la evaluación del tratamiento. Debido a su naturaleza multisistémica y heterogénea, la valoración cuantitativa del LES es compleja. Debe ser capaz de distinguir entre manifestaciones derivadas del aumento de actividad y las que son resultado de daño crónico. También intentará diferenciar las manifestaciones propias de la enfermedad de otras atribuibles a comorbilidades (188, 189). Se han desarrollado diversos sistemas de valoración: Índices de actividad, para evaluar manifestaciones reversibles, e índices de daño, que miden cambios irreversibles. Además, como en otras enfermedades, existen índices de calidad de vida.

### **8.1. Índices de actividad**

Al hablar de actividad de la enfermedad, debemos abordar en primer lugar el concepto de brote. En ocasiones se denomina exacerbación o fase de actividad. Aunque parece un concepto simple, existen problemas para definirlo, ya que puede incluir síntomas aislados o múltiples combinaciones, con o sin alteraciones analíticas asociadas y con una enorme gradación en su intensidad. Además, la apreciación de algunas manifestaciones posee un componente subjetivo. Las definiciones de actividad suelen combinar parámetros clínicos y serológicos. La *Lupus Foundation of America*, utilizando un proceso Delphi, ha publicado una definición simple de brote, con utilidad operativa: Un brote es un incremento medible de la actividad de la enfermedad en uno o varios sistemas de órganos, incluyendo signos y síntomas clínicos o medidas de laboratorio, nuevos o ya existentes. Debe ser considerado por un evaluador y además conducirá al planteamiento de cambios en el tratamiento. El concepto incluye datos sobre el inicio y la finalización, así como parámetros de intensidad. Existen también definiciones para manifestaciones específicas (190).

Los índices de actividad han sido desarrollados en el contexto de estudios de observación longitudinales y de ensayos terapéuticos (189). Han sido validados en poblaciones variadas y se han comparado entre sí. A veces se utilizan en combinación. Son útiles en el seguimiento de los pacientes, reflejan la actividad y poseen gran valor predictivo respecto al nivel de daño y la mortalidad.

Los principales índices de actividad son:

- *British Isles Lupus Assessment Group Scale (BILAG)*.
- *European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM)*.
- *Systemic Lupus Activity Measure (SLAM)*.
- *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)*.
- *UCSF/JHU Lupus Activity Index (LAI)*.
- *Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ)*.
- *SLE Responder Index (SRI)*.

Podemos distinguir los índices globales (ECLAM, SLAM, SLEDAI, LAI) de otros que evalúan la actividad en sistemas individuales (BILAG) (189).

### ***British Isles Lupus Assessment Group Scale (BILAG)***

Este índice evalúa 106 manifestaciones que hayan ocurrido en las 4 semanas previas, afectando a varios sistemas u órganos: Constitucional, mucocutáneo, sistema nervioso, musculoesquelético, cardiorrespiratorio, renal y hematológico (189, 191). Posteriormente se incluyó la afectación oftalmológica y gastrointestinal. Existen versiones para su aplicación en mujeres embarazadas y en niños (192). La actividad de cada sistema puntúa entre 0 y 4. La puntuación final se asigna a una de cinco categorías posibles, A-E, desde enfermedad muy activa hasta inactiva. Cada una se relaciona con la probabilidad de un tipo de tratamiento. Es uno de los índices que mejor refleja la actividad de la enfermedad y quizá el único con capacidad para mostrar de forma rápida la actividad en sistemas individuales (188, 189, 192). Precisa cierto grado de entrenamiento.

### ***European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM)***

El índice ECLAM fue descrito por un Grupo Europeo de Consenso en 1992. La correlación con otros índices, como SLAM, BILAG y SLEDAI, es buena. Incluye el registro de alteraciones en el último mes afectando a 10 sistemas, junto con dos medidas de laboratorio, con registro final de 33 ítems, que pueden puntuar entre 0.5 y 2 (188, 191). La puntuación total oscila entre 0 y 15.5. Una de sus ventajas es que puede ser utilizado en estudios retrospectivos. Su aplicación es relativamente fácil. Al tratarse de una escala global, la detección de cambios en la gravedad puede ser difícil (188).

### ***Systemic Lupus Activity Index Measure (SLAM)***

Fue publicado en 1986 y existe una versión revisada de 2001. Evalúa la actividad en el último mes mediante el registro de 9 sistemas y 7 datos de laboratorio.

La puntuación total oscila entre 0 y 84. Se ha criticado la inclusión de medidas con cierto componente subjetivo (fatiga, artralgias, mialgias, etc.) y la necesidad del criterio médico para su atribución (189). Es sensible a los cambios en la actividad y se correlaciona con parámetros que miden la percepción del propio paciente (188, 189).

### ***Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)***

Fue desarrollado en Canadá en 1985. Fue utilizado por el grupo SELINA (*Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment Group*) en la evaluación del uso de hormonas en pacientes con LES. Existen versiones traducidas a varios idiomas y revisiones posteriores, como la SLEDAI-2K, de 2002 (188, 191). Registra la actividad en los 10 días anteriores de 24 ítems pertenecientes a 9 sistemas. Al contrario que la mayoría de índices, incluye parámetros inmunológicos. No recoge información subjetiva (189). Es sensible a variaciones de actividad en el tiempo, aunque en este aspecto puede ser algo inferior a BILAG y SLAM, ya que la definición de algún ítem no refleja cambios parciales. La versión SLEDAI -2K *Responder Index-50* (SRI-50) intenta reducir esta limitación (192). Posee valor pronóstico y permite calcular la probabilidad de mortalidad. Es sensible a cambios de actividad entre sucesivas revisiones de los pacientes (191).

### ***UCSF/JHU Lupus Activity Index (LAI)***

El LAI es un índice global de aplicación rápida, que mide la actividad en las últimas dos semanas en órganos o sistemas mayores y en 3 parámetros analíticos (anti-dsDNA, proteinuria y complemento). Incluye una estimación global del Médico en una escala analógica y la valoración de la necesidad de tratamiento con corticoides o inmunosupresores (189, 191). Es simple, pero posee variabilidad interobservador.

### ***Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ)***

Este índice destaca por su elaboración mediante un cuestionario que realiza el propio paciente, cuantificando 24 ítems en 9 sistemas en los últimos 3 meses. Se utiliza en estudios epidemiológicos y de grandes cohortes. Puede ser realizado fuera del ámbito clínico, e incluso por vía telefónica. Posee buena correlación con otros índices, pero no puede sustituir al seguimiento clínico directo del paciente (188).

### ***SLE Responder Index (SRI) y otros índices de respuesta***

Ninguno de los índices anteriores ha sido diseñado específicamente para su aplicación en ensayos clínicos controlados. Un Comité *Ad Hoc* del ACR ha definido los grados de variación de los índices que reflejan diferencias clínicamente relevantes.

Algunos índices pueden ser insensibles para la detección apropiada de cambios. El *Responder Index for Lupus Erythematosus* (RIFLE), el *SLE Responder Index* (SRI) y el *BILAG Based Combined Lupus Assessment* (BICLA) combinan datos de los índices SELENA-SLEDAI, BILAG y la valoración global del paciente, para definir la magnitud requerida en su variación que permite considerar una respuesta como significativa (188, 191, 192).

### **Comparación entre los diversos índices de actividad**

Los índices más utilizados en ensayos de observación son el BILAG, ECLAM, SLAM y SLEDAI. Son reproducibles, existe buena correlación entre ellos y son sensibles a cambios en la enfermedad. Además, poseen instrumentos específicos para la definición de brotes (188, 189, 191, 192). Son instrumentos útiles para la valoración de los pacientes y para el seguimiento del grado de actividad. Ayudan en la planificación del tratamiento. Los índices que incluyen datos inmunológicos (SLEDAI, LAI) poseen un valor añadido (189). Un problema inherente a estos índices es la ausencia de información sobre la evolución de una determinada manifestación (empeoramiento, mejoría). También puede ser difícil distinguir entre los pacientes con muchas manifestaciones leves y aquellos con pocas manifestaciones de carácter grave.

Organismos internacionales como la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y el ACR recomiendan su incorporación a la práctica clínica (192), pero su utilización en entornos masificados puede ser difícil. El tiempo requerido para su aplicación con entrenamiento oscila entre 1 minuto para el LAI y 5-20 minutos en los demás.

### **8.2. Índices de daño acumulado**

Los índices de daño acumulado miden la cronicidad y la evolución de la morbilidad de la enfermedad en individuos y subpoblaciones, así como el resultado del tratamiento. Los más utilizados son tres:

- *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index* (SLICC/ACR-DI ó SDI).
- *Lupus Damage Index Questionnaire* (LDIQ).
- *Brief Index of Lupus Damage* (BILD).

### ***Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR-DI ó SDI)***

Es el índice de daño acumulado más utilizado, validado en múltiples poblaciones y estudios. Fue desarrollado en 1996 por un grupo internacional de colaboración (SLICC Group) y posteriormente fue adoptado por el ACR (193). Incluye 39 ítems con la afectación en 12 órganos o sistemas. No discrimina entre daño atribuible al propio LES y el debido a otros factores o comorbilidades, como efectos adversos de tratamientos o enfermedades intercurrentes. La afectación de cada órgano designa cambios no reversibles y no relacionados con inflamación activa, por lo que deben estar presentes al menos 6 meses. Deben ser detectables mediante la valoración clínica o pruebas simples. Los episodios repetidos deben tener una separación de al menos 6 meses y una misma lesión no puede puntuar dos veces (189, 191, 193). Posee una adecuada correlación interobservador, a través de diferentes poblaciones, y es sensible a cambios a lo largo del tiempo. El daño acumulado es un índice de mal pronóstico, sobre todo si ocurre de forma precoz. El índice permite además predecir la mortalidad (188, 191). Es útil en la estratificación de pacientes y en su seguimiento en ensayos con una duración prolongada (188).

### ***Lupus Damage Index Questionnaire (LDIQ)***

Fue descrito en 2010 como cuestionario de autoevaluación realizable por el propio paciente en relación con daño irreversible, basándose en datos del SDI. Incluye 56 ítems.

### ***Brief Index of Lupus Damage (BILD)***

Es una versión corta del anterior, con 28 ítems, y posee correlación con el SDI.

## **8.3. Índices de calidad de vida**

La percepción de la calidad de vida en pacientes con LES suele ser baja. Algún estudio muestra que los índices de calidad de vida en ocasiones no se correlacionan con índices de actividad, por lo que pueden constituir valoraciones con valor pronóstico independientes. Se han aplicado índices de calidad de vida generales, utilizados en otras enfermedades, e índices específicos para el LES. Suelen ser cuestionarios breves, que se elaboran en pocos minutos, con información fundamentalmente del propio paciente. Los más utilizados son:

- *Short Form 36* (SF 36).
- *Multidimensional health assessment questionnaire/Routine assessment of Patient Index Data* (MDHAQ/RAPID3).
- LupusPRO.
- SLEQoL.
- Lupus QoL.

El más utilizado es el *Short Form 36* (SF-36). Incluye 8 dominios (4 evalúan la salud física y 4 la salud mental). El índice muestra un valor proporcional al nivel de salud (189, 191). Permite comparar diferentes enfermedades. El índice MDHAQ/RAPID3 es simple y en algún estudio ha mostrado una correlación con índices de actividad. El índice LupusPRO ha sido desarrollado específicamente para el LES. Incluye aspectos relacionados con la salud, así como aspectos vitales y sociales (191). Algunos índices específicos, como el Lupus QoL añade la opinión del equipo sanitario (189). Existe una versión de este índice en español, que incluye 5 dominios (salud física, salud emocional, imagen corporal, carga de otras personas y relaciones sexuales) y muestra un notable grado de validez (194). La aplicación de estos instrumentos, al igual que la de índices de actividad y de daño acumulado, puede ser difícil en ámbitos con gran presión asistencial. Existen alternativas más simples que se pueden reflejar en la historia clínica, como escalas visuales analógicas (195).

## 9. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL LES

El LES es una enfermedad crónica, con un curso típicamente recurrente-remittente, con fases de actividad o brotes, y períodos de quiescencia o de menor actividad. Debido a su gran variabilidad y heterogeneidad, no existe un patrón clínico definido. La presentación inicial es impredecible. Podemos describir, de forma un tanto simplista, un debut característico con astenia, artralgias, rash malar, síndrome febril variable y otras manifestaciones potenciales, como dolor pleurítico, dolor abdominal, etc., sobre todo en una mujer joven (196).

El inicio puede ser en forma de sintomatología inespecífica, común a otros procesos, como fiebre, pérdida de peso, poliartralgias, polimialgia, cefalea, malestar general o astenia, lo que puede dificultar el diagnóstico. Algunos pacientes presentan signos clínicos aislados, como rash discoide, artritis o crisis comiciales (36, 197). En una proporción de casos, la afectación inicial es multisistémica, permitiendo la sospecha diagnóstica. La presentación puede incluir cualquier órgano o sistema. Los más frecuentes son la piel y el sistema articular, seguidos de síntomas constitucionales inespecíficos. En la anamnesis se debe interrogar detalladamente sobre múltiples síntomas, actuales o pasados: Efectos de la exposición solar, síntomas constitucionales (fatiga, fiebre, pérdida de peso, dolor), etc. (196).

Los síntomas constitucionales son frecuentes. Se registra fiebre en el 40-84% de pacientes en alguna fase de la enfermedad, habitualmente con cifras moderadas. En series recientes su incidencia es menor. Puede presentarse como fiebre aislada, incluyéndose en el diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido. Se relaciona con la producción de pirógenos endógenos por células polimorfonucleares, monocitos y macrófagos (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) y con productos del ácido araquidónico. Puede haber anorexia y pérdida de peso, inferior al 10%, hasta en la mitad de los pacientes. En algunos pacientes puede haber aumento de peso, debido a un síndrome nefrótico. El malestar general y la fatiga son habituales. A veces constituyen los únicos síntomas de presentación, asociados frecuentemente con dolores generalizados (196).

### 9.1. *Lupus incompleto, lupus latente y lupus preclínico*

En la literatura se incluye bajo el concepto de “lupus incompleto” a pacientes con menos de cuatro criterios de clasificación de LES del ACR (10, 198, 199). Otro término propuesto es “lupus potencial” o “lupus latente”. Una proporción de pacientes con lupus incompleto continúa con manifestaciones clínicas muy leves y en número

limitado durante muchos años, y de hecho no llegan a evolucionar a LES, mientras que otros desarrollan alguna forma de daño importante o irreversible en algún órgano. Entre un 10 y un 50% de pacientes con lupus incompleto desarrollarán LES definitivo. Entre los criterios más frecuentemente encontrados en pacientes con lupus incompleto están los ANA, artritis y alteraciones hematológicas. En comparación con el LES con criterios definitivos, en el lupus incompleto la enfermedad renal es mucho menos frecuente (10, 199). Curiosamente, en alguna cohorte se ha visto que las comorbilidades asociadas al lupus incompleto y al LES establecido son similares (198).

A veces se utiliza como sinónimo el término “lupus preclínico”, concepto más amplio y un tanto ambiguo, que se aplica a pacientes que presentan solo alteraciones analíticas, a aquellos con un número insuficiente de criterios y también a individuos con síntomas y signos inespecíficos asociados a alteraciones analíticas, como la presencia de autoanticuerpos. Es probable que se trate de personas con un perfil genético de susceptibilidad para desarrollar la enfermedad (198). Algunos consideran que el concepto debería designar únicamente una etapa asintomática, de manera que sólo podría aplicarse retrospectivamente.

Un número significativo de pacientes con LES posee autoanticuerpos detectables en muestras de suero extraídas hasta 10 años antes del inicio de las manifestaciones (2, 150, 198). Se pueden encontrar diversas especificidades (ANA, aPL, anti-Ro, anti-La, etc.), pero su diversidad y nivel se incrementan en etapas cercanas a la aparición de manifestaciones y al diagnóstico (2). El incremento de anti-dsDNA, por ejemplo, se encuentra asociado claramente a las fases iniciales de la enfermedad renal. Es posible que esta manifestación se asocie también a la aparición de anticuerpos anti-C1q (197). En fases preclínicas se ha detectado también un aumento de citocinas, como interferones  $\alpha$  y  $\gamma$  (198).

El estudio de personas en estas fases clínicas, antes del diagnóstico definitivo de LES, posee un gran interés para el conocimiento clínico de la enfermedad y de aspectos etiopatogénicos sin la interferencia de tratamientos o de daño tisular avanzado (198, 199).

## **9.2. Manifestaciones mucocutáneas**

La afectación cutánea en el LES es prácticamente universal. De forma genérica, la afectación dermatológica se denomina “lupus eritematoso cutáneo” (125). Se encuentran lesiones en el 72-85% de pacientes (200). El propio nombre de la enfermedad deriva del término utilizado desde la Edad Media para algunas lesiones faciales de carácter mutilante (125, 201). Las manifestaciones cutáneas poseen un peso

importante en los criterios de clasificación, excesivo según algún autor, ya que puede conducir a un sobrediagnóstico de la enfermedad (202). El espectro de manifestaciones cutáneas es amplio. Las lesiones pueden dividirse en específicas y no específicas.

### **Lupus eritematoso cutáneo. Lesiones específicas**

Las lesiones específicas se dividen en cuatro subtipos, siguiendo la clasificación de Düsseldorf (202): Lupus eritematoso cutáneo agudo, subagudo, crónico –que incluye las variantes discoide y profundo–, e intermitente. Además, existen otros subtipos que no encajan en las categorías anteriores.

- Lupus eritematoso cutáneo agudo.- Puede ser localizado o generalizado. La forma más común es el rash en “alas de mariposa”, distribuido sobre la nariz y mejillas. Suele ser precipitado por exposición solar y a menudo se acompaña de otras manifestaciones. Aparece en el 20-60% de pacientes. Existe asociación con el HLA-DR3. Puede resolverse sin secuelas, aunque en ocasiones se producen telangiectasias permanentes. También se describe un rash generalizado (201).
- Lupus eritematoso cutáneo subagudo.- Se observa en un 10% de pacientes. Se distinguen dos formas principales: Anular y papuloescamosa. Los pacientes tienen un alto nivel de fotosensibilidad. Puede ser inducido por fármacos. Afecta a hombros, antebrazos, cuello y parte superior del torso. Suele respetar la cara. Existe relación estrecha con anticuerpos anti-Ro y anti-La (200, 201).
- Lupus eritematoso cutáneo crónico.- Incluye tres subtipos: Discoide (localizado o diseminado), *profundus* (o paniculitis) y una variedad con lesiones semejantes a perniosis ( lupus perniónico o *chilblain lupus*). El lupus discoide se observa en el 25% de pacientes, con placas eritematosas infiltradas en forma de moneda, sobre todo en cara, cuello y cuero cabelludo. Las lesiones se extienden con inflamación periférica y se resuelven con alteraciones residuales (cicatrización, atrofia, telangiectasias, hipo e hiperpigmentación). El lupus eritematoso *profundus* o paniculitis se caracteriza por lesiones nodulares o placas, con o sin lesión cutánea y finalmente lipoatrofia. Puede ser doloroso. Aparece en glúteos y muslos, aunque también puede observarse en la cara, scalp, tronco y extremidades. En el lupus perniónico hay placas rojas y azuladas, en zonas de exposición al frío.
- Lupus eritematoso cutáneo intermitente.- Se caracteriza por un curso intermitente, menos agresivo, con pápulas y placas de aspecto urticariforme y “suculento”, en zonas expuestas. En este apartado se incluye el lupus eritematoso *tumidus*, que suele asociarse a LES con manifestaciones más leves.

## **Manifestaciones cutáneas no específicas**

En el lupus aparecen manifestaciones dermatológicas que podemos encontrar en otras enfermedades: Lesiones vasculares (telangiectasias periungueales, livedo racemosa, fenómeno de Raynaud, vasculopatía oclusiva, púrpura, eritema multiforme), mucinosis papular, calcinosis cutis, alopecia, eritema multiforme, lesiones ungueales, etc. Son más frecuentes en períodos de actividad. La incidencia de infecciones cutáneas es significativa, debido a la disfunción inmunológica asociada a la enfermedad y a los fármacos. Se produce alopecia en la mayoría de los pacientes. Puede afectar al scalp, cejas, pestañas, barba y vello corporal. La alopecia cicatrizante es una complicación del lupus discoide. Puede haber cabello “lúpico”, fino y quebradizo, sobre todo a nivel frontal. La alopecia mejora al reducirse la actividad de la enfermedad. La fotosensibilidad se define como rash u otro tipo de lesiones que aparecen de forma inusual tras la exposición a luz ultravioleta B. Aparece en el 25-90% de pacientes con LES (125, 202). Algunos pacientes son sensibles también a la luz ultravioleta A. Las radiaciones proceden de la luz solar y de fuentes artificiales, como fluorescentes (125). Se observan lesiones mucosas en el 25-45% de pacientes. Los tipos más frecuentes son placas elevadas blanquecinas, áreas de eritema, lesiones cicatriciales y úlceras orales indoloras.

Muchas lesiones cutáneas del LES pueden ser precipitadas por fármacos de uso común, químicamente variados: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antihistamínicos, calcioantagonistas, carbamazepina, etanercept, infliximab, IFN- $\alpha$ , antiinflamatorios, tamoxifeno, tiazidas, estatinas, etc. También son frecuentes las lesiones cutáneas precipitadas por corticoides.

El diagnóstico se basa en el examen físico, el estudio histológico de biopsias cutáneas, la inmunofluorescencia directa y la fotoprovocación. El hallazgo histológico más característico es un infiltrado linfocitario perivascular y perianexial llamado “dermatitis de interfase”, a nivel de la unión dermo-epidérmica (200). A veces no existe evidencia directa de la fotosensibilidad, pero es demostrable mediante fotoprovocación (202). El diagnóstico diferencial de las manifestaciones cutáneas es amplio: Rosácea, psoriasis, eritema multiforme, dermatitis de contacto, eczema, dermatitis seborreica, linfomas cutáneos, etc.

## **Síndrome de Sjögren**

El síndrome de Sjögren o *queratoconjuntivitis sicca*, se caracteriza por sequedad ocular y oral, debido a un trastorno de base inmune, con infiltración linfocitaria de glándulas lagrimales y salivares, y presencia de autoanticuerpos. Se puede presentar de forma aislada (síndrome de Sjögren primario) o asociado a enfermedades de base

autoinmune, como el LES, AR o enfermedad tiroidea (síndrome de Sjögren secundario). Existe una relación estrecha entre el síndrome de Sjögren y el LES, de forma que algunos de sus síntomas se superponen, e incluso pueden tener un sustrato genético común. El diagnóstico diferencial es difícil, ya que los síntomas pueden ser secundarios a fármacos, infecciones (hepatitis C), etc. Para el diagnóstico se requiere la presencia de síntomas de sequedad ocular y oral durante un período prolongado y su confirmación mediante pruebas específicas (test de Schirmer, gammagrafía, sialografía, etc.), biopsia lagrimal y de mucosa labial (que muestra infiltración por células T CD4+) y alteraciones analíticas (autoanticuerpos como ANA, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB). Los anti-Ro son los más frecuentes. La diferenciación entre el síndrome primario y un síndrome de Sjögren secundario en el seno de un LES puede ser difícil, ya que ambas enfermedades comparten parte de los criterios de clasificación y de los síntomas (167, 203). Existe asociación con el HLA-DR3. En el síndrome de Sjögren puede haber también manifestaciones digestivas, pulmonares, renales, de órganos linfoides (linfoma MALT), tiroideas, neurológicas, etc. (167).

### **9.3. Manifestaciones musculoesqueléticas**

Las manifestaciones musculoesqueléticas se encuentran entre las más frecuentes. Aparecen en el 53-95% de pacientes, tanto al inicio como durante la evolución (10). El dolor articular y la rigidez matutina son síntomas iniciales en la mitad de los pacientes. Puede haber signos inflamatorios y artritis franca en el 76%. Suele ser no erosiva y no deformante. Afecta a pequeñas articulaciones de manos y muñecas, como la AR. También se afectan codos y rodillas (125). En algún estudio se asocia a aCL. La histopatología sinovial es inespecífica, con hiperplasia, cambios microvasculares, depósito de fibrina e infiltrado perivascular. En el 10% hay nódulos subcutáneos en pequeñas articulaciones y cara extensora de la manos, que histológicamente son granulomas. La tendinitis es frecuente e incluso puede complicarse con rotura tendinosa. También se producen calcificaciones musculares y periarticulares, condritis costal, etc. (168). Un subgrupo de pacientes puede presentar un cuadro de sinovitis grave, denominado rúpis o *rhupus*, y también una afectación articular deformante no erosiva o artropatía e Jaccoud, en ambos casos con rasgos parecidos a la AR (125).

En series clásicas se observaba necrosis ósea avascular hasta en el 10% de pacientes en relación con factores como la corticoterapia, fenómeno de Raynaud y vasculitis de pequeño vaso. Puede relacionarse con el SAP. Las localizaciones más frecuentes son la cabeza femoral, la meseta tibial y la cabeza del húmero. El mecanismo es la necrosis del hueso subcondral (125, 196). Puede ser más frecuente en niños y jóvenes (55).

Las mialgias son muy frecuentes, sobre todo en fases de actividad, con dolor a la palpación, e incluso miositis inflamatoria en músculos proximales en el 5-11% de pacientes. Puede haber debilidad proximal manifiesta, que puede plantear el diagnóstico diferencial con una miopatía inducida por fármacos (corticoides o antipalúdicos) (196).

#### **9.4. Manifestaciones renales**

La afectación renal es una de las formas de daño visceral más frecuente e importantes. Se detecta afectación renal en el 30-70% de pacientes (10, 12, 44, 56). En casi todas las biopsias renales se detectan anomalías. Constituye una causa mayor de morbilidad y de ingreso hospitalario. En la patogenia interviene la formación y depósito de IC en el riñón, que produce inflamación glomerular, reclutamiento de leucocitos y activación y proliferación de células renales (6).

En poblaciones multiétnicas se aprecia mayor predisposición en pacientes de raza negra, hispanos y asiáticos, respecto a pacientes de ascendencia caucasiana (24, 57, 204-206). El riesgo de enfermedad renal es mayor en hombres (12, 116, 128, 207-211). Además, puede haber mayor incidencia en países en vías de desarrollo (63).

El estudio de orina es el principal método de detección y monitorización de la enfermedad renal. Las manifestaciones principales son la proteinuria y la hematuria. La proteinuria puede indicar enfermedad inflamatoria glomerular o tubulointersticial. Los cilindros granulares y grasos se asocian a estados de proteinuria, mientras que los cilindros de hematíes, leucocitos o mixtos indican estados nefríticos. Las guías internacionales definen la nefritis en función de los niveles de proteinuria ( $> 0.5$  gr/24 horas, o  $> 3+$  en una muestra aislada, o relación creatinina/proteína  $> 0.5$  en una muestra aislada) y/o de la presencia de un sedimento urinario activo (cilindros hemáticos, granulares o mixtos). Se aconseja la monitorización periódica de estos parámetros (212).

Se considera que los test estándar de función renal, como la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina, son poco sensibles para la detección de variaciones del filtrado glomerular, ya que pueden subestimar la gravedad de la nefropatía. Existe cierta correlación entre la enfermedad renal y parámetros como la disminución del complemento y el aumento de ANA (6). También puede haber relación con la presencia de anti-Sm. La enfermedad renal se asocia a manifestaciones hematológicas, cutáneas, pleuropulmonares y neurológicas (12).

La biopsia renal es el mejor método para precisar la patología renal. Histológicamente se observan combinaciones variables de lesiones vasculares,

glomerulares y tubulointersticiales. Existen tres patrones: Mesangial (con hiper celularidad mesangial), endotelial (con acumulación leucocitaria, lesión endotelial, depósito de IC y semilunas) y epitelial o membranoso (con afectación de podocitos). El mesangial se asocia a hematuria microscópica y proteinuria en rango subnefrótico, con conservación del filtrado glomerular. En el endotelial suele haber disminución brusca del filtrado, hematuria y proteinuria variable. En el epitelial o membranoso hay proteinuria, y síndrome nefrótico, con filtrado glomerular conservado (213).

En los años 60 se realizaron las primeras sistematizaciones de la patología renal y desde entonces se han actualizado sucesivamente. Cada paciente debe ser clasificado, para orientar el tratamiento con precisión y determinar el pronóstico. La clasificación más utilizada en la última década es la publicada en 2004 por la *International Society of Nephrology* (ISN) y la *Renal Pathology Society* (RPS), designada habitualmente como *ISN/RPS 2003 Classification of Lupus Nephritis*. Diferencia 6 clases de nefritis en función de los hallazgos histológicos. Los términos previos de nefritis focal proliferativa y nefritis difusa proliferativa fueron sustituidos por nefritis focal y nefritis difusa, respectivamente, para reflejar el carácter heterogéneo de las clases III y IV. También se definen de forma simple lesiones activas (A) y crónicas (C) y los criterios para clasificar la nefritis de clase V. En comparación con clasificaciones previas, se incrementa el número de pacientes de la clase IV. Se elimina la categoría de biopsia “normal” (213-215).

En las Tablas 6 y 7 se describe la Clasificación de la nefritis lúpica según criterios de la ISN/RPS.

<b>Tabla 6.</b> Clasificación de la nefritis lúpica, criterios de la ISN/RPS, 2003 (adaptado de 213 y 216).	
<b>Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima</b>	Glomérulos normales, mínimos depósitos mesangiales
<b>Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial</b>	Hiper celularidad y expansión mesangial pura leve en microscopía óptica, depósitos mesangiales en inmunofluorescencia
<b>Clase III. Nefritis lúpica focal</b>	Lesiones en < 50% de glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación mesangial. Puede haber lesiones activas (A) o crónicas (C)
Clase III (A) Clase III (A/C)  Clase III (C)	Lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal) Lesiones activas y crónicas (proliferativa focal y esclerosante) Lesiones crónicas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal)
<b>Clase IV. Nefritis lúpica difusa</b>	Lesiones en ≥ 50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además las lesiones pueden ser segmentarias (menos de la mitad del ovillo del glomérulo) o globales (más de la mitad), determinando las clases de nefritis difusa segmentaria (IV-S: cuando ≥ 50% de los glomérulos tiene lesiones segmentarias) o nefritis difusa global (IV-G: cuando ≥ 50% de los glomérulos tienen lesiones). Se incluyen también casos con depósitos en “asa de alambre”
Clase IV-S (A)  Clase IV-G (A)  Clase IV-S (A/C)  Clase IV-G (A/C)  Clase IV-S (C)  Clase IV-G (C)	Lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa) Lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa focal difusa) Lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa) Lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa) Lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa) Lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)
<b>Clase V. Nefritis lúpica membranosa</b>	Engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; con o sin alteraciones mesangiales. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. Puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales.
<b>Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada</b>	(Nefritis lúpica de estado avanzado). Afectación ≥ 90% de los glomérulos. No hay evidencia de enfermedad glomerular activa residual

<b>Lesiones</b>	<b>Descripción</b>
Lesiones activas glomerulares	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria, disminución de luces capilares</li> <li>2. Cariorrhexis y necrosis fibrinoide</li> <li>3. Semilunas celulares</li> <li>4. Trombos hialinos (agregados intraluminales inmunes) y “asas de alambre” (depósitos subendoteliales en microscopía óptica)</li> <li>5. Infiltración leucocitaria glomerular o rotura de la membrana basal glomerular</li> </ol>
Lesiones activas túbulo-intersticiales	Infiltración por células mononucleares
Lesiones crónicas glomerulares	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esclerosis glomerular (segmentaria o global)</li> <li>2. Semilunas celulares</li> </ol>
Lesiones crónicas túbulo-intersticiales	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fibrosis intersticial</li> <li>2. Atrofia tubular</li> </ol>

La clasificación ha mostrado una buena correlación interobservador y una adecuada correspondencia con los hallazgos clínicos y con el pronóstico, como podemos observar en la Tabla 8 (213, 215, 216).

**Tabla 8.** Correlación entre clase de nefritis y hallazgos clínicos y analíticos (adaptado de 213 y 216)

<b>Clase</b>	<b>Hallazgos clínicos y analíticos</b>
Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima	Creatinina sérica normal, analítica urinaria sin alteraciones. Hallazgo casual
Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial	Creatinina sérica normal; microhematuria o proteinuria no nefrótica Si aparece síndrome nefrótico, descartar podocitopatía
Clase III. Nefritis lúpica focal	Proteinuria y hematuria En ocasiones, síndrome nefrótico, hipertensión y aumento de creatinina sérica La progresión hacia la insuficiencia renal depende del porcentaje de glomérulos afectados Puede evolucionar hacia la clase IV
Clase IV. Nefritis lúpica difusa	Forma más frecuentemente biopsiada Hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, hipertensión arterial Se asocia con título elevado de anti-DNA e hipocomplementemia Puede evolucionar hacia la insuficiencia renal
Clase V. Nefritis lúpica membranosa	Proteinuria o síndrome nefrótico con función renal normal, hipertensión y microhematuria En general escasa actividad inmunológica
Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada	Deterioro progresivo de la función renal, asociado con proteinuria y sedimento normal

La clasificación es ampliamente aceptada. Un paciente puede presentar mezcla de varias clases. Además, el patrón puede variar con el tiempo, espontáneamente o debido al tratamiento. Uno de sus problemas es la diferenciación entre las Clases IV-S y IV-G, es decir, determinar la importancia que se otorga a las lesiones segmentarias y globales (213, 216). Puede haber hallazgos variados dentro de un mismo glomérulo, lo

que puede dificultar la inclusión en las clases III o IV. Las definiciones de la magnitud de la proliferación mesangial para las clases I y II, o la de los depósitos subepiteliales en la clase II, pueden ser imprecisas. Se ha propuesto la inclusión de otras subcategorías: Nefropatías con vasculitis, podocitopatía o microangiopatía trombótica (215).

La biopsia renal se considera obligada en todos los pacientes que presenten afectación renal. Las principales indicaciones de una primera biopsia serían: Proteinuria  $\geq 0.5$  gr en 24 horas, o cociente proteína/creatinina en orina  $\geq 0.5$  en una muestra de orina matutina, o cociente proteína/creatinina  $\geq 0.5$  en orina de 24 horas, o sedimento urinario activo, o deterioro inexplicado de la función renal (216). En ausencia de proteinuria significativa o alteraciones del sedimento, se desaconseja la realización de biopsia renal (6).

La biopsia permite diferenciar características relacionadas con enfermedad activa y otras de tipo crónico e irreversible, así como descartar otras etiologías (6, 212). Aparte de las clases principales de nefritis, podemos encontrar otras entidades (12, 216):

- Nefritis túbulo-intersticial: Infiltrado intersticial y lesiones tubulares. Se asocia a una mala evolución.
- Enfermedad vascular renal: Puede haber vasculitis, microangiopatía trombótica (puede asociarse a aPL) y nefroangiosclerosis (asociada a hipertensión arterial –HTA-).
- Podocitopatía: Síndrome nefrótico con fusión de podocitos sin depósitos ni otros datos clásicos de nefritis.

La repetición de la biopsia puede estar indicada en pacientes con aumento o reaparición de proteinuria, síndrome nefrótico o sedimento activo, aumento de creatinina sérica o evolución hacia la insuficiencia renal. También puede estar indicada si existen dudas sobre el grado de actividad o si se sospecha una enfermedad no relacionada con el LES (216).

La nefritis lúpica es el prototipo de enfermedad por IC. Células B autorreactivas producen IgG anti-DNA que muestra reactividad cruzada frente a componentes de la membrana basal glomerular o de la matriz mesangial. Los IC producen activación del complemento, infiltración por linfocitos, reclutamiento de células del sistema inmunológico, producción de citocinas e inflamación tisular destructiva (79, 92, 144). Los nucleosomas son probablemente los autoantígenos que inician el proceso. La exposición de antígenos probablemente se relaciona con defectos en la apoptosis y el aclaramiento de restos celulares. Además, es posible que las propias células renales expresen antígenos y secreten citocinas inflamatorias (1, 92).

Aparte de la biopsia, se ha investigado la posible utilidad de marcadores como los anticuerpos anti-nucleosomas y anti-C1q. Los anticuerpos anti-nucleosomas pueden ser positivos incluso en un subgrupo de pacientes con anti-dsDNA negativos. Los anti-C1q poseen una buena correlación con el grado de actividad y el subtipo nefritis proliferativa (102).

### **9.5. Manifestaciones neuropsiquiátricas. Lupus neuropsiquiátrico o neurolupus**

El LES puede afectar al sistema nervioso (SN) central (SNC), SN periférico y SN autónomo. Constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad. Las presentaciones son múltiples y la fisiopatología de la mayoría es poco conocida (6). El impacto sobre la calidad de vida es considerable. Un comité multidisciplinar del *American College of Rheumatology* ha publicado criterios para la clasificación de casos y ha definido 19 “síndromes de lupus neuropsiquiátrico”, con utilidad en estudios y en la práctica habitual. En la actualidad se utiliza el término “lupus neuropsiquiátrico” (NPSLE) para referirse a manifestaciones neurológicas o psiquiátricas (217). Otro término común es “neurolupus”. Se desaconsejan otros, como “cerebritis lúpica” (157).

La incidencia y prevalencia son variadas, según los estudios, entre el 14 y 75%. En estudios prospectivos se sitúa en torno al 19% (157). Los trastornos graves más comunes son la enfermedad vascular cerebral y las crisis comiciales, que pueden alcanzar una incidencia entre el 5 y 15%, mientras que la afectación cognitiva grave, corea, psicosis o neuropatía se observan en el 1-5%. Un 28-40% de los cuadros clínicos de NPSLE se detecta en el momento del diagnóstico o antes. Hasta un 50-60% de casos se produce durante el primer año de evolución de la enfermedad (156). Los principales factores de riesgo asociados al NPSLE son: Grado de actividad de la enfermedad, manifestaciones neuropsiquiátricas previas y aPL (156, 218).

Podemos definir varios tipos de NPSLE según su etiopatogenia: Inflamatorio, isquémico y secundario. El primero se correlaciona con una actividad alta del lupus y cursa con disfunción cognitiva. En el isquémico existe una alta prevalencia de aCL IgG y alteraciones en la resonancia. El NPSLE secundario se relaciona con factores como la enfermedad renal grave y el uso de corticoides (219). En estudios histológicos, las lesiones más frecuentes son de tipo vascular, con vasculopatía proliferativa no inflamatoria y hialinización, sobre todo en pequeños vasos. La vasculitis en series de autopsia es poco habitual. Sin embargo, la patogenia es probablemente multifactorial: Autoanticuerpos, inflamación, alteraciones vasculares, etc. Se considera que es importante el papel de una microvasculopatía asociada a IC (60, 156). En los síndromes mediados por autoanticuerpos puede haber neurotoxicidad directa y activación del

complemento. Existe relación con los anticuerpos anti-DNA, aPL, anti-proteína ribosomal P, anti-histona y anti-Sm. En un 25% de pacientes puede haber reactividad cruzada entre anticuerpos anti-DNA y anti-NMDA (157). Éstos se relacionan con neurotoxicidad en encefalopatías autoinmunes. Los mecanismos vasculares son importantes. Pueden tener un origen trombótico o inflamatorio. También se ha visto que existen procesos inflamatorios directos en el SNC. Se ha demostrado aumento de parámetros de inflamación a nivel cerebral (VCAM-1, interleucinas, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) (1, 79, 92).

El neurolupus se ha relacionado con aPL, posiblemente ligados al riesgo de eventos vasculares y alteraciones cognitivas (157). Los aCL se correlacionan con alteraciones cognitivas, depresión, psicosis, corea, crisis epilépticas y migraña (60). En otros estudios existe una asociación más estrecha con el anticoagulante lúpico (218). No existe una asociación específica entre cada autoanticuerpo y síndromes determinados, aunque se ha visto correlación entre anticuerpos anti-proteína ribosomal P y psicosis (1, 218).

En la Tabla 9 se reflejan los principales cuadros de NPSLE según criterios del ACR.

<b>Tabla 9.</b> Síndromes neuropsiquiátricos en el LES. ( <i>The American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndromes</i> ) (217).
<b>Sistema nervioso central</b>
Meningitis aséptica
Enfermedad cerebrovascular (Accidente vascular cerebral)
Síndrome desmielinizante
Cefalea (incluye migraña e hipertensión intracraneal)
Trastorno del movimiento (corea)
Mielopatía
Crisis comiciales
Síndrome confusional agudo
Trastorno de ansiedad
Disfunción cognitiva
Trastorno del estado de ánimo
Psicosis
<b>Sistema nervioso periférico</b>
Polirradiculoneuritis desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré)
Trastorno autonómico
Mononeuropatía (aislada, múltiple)
Miastenia gravis
Neuropatía craneal
Plexopatía
Polineuropatía

Los cuadros con mayor prevalencia son: Cefalea (39-61%), crisis comiciales (8-18%), enfermedad cerebrovascular (2-8%), psicosis (3-5%), neuropatía craneal (1.5-2.1%) y trastornos del movimiento (1%). La relación con la cefalea es controvertida, debido a su elevada prevalencia en la población general (217). Una cefalea inhabitual puede hacer sospechar otras complicaciones neurológicas (156, 219). La enfermedad

cerebrovascular suele cursar con ictus isquémico. Se asocia a actividad de la enfermedad, aPL, enfermedad valvular cardíaca, HTA y mayor edad (156). Una pequeña proporción de casos se debe a vasculitis de base inmune.

Las alteraciones cognitivas poseen cada vez mayor interés. Son significativas en el 3-5%. Se han abandonado términos como “síndrome cerebral orgánico” (6). Es probable que aparezcan ya en fases precoces de la enfermedad (22). Si el curso es rápidamente progresivo, sobre todo en pacientes con inmunosupresión, está indicado el estudio exhaustivo (156). Puede haber psicosis en un 3-5% de pacientes, en relación con actividad de la enfermedad, o con otras etiologías, como los corticoides o lesiones cerebrales (217).

Las crisis comiciales suelen ser episodios únicos focales o generalizadas. El origen es multifactorial: Lesiones vasculares, anticuerpos antineuronales, mecanismos mediados por citocinas, etc. Se han relacionado con los aPL. Entre los trastornos del movimiento destaca la corea, con una incidencia del 1-4%. Es más frecuente en mujeres jóvenes, en niños y en pacientes con aPL. Tiende a ser precoz durante la evolución del LES y suele ser bilateral, como episodio único que se resuelve en días o meses. Puede asociarse a infartos en núcleos de la base y a aPL. Algunos casos pueden deberse al efecto directo de anticuerpos antineuronales (156).

Se observan cuadros desmielinizantes indistinguibles de la esclerosis múltiple. La mielopatía es una manifestación infrecuente pero devastadora. Ocurre en el 1%. Puede deberse a arteritis, inflamación, y microhemorragias. La lesión longitudinal extensa es más frecuente que la mielitis transversa (22). Puede asociarse a anticuerpos anti-acuaporina, aPL y anticoagulante lúpico (22, 156). Los cuadros neurooftalmológicos se deben a afectación de la musculatura extraocular, unión neuromuscular, nervio óptico y vías visuales. Destaca la neuritis óptica, habitualmente de origen isquémico. Se ha descrito miastenia, con afectación ocular y generalizada. Puede compartir mecanismos fisiopatológicos con el LES. También se describen defectos campimétricos y *pseudotumor cerebri* (220).

La forma más común de afectación del SN periférico es la neuropatía sensitivo-motora, que aparece en un 2-3% de pacientes, aunque existe evidencia en estudios neurofisiológicos hasta en el 30%. También se describen mononeuropatías, aisladas o en forma de mononeuritis múltiple, polirradiculoneuritis y plexopatías (22). La mononeuropatía múltiple se atribuye a vasculitis.

No existe un protocolo estandarizado de diagnóstico de NPSLE. Se realiza el diagnóstico diferencial con otras etiologías, como infecciones sistémicas y del SN, efectos de fármacos, púrpura trombótica trombocitopénica, uremia, alteraciones

metabólicas e hidroelectrolíticas, y linfoma del SNC. Las pruebas complementarias (neuroimagen, electroencefalograma, estudio del LCR, valoración neuropsicológica, etc.) muestran alteraciones muy variadas y permiten descartar otras causas (156, 157). La resonancia muestra lesiones focales o difusas. En muchos casos hay lesiones silentes sin clínica. En una proporción de pacientes, la correlación clínico-radiológica es pobre (1, 6). La tomografía por emisión de positrones muestra anomalías tanto en fases activas como quiescentes. El estudio de cada manifestación debe ser similar al que se realizaría en pacientes sin LES. La *European League Against Rheumatism* (EULAR) ha elaborado recomendaciones para el abordaje de las diversas manifestaciones de NPSLE. (156).

### **9.6. Manifestaciones cardíacas**

Las manifestaciones cardíacas incluyen enfermedad pericárdica y miocárdica, cardiopatía isquémica, alteraciones de la conducción y enfermedad valvular. La prevalencia de alguna de ellas se ha incrementado, debido al aumento de la supervivencia en las últimas décadas (6, 11, 158).

#### **Enfermedad pericárdica**

La pericarditis es la manifestación cardiovascular más frecuente, detectable en la ecocardiografía en el 16-100% de los pacientes y con clínica en el 25%. Puede haber derrame pericárdico, con características de exudado, con anticuerpos anti-DNA, complemento bajo e IC. Puede ser hemorrágico. A veces se asocia a pleuritis (79, 158). Una proporción de casos se debe a insuficiencia renal, síndrome nefrótico, hipotiroidismo o infección (158).

#### **Disfunción miocárdica**

La disfunción miocárdica se asocia a hipertensión y a cardiopatía isquémica. Puede haber disfunción sistólica y diastólica. En casos aislados puede atribuirse a toxicidad por antipalúdicos (158). Se observa miocarditis en un 50% de las autopsias. Puede haber infiltración por células plasmáticas y linfocitos. Se ha relacionado con autoanticuerpos anti-RNP, anti-Ro y anti-miocardio (79).

#### **Trastornos de la conducción**

Como hemos comentado, existe riesgo de bloqueo de alto grado en nacidos de mujeres con LES y presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y, con menor influencia, de anti-La en la madre y el neonato (60, 176, 198). Esta asociación no se observa en

adultos. También se relaciona con anticuerpos anti-U1RNP y anomalías de la conducción (158).

### **Enfermedad valvular**

La prevalencia de alteraciones valvulares en el LES es del 18-74% en estudios ecográficos, desde engrosamiento valvular, con o sin disfunción, hasta lesiones características de la endocarditis de Libman-Sacks (6). En ésta se producen vegetaciones o engrosamiento valvular de naturaleza no infecciosa, sobre todo en las válvulas mitral y aórtica. Se asocian con aPL y el SAP. Las verrugas contienen células del sistema inmune, Ig y complemento. En pacientes con aPL existe también depósito de anticuerpos anti- $\beta_2$ -glicoproteína I (79, 158). Puede cursar de forma silente o similar a una endocarditis infecciosa. No tiene tratamiento específico (158).

### **9.7. Manifestaciones vasculares: Aterosclerosis, eventos tromبóticos**

El riesgo vascular global está incrementado en enfermedades de patogenia inmune e inflamatoria, de las que el LES es un claro ejemplo. Se observa aterosclerosis acelerada y el riesgo de eventos vasculares está aumentado. La presencia de factores de riesgo vascular clásicos no explica suficientemente estos hallazgos. Es probable que los mecanismos inmunológicos e inflamatorios jueguen un papel determinante (60). La enfermedad renal, la hipertensión y el síndrome metabólico suponen factores añadidos (36,, 92). Muchos consideran que el LES debe equipararse con otros factores de riesgo vascular, como la diabetes mellitus (DM), o incluso debe ser considerado como equivalente de patología vascular (2).

La relevancia de la aterosclerosis en el LES comenzó a sospecharse en los años 70 al detectarse un patrón de mortalidad bimodal en estudios epidemiológicos, con un pico en fases precoces atribuible a la propia enfermedad o a infecciones, y otro tardío, en pacientes con menor actividad de la enfermedad e historia de tratamiento esteroideo prolongado. La mortalidad cardiovascular se ha incrementado ligeramente, debido al aumento de la expectativa de vida de los pacientes (36, 166). La enfermedad cardiovascular es una causa muy importante de morbilidad y mortalidad. El riesgo global de eventos cardiovasculares es superior al de sujetos control (22). Los venosos son más frecuentes que los arteriales. De forma global se asocian a actividad de la enfermedad, daño acumulado, presencia de factores de riesgo vascular clásicos y anticoagulante lúpico (221).

La prevalencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares es del 10-26% (222, 221). El riesgo cardiovascular global de pacientes con LES es 2.5-3 veces el de la

población del estudio Framingham, tras el ajuste apropiado para factores clásicos de riesgo cardiovascular (22). El pronóstico de los eventos cardiovasculares es peor que en la población general (166). La prevalencia de cardiopatía isquémica es del 8-16% (222). Un aspecto llamativo es la elevada prevalencia en mujeres jóvenes (158). El riesgo de enfermedad coronaria, infarto de miocardio o ictus es significativamente superior al de la población general (11, 36, 163, 221). El riesgo de infarto de miocardio es de 9 a 50 veces el de la población general. La mortalidad de origen cardiovascular es más elevada que en controles. La prevalencia de lesiones ateroscleróticas en autopsias de mujeres jóvenes con LES muy superior a la de mujeres sanas (158, 222).

En algún estudio, los eventos venosos ocurren de forma más precoz, asociados a factores relacionados con el LES y vasculitis, mientras que los arteriales ocurren en fases más tardías, en pacientes con mayores índices de daño acumulado, síndrome nefrótico y factores de riesgo vascular clásicos (221). Éstos presentan una elevada incidencia en pacientes con LES, pero no explican suficientemente el aumento del riesgo cardiovascular (6, 11, 166). Tras excluir el efecto factores clásicos, los pacientes con LES poseen un riesgo relativo de IAM no fatal del 10.1%, de muerte por enfermedad coronaria del 17%, de coronariopatía global del 7.5% y de accidente vascular cerebral del 7.9% (166). El aumento del riesgo vascular se relaciona estrechamente con la existencia de una aterosclerosis precoz o acelerada (166, 222). Como hemos dicho, la incidencia de factores de riesgo vascular clásicos es alta. A ellos se añade la influencia de fenómenos inflamatorios sostenidos y el efecto de los fármacos utilizados en el tratamiento (158).

En la aterogénesis se ha propuesto la participación de mecanismos inmunológicos e inflamatorios, con múltiples mediadores celulares y humorales (163). Estos fenómenos en el LES pueden ser importantes. Existe reclutamiento de células hacia la pared arterial, liberación de citocinas proinflamatorias y, en fases avanzadas, fenómenos de fibrosis (79). Algunos autoanticuerpos, sobre todo IgG, muestran propiedades aterogénicas a través de la formación de IC con LDL oxidada (22, 163, 166). La incidencia de eventos cardiovasculares se correlaciona con índices de actividad más elevados y con una mayor duración de la enfermedad. También se observó una correlación positiva con el grado de nefropatía (166, 221, 222). Otros factores ligados a la enfermedad que incrementan el riesgo cardiovascular son la presencia de anti-dsDNA y niveles bajos de complemento (21, 22, 166).

Los aPL son un factor frecuentemente asociado a la enfermedad cardiovascular. Inducen daño endotelial y trombosis, y se asocian a enfermedad arterial renal, con posible hipertensión secundaria (158). Los aPL son un factor de riesgo independiente de IAM y muerte de origen cardíaco (222). Incrementan más de 4 veces el riesgo de IAM, AVC o enfermedad arterial periférica (166). Su papel en la aterogénesis es

controvertido. Puede haber reactividad con componentes que participan en la formación de placas (lipoproteínas, anexina, apolipoproteína, etc.). También pueden fijarse a células endoteliales e inducir su activación. Puede haber actividad de aCL frente a cardiolipina presente en las placas. La  $\beta$ 2GPI, reconocida por la mayoría de anticuerpos aCL, puede fijarse a LDL (lipoproteínas de baja densidad) y estabilizarlas. Se forman complejos, que pueden asociarse a un síndrome antifosfolípido y a riesgo de trombosis arterial (163). Los aPL interfieren con el sistema de la coagulación, incrementan la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de células endoteliales, inducen la producción de factor tisular y, en consecuencia, la formación de trombos. También promueven la agregación plaquetaria y la activación del complemento (92).

Otros factores aportan un riesgo adicional. El tratamiento con corticoides incrementa el riesgo vascular, posiblemente a través de su efecto sobre otros factores, como la DM y la hipertensión (21, 22, 166, 221). Sin embargo, es posible que a dosis bajas contribuyan a la limitación del daño vascular mediante un mecanismo antiinflamatorio (2). Otro factor es el tratamiento prolongado con antiinflamatorios no esteroideos (166, 222). Los antipalúdicos, por el contrario, reducen el riesgo cardiovascular (22).

La influencia de los factores de riesgo clásicos en el LES es significativa. La HTA posee una incidencia elevada, afectando a más del 70%. A menudo el control es deficiente. La dislipemia está presente en la mitad de los pacientes. Su incidencia se incrementa en casos con síndrome nefrótico o con tratamiento esteroideo (11). Existe aumento de la oxidación de LDL, y anticuerpos frente a LDL oxidada. Ambos elementos participan activamente en la patogenia de la aterosclerosis (163). La incidencia de DM posiblemente no es mayor de lo esperable, pero el tratamiento con corticoides puede dificultar su manejo (166, 222). Se ha propuesto también la influencia de otros factores: Nivel bajo de vitamina D, hiperhomocistinemia, proteína C reactiva, etc. (166).

### **9.8. Manifestaciones vasculares: Vasculitis**

En el LES se puede producir vasculitis con afectación cutánea o visceral. La prevalencia es difícil de precisar, debido a la ausencia de uniformidad en su evaluación. En series grandes oscila entre el 11 y 40%, aplicando criterios histológicos o radiológicos (79, 165, 187). Afecta típicamente a vasos de pequeño calibre, en forma de vasculitis leucocitoclástica, engrosamiento intimal, necrosis de la media y fibrosis de la adventicia. Los órganos más frecuentemente afectados son: Piel, nervio periférico, aparato digestivo, riñón, coronarias y cerebro. La afectación cutánea es la más frecuente, con un 80-90% de los casos. Cursa con lesiones puntiformes eritematosas o

violáceas en los pulpejos de los dedos o en las palmas, púrpura palpable, livedo reticularis o úlceras superficiales. La vasculitis cutánea es más frecuente en niños (165, 187). En más de un 20% puede asociarse a crioglobulinemia, con o sin infección por virus de la hepatitis C. El mecanismo básico más importante es el depósito de IC, con aumento de moléculas de adhesión e interleucinas (79, 165).

La vasculitis visceral es menos frecuente. Los cuadros más frecuentes son: Mononeuritis múltiple, vasculitis abdominal (arteritis mesentérica), arteritis coronaria y arteritis de grandes vasos, afectando a la aorta y sus ramas. Las manifestaciones viscerales se asocian a mayor actividad de la enfermedad y a un peor pronóstico. También se relacionan con títulos altos de ANA y anti-DNA, niveles bajos de complemento y anemia (165, 187). El estudio clínico, radiológico e histológico (con biopsia de piel, nervio sural, etc.) es importante para el diagnóstico preciso. En la descripción de las manifestaciones de cada sistema se hace mención a la posible afectación vasculítica (162, 215, 216, 223, 224).

### **9.9. Manifestaciones vasculares: Fenómenos vasomotores**

#### **Fenómeno de Raynaud**

El fenómeno de Raynaud es un vasoespasmo paroxístico de los dedos que se observa en el LES y en otras enfermedades autoinmunes. Representa una forma de disautonomía, con alteración del control neuro-endotelial del tono vascular. Se identifica en el 10-57% de pacientes. Puede aparecer años antes del diagnóstico de LES. Posee una relación inversa con la enfermedad renal. Suele asociarse a la artritis, rash malar y fotosensibilidad. Puede existir también reactividad vascular anómala al frío.

#### **Livedo reticularis**

La livedo reticularis es un fenómeno vasoespástico de arteriolas ascendentes debido a un trastorno del control autonómico del flujo sanguíneo en vasos subpapilares y cutáneos. Produce lesiones en forma de patrón reticulado rojo-violáceo, sobre todo en brazos y piernas. Puede asociarse a afectación del sistema nervioso, morbilidad obstétrica, a la presencia de aPL y al SAP. La combinación de livedo reticularis y estas manifestaciones se conoce como síndrome de Sneddon.

### **9.10. Manifestaciones pulmonares y pleurales**

La afectación pulmonar ocurre en el 60% de pacientes. Puede ser la forma de presentación en el 5%. Con estudios funcionales se detecta alteración de la función pulmonar en hasta el 90%. La serositis pleural y la afectación pulmonar, denominada genéricamente neumonitis, son las formas más frecuentes, aunque las lesiones pulmonares de deben con mayor frecuencia a otras causas, como infecciones. Un 45-60% de pacientes tiene dolor pleurítico, con o sin derrame. Se produce derrame pleural con expresión clínica en el 50%. Suele ser un exudado y bilateral, aunque la toracocentesis no suele ser necesaria (184).

Se produce neumonitis en el 1-4%, con inicio agudo en forma de con tos, disnea, dolor pleurítico, fiebre e hipoxemia. Se asocia a fases de actividad. Puede haber hemorragia pulmonar y alveolar, complicación rara pero muy grave. Se asocia a títulos altos de anti-DNA y enfermedad extrapulmonar activa. Las lesiones son variadas: Bronconeumonía, hemorragia, derrame pleural, neumonía intersticial, necrosis fibrinoide, etc. Frecuentemente hay oclusión vascular y posteriormente cambios crónicos (6, 79, 184). Otra complicación rara pero potencialmente grave es la hipertensión pulmonar. Se ha correlacionado con la presencia de anticuerpos anti-RNP, factor reumatoide y aPL (6).

La enfermedad pulmonar intersticial difusa crónica, descrita en otras enfermedades reumatológicas, es infrecuente en el LES. Tiene un curso progresivo. La tomografía computarizada es esencial en el diagnóstico y muestra afectación intersticial, distorsión de la arquitectura pulmonar y cambios pleurales. Las pruebas funcionales indican un patrón restrictivo. Se asocia a anticuerpos anti-Ro/SSA (184).

Se ha descrito un cuadro reversible de hipoxemia e hipocapnia sin alteraciones de imagen, de patogenia desconocida, relacionado con la activación del complemento y con fases de actividad de la enfermedad. En el síndrome de “pulmón evanescente” o “menguante” se produce disnea, con disminución de la expansión pulmonar, ausencia de afectación pulmonar en estudios de imagen, elevación del diafragma y reducción llamativa de la capacidad vital. Se cree que es producido por la alteración de músculos respiratorios. También se han descrito cuadros de obstrucción al flujo aéreo (184).

En el diagnóstico de las manifestaciones pulmonares se utilizan pruebas de imagen y estudios funcionales. Con frecuencia se aprecia discordancia entre la afectación clínica y los resultados de las pruebas complementarias. Las pruebas funcionales son muy sensibles. Suelen mostrar un patrón restrictivo, típico de enfermedades intersticiales. A menudo es preciso realizar broncoscopia y lavado broncoalveolar para excluir otras etiologías, como infecciones oportunistas. Entre las

alteraciones secundarias, debemos incluir además las complicaciones asociadas a la enfermedad renal (como el síndrome nefrótico), el fallo cardíaco o el tromboembolismo pulmonar (184).

### **9.11. Manifestaciones hematológicas y de órganos linfoides**

Se describe linfadenopatía en el 40% de pacientes, sobre todo en jóvenes y en cualquier fase de la enfermedad. Suelen ser adenopatías blandas, no dolorosas, sobre todo a nivel cervical, axilar e inguinal. El estudio histológico muestra un patrón reactivo, con hiperplasia y zonas necróticas. A veces se observa un patrón de linfadenitis necrotizante de Kikuchi y Fujimoto. Se detecta esplenomegalia en el 10-45% de pacientes, especialmente durante fases activas. No existe asociación estricta con citopenias.

Las alteraciones hematológicas, fundamentalmente citopenias, constituyen una de las expresiones más características y frecuentes del LES. Se detectan en cualquier fase, sobre todo con actividad, e incluso pueden ser la forma de presentación.

#### **Anemia**

La anemia es frecuente y se relaciona con múltiples factores: Mecanismos ligados a procesos crónicos, hemólisis, pérdidas hemáticas, insuficiencia renal, fármacos, infecciones, hiperesplenismo y alteraciones medulares. Se produce anemia hemolítica autoinmune en el 10% de pacientes. Puede haber un test de Coombs positivo sin hemólisis (25, 172). Los anticuerpos implicados suelen ser de tipo caliente e IgG. Puede asociarse a aPL. También se describe la asociación con trombocitopenia (síndrome de Evans) (182).

#### **Leucopenia**

Según criterios del ACR, la leucopenia se define como un recuento menor de  $4000/\text{mm}^3$  en dos o más determinaciones (25, 172). Aparece en el 50% de los pacientes, sobre todo en fases de actividad. Su origen es una menor producción y un aumento de la destrucción periférica mediada por autoanticuerpos. Se debe tener en cuenta el efecto de fármacos. La leucopenia grave es rara. El déficit de granulocitos suele ser mayor que el de linfocitos. La neutropenia contribuye al aumento de riesgo de infecciones (172). Se observa linfopenia en el 20-90% de casos, con afectación predominante de la población T, sobre todo CD4+ (182).

## **Trombocitopenia**

Puede haber trombocitopenia moderada en el 50% de pacientes. Sólo en un 10% se observan recuentos inferiores a 50000/mm<sup>3</sup>. Suele permanecer estable en niveles moderados, con descensos mayores en fases de actividad. Los mecanismos implicados son el descenso de la producción, secuestro esplénico y aumento de la destrucción periférica. La destrucción es el principal mecanismo en el LES, a través de anticuerpos anti-plaquetas, consumo microangiopático o hiperesplenismo (182, 221). También se describe púrpura trombocitopénica idiopática o inmune, incluso como forma de presentación (154). Los autoanticuerpos responsables son diferentes a los implicados en la trombopenia habitualmente encontrada en el LES. Puede haber factores adicionales, como aPL y anticoagulante lúpico (160, 225, 226). En ocasiones se produce púrpura trombótica trombocitopénica, con trombocitopenia, anemia hemolítica de tipo microangiopático, fiebre, y manifestaciones neurológicas y renales. Puede asociarse a aPL. La patogenia es probablemente autoinmune. Las complicaciones renales son especialmente frecuentes. Otra causa infrecuente de trombopenia es el síndrome de activación de macrófagos (182).

## **Otras manifestaciones hematológicas**

La mielofibrosis es una alteración de la médula ósea, con proliferación clonal de precursores mieloides y producción estromal fibrosa. Puede producir citopenias a través de una hematopoyesis deficiente. Se incluye en el diagnóstico diferencial de citopenias que no responden al tratamiento convencional (182). El síndrome hemofagocítico es una enfermedad febril grave, caracterizada por pancitopenia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y disfunción hepática. Se produce activación de macrófagos, con fagocitosis de células sanguíneas.

### ***9.12. Anticuerpos anti-fosfolípido y síndrome antifosfolípido (SAP)***

#### **Concepto**

La descripción del síndrome antifosfolípido (SAP) en 1983 supuso una aportación muy importante al conocimiento de aspectos clínicos y patogénicos del LES. Las ramificaciones del síndrome se extienden más allá del LES, a múltiples campos de la medicina (207). El SAP es una condición protrombótica autoinmune, caracterizada por la presencia persistente de autoanticuerpos anti-fosfolípido (aPL) y eventos clínicos, que incluyen trombosis arteriales o venosas recurrentes y/o morbilidad durante el embarazo, fundamentalmente pérdidas fetales recurrentes (225, 227, 228). Puede ser primario, cuando ocurre en pacientes sin evidencia clínica o analítica de otra

enfermedad, o secundario, asociado a enfermedades autoinmunes sistémicas (LES, AR, esclerodermia, síndrome de Sjögren, etc.), infecciones, neoplasias o fármacos. Los aPL se detectan en el 1-5% de la población general, sin evidente afectación clínica (160).

Existe una estrecha relación entre el SAP y el LES. Algunas de sus manifestaciones son coincidentes. Las primeras descripciones del SAP fueron realizadas en pacientes con LES (183). El LES es la causa más frecuente de SAP secundario (159). Se detectan aPL hasta en el 30-40% de pacientes con LES, la mitad de los cuales desarrollará un SAP. Se diagnostica un SAP en el 10-15% de pacientes con LES (60, 226). Alrededor de un 8-10% de pacientes con un SAP considerado inicialmente como primario desarrollará LES (160). Los factores predictivos de esta evolución son una edad más joven al diagnóstico, la presencia de ANA y un test de Coombs positivo. Probablemente existe mayor riesgo en pacientes con otros autoanticuerpos característicos del lupus (anti-dsDNA, anti-ribosomal P, anti-Ro/SS-A, etc.) (226). Tanto en el SAP primario como en el LES puede haber ANA, hipocomplementemia y enfermedad renal. El SAP y el LES comparten polimorfismos genéticos (159, 226). Con estas evidencias se ha sugerido la posibilidad de que el SAP y el LES constituyan fenotipos de una misma entidad autoinmune (226).

Los aPL son heterogéneos. Sus dianas son proteínas fijadas a fosfolípidos aniónicos (cardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, etc.) y neutros (fosfatidiletanolamina, fosfatidil-colina, factor activador plaquetario, esfingomielina) (155). Los principales aPL reconocidos en el LES son los anticuerpos aCL, anti- $\beta$ 2GPI y el anticoagulante lúpico (LA). La fijación de los aPL depende de cofactores, habitualmente proteínas. La más importante es la  $\beta$ 2GPI, implicada en la regulación de la coagulación. La reactividad frente a  $\beta$ 2GPI identifica el subgrupo patológico de anticuerpos que más se relaciona con el riesgo de trombosis y complicaciones obstétricas (155, 225, 229).

El primer aPL detectado fue el LA, ya en los años 50, por su efecto sobre pruebas de coagulación y su relación con test falsamente positivos para sífilis (230). La actividad LA se debe a que complejos anticuerpo-antígeno compiten con factores de la coagulación. Más adelante, se demostró la reactividad aCL. El tercer tipo de test relevante en la clínica detecta anticuerpos contra la proteína anti- $\beta$ 2GPI, principal cofactor de los aPL. La distinción entre los principales aPL es un tanto arbitraria, ya que cada uno puede reconocer especificidades variadas. Las diferencias entre los diferentes test utilizados estriban en el antígeno contra el cual se dirigen los anticuerpos. Con los test de LA se detectan todos los aPL, incluyendo los que fijan anti- $\beta$ 2GPI ; en ensayos específicos se identifican aPL contra cardiolipina,  $\beta$ 2GPI, etc. (227).

Desde la primera descripción de los aPL en 1983, la lista de tipos de aPL y sus posibles manifestaciones se ha ampliado de forma considerable (160-162, 183, 230). Se conocen más de 40 tipos de aPL (60). Pueden aparecer en personas sanas, ligadas al SAP y en pacientes con otros cuadros clínicos (231). En el SAP las manifestaciones fundamentales son el estado procoagulante y la morbilidad obstétrica. Los aPL han sido relacionados con cuadros neuropsiquiátricos, hematológicos, hipertensión pulmonar, nefropatía, valvulopatías cardíacas, aterosclerosis y lesiones cutáneas (161, 229, 231).

### **Diagnóstico del síndrome antifosfolípido**

En 1999 un grupo internacional de expertos estableció criterios de consenso para el diagnóstico del SAP, conocidos como “criterios de Sapporo”. En 2006 fueron actualizados en el conjunto conocido como “criterios de Sapporo actualizados” o “criterios de Sidney”, que aportan mayor rigor y estandarización, evitando el sobrediagnóstico (160). Se requiere la presencia de un criterio clínico (trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso confirmada clínicamente, o complicación obstétrica atribuible a insuficiencia placentaria, incluyendo pérdida fetal o parto prematuro) y un criterio de laboratorio (test positivo para aPL) detectado en dos ocasiones separadas al menos 12 semanas. Los aPL reconocidos en los criterios internacionales incluyen el LA (según las guías de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*), aCL (IgG o IgM, con una concentración mayor de 40 unidades) o anti- $\beta$ 2GPI (IgG o IgM, con un título superior al percentil 99) (60, 159, 225, 227-229). Los criterios de Sidney recomiendan distinguir entre pacientes con positividad para un solo tipo de aPL (LA, aCL o anti- $\beta$ 2GPI) y aquellos con más de un test positivo. La positividad aislada de los aCL no parece asociarse a riesgo trombotico, pero sí obstétrico. La relación entre positividad aislada anti- $\beta$ 2GPI y complicaciones tromboticas u obstétricas también es débil. La positividad aislada para LA es la más estrechamente relacionada con complicaciones tromboticas y obstétricas. La mayor morbilidad vascular y obstétrica se asocia a la positividad simultánea para los tres test o para la asociación de LA y anti- $\beta$ 2GPI (228). A menudo el diagnóstico de SAP no se aplica siguiendo estos criterios, lo que dificulta la comparación entre estudios. Se reconoce la posibilidad de que algunos pacientes tengan un SAP, sin cumplir estrictamente los criterios. Existen otros aPL diferentes a los citados, pero su relevancia clínica es objeto de debate (225, 227, 228). La estandarización en las técnicas de análisis y en la comunicación de resultados de los diferentes aPL sigue siendo limitada. Se aconseja el máximo rigor y el seguimiento de directrices internacionales (227).

En los criterios de laboratorio se especifican 3 tipos de test: aPL como inhibidores de la coagulación (anticoagulante lúpico, LA), aCL y anticuerpos frente a  $\beta$ 2GPI (227). Cada test detecta varios anticuerpos a la vez, a menudo con especificidades superpuestas. Por ejemplo, la positividad LA puede estar mediada por

anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI, los test para anti- $\beta$ 2GPI reconocen también aCL, los aCL poseen afinidad anti- $\beta$ 2GPI, etc. La presencia aislada de aCL en un sujeto sano no parece asociarse a un riesgo clínico significativo, aunque eleva el riesgo trombótico en pacientes con LES. La positividad aislada anti- $\beta$ 2GPI conlleva un nivel de riesgo variable, más elevado si se trata del dominio 1 o si además muestra actividad LA. Dentro de todas las especificidades, el isotipo IgG en cada uno de los test se asocia a un mayor riesgo de eventos clínicos. La positividad en varios test incrementa el nivel de riesgo, tanto en el SAP como en paciente con LES (161, 225, 228).

Los test para LA identifican aPL patogénicos mejor que los test para aCL (22, 230). Son un grupo heterogéneo de aPL constituido por una mezcla de Ig (sobre todo IgG, M y A) que reconocen epitopos de factores de la coagulación ( $\beta$ 2GPI, un anticoagulante natural, la protrombina y el complejo protrombinasa), alterando su función. Interfieren pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, induciendo un estado procoagulante. Se observan en el LES, en mujeres sanas en el período en torno al parto, en infecciones víricas, neoplasias y asociadas a fármacos (procainamida, fenotiazinas, hidralazina). Pueden aparecer en sujetos sanos (232). Su determinación es más laboriosa que los inmunoensayos frente a aCL o anti- $\beta$ 2GPI. El punto de partida para su estudio suele ser la detección de anomalías en un recuento plaquetario o en un test de coagulación dependiente de fosfolípidos (TTPA, etc.). Tras la sospecha, se realiza un test de screening (TTPA, tiempo de coagulación de caolín, test de veneno de víbora de Russell, tiempo de textarina, etc.), seguido de una prueba de mezcla que muestra su capacidad inhibitoria (el plasma normal no corrige el test de coagulación) y otra de confirmación (227, 232).

Es probable que exista una predisposición genética para el desarrollo de aPL y SAP. El SAP y el LES comparten polimorfismos genéticos (229). En algunos casos existe historia familiar del síndrome (183). En el origen de los aPL se ha propuesto la participación del sistema inmune innato, que podría reconocer proteínas ligadas a fosfolípidos, como la  $\beta$ 2GPI, fijadas a células apoptóticas (141). No se conocen con precisión los mecanismos patogénicos de los aPL. Los principales se relacionan con la producción de un estado procoagulante y el incremento del riesgo de trombosis (229). También producen activación de células endoteliales, monocitos y plaquetas. Estimulan fases de la coagulación y la agregación plaquetaria. También pueden inhibir sistemas naturales de anticoagulación. Son capaces de inducir una vasculopatía asociada a hiperplasia intimal grave (159, 160). Este mecanismo puede ser importante en la enfermedad renal (159). Estimulan la expresión de citocinas inflamatorias y la activación del complemento. Además, en relación con la patología neurológica y obstétrica se ha propuesto la existencia de mecanismos inflamatorios (161, 162).

Se aconseja la estratificación del riesgo clínico de cada paciente con aPL. La positividad para aPL en más de un test incrementa de forma significativa el riesgo. El valor cuantitativo del test también es importante (161). Existen índices de riesgo, como el *Global APS Score* o GAPPS, que incluyen el perfil de aPL, factores de riesgo vascular clásicos y la presencia de otros autoanticuerpos. Se investiga el valor potencial de otros factores en la predicción del riesgo, sobre todo vascular, como el volumen plaquetario medio, el plasminógeno y el gen del inhibidor del plasminógeno, así como la determinación de la reactividad frente al dominio 1 de los anti- $\beta$ 2GPI (159, 161).

## **Manifestaciones clínicas relacionadas con los aPL**

### ***Eventos trombóticos***

El SAP es uno de los pocos síndromes capaces de producir trombosis venosa y arterial en un mismo paciente. Puede afectar a cualquier órgano. La manifestación más frecuente es la trombosis venosa profunda, seguido de trombocitopenia y livedo reticularis. La forma de trombosis arterial más frecuente es el AVC. También puede producirse tromboembolismo pulmonar. Las recurrencias parecen ser más frecuentes en las trombosis arteriales (159, 225, 228). Se ha propuesto que los aPL incrementan el ritmo de progresión de la aterosclerosis (2).

### ***Manifestaciones o complicaciones obstétricas***

El SAP obstétrico se manifiesta a través de pérdidas fetales durante el embarazo, en fases precoces o tardías. Puede haber retraso en el crecimiento fetal, muerte fetal, preeclampsia, *abruptio placentae* e insuficiencia placentaria. Estudios recientes *in vitro* han mostrado que las complicaciones obstétricas tienen una base fundamentalmente inflamatoria, mediada por la liberación de citocinas y complemento, con reclutamiento y activación de células inmunes (159). Puede producirse un SAP puramente obstétrico, definido en mujeres con aPL persistentes, sin historia de trombosis, y con morbilidad obstétrica solamente (tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10, una o más pérdidas fetales después de la semana 10, o bien uno o más partos prematuros antes de la semana 34 en relación con preeclampsia) (228).

### ***Manifestaciones neurológicas y psiquiátricas***

La afectación neurológica es frecuente. El mecanismo principal de lesión es la trombosis, pero pueden producirse también fenómenos inflamatorios locales y vasculitis (187). En los criterios de clasificación sólo se incluyen los fenómenos vasculares. Puede haber eventos venosos. Se describe una “encefalopatía isquémica aguda”, infrecuente, con confusión y tetraparesia (159, 160, 162). La asociación con otros síndromes es

controvertida: Migraña, alteración cognitiva, cuadros psiquiátricos, crisis comiciales, movimientos anormales, hipertensión intracraneal y alteraciones visuales. Se observan lesiones de sustancia blanca en pruebas de imagen, con o sin manifestaciones clínicas (183). Se han descrito casos de mielopatía y neuropatía periférica (159, 160, 162, 183).

### ***Manifestaciones cutáneas***

Entre las manifestaciones dermatológicas destacan la livedo reticularis, úlceras y necrosis cutánea (160).

### ***Manifestaciones cardíacas***

El SAP se relaciona con lesiones valvulares cardíacas no infecciosas. También se asocia a un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica, sobre todo en sujetos jóvenes (183).

### ***Manifestaciones renales***

En el SAP puede haber nefropatía en relación con afectación vascular (estenosis de arterias renales, trombosis de venas renales, microangiopatía trombótica, etc.). En pacientes con aPL sometidos a trasplante renal, existe riesgo de oclusión venosa renal postrasplante. En pacientes con nefritis lúpica y aPL es particularmente necesaria la realización de biopsia renal (159).

### ***Otras manifestaciones clínicas***

A nivel pulmonar, los aPL se asocian a enfermedad venooclusiva, embolismo pulmonar e hipertensión pulmonar (2, 159, 160). Se han relacionado con el síndrome de Budd-Chiari, enfermedad hepática venooclusiva, infarto hepático, cirrosis, hipertensión portal, hepatitis autoinmune y cirrosis biliar (159). También se asocian a una mayor incidencia de fracturas espontáneas en huesos distales, coxalgia (en ocasiones atribuible a necrosis isquémica), artritis y distrofia refleja (160, 183).

### ***Síndrome antifosfolípido catastrófico***

En 1992 se definió el síndrome antifosfolípido catastrófico como una variante rápidamente progresiva, que conduce a trombosis intravascular diseminada de pequeños vasos, un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, fracaso multiorgánico y muerte en hasta el 30-50% de casos. A diferencia del SAP en su forma habitual, son más frecuentes las oclusiones que afectan a vasos pequeños. La trombosis de órganos intraabdominales es frecuente, así como el fallo renal, y la afectación pulmonar y del

sistema nervioso. Se ha descrito incluso como forma de debut del SAP. Puede haber factores precipitantes, como infecciones o intervenciones (159, 225).

### ***Síndrome antifosfolípido seronegativo***

El SAP seronegativo es una entidad definida en 2003, con manifestaciones semejantes al LES, pero con resultados negativos de forma persistente en los test estándar de aPL. Puede deberse a un diagnóstico erróneo, la negativización de test previamente positivos o la existencia de reactividad frente a otros antígenos, como anexina 5, protrombina, o fosfolípidos diferentes a los utilizados habitualmente (159, 183, 230).

### **9.13. Manifestaciones digestivas: Gastrointestinales, hepáticas y pancreáticas**

En el LES puede producirse afectación en cualquier parte del aparato digestivo. Los diversos síndromes se asocian a una considerable morbilidad y mortalidad.

#### **Manifestaciones gastrointestinales**

Las manifestaciones gastrointestinales son comunes, con una prevalencia del 15-75%. Su expresión clínica es relativamente inespecífica (224). Son frecuentes la dispepsia, así como las náuseas y vómitos. Son también frecuentes las úlceras orales, e incluso se incluyen en criterios de clasificación. Se describe con cierta frecuencia dolor faríngeo y disfagia. Pueden guardar relación con lesiones mucosas orales y faríngeas o con hipomotilidad esofágica (233). La enfermedad ulcerosa péptica tiene una incidencia elevada. El tratamiento con corticoides o antiinflamatorios puede aumentar su incidencia. A nivel gástrico también se han descrito casos de ectasia vascular antral (224, 233).

Un 30% presenta dolor abdominal y, lógicamente, su diagnóstico diferencial es amplio. Puede relacionarse con el LES o con otras etiologías. La afectación vascular mesentérica es uno de los cuadros más graves. Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con vasculitis en otros órganos y con enfermedad activa. Se presenta como abdomen agudo, o de forma insidiosa. Se afectan de forma predominante vasos de pequeño calibre, sobre todo a nivel del ciego e íleon terminal (187, 224). Las posibles complicaciones incluyen perforación, oclusión e infarto intestinal. La vasculopatía mesentérica se asocia también a la presencia de aPL. Las lesiones vasculíticas suelen ser focales y segmentarias, con infiltración linfocitaria, depósito de IC y trombosis

intraluminal. En casos graves puede haber ulceración, hemorragia, infarto e incluso perforación. La mortalidad puede ser elevada (164, 165, 233).

Se han descrito alteraciones de la motilidad, pseudoobstrucción, malabsorción, enteropatía con pérdida de proteínas y enfermedades del colon (colitis lúpica, colitis ulcerosa, etc.) (233). Hay que tener en cuenta los síntomas atribuibles a efectos adversos de fármacos y las infecciones abdominales (224). La aterosclerosis prematura puede ser también causa de la afectación vascular. Una posible enfermedad inflamatoria intestinal en un paciente con LES puede ser difícil de diagnosticar (164).

### **Manifestaciones hepáticas**

La afectación hepática es frecuente. Las alteraciones analíticas moderadas son frecuentes, en relación con fases de actividad o con fármacos. Hay hepatomegalia en el 25%. La esteatosis es un hallazgo común, en relación con la enfermedad o con el tratamiento esteroideo. Se han descrito cirrosis, hepatitis crónica activa y hepatitis granulomatosa. A pesar de la asociación entre cirrosis biliar primaria y enfermedades autoinmunes, no parece existir una mayor incidencia en el LES (233). En el pasado, la hepatitis autoinmune se denominaba “hepatitis lupoide”. El tipo de autoanticuerpos en una hepatitis autoinmune y en la afectación hepática asociada al lupus pueden coincidir parcialmente. En ambas puede haber ANA, pero la presencia de anticuerpos anti-músculo liso y anti-mitocondriales no es común en el LES y sugieren más bien una hepatitis autoinmune organoespecífica. La biopsia es importante para diferenciar ambos cuadros (164, 233). Puede haber afectación vascular hepática asociada a aPL (159).

### **Manifestaciones pancreáticas**

La pancreatitis es poco frecuente. Puede ser atribuida al propio LES, a través de un mecanismo vasculíticos o a trombosis en relación con aPL (164). Deben excluirse otras causas, como fármacos (corticoides, azatioprina) o el alcohol (233).

### **Ascitis**

Se detecta ascitis en el 8-11% de pacientes. Las posibles causas son vasculitis mesentérica, pancreatitis o perforación. Se debe descartar un origen infeccioso. En la ascitis crónica se observan otras etiologías como fallo cardíaco, hipoalbuminemia y síndrome nefrótico, e incluso infecciones, como la tuberculosis (233).

### **9.14. Manifestaciones oftalmológicas**

La frecuencia de manifestaciones oculares muestra una importante variabilidad entre estudios, por ejemplo 1.7% en la cohorte EUROLUPUS y 15% en el registro RELESSER (161). 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. En el segmento anterior hay cuadros variados: Queratitis punctata o ulcerativa, epiescleritis, escleritis, etc. La incidencia de afectación retiniana ha disminuido. La forma más frecuente es una microangiopatía de base inmune. Existe además una enfermedad vascular oclusiva grave. Es probable que la verdadera vasculitis retiniana sea rara (223). Ya hemos comentado la posible presentación en forma de cuadros neurooftalmológicos.

Existe además riesgo de maculopatía retiniana secundaria al tratamiento con antipalúdicos. Es más frecuente con cloroquina y guarda relación con las dosis y la duración del tratamiento, por lo cual se aconseja respetar los protocolos de seguimiento oportunos (106, 234).

### **9.15. Manifestaciones auditivas y vestibulares**

En el LES se describen con relativa frecuencia hipoacusia neurosensorial y trastornos vestibulares. La incidencia de hipoacusia con diversos niveles de gravedad alcanza el 19% en alguna serie. Se describe incluso hipoacusia brusca, de posible origen vasculítico, asociada o no a ANA y aPL. Puede asociarse a patología vestibular. No existe clara relación con los brotes (168).

### **9.16. LES e infecciones**

Los pacientes con LES presentan un mayor riesgo de infecciones, debido a la propia enfermedad y a otros factores (125). La incidencia de infecciones es elevada y suponen una causa importante de morbilidad y mortalidad. Suponen un motivo frecuente de ingreso hospitalario y pueden ser la causa de muerte en hasta un tercio de los pacientes. Los agentes etiológicos se incluyen en 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 (139). En pacientes con LES existe un mayor riesgo de tuberculosis. También es

significativa la incidencia de infecciones víricas (por ejemplo, virus varicella-zóster, citomegalovirus) y de infecciones por hongos (*Cándida*, *Pneumocystis*, *Cryptococcus*) (140).

El riesgo de infecciones se relaciona con el grado de actividad y con la afectación de órganos mayores, sobre todo la enfermedad renal y pulmonar. Puede haber una predisposición intrínseca por disfunción del sistema inmune a múltiples niveles: Alteración de la inmunidad innata, una menor capacidad fagocitaria y quimiotáctica, neutropenia, hipogammaglobulinemia y alteración del sistema de complemento (139, 140). El aumento de IL-10 puede inhibir la inmunidad celular, y la disminución de células Th1 puede reducir la capacidad protectora frente a virus y bacterias intracelulares. Otro factor determinante es la inmunosupresión por fármacos (139).

El umbral de sospecha de infección en pacientes con LES debe ser bajo. Se debe extremar el cuidado en el manejo de muestras para cultivos, prolongando los estudios ante resultados negativos y ampliando los test ante la posibilidad de etiologías menos comunes. Hay que tener en cuenta que la expresividad de las infecciones puede verse alterada por tratamientos, como corticoides, y por la propia sintomatología del LES.

Antes de iniciar terapias inmunosupresoras debe evaluarse la presencia de infección por VIH, virus de la hepatitis B y C, y de infección activa o latente por *Mycobacterium tuberculosis*. No existen datos suficientes que apoyen la profilaxis frente a citomegalovirus u otros virus de la familia herpes. Extrapolando los beneficios logrados en pacientes con infección por VIH, algunos autores sugieren la conveniencia de profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecci* durante el tratamiento con ciclofosfamida (216).

La prevención de infecciones es esencial. Un tema muy debatido es la potencial intervención de las vacunaciones en la patogenia. Algún estudio muestra relación entre vacunas y el riesgo de exacerbación de brotes. Sin embargo, se considera que se deben aplicar las mismas recomendaciones que en la población general (195, 216). El tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  o con rituximab puede asociarse a respuestas inmunológicas inadecuadas a vacunas frente al virus de la gripe y neumococo. Por lo tanto, puede ser aconsejable programar dichas vacunaciones con al menos 4 semanas de antelación al tratamiento con dichos fármacos, o demorarlas varios meses tras su interrupción. En general se aconseja evitar las vacunas con virus vivos o atenuados en períodos de mayor inmunosupresión (216).

### **9.17. LES y riesgo de neoplasias**

En pacientes con LES existe un riesgo de cáncer superior al de la población general de similar edad. Se ha comunicado una mayor incidencia de cáncer de pulmón, sarcomas de tejidos blandos y neoplasias hematológicas, sobre todo linfoma no Hodgkin. Un metaanálisis con datos de varias series, incluyendo más de 59000 pacientes, muestra una mayor incidencia de linfoma, Hodgkin y no Hodgkin, de leucemia, y de cáncer de laringe, pulmón, hígado, vagina/vulva y tiroides. Aunque las evidencias son menores, puede haber también una mayor incidencia de mieloma, cáncer de esófago, de vejiga y de neoplasia cutánea diferente al melanoma (235). En algún estudio aislado no se ha detectado un mayor riesgo de neoplasias (8). La mayor incidencia guarda relación probablemente con factores de la propia enfermedad, y con efectos de los fármacos sobre el sistema inmunológico (2, 36). La mayor incidencia de linfomas se ha relacionado con la existencia de estimulación inmunológica e inflamación crónicas. Se ha propuesto la intervención de infecciones víricas, como el VEB (235). A pesar de un mayor riesgo en la incidencia de ciertas neoplasias, no existen protocolos de vigilancia o cribado diferentes a los de la población general.



## **10. INFLUENCIA DEL SEXO EN LA EXPRESIÓN DEL LES**

La gran heterogeneidad que presenta el LES en todos sus aspectos ha estimulado la búsqueda de subgrupos específicos que aporten información sobre la patogenia, y que permitan mejorar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. La influencia del sexo de los pacientes es muy evidente. El gran predominio en mujeres sugiere que factores relacionados con el sexo son importantes en el origen y/o desencadenamiento de la enfermedad. Las enfermedades autoinmunes ocurren con mucha mayor frecuencia en el sexo femenino, tanto en humanos como en modelos animales (82).

El número de estudios que valora las diferencias entre sexos no es elevado. El tamaño de las series no suele ser grande y la incidencia relativamente baja en hombres dificulta la comparación de algunas variables (236). Sin embargo, es evidente que el sexo femenino es el factor de riesgo más importante en el LES. El marcado predominio femenino se mantiene de forma consistente en todos los grupos de edad, así como en diferentes razas y áreas geográficas. Las tasas de incidencia y prevalencia según el sexo son claramente más altas en mujeres que en hombres, especialmente durante los años de vida fértil. Como hemos visto en el capítulo dedicado a la epidemiología del LES, durante este período la ratio de mujeres a hombres es de 9 a 1. Los valores son menores en pacientes antes de la pubertad y en edades más tardías de la vida, después de la menopausia (59, 66, 81, 110, 111, 113, 119).

### ***10.1. Influencia del sexo en las manifestaciones clínicas y analíticas***

Diversos trabajos apoyan la idea de que el sexo actúa como factor modificador de la expresión clínica y serológica de la enfermedad. También puede influir en el tratamiento y en el pronóstico (7, 81, 237, 238). Estudios llevados a cabo en poblaciones de múltiples áreas geográficas han mostrado diferencias moderadas entre sexos respecto a las manifestaciones de la enfermedad. No parecen ser muy marcadas y no existe evidencia de que exista un patrón fenotípico específico de cada sexo (239).

Los síntomas constitucionales, como fiebre, pérdida de peso o malestar general, son más frecuentes en hombres (240, 241). Aunque las manifestaciones mucocutáneas suelen ser más prevalentes en mujeres (208, 241, 242-245), en algunos estudios se observa que las lesiones discoides son más frecuentes en hombres (110, 119, 210, 237, 246). La fotosensibilidad, el rash malar y la alopecia son más frecuentes en mujeres (110, 113, 119, 128, 133, 210, 244-249). También son más habituales en mujeres las

úlceras orales (110, 113, 128, 245, 246) y el fenómeno de Raynaud (119, 210, 244, 245, 249).

La serositis es más frecuente en hombres (7, 110, 133, 208, 210, 237, 241, 244, 245, 246, 248, 250). En alguna serie es una de las manifestaciones iniciales de la enfermedad (7). Algunos estudios también muestran una mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas en hombres (116, 128, 132, 208, 210, 241, 247, 249, 251).

Las diferencias entre sexos respecto a la enfermedad renal han merecido una especial atención. Se ha observado una mayor incidencia y gravedad en hombres (17, 116, 120, 128, 207-210, 240, 241, 245, 246, 248, 249). La probabilidad de desarrollar fracaso renal, insuficiencia renal crónica, enfermedad renal terminal o de requerir trasplante renal, es mayor en hombres (81, 116, 248, 252, 253). El curso evolutivo y el pronóstico parecen ser peores en hombres (252, 254). En series con datos histológicos existe una frecuencia más elevada de nefritis membranoproliferativa en el sexo masculino (120, 210). En otras series no hay diferencias en el subtipo histológico de nefropatía (243). No parece haber diferencias significativas entre sexos en cuanto a la utilización de medicación inmunosupresora o la supervivencia. Sin embargo, algunos autores consideran que las evidencias de la influencia del sexo sobre la enfermedad renal son débiles (239).

Respecto a las manifestaciones cardiovasculares, en algunos estudios se ha observado en hombres una mayor incidencia de HTA (240, 241, 248), trombosis arterial o venosa (116, 249, 251) y fallo cardíaco (209). Una posible explicación de estos hallazgos es la mayor prevalencia tanto de factores de riesgo vascular clásicos como de enfermedad renal en la población masculina (248). La mayor frecuencia de LA en hombres observada en alguna serie puede ser un factor adicional (241). El estudio de diferencias en las frecuencias de las manifestaciones musculoesqueléticas entre sexos muestra resultados dispares. En alguna serie la artralgia y artritis son más frecuentes en hombres (208, 244), mientras que en otras son más frecuentes en mujeres (7, 119, 128, 240, 241, 249). Los cuadros gastrointestinales (249) y la hepatomegalia (244) son más frecuentes en hombres.

También se han investigado posibles diferencias serológicas entre ambos sexos. Se ha comunicado una mayor prevalencia de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en mujeres (39, 110, 119, 245, 246), y mayor frecuencia de anti-dsDNA (80, 101) y anti-Sm en hombres (210). Respecto a la frecuencia de aPL, algún estudio ha mostrado mayor frecuencia de LA (128, 207, 241) y de anticuerpos anticardiolipina en hombres (240, 249, 251). La presencia de citopenias es más habitual en hombres (119, 128, 209, 210, 245), aunque en otros estudios son más frecuentes en mujeres (133, 246, 247). En algún estudio la anemia hemolítica es más frecuente en hombres (240).

En resumen, a pesar de todas las diferencias que hemos descrito, no parecen existir manifestaciones específicas para cada sexo. Es probable que el espectro global de la enfermedad sea comparable entre hombres y mujeres (113, 132, 133, 236, 250, 253). La revisión de las diversas series parece mostrar que la serositis, el rash discoide, la enfermedad renal, así como las manifestaciones neurológicas y cardiovasculares son más prevalentes en hombres, mientras que el resto de manifestaciones mucocutáneas y la artritis son más frecuentes en mujeres (128, 207). La diferencia más consistente se relaciona con la presencia de la enfermedad renal en hombres, con una mayor prevalencia, un curso más agresivo y una menor supervivencia (116, 128, 207, 209, 210, 238, 240, 243, 253, 254).

### ***10.2. Diferencias de actividad y daño acumulado entre ambos sexos***

En algún estudio se detectan índices de mayor actividad en hombres en el momento del diagnóstico, independientemente de la edad o de la raza, aunque con expresión fenotípica similar (236, 241). Durante la evolución no parece haber diferencias significativas en los niveles de actividad (246). Algún trabajo ha comunicado un mayor número de hospitalizaciones (241) y mayor estancia hospitalaria en hombres (238). La presencia de comorbilidades en alguna serie es más frecuente en hombres (209, 238). En alguna cohorte de tamaño importante, la probabilidad de daño acumulado en fases precoces de la enfermedad es mayor en hombres. A lo largo de la evolución, la magnitud de daño acumulado es también mayor en hombres (128, 207, 209). De los datos anteriores puede deducirse que el sexo masculino es un factor decisivo de daño acumulado a lo largo de la evolución, y un factor de mal pronóstico a largo plazo (81, 207).

### ***10.3. Edad de inicio de los síntomas y de diagnóstico en ambos sexos***

El inicio de la enfermedad y el diagnóstico en mujeres suelen producirse a edades más tempranas que en los hombres (31, 33, 39, 41, 50, 241). En series multiétnicas, en hombres existe una mayor asociación con la raza caucasiana y una edad de inicio más tardía (81, 132, 238, 244, 250). La edad al diagnóstico también suele ser mayor en hombres (39, 81, 241, 244, 245, 247). Aunque se podría suponer que la mayor incidencia y el inicio más precoz en mujeres reduciría el umbral de sospecha diagnóstica en hombres, diversos estudios muestran que el tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico es menor en el sexo masculino (110, 207, 208, 240). En otras series no existe diferencia significativa entre sexos (245).

#### **10.4. Influencia del sexo en la mortalidad y supervivencia**

Algunos estudios muestran tendencia a una mayor mortalidad en hombres con LES (116, 210, 238, 240, 241). Como hemos visto en el apartado de epidemiología, algunos estudios han identificado el sexo masculino entre los factores asociados a una mayor mortalidad y una menor supervivencia (23, 59). Algún estudio sugiere que el sexo masculino es un factor de mal pronóstico, con una mayor mortalidad en los primeros años de la enfermedad, lo que sugeriría la necesidad de una atención y tratamiento más intensivos en dicho período (73, 75). Las causas de mortalidad son similares en ambos sexos (81).

El riesgo más alto de enfermedad renal en hombres es un dato de gran importancia clínica y pronóstica, ya que puede influir en la forma de seguimiento de los pacientes y en la indicación de tratamientos más agresivos para hombres con nefritis. Los procesos de comorbilidad son también más prevalentes en hombres (209, 238). Estas observaciones sugieren que el sexo masculino constituye un factor decisivo para una acelerada acumulación de daño a lo largo del curso de la enfermedad y es también un factor de peor pronóstico a largo plazo (81, 207).

Como hemos dicho, una limitación para la investigación de diferencias entre ambos sexos es el número relativamente bajo de pacientes del sexo masculino en la mayoría de las series. En muchos de los rasgos estudiados se observan diferencias, con tendencias coincidentes en muchos trabajos, pero frecuentemente sin significación estadística (255).

## 11. LES Y EMBARAZO

Hace décadas el embarazo en pacientes con LES conllevaba un pronóstico sombrío. Aunque sigue habiendo una proporción de embarazos con resultado adverso, la situación ha cambiado considerablemente. Es posible que el embarazo se asocie a un moderado incremento en el riesgo de brotes leves (2, 125). La evolución de un embarazo puede ser adecuada si la enfermedad ha estado en remisión durante 6-12 meses y si la función renal es estable y normal. Otro factor importante en la incidencia de posibles complicaciones es el nivel socioeconómico (15). Un objetivo razonable es la planificación de los embarazos en fases inactivas. El seguimiento obstétrico debe ser mayor del habitual. Las pacientes con nefritis lúpica y aPL presentan riesgo de preeclampsia y deben ser monitorizadas estrechamente. La HTA, proteinuria y función renal pueden empeorar con el embarazo (2, 125). La existencia de nefritis clase III y IV se asocia a mayor probabilidad de HTA y preeclampsia, en comparación con las clases II y V. En ocasiones se plantea el diagnóstico diferencial entre la preeclampsia y un aumento de actividad de la enfermedad renal. La presencia de un sedimento activo, hipocomplementemia y datos de actividad sistémica apoyan más la existencia de enfermedad renal (60).

Diversos fármacos utilizados en el lupus son teratogénicos. Si es posible, antes de iniciar ciertos tratamientos se recomienda excluir un posible embarazo (216). La continuación de hidroxiclороquina y dosis bajas de corticoides durante el embarazo puede ser segura. Más aún, estos fármacos contribuyen a reducir el riesgo de exacerbaciones. En casos seleccionados la azatioprina puede ser una opción. Las pacientes con SAP secundario deben recibir además anticoagulación (60).

La fertilidad de mujeres con LES es similar a la de mujeres no afectas. Existe riesgo de toxicidad ovárica con inmunosupresores como la ciclofosfamida. Se recomienda no sobrepasar una dosis acumulada de 10 gr de ciclofosfamida. La utilización de análogos de GnRH, como leuprolide, puede preservar la función ovárica y prevenir la incidencia de amenorrea (216). El micofenolato puede tener menor efecto sobre la fertilidad en comparación con la ciclofosfamida (212).

El LES materno puede afectar al feto a través de varios mecanismos, especialmente si las pacientes tienen enfermedad renal, aPL y, sobre todo, anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SS-B. Los anti-Ro/SSA pueden atravesar la barrera placentaria y producir un síndrome de lupus neonatal. Aunque es infrecuente, en torno al 2% de niños nacidos de madres con LES y anticuerpos anti-Ro y anti-La, sus manifestaciones pueden ser graves, incluyendo afectación cardíaca (con riesgo de bloqueo completo), cutánea (con lesiones similares al lupus cutáneo subagudo), hematológica y hepática

(60, 125, 201). El bloqueo se relaciona con la afinidad de los anticuerpos por el tejido de conducción cardíaco. Existe riesgo de aborto, parto prematuro e inhibición del crecimiento fetal (201). Casi todas las madres que dan a luz hijos con un lupus neonatal tiene un test positivo para anti-Ro/SSA, sobre todo anti-Ro52 (176). Sin embargo, la presencia de lupus neonatal no siempre implica la existencia de LES en la madre (198). El riesgo en embarazos subsiguientes es mayor, del orden del 25%. En mujeres con LES que planean un embarazo es importante determinar la posible presencia de anti-Ro y anti-La. En el lupus neonatal se han descrito otros autoanticuerpos, como los anti-U1-RNP, anti-receptores muscarínicos M1, etc. (201).

## **12. INFLUENCIA DE LA EDAD DE INICIO EN LA EXPRESIÓN DEL LES. LES DE INICIO TARDÍO**

Un aspecto ampliamente debatido en el LES es la posibilidad de que la edad de inicio influya en las características de la enfermedad. El inicio del lupus ocurre a cualquier edad, con mayor frecuencia entre la segunda y cuarta décadas de la vida, y sobre todo en mujeres en edad fértil (256-261). También puede iniciarse en edades más avanzadas. Se han descrito casos con inicio incluso más allá de la octava década de la vida. El lupus que se presenta en pacientes de mayor edad o “LES de inicio tardío” parece ser menos frecuente. Ha sido objeto de estudio y debate en las dos últimas décadas, pero sus características no han sido definidas con precisión (112, 256, 258-278). Debido al incremento de la esperanza de vida y a un mayor grado de conocimiento y grado de alerta en relación con la enfermedad, cada vez es más frecuente el diagnóstico de LES en edades en las que antes se consideraba excepcional (13, 16, 264, 266, 272).

Existe controversia sobre si el lupus de inicio tardío posee características clínicas o serológicas distintivas. Como veremos, existen opiniones dispares. Los estudios son heterogéneos, en cuanto a las características de las poblaciones y a los criterios de selección.

### ***12.1. LES de inicio tardío: Concepto y aspectos epidemiológicos***

El lupus que se presenta en pacientes con edades superiores a las habituales ha recibido el nombre de “lupus de inicio tardío o adulto-tardío”, “lupus en pacientes mayores” o “lupus senil”. El límite de edad para su definición es arbitrario. Se han utilizado edades de corte variadas. Las más frecuentes han sido 50 y 55. También se ha defendido como límite los 60 años, ya que una pequeña proporción de mujeres no alcanza la menopausia hasta el final de la sexta década de la vida (265). Alguna serie sitúa el límite en los 45 años (279), mientras que en otras se eleva hasta los 65 años, justificando este elevado límite en función de la esperanza de vida en la actualidad (275, 276). La edad más frecuentemente utilizada es la de 50 años.

Otra cuestión inicial que se debe precisar es si el inicio tardío se define en relación al comienzo de los síntomas o a momento del diagnóstico (13, 110, 156, 258, 263, 264, 266-268, 280). Puede ser preferible utilizar la edad en el momento de diagnóstico, ya el comienzo de los síntomas puede ser impreciso (268, 281). En muchas publicaciones se utiliza como punto de corte la aparición de manifestaciones a la edad

mayor o igual a 50 años (7, 13, 39, 112, 132, 248, 258, 259, 266, 267, 268, 270-272, 275, 277, 278, 280, 282-285).

La elección de la definición y punto de corte condiciona lógicamente las tasas de prevalencia del lupus de inicio tardío, dando lugar a proporciones entre el 2% y el 34% del total de pacientes con LES, dependiendo de las series (7, 39, 110, 112, 132, 248, 256-258, 264, 266-268, 270-273, 275, 277, 280, 283-285). La raza puede influir en la edad de inicio. El lupus de inicio tardío es más frecuente en caucasianos. En poblaciones multiétnicas se observa un predominio de pacientes caucasianos en edades mayores (7, 13, 257, 260, 272, 286). En poblaciones no multiétnicas, no se pueden establecer conclusiones definitivas.

El marcado predominio femenino que se observa en edades más jóvenes o en la población global de pacientes con LES es menos aparente en pacientes mayores. Aunque en algunos trabajos se comunica una relación entre sexos similar a la de otros segmentos de edad (112, 264, 266, 268, 277), en la mayoría de grupos de pacientes con lupus de inicio tardío se observa un predominio femenino mucho menos pronunciado (7, 110, 112, 248, 256-259, 262, 265, 268, 270-272, 274-276, 278, 280, 282-284). Cuando la edad de corte es de 65 años, la proporción mujer:hombre desciende de forma aún más marcada (269). Este dato es compatible con la hipótesis de que las hormonas sexuales femeninas son un factor determinante en la patogenia. El descenso de sus niveles tras la menopausia explicaría en parte la disminución relativa de la enfermedad en mujeres con la edad (258, 265).

## ***12.2. Manifestaciones clínicas y alteraciones analíticas en pacientes con LES de inicio tardío***

Es posible que la edad de inicio influya en características de la enfermedad, como la expresión clínica y analítica, el nivel de daño acumulado, el pronóstico y la supervivencia. Se han investigado diferencias clínicas entre pacientes jóvenes y mayores con LES, pero su significación es difícil de precisar. En series de los años 70 y 80 se observó que la evaluación inicial de pacientes por encima de los 50 años mostraba menos frecuentemente fiebre, rash malar o enfermedad renal. Durante el seguimiento se observaba artritis y pleuropericarditis. Las alteraciones serológicas eran menos frecuentes. En comparación con edades más jóvenes, el dato más llamativo era una relación inversa entre la edad y la incidencia y gravedad de la enfermedad renal (285).

Al igual que a otras edades, el espectro clínico de la enfermedad en el lupus tardío es muy amplio. El comienzo puede ser atípico, con un curso insidioso y manifestaciones inespecíficas o más leves. Por ello, el diagnóstico frecuentemente sufre

retraso y puede ser más difícil (112, 259, 264-269, 270-273, 275-278). Se ha descrito que el tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico es mayor que en edades más jóvenes (16, 287), aunque en algunas series no hay diferencias significativas (262). Para evitar retrasos innecesarios en el diagnóstico, se debe tener en cuenta que la edad puede alterar el patrón de la enfermedad (273). Otro factor que retrasa el diagnóstico es un menor grado de sospecha en pacientes de mayor edad (260, 261, 267, 275). El diagnóstico inicial a menudo es otro proceso, como polimialgia reumática, síndrome de Sjögren, AR, osteoartritis, endocrinopatías, infecciones o neoplasias. Al tratarse de un grupo de edad con comorbilidades y con frecuencia diversos tratamientos, en ocasiones se sospecha también un lupus inducido por fármacos. Puede ser necesario realizar un estudio de exclusión exhaustivo (261, 288). En pacientes con lupus tardío puede ser especialmente difícil diferenciar la enfermedad de pacientes con síndrome de Sjögren. Parte de los criterios de clasificación de ambas enfermedades son comunes, y pueden compartir rasgos clínicos y analíticos (262).

En el lupus de inicio tardío, las manifestaciones articulares son comunes, pero pueden ser menos frecuentes que en pacientes jóvenes (256, 262). La sintomatología puede ser difícil de interpretar, ya que pueden intervenir otras etiologías (260). En diversas series, la artritis, la fotosensibilidad, otras manifestaciones cutáneas y la nefropatía son menos frecuentes. Los cuadros neurológicos también tienen una incidencia menor (13, 265). En alguna serie aislada la fotosensibilidad es mayor en el lupus tardío (280). Parece haber una incidencia mayor de serositis, afectación pulmonar y síndrome de Sjögren. En la mayoría de trabajos se comunica una incidencia claramente inferior de nefropatía (7, 13, 132, 248, 256, 258, 259, 262, 264, 267, 268, 271, 272, 278, 280-282, 284) y solo en alguna serie se observa que es mayor que en jóvenes (112, 265). El pronóstico de la enfermedad renal parece ser mejor que en jóvenes, incluso en estudios que incluyen solo pacientes con nefropatía (278). En los pacientes con lupus de inicio tardío de la cohorte GLADEL (Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus), una de las series más extensas publicadas hasta la fecha, se observó una menor prevalencia de manifestaciones mucocutáneas, fenómeno de Raynaud y enfermedad renal respecto a pacientes más jóvenes. Se observó una mayor prevalencia de xeroftalmía, queratoconjuntivitis *sicca* y afectación pulmonar, incluyendo enfermedad intersticial y pleuritis (16).

Globalmente, existe una menor prevalencia de afectación de órganos mayores en el lupus de inicio tardío respecto a grupos de edad más jóvenes (7, 13, 132, 248, 256, 258, 259, 264, 267-269, 271, 272, 278, 280-282, 285). En otras series no se observan diferencias significativas en la afectación de órganos mayores (110, 266, 275, 277, 284). Se ha comunicado que el número medio de criterios es menor en pacientes de más edad (39). El número de criterios en el momento del diagnóstico también es menor que a edades más tempranas (287). En alguna serie se ha visto que el número acumulado de

criterios de clasificación durante la evolución también fue menor en el lupus de inicio tardío (262, 272, 287).

Los índices de actividad suelen ser menores en poblaciones de más edad, pero los que reflejan daño acumulado son más altos que en jóvenes (274, 275, 284). Alguna serie muestra un menor número de brotes en pacientes mayores respecto a los más jóvenes (259, 262). Aunque la actividad de la enfermedad tiende a ser de menor grado, los pacientes con LES de inicio tardío presentan una peor evolución, acumulan un mayor nivel de daño y experimentan tasas de mortalidad más elevadas (13, 274). Algunos autores opinan que, más que consecuencia de la propia enfermedad, el mayor daño acumulado se debe a la mayor presencia de comorbilidades y los efectos adversos de los tratamientos (275). En grupos de edad mayores la incidencia de eventos cardiovasculares y de HTA es claramente más elevada (13, 258). Se ha comunicado que el número de hospitalizaciones debido a brotes del LES es menor. También son inferiores los requerimientos de tratamientos con corticoides y ciclofosfamida. Estos datos pueden sugerir un curso más benigno de la enfermedad (287). Sin embargo, la evidencia de mayor daño acumulado y tasas de mortalidad más elevadas apoyan el concepto de que el lupus de inicio tardío no tiene características especialmente benignas y que puede asociarse a un mal pronóstico, sobre todo por la presencia de comorbilidades (13, 21, 265, 272, 274, 276, 284, 287).

En cuanto a los parámetros laboratorio, en algunas series de pacientes con LES de inicio tardío se observa una mayor prevalencia de FR y menor de anticuerpos anti-DNA (110, 262, 264, 266-268, 275, 277, 281, 285). También se puede ver una frecuencia menor de anti-Sm (262, 279). En pacientes mayores se ha visto una mayor prevalencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-LA/SSB en algunas series (112, 132, 264, 266, 273, 281, 283), mientras que en otras es menor (7, 39, 110, 267, 273). La hipocomplementemia puede ser menos frecuente en edades tardías (39, 211, 257, 258, 262, 268, 270, 272, 275, 285). Algún estudio observa aCL con mayor frecuencia (266, 267). Los menores niveles de autoanticuerpos en muchas series pueden relacionarse con una enfermedad más leve en cuanto a niveles de actividad (265). Sin embargo, en alguna serie extensa las características de laboratorio no varían significativamente en función de la edad (16). La incidencia de citopenias es variable y en general no hay grandes diferencias respecto a otros grupos de edad, aunque en alguna serie se ha visto mayor incidencia de anemia, linfopenia o trombocitopenia (269, 271, 283).

### **12.3. Tratamiento de pacientes con LES de inicio tardío**

El tratamiento en pacientes de mayor edad no difiere significativamente del utilizado en otros grupos de edad. En general, se siguen los protocolos indicados en

función de las manifestaciones de la enfermedad (260, 288). La presencia de comorbilidades y el riesgo de toxicidad puede restringir las opciones terapéuticas (261, 288). La presentación inicial con índices de actividad menores permite evitar fármacos con riesgo de efectos secundarios importantes, como corticoides e inmunosupresores, en una proporción de pacientes. Sin embargo, se debe recurrir a ellos ante la aparición de afectación de órganos mayores. Como es esperable, existe una mayor incidencia de complicaciones asociadas a los corticoides (260). La monitorización de los pacientes debe ser estrecha, con vigilancia de posibles efectos secundarios, interacciones medicamentosas, y cambios en la farmacocinética de los fármacos utilizados (286, 288).

#### ***12.4. Pronóstico y mortalidad en pacientes con LES de inicio tardío***

La supervivencia en pacientes con lupus tardío es menor que en edades más jóvenes (258, 262, 265, 272, 276, 284). La edad es un factor asociado a una menor supervivencia. La tasa de mortalidad es más elevada en pacientes mayores (16, 258, 265, 272, 276, 279, 284). Además, la distribución de causas de mortalidad puede ser diferente en jóvenes y mayores (258, 272, 276, 283, 284). Las etiologías asociadas al propio lupus son el principal grupo de causas en pacientes jóvenes, mientras que en pacientes con inicio tardío predominan las asociadas a comorbilidades, como las enfermedades cardiovasculares, las infecciones y las complicaciones del tratamiento (16, 242, 279). Los pacientes con lupus de inicio tardío deben ser considerados un grupo con un pronóstico reservado, no sólo debido a la enfermedad, sino por el contexto en el que ésta ocurre, ligado a los problemas relacionados con la edad y a las comorbilidades. El control de éstas debe ser una prioridad (13).

Se ha intentado explicar las diferencias en los patrones de presentación del LES en función de la edad. La expresión más benigna en pacientes mayores puede deberse en parte a que el período de observación suele ser más corto (281). Otra explicación posible sería que el inicio a diferentes edades está condicionado por determinantes genéticos también diferentes. 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. Esto podría condicionar formas de presentación atípicas (260, 277, 285, 286, 288).

Algunos autores consideran que, más que edades críticas que determinan la existencia de subgrupos específicos en la expresión de la enfermedad, existe un cambio continuo del patrón clínico con el envejecimiento. En algunos estudios se aprecia un cambio continuo en las manifestaciones, siguiendo un modelo lineal. Por ello, plantean la eliminación de categorías de edad arbitrarias, describiendo solamente tendencias en la expresión de la enfermedad en función de la edad (211, 285).

Podemos concluir que el análisis de la expresión de la enfermedad en función de la edad en diversas series de la literatura parece mostrar que los pacientes con LES de inicio tardío poseen algunos rasgos diferenciales en sus características clínicas y evolutivas. La enfermedad puede tener un comienzo inespecífico e insidioso y muestra en general índices de actividad menores, lo que, añadido a la baja prevalencia, puede contribuir al retraso en el diagnóstico. El espectro clínico no es muy diferente del observado en pacientes más jóvenes. Las manifestaciones articulares son comunes. Respecto a otras edades, hay mayor incidencia de síndrome seco, y menor de afectación mucocutánea y de órganos mayores, sobre todo de enfermedad renal. Las características analíticas tampoco difieren significativamente de las de otros grupos de edad, aunque es posible que la presencia de anticuerpos anti-dsDNA y de hipocomplementemia sea menos habitual. El tratamiento es similar al de pacientes de otras edades, y debe indicarse en función de las manifestaciones. 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. Este dato, junto con índices de daño acumulado más altos, implica que se trata de un subgrupo no necesariamente benigno.

### 13. LES EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

El LES diagnosticado en la infancia o en la adolescencia se denomina infantil o juvenil. Supone un 15-20% de los casos. El límite de edad para definir una población con inicio juvenil suele situarse en los 18 años, incluso 20 en alguna serie (17, 54, 279). El marcado predominio femenino observado en adultos jóvenes o en edades medias es menor en la infancia y juventud. Se observan proporciones mujer/hombre entre 4/3 y 4/1, según las series, frente a la relación 9/1 observada en series de adultos (54, 55). En los familiares de pacientes jóvenes se detecta una prevalencia elevada de enfermedades inmunológicas. El tiempo de exposición a potenciales factores ambientales es inferior al de pacientes adultos. Estos argumentos sugieren que en la población infantil y juvenil la influencia de factores genéticos es muy importante (280, 289).

Existen diferencias respecto a la enfermedad en adultos en cuanto a la expresión clínica y a sus efectos sobre la fisiología, el desarrollo y la esfera psicosocial. La presentación inicial incluye a menudo síntomas constitucionales inespecíficos, como fiebre, alopecia, fatiga, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia, que se observan también durante el curso posterior de la enfermedad (55). El estudio de cohortes específicas ha mostrado que el inicio juvenil se asocia a un fenotipo más grave, que incluye cualquier tipo de manifestación. El tiempo que transcurre hasta el cumplimiento de criterios de clasificación es menor que en adultos. También se observa que los índices de actividad y de daño acumulado son mayores (17). Puede haber afectación cardíaca, renal, neurológica o respiratoria, con niveles altos de actividad. La probabilidad de afectación renal y neuropsiquiátrica es mayor que en adultos. En algunas series no hay diferencias significativas con otros grupos de edad (279).

La necesidad de utilización de tratamientos agresivos es habitual. La indicación de corticoides o inmunosupresores es más frecuente que en poblaciones adultas y los protocolos son similares. La utilidad de los fármacos biológicos más recientes es difícil de evaluar, ya que muchos ensayos excluyen específicamente pacientes jóvenes. El período potencial de exposición a fármacos es más prolongado, por lo que la posible toxicidad asociada será mayor (7, 54, 289). Se debe evaluar con mayor rigor que a otras edades el balance entre la potencial toxicidad de los tratamientos y los objetivos de disminución de la actividad, de daño acumulado y de aumento de la supervivencia.

Complicaciones como la necrosis ósea avascular y la osteoporosis pueden ser frecuentes en comparación con adultos. Las manifestaciones neuropsiquiátricas poseen una incidencia significativa. La corea es más habitual que en adultos. La presencia de citopenias es frecuente. La enfermedad puede debutar como púrpura trombocitopénica

autoinmune, a veces varios años antes del desarrollo de otras manifestaciones. Puede haber trastornos endocrinológicos, sobre todo hipotiroidismo y diabetes. Se observa con frecuencia retraso en el desarrollo puberal y alteraciones menstruales (55).

El impacto de la enfermedad sobre múltiples aspectos en este grupo de edad es considerable. La duración esperable de la enfermedad será prolongada, por lo que se deben tener en cuenta aspectos del desarrollo vital del paciente, incluyendo la esfera psicosocial. También se deben tener en cuenta posibles problemas de adherencia al tratamiento y al seguimiento.

## 14. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL LES

El diagnóstico diferencial del LES es amplio. La heterogeneidad de sus manifestaciones puede conducir a la sospecha de múltiples enfermedades.

### Enfermedades no reumatológicas

El comienzo con una manifestación aislada puede conducir a diagnósticos alternativos. Múltiples procesos pueden simular las manifestaciones del LES: Enfermedades infecciosas, endocrinológicas, neoplásicas, efectos secundarios de fármacos y vacunas, etc. Entre los agentes infecciosos podemos destacar el parvovirus B19, que puede producir sintomatología sistémica, sobre todo en la población infantil, con afectación cutánea, articular y citopenias. Los virus de la varicela, rubeola, sarampión, hepatitis y VIH pueden producir cuadros similares al lupus. Aún en pacientes que cumplen criterios de clasificación para LES, el estudio debe ser riguroso, con un nivel de sospecha razonable para la detección de diagnósticos alternativos (290). El diagnóstico diferencial de los cuadros cutáneos con dermatopatías específicas es muy amplio, al igual que el de los casos con afectación limitada a un sistema u órgano.

### Enfermedades reumatológicas

El diagnóstico diferencial entre el LES y otras enfermedades reumatológicas puede ser especialmente difícil. Puede haber coincidencia de manifestaciones clínicas y analíticas con la AR, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, vasculitis sistémicas, dermatomiositis, polimiositis, etc. Dentro de la heterogeneidad que caracteriza a las enfermedades reumatológicas, puede haber situaciones en las que los síntomas no sean suficientes para el diagnóstico de una enfermedad específica, o que dichos síntomas encajen en dos enfermedades distintas. Para definir estas situaciones se han introducido diversos conceptos: Conectivopatía indiferenciada, enfermedad mixta del tejido conectivo y síndromes *overlap* o de superposición. En la literatura puede existir cierta confusión entre ellos.

La “conectivopatía indiferenciada” o “enfermedad indiferenciada del tejido conectivo” define síndromes con rasgos de una enfermedad del tejido conectivo, pero que no cumplen suficientes criterios de clasificación o diagnóstico de una entidad específica. Las manifestaciones pueden sugerir enfermedades como LES, síndrome de Sjögren, esclerodermia, AR o dermatomiositis (10, 198, 199, 291). El concepto guarda relación con el de “lupus incompleto”, que hemos visto anteriormente (10, 198, 199). La clínica puede permanecer estable durante un tiempo indefinido, pero en alrededor del

60% evoluciona en el plazo de 1-5 años hacia una enfermedad específica. Puede haber síntomas generales, artralgias, Raynaud, síndrome seco, leucopenia, etc. La afectación de órganos mayores es rara. La presencia de autoanticuerpos es variable. La exigencia de ANA positivos para el diagnóstico es controvertida. El patrón de autoanticuerpos se correlaciona en parte con patrones clínicos y evolutivos. Algunos autores sostienen que la definición debe limitarse a pacientes con cuadros oligosintomáticos (292). Los factores asociados a una mayor probabilidad de evolución a LES son la presencia de una mayor variedad de autoanticuerpos, ANA con patrón homogéneo, anti-dsDNA, anti-Sm y aCL, y la presencia de manifestaciones sugestivas de lupus (198). Otros términos, como “lupus incipiente” o “lupus probable” se usan cada vez menos (199).

En los años 70 se acuñó el concepto de “enfermedad mixta del tejido conjuntivo” (EMTC) para designar un cuadro con combinaciones variables de manifestaciones características de dos o más enfermedades reumatológicas (LES, esclerodermia, dermatomiositis, polimiositis y AR) y frecuente positividad para anticuerpos anti-U1-RNP. El término es muy controvertido, debido a que una proporción importante de pacientes evoluciona a una enfermedad específica, y el citado autoanticuerpo puede encontrarse en otras entidades, como el LES o la esclerodermia. Sin embargo, algunas características clínicas, subtipos específicos de los anti-U1-RNP y una probable predisposición genética apoyan su consideración como enfermedad diferenciada, por lo que se ha mantenido en el tiempo (180, 291). Es más frecuente en niños, en mujeres en la tercera década de la vida y en mayores de 80 años. Puede asociarse con el HLA DR4 y DR2. Las manifestaciones más frecuentes son fenómeno de Raynaud, artralgias, artritis, esclerodactilia y debilidad muscular. Los síntomas constitucionales, como astenia, fiebre, artralgias y mialgias son frecuentes. Puede haber manifestaciones graves a nivel pulmonar (enfermedad intersticial, hipertensión pulmonar), cardiovascular (pericarditis, miocarditis), digestivo (dismotilidad, vasculitis mesentérica), renal (glomerulonefritis membranosa y mesangial) y hematológicas (citopenias). La afectación del sistema nervioso es infrecuente, a pesar de que en algún estudio la presencia de anti-U1, con títulos significativos incluso en LCR, se relaciona con manifestaciones neurológicas (180). Estos anticuerpos han sido relacionados también con anomalías de la conducción cardíaca (158).

Los síndromes de superposición u *overlap* se caracterizan por la coexistencia de manifestaciones de dos o más enfermedades autoinmunes. Los pacientes cumplen criterios de dos procesos, por ejemplo LES/síndrome de Sjögren, LES/artritis reumatoide (“rhupus” o “rupus”), miositis/esclerodermia, síndrome de Reynolds (cirrosis biliar primaria/esclerodermia), etc. (291). En la asociación LES/síndrome de Sjögren se observa FR, hipergammaglobulinemia policlonal, anti-Ro y anti-La. Los anti-La son bastante característicos de este cuadro. El síndrome “rhupus” no se asocia a anticuerpos específicos, pero pueden coexistir anti-dsDNA y anti-Sm, característicos del

LES, con anticuerpos específicos de la artritis reumatoide, como los anti-péptidos citrulinados. El síndrome overlap LES/esclerodermia es muy infrecuente. No se conoce un marcador serológico específico pero posee una incidencia elevada de anti-dsDNA y anti-Scl70 (10, 155, 198, 199).



## 15. LES INDUCIDO POR FÁRMACOS

El lupus inducido por fármacos (LIF) o lupus medicamentoso es conocido desde los años 40 del siglo XX. Se debe sospechar en pacientes sin diagnóstico previo de LES, que desarrollan positividad para ANA y al menos una manifestación clínica de la enfermedad tras la exposición a un fármaco durante un período suficiente, y cuyos síntomas remiten tras la interrupción del mismo (290, 293). Supone el 10-15% de los pacientes diagnosticados de LES. La etiopatogenia es desconocida. Puede existir predisposición genética y posteriormente una reacción de hipersensibilidad. Se ha asociado con los HLA DR2 y DR4, con polimorfismos de factores del complemento y con una capacidad de acetilación hepática de sustancias reducida, lo que expone al sujeto a concentraciones más altas del fármaco (293). Los mecanismos de inducción de fenómenos de autoinmunidad pueden depender de la alteración de autoantígenos por el fármaco, reactividad cruzada entre el fármaco y antígenos del paciente, combinación con macromoléculas para generar haptenos o disrupción de mecanismos de tolerancia inmunológica por metabolitos de los fármacos (294).

La mayoría de los síndromes de LIF son leves y autolimitados, y desaparecen tras el cese del fármaco, aunque a veces deben transcurrir varios años. Aparecen tras un período de administración de meses o incluso años. Se caracterizan por fiebre y manifestaciones musculoesqueléticas, como mialgias, artritis y serositis. Las alteraciones hematológicas, neurológicas y renales son menos frecuentes, y no suele haber rash malar, alopecia, fotosensibilidad o úlceras orales. Se describen alteraciones cutáneas con quinidina, hidralazina e interferones. Se han descrito casos de glomerulonefritis con hidralazina, D-penicilamina e interferón, y de pleuritis y pericarditis con procainamida (293, 294). Si se produce enfermedad renal, suele ser en forma de glomerulonefritis necrotizante, con depósito de IC escaso o ausente y con p-ANCA positivos (293).

Se detectan autoanticuerpos, fundamentalmente ANA y anti-DNA. El patrón de los ANA suele ser homogéneo, suelen ser IgG y tienen sobre todo especificidad anti-histona. Se detectan en el 95-100% de casos, dependiendo del fármaco y de las diferentes series, por lo que pueden ser considerados prácticamente un marcador de la enfermedad (153, 176, 293). Se dirigen predominantemente contra el complejo de histonas H2A-H2B y el DNA presente en nucleosomas. A veces hay disminución del complemento, citopenias, test de Coombs positivo, e incluso aCL, aunque los eventos trombóticos son infrecuentes. La presencia de anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro o anti-La es muy rara. Los anti-dsDNA también son raros, excepto en los casos relacionados con fármacos anti-TNF (293, 294).

La lista de fármacos incluye más de 90 sustancias. Las primeras identificadas fueron la sulfadiazina, la hidralazina y la procainamida. Otros agentes asociados al LIF son: D-penicilamina, quinidina, metildopa, captopril, enalapril, clorpromazina, carbamazepina, fenitoína, minociclina, isoniazida, sulfasalazina, estatinas, etc. La incidencia más alta se observa con la procainamida y la hidralazina, con cifras en torno al 20% y 5%, respectivamente, tras un año de tratamiento a las dosis habituales. La incidencia de lupus con los demás fármacos suele ser inferior al 1%. (294). En los últimos años se han descrito casos en pacientes tratados con fármacos biológicos, como los anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab) y los interferones. En estos pacientes, la identificación del LIF puede ser difícil, pues algunos de sus síntomas son similares a los de las enfermedades en las que se utilizan dichos tratamientos (AR, etc.) (293, 294). No existe acuerdo sobre la conveniencia y/o seguridad de indicar otras sustancias del mismo grupo tras la identificación de un LIF (293).

Un cuadro o estado relacionado con el LIF es la “autoinmunidad inducida por fármacos”, en la que se desarrollan autoanticuerpos u otras alteraciones de laboratorio compatibles con autoinmunidad, sin manifestaciones clínicas (293). También debemos excluir del concepto de LIF los fármacos que solo actúan exacerbando el LES: Sulfadiazina, sulfonamidas, tetraciclinas, antiinflamatorios, etc. (294).

## 16. MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON LES

Se aconseja la monitorización y seguimiento estrecho de los pacientes con LES. Debido a la variabilidad clínica, no existen recomendaciones generalizables. Las guías clínicas de diversas sociedades científicas recomiendan una periodicidad de 6-12 meses en pacientes con LES inactivo y sin evidencia de daño o comorbilidad, 3-6 meses en pacientes con enfermedad leve y una frecuencia mayor en pacientes con enfermedad activa o durante el embarazo (295). Se deben realizar evaluaciones adicionales ante situaciones como cirugía, embarazo, planificación de un trasplante, introducción de medicaciones con riesgos especiales, etc. Se aconseja el registro del grado de actividad mediante índices estandarizados. Por su relativa sencillez, el SLEDAI es uno de los más recomendados (195, 295-297). También se aconseja la valoración del daño acumulado con índices oportunos (por ejemplo, SLICC/ACR) al menos una vez al año. El seguimiento óptimo debería incluir la valoración de la calidad de vida. El seguimiento debe incluir las pruebas complementarias oportunas: Hemograma, bioquímica con función renal y hepática, C3 y C4, anti-dsDNA, aPL, anti-Ro/SSA, proteína C reactiva, estudio de orina y tasa de filtrado glomerular (195, 295, 296, 298). Los parámetros habituales que mejor reflejan cambios en la actividad son los anti-dsDNA, C3 y C4. Los anti-C1q son muy específicos de actividad renal, pero su determinación no es rutinaria (216, 295).

En pacientes con nefropatía la vigilancia es más estricta. Es necesario monitorizar la tensión arterial, parámetros sanguíneos (creatinina, C3, C4, anti-DNA) y la orina (sedimento, cociente proteína/Cr). Se aconseja la evaluación mensual en fases de actividad evidente o durante el embarazo, trimestral en pacientes con nefritis previa sin actividad actual, y semestral en pacientes sin enfermedad renal previa o actual (212).

Se realizará vigilancia de la posible toxicidad de fármacos y de las comorbilidades, sobre todo de los factores de riesgo vascular clásicos. En pacientes con antipalúdicos se debe vigilar una posible retinopatía, con valoración visual al inicio del tratamiento, y posteriormente de forma anual (195, 199). Se aconseja vigilar un posible glaucoma asociado a corticoides. No existen recomendaciones específicas sobre la vigilancia de neoplasias, pero debe realizarse un screening al menos en los niveles recomendables para la población general (195).



## **17. TRATAMIENTO DEL LES**

El tratamiento del lupus ha evolucionado considerablemente en las últimas décadas, gracias a los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y a la aparición de nuevos fármacos. 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. Un objetivo adicional es lograr la suspensión de fármacos en algún momento de la evolución o la utilización de las dosis más bajas posibles (295-297). Al igual que en otros aspectos de la enfermedad, también existe heterogeneidad y variabilidad en el tratamiento y la asistencia. Ésta además puede estar compartimentada entre diferentes especialidades. Aunque cada vez se dispone de un mayor número de estudios controlados, algunas recomendaciones terapéuticas siguen teniendo una base empírica (106, 212, 296, 298, 300). El diseño y realización de ensayos es difícil, debido a las características de la enfermedad (147). La determinación de marcadores moleculares específicos permitirá la definición de subgrupos de pacientes subsidiarios de un determinado tratamiento (4).

### ***17.1. Recomendaciones terapéuticas no farmacológicas***

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 (296).

### ***17.2. Tratamientos convencionales en el LES***

Los fármacos utilizados en el LES pertenecen a familias muy diversas y con mecanismos muy variados. Ejercen sus efectos fundamentalmente mediante la reducción de los fenómenos inflamatorios y la inmunosupresión o inmunomodulación. Los fármacos inmunosupresores de primera línea o fármacos citotóxicos ejercen efectos inespecíficos, con varias dianas potenciales, mientras que los nuevos inmunosupresores o inmunomoduladores actúan sobre dianas muy específicas (105).

## **Antiinflamatorios no esteroideos y salicilatos**

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los salicilatos se indican en pacientes con artralgias, artritis leve, mialgias, cefalea, serositis, adenopatías y fiebre. No existen estudios rigurosos de eficacia o de seguridad. Sus efectos adversos más importantes son la retención hidrosalina, toxicidad renal y sintomatología gastrointestinal. Se deben limitar a períodos limitados, sobre todo en pacientes con afectación renal, HTA o cardiopatía (106). Pueden producir aumento de enzimas hepáticas y meningitis aséptica. Se aconseja especial precaución en mujeres embarazadas, sobre todo con los inhibidores de la COX-2. El ácido acetilsalicílico (AAS) juega un papel relevante en el tratamiento preventivo en el síndrome antifosfolípido (160, 225).

## **Corticoides**

Los corticoides son uno de los grupos terapéuticos más utilizados, con eficacia demostrada en ensayos y en la práctica clínica. Poseen propiedades antiinflamatorias a corto plazo y diversos efectos inmunosupresores inmediatos y a largo plazo. Poseen efectos complejos y variados: Inhiben la vasodilatación, la permeabilidad vascular, la migración de células inflamatorias y la síntesis de mediadores inflamatorios; producen linfopenia, inhiben la activación de células T, reducen la síntesis de IL-2, etc. Son eficaces en fases de actividad y además pueden prevenir brotes en pacientes clínicamente estables pero serológicamente activos. Muestran cierta seguridad en el embarazo. Aparte de la administración oral o parenteral, existen formulaciones tópicas para el tratamiento de lesiones cutáneas. También se pueden administrar a nivel intraarticular. En síndromes clínicos graves (neuropsiquiátricos, nefritis lúpica, trombocitopenia refractaria, vasculitis, etc.), se pueden utilizar dosis altas de metilprednisolona en forma de pulsos, que poseen un buen nivel de seguridad (106).

La administración prolongada de corticoides se asocia a efectos adversos: Retención hidrosalina, HTA, glaucoma, cataratas, aumento del riesgo de infecciones, diabetes, osteoporosis y fracturas osteoporóticas, necrosis ósea avascular y toxicidad muscular. Pueden contribuir a cambios metabólicos asociados a la aterogénesis prematura (21, 22, 106). En algún estudio, el tratamiento prolongado con corticoides se asocia a mayores índices de daño acumulado (21). Además, producen supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Por estos motivos, todas las guías recomiendan las menores dosis posibles. Se sugiere no superar los 30 mg/día de prednisona en pacientes con nefritis y su reducción lo antes posible (295). Con dosis de prednisona por encima de 6 mg la probabilidad de daño acumulado se incrementa un 50% y con dosis superiores a 18 mg al día se duplica (22). En algunas guías se recomienda la realización

periódica de una tomografía ósea y la utilización de suplementos de calcio y vitamina D (299).

### **Antipalúdicos: Cloroquina e hidroxicloroquina**

Los antipalúdicos constituyen un pilar indispensable del tratamiento de mantenimiento en el LES. Poseen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Prácticamente todos los pacientes son candidatos al tratamiento con antipalúdicos. (106, 295). Sus mecanismos de acción son muy variados: Antagonismo de la activación de receptores tipo Toll, inhibición de la expresión de TNF- $\alpha$  y sus vías, inhibición de la presentación de autoantígenos, efecto antiplaquetario, reducción de colesterol, etc. Suprimen la reactividad inmune, promueven la apoptosis, reducen la formación de anticuerpos, bloquean la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos e inhiben la agregación y adhesión plaquetarias (234).

En el LES reducen los síntomas constitucionales, musculoesqueléticos y cutáneos. Disminuyen los brotes de baja intensidad y el daño acumulativo. Previenen eventos trombóticos, sobre todo en el SAP, y mejoran la supervivencia (17, 22, 106, 234). Modifican de forma positiva el perfil lipídico (106). Disminuyen los requerimientos de corticoides. Constituyen un tratamiento adyuvante útil en el tratamiento de la nefritis. Permiten retrasar o prevenir la enfermedad renal e incrementan la respuesta de la nefritis membranosa al micofenolato (12, 22).

Los principales antipalúdicos son la cloroquina, mepacrina (quinacrina/atabrina) e hidroxicloroquina. La cloroquina es el menos utilizado por su toxicidad ocular. El más prescrito es la hidroxicloroquina. Posee un buen perfil de seguridad. La incidencia de toxicidad retiniana es baja con dosis inferiores a 6.5 mg/kg/día o una dosis total de 1000 gr, (límite al que se llega tras unos 7 años) (106, 234). Se recomienda la monitorización de una posible retinopatía anualmente. La mepacrina es utilizada en una proporción de pacientes con lupus discoide y lupus cutáneo subagudo. En ocasiones se combina con hidroxicloroquina, por su sinergia en cuadros cutáneos refractarios (295).

### **Tratamientos inmunosupresores de primera línea o fármacos citotóxicos**

Los fármacos inmunosupresores de primera línea o fármacos citotóxicos han mostrado un alto nivel de eficacia en cuadros de afectación de un órgano mayor, en la afectación en órganos o sistemas menores de carácter grave y sin respuesta adecuada a otros fármacos, así como en pacientes con enfermedad moderada en los que no se logra reducir la dosis de corticoides. Las formas principales de afectación mayor en las que se indican son: Enfermedad renal (glomerulonefritis membranosa o proliferativa), enfermedad hematológica grave (anemia aplásica, anemia hemolítica grave, neutropenia

inmune, trombocitopenia grave), pulmonar, cardíaca (miocarditis, pericarditis con taponamiento), gastrointestinal (vasculitis abdominal) y neuropsiquiátrica (mielitis, psicosis, mononeuritis múltiple) (106).

### ***Azatioprina***

La azatioprina inhibe la proliferación linfocitaria, reduce la producción de anticuerpos y suprime la actividad de células *natural killer*. Se utiliza para la inducción de remisión, como agente ahorrador de corticoides y como terapia de mantenimiento en pacientes con enfermedad grave (por ejemplo, tras la terapia de inducción con ciclofosfamida o micofenolato en pacientes con enfermedad renal). Posee un aceptable nivel de seguridad en el embarazo. Sus principales efectos adversos son síntomas gastrointestinales, aumento de enzimas hepáticas y supresión de la médula ósea. La toxicidad depende del nivel de actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa, cuya cuantificación permite una dosificación apropiada (106).

### ***Ciclofosfamida***

La ciclofosfamida es un agente alquilante que se une a una serie de moléculas como el DNA y RNA, dificultando su replicación. Produce depleción de células B y T y, en consecuencia, disminución de la producción de autoanticuerpos. La administración intermitente mediante pulsos por vía intravenosa posee una relación favorable entre eficacia y toxicidad. Un protocolo que utiliza pulsos mensuales durante 6 meses, seguido de pulsos trimestrales hasta completar dos años, se ha convertido en el tratamiento estándar para la inducción de remisión en la enfermedad renal grave. También ha sido más eficaz que la metilprednisolona en diversas manifestaciones neuropsiquiátricas (106).

Los efectos secundarios más importantes son: Náuseas, alopecia, insuficiencia ovárica, mielotoxicidad, riesgo de infecciones y aumento en la incidencia de neoplasias. Debido a su teratogenicidad, debe ser evitada en el embarazo y en los 3 meses anteriores a un embarazo planificado. La toxicidad gonadal puede conducir a infertilidad y amenorrea, y puede ser subsanable en parte mediante análogos de GnRH. En pacientes con deseo de procrear, se deben considerar alternativas como el micofenolato (106, 216, 296).

### ***Micofenolato de mofetilo***

El micofenolato inhibe la síntesis de purinas. 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. Existe controversia sobre su posible eficacia en las manifestaciones neuropsiquiátricas. Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales e infecciones. No se asocia a toxicidad gonadal, pero es teratogénico (106).

### ***Otros inmunosupresores y fármacos con mecanismos inmunológicos***

El metotrexate es un análogo del ácido fólico que inhibe la síntesis de purinas y aminoácidos. Se utiliza como ahorrador de corticoides en pacientes con manifestaciones leves o moderadas de tipo cutáneo o articular. Se indica en el tratamiento de LES no renal con actividad moderada, sobre todo cutánea y articular (295). La leflunomida y la teriflunomida son utilizadas en manifestaciones articulares y mucocutáneas. Los inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina y el tacrólimus, inhiben la transcripción de ciertas citocinas, como la IL-2. Se utilizan en la nefritis proliferativa moderada, como alternativa a la azatioprina en el tratamiento de mantenimiento. El tacrólimus se utiliza también en manifestaciones cutáneas y en el lupus discoide. Las inmunoglobulinas se utilizan en citopenias, síndromes neurológicos y en el SAP secundario (106, 295).

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

Hasta fechas recientes, los únicos fármacos aprobados por organismos oficiales como la *Food and Drug Administration* (FDA) en EEUU o la *European Medicines Agency* (EMA) en Europa para el tratamiento del LES eran los AINE, los corticoides y la hidroxiclороquina. Además, existen protocolos basados en inmunosupresores admitidos internacionalmente, con el apoyo de ensayos apropiados, aunque sin indicaciones oficiales. Su nivel de eficacia es elevado y han mejorado considerablemente el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, sigue habiendo pacientes con respuesta insuficiente y la toxicidad limita su utilización. El conocimiento de vías patogénicas implicadas en el LES ha llevado al desarrollo de fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores con dianas específicas, denominados genéricamente fármacos biológicos o “tratamientos dirigidos a diana” (4, 104, 105). Se espera que incrementen la eficacia del tratamiento, pero no parece probable que se pueda obtener un fármaco capaz de controlar todas las manifestaciones de la enfermedad o que sea válido para todos los pacientes. Por el momento se indican sobre todo en pacientes resistentes a terapias clásicas, pero es probable que su nivel óptimo de eficacia se logre si son aplicados en fases más precoces y en subgrupos específicos de pacientes (104).

Los tratamientos biológicos son sustancias variadas, fundamentalmente anticuerpos monoclonales y moléculas de fusión. Actúan sobre células B y otras dianas del sistema inmunológico (104, 105). Los principales grupos, por su mecanismo de acción, son:

- Fármacos que actúan sobre células B produciendo su depleción o modulando su actividad.
- Fármacos que actúan sobre células T y vías de coestimulación o interacción entre células T y B.
- Fármacos que producen inhibición de citocinas y de factores del sistema del complemento.

### **Fármacos que actúan sobre células B produciendo su depleción o modulando su actividad**

Diversos subtipos de células B actúan como efectoras y mediadoras de múltiples funciones. El papel central de las células B en la producción de autoanticuerpos ha llevado a la investigación de fármacos que producen su depleción. (105, 301).

#### ***Rituximab***

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico Ig G1 contra el receptor CD20 expresado en células pre-B y células B maduras, pero no en células madre precursoras o en células plasmáticas. Produce depleción rápida y prolongada de células B (105, 302). Al no afectar a células precursoras permite la regeneración de células B. Tampoco afecta a las células plasmáticas maduras, lo que minimiza la reducción de anticuerpos, aunque sí disminuye la producción de autoanticuerpos. Ha mostrado eficacia en pacientes con LES refractario a otros tratamientos, en casos aislados y ensayos no controlados (105). Muestra reducción de índices globales de actividad y de múltiples manifestaciones, como la nefritis, síntomas neuropsiquiátricos y citopenias (106, 297, 302). Sin embargo, en los dos principales estudios controlados los resultados no han sido óptimos. El ensayo LUNAR evaluó pacientes con enfermedad renal, y el ensayo EXPLORER pacientes con enfermedad no renal (104, 105, 297, 302). No se cumplieron los objetivos primarios, aunque se observó disminución de anti-dsDNA y aCL, así como cierta eficacia en algún subgrupo, como pacientes afroamericanos e hispanos (105). Entre los posibles motivos de estos resultados se han sugerido errores de diseño y selección de pacientes, tiempo de seguimiento insuficiente y criterios de respuesta inapropiados. Además, el fármaco puede eliminar células B reguladoras, con potencial efecto beneficioso (104-106, 143, 234, 297, 301). Se sabe que tras el tratamiento con rituximab se produce elevación de los niveles de BLys. Se ha propuesto

un abordaje interesante, que consistiría en la utilización de un fármaco anti-BLys, como belimumab, tras el rituximab (104).

A pesar de estos resultados, una revisión sistemática de 27 estudios, incluyendo 456 pacientes, mostró que el rituximab reduce significativamente los índices de actividad y obtiene tasas de respuesta completa de la enfermedad renal en el 27% de casos y parcial en el 39%. También puede ser eficaz en las manifestaciones neuropsiquiátricas (303). Se considera que es un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de manifestaciones cutáneas, articulares, hematológicas, renales y neuropsiquiátricas (106, 234, 297). Las guías del *American College of Rheumatology* (ACR), de la *European League against Rheumatism* (EULAR), de la Sociedad Española de Reumatología y del grupo de Elaboración de Guía de Práctica Clínica para el LES apoyan su indicación en pacientes con afectación renal, neurológica o hematológica que no respondan a tratamientos de primera línea. También debe considerarse ante manifestaciones graves de tipo articular y hematológico. Otra posible indicación es la necesidad de dosis altas de corticoides (212, 295, 297, 300). Entre los efectos adversos figuran reacciones de infusión y un ligero aumento de la incidencia de infecciones oportunistas. El riesgo más grave es la leucoencefalopatía multifocal progresiva, aunque su incidencia es relativamente baja en pacientes con LES (301).

También se ha propuesto la utilización de fármacos con capacidad de depleción de células B menos inmunogénicos, como el ocrelizumab, ofatumumab y veltuzumab. No existen aún pruebas de su eficacia. Algún ensayo con ocrelizumab asociado a inmunosupresores fue interrumpido por una tasa excesiva de infecciones oportunistas (105, 301, 302).

### ***Belimumab***

En pacientes con LES se ha detectado un aumento de los niveles del factor estimulador de linfocitos B (BLys, o BAAF). Se cree que participa en la patogenia de la enfermedad. Con este fundamento se ha investigado la eficacia de belimumab, anticuerpo monoclonal humanizado que se fija a BLys e impide la interacción con sus receptores. Inhibe la maduración de células B y promueve la apoptosis. En los ensayos BLISS-52 y BLISS-76 demostró disminución de los índices de actividad y de la necesidad de corticoides (105, 106, 301). Es el primer fármaco biológico que ha logrado la indicación oficial para el tratamiento de pacientes con LES en fase activa, que estén recibiendo tratamientos convencionales (antipalúdicos, corticoides, inmunosupresores). Ha obtenido la aprobación de la FDA y de la EMA (105, 295). Logra un mayor beneficio en pacientes con enfermedad activa, manifestaciones musculoesqueléticas y mucocutáneas, y con mayor actividad serológica (niveles altos de anti-dsDNA y bajos de complemento) (104, 212, 234, 301). Por el momento no se puede recomendar en

pacientes con enfermedad renal o neuropsiquiátrica grave. De hecho, estos pacientes fueron excluidos en los citados ensayos (297). Produce aumento de la incidencia de infecciones. No existe un riesgo elevado de infecciones oportunistas, pero se han comunicado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (104).

### ***Epratuzumab***

El epratuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado frente al receptor CD22, presente en células proB y pre-B, pero ausente en células de memoria y células plasmáticas. El epratuzumab produce depleción parcial de células B, aunque se sospecha que puede poseer otros mecanismos. En algún estudio ha mostrado reducción de la actividad de la enfermedad y de las dosis de corticoides (104, 105, 297, 301).

### ***Otras dianas potenciales en relación con el sistema de células B***

El atacicept es una proteína quimérica que bloquea la actividad de BLYS y del ligando A inductor de proliferación (APRIL), con lo que conduce a la supresión de la diferenciación de células B a células plasmáticas y la maduración de células B. También inhibe la supervivencia de células plasmáticas. Se produce una depleción modesta de células B pero sobre todo de las concentraciones de Ig. Su uso se ha asociado con una elevada incidencia de infecciones oportunistas graves, pero existe esperanza sobre su potencial utilidad LES (60, 104, 105, 302). El blisibimod y el tabalumab, que también actúan sobre BLYS, se encuentran en fase de ensayo (301). También se han investigado fármacos que puedan actuar frente a los anti-dsDNA (por ejemplo, el abetimus) (105) o frente a células plasmáticas y proteasomas (por ejemplo, el bortezomib (104).

### **Fármacos que actúan sobre células T y vías de coestimulación o interacción entre células T y B**

Se ha investigado el bloqueo de vías de coestimulación entre células T y B con el objeto de inducir tolerancia inmunológica (104). Las posibles dianas incluyen el sistema CD40/CD40L, CD28 y CD80/CD86, y el antígeno 4 citotóxico de linfocito T (302). Entre las interacciones entre células T y B destaca la de CD40 en células B con el ligando CD40L en células T, y la de CD28 en células T con el CD80/86 en células presentadoras de antígeno. Los estudios con fármacos que inhiben estas vías (por ejemplo, anticuerpos anti-CD40L) no han obtenido resultados positivos, o bien se asocian a complicaciones. El abatacept es una proteína de fusión que combina un antígeno asociado a la célula T (antígeno citotóxico de linfocito T, CTLA-4) y una porción Fc modificada de IgG1. Compite con CD28 de células T en su unión a CD80/86, inhibiendo la activación T. No logra reducir la incidencia de brotes pero mejora la sintomatología articular y la capacidad funcional (105, 106). En análisis

secundarios se ha visto posible beneficio sobre la nefritis. Además, puede tener un papel en la poliartritis refractaria (234, 297). El ruplizumab y el toralizumab actúan sobre la vía CD40/CD40L. Han mostrado moderada eficacia en el LES, aunque con una tasa significativa de complicaciones tromboembólicas. Se ha investigado la posibilidad de restauración de la tolerancia a autoantígenos mediante moléculas denominadas tolerógenos, con actividad cruzada frente a autoanticuerpos en la superficie de células B (105).

### **Fármacos que producen inhibición de citocinas y de factores del sistema del complemento**

En el LES se observan alteraciones en los niveles de diversas citocinas. La actuación sobre estos mediadores es compleja, debido a sus múltiples efectos. 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. El sirukumab posee mecanismos similares y se encuentra en fase de investigación (104, 105, 302). También se ha propuesto la intervención sobre la elevación de IL-10 (105). Los inhibidores del IFN- $\alpha$ , sifalimumab y rontalizumab, han mostrado resultados dispares. 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 anti-C5 (105).

### **17.4. Protocolos de tratamiento**

El tratamiento depende del patrón evolutivo de la enfermedad, así como de los órganos y sistemas afectados. La afectación leve a moderada incluye pacientes con manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas de intensidad variable. Éstas pueden ser tratadas mediante medicaciones con bajo nivel de toxicidad, como AINE, corticoides y antipalúdicos (296, 298). Cuando la afectación es de gravedad moderada a severa, el tratamiento suele incluir tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor intensivo. Los protocolos suelen incluir una fase de inducción, que persigue frenar la actividad inflamatoria e inmunológica sistémica o en un determinado órgano. Posteriormente, el tratamiento de mantenimiento intenta prevenir nuevos brotes y el daño progresivo. En pacientes con manifestaciones graves en órganos mayores, el tratamiento sigue basándose en la asociación de corticoides e inmunosupresores. Los nuevos tratamientos son una alternativa en casos refractarios (106).

#### **17.4.1. Tratamiento del lupus cutáneo**

El tratamiento estándar del lupus cutáneo incluye protección frente a la exposición solar, corticoides tópicos e intralesionales, antipalúdicos y corticoides orales en dosis bajas. También se utilizan, en función de la gravedad, metotrexate, azatioprina, micofenolato de mofetilo y belimumab. En algunos pacientes puede ser necesario utilizar ciclofosfamida, rituximab, talidomida, lenalidomida, dapsona y retinoides (234).

#### **17.4.2. Tratamiento del fenómeno de Raynaud**

El fenómeno de Raynaud no responde a los corticoides ni a fármacos antiinflamatorios. Se aconseja evitar los desencadenantes, como el frío y ciertos fármacos (beta-bloqueantes, ergóticos), protección mediante guantes y en caso necesario la administración de fármacos con efecto vasodilatador o inhibidor del vasoespasmo (antagonistas del calcio, nitroglicerina, prostaglandina E1, etc.).

#### **17.4.3. Tratamiento de la sintomatología musculoesquelética**

El tratamiento incluye múltiples fármacos: AINE, antipalúdicos, metotrexate, azatioprina, micofenolato de mofetilo, antagonistas del TNF, belimumab y rituximab. Otras opciones incluyen abatacept y tocilizumab. Si se utilizan anti-TNF, se debe tener en cuenta la posible inducción de autoanticuerpos. El tratamiento inmunomodulador se reserva para pacientes con riesgo de artropatía deformante o con artropatía inflamatoria erosiva similar a la observada en la AR (“rhupus o rupus”) (234).

#### **17.4.4. Tratamiento de la enfermedad renal**

En la planificación del tratamiento de la enfermedad renal, la biopsia es esencial (6, 212, 216). La modalidad de tratamiento se basa en el subtipo de nefropatía. Las opciones clásicas incluyen corticoides y ciclofosfamida. Estudios con micofenolato han demostrado una eficacia similar (60). Los casos leves son tratados en ocasiones mediante azatioprina o micofenolato. Estos fármacos se utilizan también en el tratamiento de mantenimiento.

En pacientes con nefropatía clases I y II no se suele iniciar tratamiento inmunosupresor, aunque algunas guías aconsejan regímenes variables de corticoides en dosis bajas y azatioprina, sobre todo en nefritis clase II con proteinuria > 1 gr/24 horas (212, 298, 299, 300). La recomendación general es que el tratamiento en estas fases sea

guiado por las manifestaciones extrarrenales. En las clases III a V se precisa tratamiento intensivo. Comienza con una fase de inducción con corticoides más un inmunosupresor, como ciclofosfamida en pulsos o micofenolato. Se utilizan dosis altas, según el protocolo de los *National Institutes of Health* desarrollado en los años 70 y 80, en forma de pulsos (0.5-1.0 gr/m<sup>2</sup> mensual) durante al menos 6 meses, seguido de un pulso cada 3 meses durante un año, y dos pulsos adicionales cada 6 meses un año más (2, 299). El tratamiento con corticoides suele iniciarse en forma de pulsos de metilprednisolona, seguido de prednisona oral (299). En la nefritis clase V membranosa pura, algún grupo defiende la utilización inicial de prednisona oral asociada a micofenolato, debido a su menor toxicidad, e incluso inhibidores de la calcineurina, aunque otras guías indican protocolos similares a los de otras clases de nefritis. El tratamiento de mantenimiento incluye corticoides en dosis bajas, asociados a micofenolato o azatioprina (212, 216, 234, 296, 298, 300).

Las guías definen la remisión parcial o completa como la disminución de la creatinina sérica hasta < 1.2 mg/dL o del 125% respecto a la inicial, la reducción de la proteinuria a menos de la mitad o a un rango subnefrótico, y lograr una tasa de filtrado glomerular cercana al rango normal. Estos objetivos deben lograrse en plazos determinados (6-12 meses) (298, 300). La duración del tratamiento de mantenimiento es difícil de precisar. Se intenta una reducción progresiva de las dosis de fármacos, comenzando con los corticoides (216, 300). El tratamiento logra un nivel de efectividad de aproximadamente el 80%. Aún siguiendo recomendaciones rigurosas de las guías internacionales, existe una mala evolución en el 20% de casos (234). Entre el 10 y el 30% de los pacientes con nefritis lúpica evoluciona a una fase de enfermedad renal terminal dentro de los 15 años siguientes. En esta fase se aplican las diferentes modalidades de tratamiento sustitutivo y se reducen de forma gradual los fármacos inmunosupresores, o incluso deben evitarse, a no ser que existan otras indicaciones (299, 300). En pacientes con aPL sometidos a trasplante renal, existe un mayor riesgo de eventos vasculares en el riñón trasplantado (216, 300).

### **Tratamiento de la enfermedad renal en situaciones especiales: Embarazo, SAP y enfermedad renal terminal**

En mujeres con nefritis previa pero sin evidencia de actividad sistémica o renal actual, no se precisa tratamiento específico durante el embarazo. Para pacientes con actividad sistémica ligera, los antipalúdicos son una opción. Si existe enfermedad renal activa, se indican corticoides y, en caso necesario, azatioprina. Alguna guía admite el uso de inhibidores de la calcineurina. Debido a su teratogenicidad, se deben evitar el micofenolato, la ciclofosfamida y el metotrexate. Se desaconsejan los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina. En pacientes estables con micofenolato que planifiquen un embarazo, se

puede sustituir el fármaco por azatioprina. Alguna guía apoya el uso de AAS, con el objetivo de reducir el riesgo de preeclampsia (212, 296, 300). Si la paciente ya recibía antipalúdicos, éstos deben continuarse durante el embarazo (299).

El tratamiento de la nefritis en pacientes con aPL sigue recomendaciones similares a las que hemos descrito, junto con tratamiento antipalúdico y antitrombótico (antiagregante o anticoagulante) (216, 300). Es importante tener en cuenta que en el LES pueden producirse otros tipos de afectación renal, como vasculitis, necrosis fibrinoide de pequeñas arterias y arteriolas, microangiopatía trombótica y trombosis de la arteria renal. La vasculitis suele tratarse de forma similar a las formas graves de nefritis. En la microangiopatía trombótica se aconseja la plasmaféresis (212).

### **Tratamiento de la nefropatía con fármacos biológicos**

La utilización de rituximab no posee indicación oficial en la nefropatía, pero existen evidencias sobre su eficacia (105, 297, 303). La indicación más habitual es como fármaco de rescate. En ensayos de inducción suele combinarse con ciclofosfamida. El tratamiento previo con alquilantes puede potenciar su eficacia. También se ha combinado con metilprednisolona. Permite además la reducción de corticoides (234).

El belimumab no se puede recomendar por el momento en pacientes con afectación renal o neuropsiquiátrica grave (297). Respecto a los fármacos anti-TNF, el infliximab ha mostrado eficacia en casos aislados y en estudios no controlados (234). Se puede aconsejar en pacientes con nefritis refractaria al tratamiento convencional y al rituximab. El abatacept puede jugar un papel en pacientes con poliartritis refractaria. El tocilizumab, con actividad bloqueante de la IL-6, ha mostrado eficacia en pacientes con nefropatía, pero sólo se recomienda en pacientes refractarios (234, 297).

### **Otros fármacos en el tratamiento de la enfermedad renal**

En pacientes refractarios a otros tratamientos, la plasmaféresis puede ser una opción (295). Aparte del efecto conocido de la ACTH sobre la producción de corticoides endógenos, en años recientes se han descubierto mecanismos novedosos de tipo antiinflamatorio e inmunomodulador. En estudios no controlados ha demostrado eficacia en el síndrome nefrótico asociado a nefropatía membranosa (234).

## **Otros aspectos del tratamiento de la enfermedad renal**

La mayoría de guías recomiendan los antipalúdicos como tratamiento adyuvante en todos los pacientes con nefropatía. Se asocian a una mayor supervivencia, menor daño renal acumulado y menor frecuencia de brotes (17, 216, 299). También mejoran la respuesta a los inmunosupresores. Se debe lograr además un control óptimo de la HTA, fundamentalmente con antagonistas del sistema renina-angiotensina (298, 300).

### **17.4.5. Tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas**

El tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas incluye la corrección de factores agravantes, el manejo sintomático, y la reducción de los fenómenos inflamatorios o inmunológicos subyacentes, mediante la combinación de corticoides e inmunosupresores (sobre todo azatioprina y ciclofosfamida). En casos graves, se ha utilizado plasmaféresis, inmunoglobulinas, rituximab, etc. En las manifestaciones neuropsiquiátricas graves (crisis refractarias, neuropatía periférica o craneal, mielitis, psicosis, síndrome confusional, meningitis aséptica) se precisa la asociación de corticoides y ciclofosfamida. En pacientes con manifestaciones asociadas a aPL se recomienda la utilización de antiagregantes o anticoagulantes en la prevención primaria de eventos vasculares. La anticoagulación puede ser superior en la prevención secundaria. Muchos expertos recomiendan la anticoagulación indefinida en pacientes con eventos vasculares graves, como AVC, asociados al SAP. Existe cierto debate sobre el nivel óptimo de anticoagulación. En general, el rango de INR aconsejado es de 3-0-4.0. En pacientes con crisis y aPL también se debe evaluar la posibilidad de anticoagulación. En pacientes con manifestaciones de NPSLE graves y refractarias se han utilizado alternativas como la plasmaféresis o el rituximab. El tratamiento sintomático de la corea incluye fármacos antagonistas dopaminérgicos (156).

### **17.4.6. Tratamiento del riesgo cardiovascular**

Los pacientes con LES deben ser considerados de alto riesgo cardiovascular, y la propia enfermedad debe catalogarse como factor de riesgo independiente o equivalente vascular (222). Los factores de riesgo clásicos (HTA, DM, dislipemia) deben ser monitorizados y tratados de forma estricta (60). Se deben seguir las recomendaciones de guías internacionales para la población general, ya que no existen guías específicas para el LES. Algunos aconsejan que el rango de control de la HTA sea más bajo que en la población general. Los fármacos de primera línea son los antagonistas del sistema renina-angiotensina. La consideración del LES como equivalente cardiovascular ha llevado a algunos autores a recomendar la antiagregación empírica en pacientes con

aPL, HTA, DM o dislipemia. Respecto a la DM, no se debe utilizar metformina en pacientes con enfermedad renal. Debido a su incidencia en el riesgo cardiovascular, uno de los objetivos del tratamiento es la reducción de corticoides. Los antipalúdicos reducen el riesgo cardiovascular a través de varios mecanismos, como hemos visto (166, 222). La anemia hemolítica influye también en el riesgo cardiovascular. Su tratamiento se basa en los corticoides, inmunoglobulinas, azatioprina y otros inmunosupresores, danazol y rituximab (182).

#### **17.4.7. Tratamiento del síndrome antifosfolípido**

El tratamiento del SAP incluye fármacos muy variados: Antiagregantes, anticoagulantes, hidroxiclороquina, corticoides, estatinas, inhibidores de células B, inhibidores del complemento, agentes bloqueantes de aPL/ $\beta$ 2GPI e inhibidores de factor tisular, etc. (159).

##### **Tratamiento antitrombótico: Prevención primaria**

El tipo y duración del tratamiento antitrombótico es controvertido. En pacientes sin manifestaciones clínicas, la antiagregación con ácido AAS a dosis baja previene eventos arteriales. En pacientes con LES y aPL, está indicada la prevención primaria mediante AAS a dosis bajas e hidroxiclороquina (159, 160, 225). En situaciones asociadas a mayor riesgo vascular, como cirugía, inmovilización prolongada o puerperio, está indicada la prevención mediante heparinas de bajo peso (160). Los antipalúdicos pueden ser eficaces en la prevención primaria de eventos vasculares y de complicaciones obstétricas en pacientes con aPL asintomáticos (159, 231).

##### **Tratamiento antitrombótico: Prevención secundaria**

En pacientes con trombosis y aPL positivos sin criterios definitivos de SAP se indica el mismo tratamiento que en pacientes aPL negativos con la misma clínica. Los pacientes con SAP definitivo y un primer evento trombótico venoso deben recibir tratamiento anticoagulante indefinido con un INR de 2.0-3.0 (la duración puede limitarse a 3-6 meses en pacientes con perfil de riesgo bajo, mala adherencia al tratamiento o si el evento se relacionó con factores precipitantes reversibles evidentes). En pacientes con eventos arteriales existe cierta controversia. Los pacientes con SAP y trombosis arterial deben recibir anticoagulación indefinida de mayor intensidad (INR de 3.1-4.0), o la combinación de antiagregación y anticoagulación con INR más bajo. En pacientes sin LES y un primer AVC no cardioembólico en los que se considere que el perfil de riesgo es bajo y que poseen factores de riesgo reversibles, se puede valorar de forma individual la antiagregación (159, 225). Si en el SAP existe trombocitopenia,

suele ser moderada, y no contraindica la anticoagulación. En caso necesario, se utilizan corticoides, inmunoglobulinas y rituximab (160). Las inmunoglobulinas están indicadas en pacientes con trombocitopenia inmune grave con riesgo vital por hemorragia activa o ante procedimientos con riesgo hemorrágico (295).

Los nuevos fármacos anticoagulantes o inhibidores directos de la coagulación (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán) pueden ser una alternativa a los antagonistas de la vitamina K. Se utilizan en dosis fijas, sin necesidad de monitorización, y poseen una menor interacción con fármacos o alimentos. Por el momento no se conoce su indicación precisa en el SAP o en el LES (159, 231).

### **Tratamiento en el SAP obstétrico**

En pacientes con pérdidas fetales recurrentes precoces se recomienda tratamiento combinado con AAS y heparina de bajo peso. En pacientes bajo anticoagulación oral, tan pronto se conozca el estado gestante se debe realizar el cambio a heparina de bajo peso, debido al riesgo teratogénico. Se puede considerar la antiagregación como único tratamiento en casos seleccionados. En fases tardías del embarazo siempre está indicado el tratamiento combinado de AAS y heparina, según recomendaciones basadas en el consejo de expertos. En el período postparto se recomienda tratamiento con dosis profilácticas de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso en mujeres con aPL sin episodios trombóticos previos, durante 6 semanas (159, 160).

### **Otros fármacos utilizados en el SAP**

Las estatinas, la hidroxiclороquina y algunos fármacos biológicos, como el rituximab, han mostrado eficacia en el SAP. Las estatinas y la hidroxiclороquina han demostrado efectos protectores frente a procesos inflamatorios y vasculares (60, 231). La hidroxiclороquina reduce la unión de aPL y la activación plaquetaria. Está indicada en todo paciente con LES y aPL positivos. Reduce el riesgo de trombosis venosa o arterial, la mortalidad y el riesgo de pérdidas fetales. Además posee utilidad potencial en casos de SAP obstétrico refractario (159).

### **Tratamientos con capacidad para reducir los niveles de aPL**

No existe por el momento un tratamiento etiológico para la presencia de aPL o para el SAP. La reducción de los niveles de aPL que se logra con inmunosupresores o con plasmaféresis es transitoria, por lo que este abordaje no suele estar indicado, a no ser que se indique para otros cuadros asociados (160). Puede haber otras indicaciones: Tratamiento de rescate en pacientes con trombosis recurrente a pesar del tratamiento

antitrombótico y en el SAP catastrófico. Con este fin se han utilizado los corticoides e inmunosupresores, las inmunoglobulinas y la plasmaféresis. Las inmunoglobulinas en dosis mensuales reducen los niveles de aPL y el riesgo de trombosis. En pacientes con SAP obstétrico refractario al tratamiento anticoagulante, se ha utilizado prednisona en dosis baja, además de antipalúdicos, fármacos anti-TNF o inmunoglobulinas (159).

Se ha utilizado rituximab en complicaciones del SAP como trombocitopenia, anemia hemolítica, trombosis arterial y venosa, hemorragia alveolar difusa, nefropatía y SAP catastrófico. Puede ser un recurso en casos de SAP refractario a la anticoagulación. Se han comunicado casos de trombosis paradójica (160, 225, 231). El belimumab ha demostrado capacidad para reducir los niveles de aCL IgA. Se ha propuesto la utilización de péptidos capaces de bloquear la interacción entre aPL y sus receptores diana. Otra vía potencial es la utilización de anticuerpos monoclonales para la inhibición del factor tisular, glucoproteína que inicia la cascada de la coagulación y que se incrementa por efecto de los aPL. El bloqueo de componentes del complemento, como el C5, con fármacos como el eculizumab, ha mostrado eficacia *in vitro*, y en casos aislados de pacientes con SAP catastrófico (159, 231).

### **Tratamiento del SAP catastrófico**

No existen estudios controlados sobre el tratamiento del SAP catastrófico. Se han utilizado combinaciones variables de anticoagulación con heparina, corticoides (metilprednisolona iv), plasmaféresis e inmunoglobulinas. Se ha logrado una reducción significativa de la mortalidad. Existen comunicaciones sobre la utilización de rituximab y eculizumab. En casos secundarios, como los asociados a LES, se ha utilizado ciclofosfamida y rituximab (160, 225). La dosificación de heparina debe ser muy precisa, mediante sistemas de monitorización diferentes a los habituales (niveles de factor-Xa, etc.), debido a la posible interferencia del LA sobre los test de coagulación (234).

#### **17.4.8. Tratamiento de las manifestaciones oftalmológicas**

Los corticoides e inmunosupresores, al igual que ocurre con otras formas de afectación, reducen las manifestaciones oftalmológicas. Los fármacos biológicos, como el rituximab, pueden ser útiles incluso en cuadros graves, como la vasculitis. Los antipalúdicos reducen el riesgo de enfermedad vascular ocular oclusiva. En casos seleccionados se utiliza la administración intraocular de corticoides y de agentes anti-factor de crecimiento endotelial, como el bevacizumab, y la fotocoagulación (223).

#### **17.4.9. Posibles direcciones futuras en el tratamiento del LES**

Como en otras enfermedades de base autoinmune, también se ha propuesto el trasplante de células madre autólogas, con el objetivo de lograr la depleción de linfocitos autorreactivos y la reconstitución posterior del sistema inmune mediante células madre hematopoyéticas sanas (“reseteo” o reinicialización del sistema inmune). Los resultados del *European Group for Blood and Marrow Transplantation and EULAR* (2001-2008) en pacientes con LES sometidos a trasplante autólogo de médula ósea muestran una morbilidad y mortalidad significativas, aunque la técnica se llevó a cabo en un grupo de pacientes con enfermedad refractaria y de mal pronóstico (105).

Las relaciones entre el complemento y el LES sugieren la posibilidad de desarrollar tratamientos basados en la influencia sobre componentes del sistema o sus inhibidores. Como hemos visto, existen varios fármacos candidatos, que ya han sido utilizados en procesos con importantes fenómenos inflamatorios (distress respiratorio, síndrome de isquemia-reperfusión, angioedema): Forma soluble de CR1, inhibidor de la esterasa de C1, anticuerpos monoclonales frente a C5 (eculizumab), etc. A pesar del beneficio observado en algún estudio animal, los resultados positivos aún no han podido ser replicados en humanos (95).

#### **17.4.10. Otros aspectos del tratamiento**

En el abordaje global de los pacientes hay que tener en cuenta la presencia de múltiples síntomas que afectan a la calidad de vida de forma muy significativa: Fatiga, depresión y otros trastornos emocionales. El apoyo farmacológico y psicoterapéutico de estos aspectos es fundamental (60). Es necesario promover el cuidado físico global, con ejercicio regular y, en caso necesario, la programación de una adecuada fisioterapia (295). Es indispensable llevar a cabo una adecuada vigilancia cardiovascular y tratar los factores de riesgo.

Se debe prestar atención al riesgo de osteoporosis, relacionado con la enfermedad, la menopausia prematura, el déficit relativo de vitamina D (agravado por la frecuente privación de exposición solar) y la corticoterapia. Las fracturas y aplastamientos vertebrales son comunes. Se aconsejan suplementos de vitamina D y de calcio, así como bifosfonatos en algunos pacientes (296, 298). El tratamiento con vitamina D, aparte de su papel en el control de la osteoporosis, puede tener otros beneficios adicionales. La relación entre un déficit relativo y la patogenia de la enfermedad es controvertida. Mientras que algún estudio ha relacionado niveles más altos de la vitamina con menores índices de actividad, en algún modelo animal se asocia a un empeoramiento de la nefritis. Algunos autores recomiendan suplementos en

pacientes con niveles séricos menores de 20-30 ng/mL, con el objetivo de alcanzar los 40 ng/mL (22, 295).

## 18. PRONÓSTICO EN EL LES

El tratamiento ha mejorado de forma muy significativa la supervivencia en pacientes con LES. Sin embargo, no se ha logrado obtener la remisión prolongada y completa en la mayoría de pacientes, definida como un período de al menos 5 años sin evidencia clínica o analítica de enfermedad activa y sin tratamiento. En una proporción importante de pacientes sigue produciéndose con el tiempo una acumulación progresiva de daño (18). En algunas series se observa que durante la evolución del LES se produce una disminución progresiva de las fases más activas, en posible relación con el tratamiento o con la evolución natural de la enfermedad (8).

En grandes series, la incidencia media de brotes es de 0.5 por paciente y año. Un 20% de pacientes no responde adecuadamente a la terapia inmunosupresora. Dependiendo del tipo de sistema sanitario valorado, el índice de ingresos es de 0.69 por año. Los motivos más frecuentes de ingreso son: Infecciones, cardiopatía isquémica y complicaciones ortopédicas (9, 19). La asistencia continuada se asocia a menor actividad de la enfermedad a largo plazo. Por el contrario, la asistencia irregular y un status socioeconómico bajo se relaciona con una mayor probabilidad de actividad (15).

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 (18, 19, 21). Por este motivo, un objetivo terapéutico básico es la limitación de dicho daño inicial (15). Durante el seguimiento, los índices de daño se relacionan también con la utilización de corticoides, los niveles bajos de complemento y la presencia de anti-dsDNA. Los corticoides se asocian a formas específicas de daño, como fracturas osteoporóticas, arteriopatía coronaria, cataratas, necrosis avascular e ictus (21). La probabilidad de afectación renal es mayor en pacientes con mayor número de criterios del ACR, más jóvenes, con HTA, y de raza negra (20). Algunos autores consideran que el mayor daño observado en la raza negra depende más de factores como la HTA, la afectación renal y el nivel socioeconómico, que de la existencia de formas específicas de la enfermedad (21). El factor analítico con mayor valor predictivo de daño en alguna serie fue la presencia de LA. Constituye el indicador de aPL más estrechamente asociado a fenómenos trombóticos (21, 22).



## 19. ECONOMÍA SANITARIA EN EL LES

El coste que produce una enfermedad es uno de los aspectos más importantes en todo sistema sanitario. Existen costes directos (derivados de la asistencia, fármacos, etc.) e indirectos (pérdida de productividad y absentismo, prestaciones económicas). Se evalúan además costes intangibles, sin impacto económico directo, como el dolor y el sufrimiento derivados de la enfermedad o su tratamiento. El cálculo depende del tipo de sistema sanitario y económico que se considere, incluyendo la asistencia directa, así como las ayudas laborales y sociales (304). La heterogeneidad del LES en tantos aspectos hace que dichos cálculos sean difíciles. Diversos estudios han demostrado que el LES supone una carga económica considerable para los sistemas sanitarios, a través de costes directos e indirectos. Los tratamientos se han generalizado y su calidad se ha incrementado. El coste de nuevos fármacos es un aspecto esencial en el gasto, aunque el cálculo debe tener en cuenta además las complicaciones evitables, parámetros de calidad de vida, costes secundarios, etc.

El seguimiento de los pacientes de la cohorte LUCIE (9) ha permitido obtener datos relacionados con el coste en países europeos. La estimación del coste medio anual por paciente es de 3483 libras (rango de 3421-3636). En los últimos años se ha incrementado debido al seguimiento más exhaustivo, el tratamiento más agresivo y a la utilización de nuevos agentes. Los factores que más influyen en el coste son: Edad joven de inicio, alto grado de actividad al inicio, número y gravedad de brotes (sobre todo en órganos mayores), mayor grado de daño y el tipo de afectación (glomerulonefritis activa y afectación neuropsiquiátrica). La comparación con el coste en EEUU es difícil, debido a diferencias en los modelos de asistencia. El coste puede ser menor que el de otras enfermedades crónicas o recurrentes. Sin embargo, es elevado, teniendo en cuenta la expectativa de vida de los pacientes (305). Otro estudio en Suecia calculó un gasto anual por paciente de 22941 euros. El 70% correspondía a costes indirectos. El gasto era superior en pacientes de mayor edad, y con niveles más altos de actividad y daño orgánico. Los dominios que más contribuían eran el renal, neuropsiquiátrico y musculoesquelético. Los costes más elevados se producen en los 5 primeros años desde el diagnóstico. Esto sugiere que, desde el punto de vista económico, es aconsejable un tratamiento precoz más agresivo. Un dato llamativo es que el gasto relacionado con fármacos de uso hospitalario supuso solo el 10-20% del gasto farmacológico total. Los datos son de difícil extrapolación a otras sociedades, pero constituyen un indicador fiable de un país con un sistema de asistencia óptimo y uniforme (304).



**LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: EPIDEMIOLOGÍA  
Y PRESENTACIÓN CLÍNICA EN EL NORTE DE ESPAÑA**

---



## 1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los estudios epidemiológicos y clínicos del LES son difíciles debido a su presentación heterogénea y a la influencia de múltiples variables en cada población: Edad, sexo y raza de los pacientes, factores geográficos, período de estudio, tipo de sistema sanitario, etc. Diversos estudios epidemiológicos muestran variación en la incidencia y prevalencia entre diferentes países, e incluso entre áreas geográficas de un mismo país (27-29). La enfermedad se produce en personas con una predisposición genética. Además, se observan diferencias entre individuos de la misma raza viviendo en diferentes partes del mundo, lo que sugiere que el desarrollo de la enfermedad depende no solo de una susceptibilidad genética, sino también de factores ambientales (27-29, 35). También las diferencias entre estudios en cuanto a la metodología, sobre todo en relación con las fuentes de información, influyen en la variedad de los resultados observados en distintas poblaciones (30, 31).

La información sobre la epidemiología del LES en el sur de Europa, y específicamente en España, es relativamente limitada. En España, el número de estudios que han evaluado los aspectos epidemiológicos y el espectro clínico del LES no es elevado (10, 11, 39, 247, 306-308). En los últimos años existen iniciativas a partir de registros multicéntricos, como la cohorte RELESSER (10, 11, 241).

Es muy probable que factores como la edad y el sexo influyan en la patogenia de la enfermedad. La presentación heterogénea del LES ha estimulado la investigación de subgrupos de pacientes con características específicas. Se ha investigado la posibilidad de que la edad al inicio de la enfermedad determine una expresión particular (13, 259). El LES en pacientes de mayor edad o “LES de inicio tardío” parece ser menos frecuente (256, 258, 259, 263, 264, 269, 309). Sin embargo, se han descrito casos incluso en pacientes más allá de la octava década de la vida. Es posible que los pacientes con LES de inicio tardío puedan tener características clínicas y serológicas distintivas (273).

El aumento de la esperanza de vida y el incremento en la sospecha clínica de LES hacen que el diagnóstico de la enfermedad más allá de la sexta década de la vida no sea infrecuente (13, 264, 266, 272). La edad puede modificar el patrón de presentación de la enfermedad (273). Se observan diferencias en los datos clínicos y en los parámetros serológicos (261, 286). Sin embargo, las conclusiones a partir de los estudios disponibles son limitadas, debido a que suelen incluir un número reducido de pacientes y a la variabilidad en su metodología (definición de LES de inicio tardío, duración del seguimiento, etc.). Algunos estudios sugieren que el LES de inicio tardío

no es una entidad benigna (272), y puede asociarse a una mortalidad más elevada que la enfermedad con inicio a edades más tempranas (13).

El sexo es un factor muy importante en las enfermedades autoinmunes. La incidencia de enfermedades como el LES es mucho más elevada en el sexo femenino, tanto en humanos como en animales (82). El sexo femenino es claramente el factor de riesgo más importante para el desarrollo de LES. El LES presenta de forma consistente un marcado predominio femenino en todas las poblaciones, razas y grupos de edad. Las tasas de incidencia y prevalencia en mujeres son claramente más altas que las de hombres, especialmente durante los años de vida fértil, con ratios de mujeres a hombres en este período en torno a 9 a 1. Esta relación es menor antes de la pubertad y en edades más tardías (59, 66, 81, 110, 111, 113, 119).

El sexo puede afectar a la expresión del LES, produciendo diferencias en la expresión clínica o serológica de la enfermedad, y condicionando el tratamiento y la evolución (7, 81, 116, 237, 238). Algunos estudios no observan patrones de daño o lesión significativamente diferentes entre ambos sexos, aunque existen diferencias al comparar las frecuencias de las diversas manifestaciones. En otros, se detecta en hombres una mayor gravedad y un pronóstico menos favorable, así como una prevalencia más alta de enfermedad renal. La investigación de las posibles diferencias entre hombres y mujeres puede aportar información potencialmente relevante para el conocimiento de la patogenia, y para su aplicación en el seguimiento y tratamiento de los pacientes (252).

El estudio de investigación que se presenta ha evaluado el lupus eritematoso sistémico en un área del noroeste de España, para determinar los aspectos epidemiológicos y clínicos de la enfermedad en su población. El estudio ha sido plasmado en tres publicaciones en revistas médicas. Los principales objetivos del estudio son:

- Investigar los aspectos demográficos, epidemiológicos y clínicos del LES en una población definida del noroeste de España, del área sanitaria de Lugo, en el período comprendido entre Enero de 1987 y Diciembre de 2006.
- Investigar la incidencia, prevalencia, mortalidad y supervivencia de la enfermedad en esta población.
- Investigar el espectro clínico de la enfermedad en el noroeste de España.
- Investigar la influencia de la edad de inicio en la expresión de la enfermedad.
- Investigar las características del LES en pacientes con inicio tardío y las diferencias con el LES de inicio en edades más tempranas.
- Investigar la influencia del sexo en la expresión de la enfermedad.
- Comparar las características del LES en el noroeste de España con las de otras poblaciones descritas en la literatura.



## 2. PACIENTES Y MÉTODOS

Se evaluaron todos los pacientes diagnosticados de LES en el Departamento de Medicina del Hospital Xeral-Calde de Lugo (actualmente Hospital Lucus Augusti) a lo largo del período 1987-2006. Este hospital es el único centro de referencia de una población caucásica de carácter mixto rural y urbano de casi un cuarto de millón de habitantes, que proporciona asistencia a un área específica del interior de Galicia. En esta área no existen otros centros que atiendan a pacientes con LES. El área geográfica se ha caracterizado por cierto aislamiento geográfico respecto al resto de Galicia y de España durante siglos. La población es de raza caucásica prácticamente en su totalidad y además es relativamente estática, ya que no ha experimentado migración importante en las últimas décadas (310, 311). Se han publicado estudios epidemiológicos sobre otras enfermedades reumatológicas en pacientes de esta región (35, 310-314).

### 2.1. *Inclusión de pacientes*

Se evaluaron los historiales clínicos de todos los pacientes diagnosticados de LES utilizando el registro hospitalario. Este registro incluye todos los pacientes atendidos en el hospital. Codifica los diagnósticos utilizando la Clasificación Internacional de Enfermedades (*International Classification of Diseases, 9th revision, Clinical Modification* [ICD9-CM]). Con el objetivo de reducir el riesgo de infraestimación de la incidencia del LES, también se revisaron todos los historiales de pacientes con el diagnóstico de otras enfermedades del tejido conectivo (códigos ICD9-CM: 710.1-710.9). La mayoría de los pacientes fueron detectados utilizando el registro específico para LES. El 5% restante fue detectado mediante la búsqueda en los registros de pacientes diagnosticados de otras enfermedades del tejido conectivo.

Los pacientes fueron clasificados como casos de LES si reunían al menos 4 criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) para la clasificación de LES (25). La mayoría de los pacientes fueron incluidos en el registro porque reunían al menos 4 de los criterios del ACR. En estos casos, se consideró como fecha del diagnóstico aquella en la que se realizó el diagnóstico de LES en el hospital. En unos pocos casos (5%) en los que el diagnóstico fue realizado retrospectivamente, se consideró como fecha de diagnóstico aquella en la que los pacientes habían cumplido al menos 4 de los criterios de clasificación de la enfermedad.

En la mayoría de casos (83%) los pacientes fueron diagnosticados por Reumatólogos o, menos frecuentemente (17%), por Nefrólogos, Dermatólogos o

especialistas de Medicina Interna. Una vez realizado el diagnóstico, la inmensa mayoría de los pacientes realizó seguimiento en las consultas externas de Reumatología del hospital. En la mayoría de casos, los pacientes fueron revisados al menos dos veces al año en las consultas externas de Reumatología.

## **2.2. Registro de parámetros demográficos y clínicos de los pacientes con LES**

Se registraron los parámetros demográficos y clínicos de los pacientes mediante criterios uniformes. A lo largo del período de estudio, 6 Reumatólogos valoraron a los pacientes; uno de ellos, con especial interés en pacientes con enfermedades del tejido conectivo (MAGG), trabajó en el hospital desde el establecimiento de la unidad de Reumatología hasta la finalización del estudio.

Los pacientes fueron interrogados específicamente respecto a: Síntomas articulares, hinchazón de manos o pies, mialgias, debilidad, historia de fenómenos trombóticos, síntomas de sequedad bucal y ocular, fotosensibilidad y erupciones cutáneas, especialmente tras la exposición a luz solar, fenómeno de Raynaud, y cualquier otro síntoma sugestivo de enfermedad del tejido conectivo. Se realizó un examen físico buscando signos clínicos de enfermedades del tejido conectivo. Los datos fueron incorporados a la historia clínica y posteriormente se registraron en una base de datos para su posterior análisis.

Se registró información sobre los brotes de la enfermedad, que incluían síntomas constitucionales, musculoesqueléticos, mucocutáneos, neurológicos, cardiovasculares, respiratorios, manifestaciones atribuibles a vasculitis, síntomas renales, y datos de afectación hematológica asociada a alteraciones séricas (descenso de niveles de C3 y C4 o incremento del título de anticuerpos anti-DNA de doble cadena [anti-dsDNA]).

## **2.3. Definición de LES de inicio tardío**

La división entre pacientes de edad temprana o precoz y edad tardía es arbitraria. Se utilizan términos como lupus senil, lupus de inicio adulto tardío, lupus de inicio en mayores y lupus de inicio tardío, para hacer referencia a la presentación de la enfermedad en pacientes mayores de lo habitual. No existe una definición estricta de LES de inicio tardío. Los puntos de corte de edad más frecuentemente utilizados para la selección de pacientes son 50, 55 y 60 años. En ocasiones se ha seleccionado la edad de 60 debido a que una proporción de mujeres puede no alcanzar la menopausia hasta dicha edad (265). Teniendo en cuenta la edad media más alta de la población general en

la actualidad, algunos autores creen que una edad de 65 o mayor puede ser apropiada (275, 276). No se han encontrado diferencias significativas al comparar pacientes mayores utilizando puntos de corte diferentes.

Otro aspecto que es necesario precisar es si el inicio toma como referencia la primera manifestación clínica o el momento del diagnóstico, cuando los pacientes cumplen un número suficiente de criterios de clasificación (13, 110, 256, 258, 263, 264, 266-268, 280). Puede ser preferible utilizar el momento del diagnóstico, ya que el momento de aparición de los primeros síntomas puede ser poco preciso en muchos casos (268, 281). En algún estudio se utiliza el término “LES senil” como la enfermedad de inicio a la edad de 65 años o más (256). El límite más frecuentemente utilizado como definición de LES de inicio tardío es la aparición de manifestaciones a la edad de 50 años o superior (7, 13, 39, 110, 112, 132, 248, 258, 259, 266-268, 270-272, 275, 277, 278, 280, 282-285). Por este motivo, se utilizó este límite para definir el LES de inicio tardío.

#### **2.4. Determinación de autoanticuerpos**

En pacientes con el diagnóstico de enfermedad del tejido conectivo se investigó la presencia de ANA mediante screening rutinario utilizando un test de inmunofluorescencia indirecta (IFI) a lo largo del período de estudio. La detección de ANA se realizó mediante IFI empleando como sustrato la línea celular HEp-2, comercialmente preparada a una dilución inicial de 1:80, utilizando un anticuerpo secundario polivalente. Se definió la positividad como un resultado positivo a una dilución de 1:160 o mayor. Se detectaron anticuerpos frente a antígeno nuclear extraíble salino (Ro/SSA, La/SSB, RNP y Sm) mediante inmunodifusión doble, utilizando suero de referencia para cada especificidad de anticuerpo conocida y/o kits de ELISA (ensayo inmunoenzimático indirecto). Los anticuerpos anti-dsDNA fueron medidos inicialmente mediante IFI, utilizando *Crithidia luciliae*, y posteriormente mediante ELISA, en los últimos años del estudio. Los anticuerpos anticardiolipina (aCL) fueron determinados mediante ELISA. Se definió como test positivo para anticoagulante lúpico (LA) el hallazgo de una prolongación del tiempo de protrombina activada, irreversible tras la dilución con plasma normal, y un test neutralizante mediante plaquetas positivo.

#### **2.5. Análisis estadístico**

Los datos continuos fueron descritos mediante la media  $\pm$  desviación estándar (media  $\pm$  SD), la mediana y el rango o rango intercuartil. Las variables categóricas fueron expresadas como porcentajes. Para variables continuas, las medias fueron

comparadas utilizando el test de Kruskal-Wallis, debido a la ausencia de normalidad. Los porcentajes fueron comparados utilizando el test *ji*-cuadrado o el test exacto de Fisher.

La población diana se basó en el censo. La distribución de la población fue proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística (INE). En la región de Lugo, la población agrupada por edad y sexo fue estimada mediante la interpolación exponencial de datos del censo. En España, los censos son llevados a cabo cada 10 años si el último dígito del año es 0. En épocas más recientes, los censos se han llevado a cabo en los años cuyo último dígito es 1. La población entre censos se establece mediante interpolación. La fórmula proporcionada por el INE es:  $P_t = P_0 (1+r)^t$ , donde  $P_t$  es la población que se pretende calcular,  $P_0$  es la población de referencia,  $t$  es el lapso de tiempo a extrapolar y  $r$  es la tasa de crecimiento de la población para este período.

Se calcularon las tasas de incidencia estandarizadas por edad mediante un método directo utilizando la población europea como el estándar. Se prefirió el estándar europeo respecto al estándar mundial debido a que representa mejor a la población de un país desarrollado. Las tasas se expresaron como casos por 100000 habitantes de edad igual o superior a 15 años. Se calcularon utilizando el número de nuevos casos observados dividido entre la población estimada con edad de 15 años o mayor. Se calculó la tasa de incidencia ajustada a edad para períodos de 5 años para evitar variaciones aleatorias. Se definió como caso prevalente a cualquier paciente diagnosticado de LES residente en la región de Lugo el 31 de Diciembre de 2006. Se estimó la prevalencia en Diciembre 2006 como el número de casos prevalentes de LES dividido por la población residente en Lugo en esa fecha. Se utilizó la distribución de Poisson para estimar las tasas e intervalos de confianza (CI). Para comprobar si la tasa de incidencia se incrementaba con la edad o con un período temporal determinado, se utilizó un test no paramétrico para tendencias a través de grupos ordenados desarrollado por Cuzick (316).

Todos los pacientes fueron seguidos en el mismo hospital en el que se había realizado el diagnóstico de LES (Hospital Xeral-Calde, Lugo). Cuando estaba disponible (en la mayoría de los casos), se obtuvo información específica de la fecha y causa de la muerte a partir de los registros médicos hospitalarios. Para la atribución de causas de muerte, dos clínicos (MDA y FMV) revisaron de forma independiente los historiales clínicos de pacientes con LES. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso. En los pacientes en los que se había perdido el seguimiento y no existía la posibilidad de contacto con familiares, se consultó el Índice Nacional de Mortalidad. Éste es un registro nacional desarrollado para objetivos de investigación. Incluye información sobre todas las muertes de personas en España mediante conexión con el

Registro Civil. En estos casos, se consideró la causa de la muerte como desconocida. Para la comparación de curvas de Kaplan-Meier, se utilizó el test *log-rank*.

La probabilidad de supervivencia desde la fecha de diagnóstico fue estimada utilizando el método de Kaplan-Meier. Los pacientes vivos al final del período de seguimiento se consideraron como censados. Los resultados se presentaron como la probabilidad de supervivencia a 5, 10 y 15 años de seguimiento. Se definió significación estadística como  $p \leq 0.05$ . Los cálculos se llevaron a cabo mediante el paquete estadístico Stata 10/SE (*Stata Corporation, College Station, TX*).

Con el objetivo de investigar diferencias entre hombres y mujeres respecto a las características clínicas, se realizó un análisis de regresión logística multivariado ajustado por edad al inicio y por el tiempo de retraso hasta el diagnóstico. Los resultados se expresaron como *odds ratio* (OR) con CI del 95%.



### **3. RESULTADOS**

#### **3.1. Características epidemiológicas de pacientes con LES**

Entre Enero de 1987 y Diciembre de 2006, 150 residentes en Lugo fueron diagnosticados de LES según criterios de clasificación del ACR de 1982 (25). Las principales características epidemiológicas de estos pacientes aparecen reflejadas en la Tabla 10. El número de mujeres era muy superior al de hombres (127 [84.7%] vs. 23 [15.3%], respectivamente), con una relación mujer:hombre de 5.5:1. La edad media en el momento del diagnóstico fue de  $46.1 \pm 19.6$  años. El tiempo medio de seguimiento desde el momento del diagnóstico fue de  $7.8 \pm 4.5$  años (rango, 0-20 años).

#### **3.2. Tasas de incidencia anual específicas para edad y sexo**

La Tabla 11 muestra las tasas de incidencia anual de LES específicas para edad y sexo. Según criterios de clasificación para LES del ACR de 1982 (25), la tasa de incidencia anual ajustada por edad y sexo a lo largo del período de estudio de 20 años fue de 3.6 por 100000 habitantes de edad  $\geq 15$  años (CI 95%, 3.0-4.2). La tasa global de incidencia anual durante el período de estudio de 20 años en mujeres (5.9/100000 habitantes  $\geq 15$  años; CI 95%, 4.9-7.0) fue superior a la de los hombres (1.1/100000 habitantes  $\geq 15$  años; CI 95%, 0.7-1.7) ( $p < 0.001$ ).

Al comparar las tasas de incidencia estratificadas por grupos de edad específicos, se observó que la incidencia era más alta en mujeres que en hombres de edad menor a 60 años. Sin embargo, en los grupos de mayor edad (edad 60-69, 70-79 y  $\geq 80$  años) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia anual entre mujeres y hombres (Tabla 11). Para ampliar la valoración de este aspecto, se estratificaron los pacientes en solo 3 grupos de edad (edad  $< 45$ , 45-64 y  $\geq 65$ ). Siguiendo este procedimiento, de nuevo se observó que la incidencia era muy superior en mujeres respecto a hombres con edad menor de 65 años ( $p < 0.001$  para los grupos con edad  $< 45$  y 45-64). Además, al establecer un grupo de edad englobando a todos los pacientes con edad de 65 o mayor, se observó que la incidencia era también más alta en mujeres que en hombres, sin significación estadística ( $p = 0.02$ ) (Tabla 12).

Utilizando el grupo de pacientes de 60-69 años de edad como referencia, debido a que se trataba del grupo de edad más numeroso, se observó que la incidencia se

hallaba significativamente incrementada en pacientes con edad de 20-29 en el momento del diagnóstico ( $p < 0.01$ ). Se observó un incremento marginal de la incidencia en los grupos de edad de 30-39 ( $p = 0.047$ ), 40-49 ( $p = 0.06$ ) y 50-59 ( $p = 0.049$ ), en comparación con el grupo de 60-69 años (Tabla 11).

### **3.3. Tasas de incidencia específicas por edad y sexo para períodos de tiempo de 5 años**

Con el objetivo de determinar si existía una variación de la incidencia de LES a lo largo del período de estudio de 20 años, se valoraron las tasas de incidencia anual ajustadas por edad y sexo por 100000 habitantes  $\geq 15$  años de edad para 4 períodos de tiempo consecutivos de 5 años entre 1987 y 2006 (Tabla 13). Las tasas de incidencia globales en los períodos 1992-1996 y 1997-2001 fueron significativamente superiores a las del período 1987-1991. Sin embargo, debido a un descenso en la incidencia durante el período 2002-2006 en comparación con los períodos 1992-1996 y 1997-2001, la tendencia en la incidencia en mujeres ( $p = 0.08$ ), en hombres ( $p = 0.15$ ) y la tendencia global en la incidencia no mostró variación significativa en relación con el tiempo de estudio ( $p = 0.11$ ) (Tabla 13).

### **3.4. Tasas de prevalencia**

A nivel del 31 de Diciembre 2006, la prevalencia global de LES ajustada a edad en la región de Lugo para pacientes con al menos 4 de los criterios de clasificación del ACR de 1982 era de 17.5/100000 habitantes  $\geq 15$  años (CI 95%, 12.6-24.1). La prevalencia en mujeres (29.2/100000  $\geq 15$  años; CI 95% 20.0-40.7) era superior a la de los hombres (5.8/100000 habitantes  $\geq 15$  años; CI 95%, 2.0-12.0) (Tabla 14).

### **3.5. Principales características clínicas de la enfermedad**

En la Tabla 15 se reflejan las principales características clínicas y de laboratorio de pacientes con LES en el noroeste de España. La manifestación clínica más frecuente fue la artritis (68.7%), un 39.3% tenía rash malar y un 42.7% fotosensibilidad. Se observaba serositis en un 26.7% de pacientes y fenómeno de Raynaud en el 36.7%. Casi el 20% de pacientes presentaba enfermedad renal en el momento del diagnóstico y un 27.3% padecía enfermedad renal a lo largo del curso de la enfermedad. Se realizó biopsia renal en 26 pacientes. Según la clasificación de 1982 de la Organización Mundial de la Salud (213, 242), 11 de estos 26 pacientes presentaban glomerulonefritis difusa clase IV, 7 presentaban nefritis lúpica focal clase III, 5 presentaban nefritis lúpica

membranosa clase V, y en 3 se realizó el diagnóstico de nefritis lúpica mesangial proliferativa clase II. Pueden observarse otras características clínicas de esta serie de pacientes diagnosticados de LES en la Tabla 15.

### **3.6. Datos de laboratorio de pacientes con LES**

Como se refleja en la Tabla 15, el 44.7% de los pacientes presentaba un recuento leucocitario menor de 4000/mm<sup>3</sup>, el 72.7% presentaba un recuento de linfocitos menor de 1500/mm<sup>3</sup>, y un 20% presentaba un recuento plaquetario de menos de 100000/mm<sup>3</sup>. Se observó anemia hemolítica en el 8.7%.

En el momento del diagnóstico, 149 de 150 pacientes (99.3%) tenían ANA positivos. Noventa y uno (60.7%) tenían anti-DNA positivos y 25 (16.7%) tenían anti-Sm positivos. La información respecto a otros autoanticuerpos aparece reflejada en la Tabla 16.

Se observaron anticuerpos anticardiolipina en 66 de 140 pacientes (47.1%) en los que la determinación fue realizada. Se detectó la presencia de anticoagulante lúpico en 13 (8.7%). Se detectó factor reumatoide en 33 (22%).

### **3.7. Incidencia de brotes**

A la finalización del estudio, 57 de 150 pacientes (38%) habían experimentado brotes de la enfermedad (mediana 2; rango 1-7 brotes). La mayoría de pacientes con evidencia de brotes sufrieron 1 (n = 28) ó 2 (n = 16) episodios. No se observaron diferencias entre ambos sexos en cuanto a la frecuencia de brotes (mujeres: 49 de 127 [38.6%]; hombres: 8 de 23 [34.8%]; p = 0.73). La tasa de brotes por año fue de 0.084 (CI 95%, 0.070-0.101). Las manifestaciones más comunes en los brotes fueron astenia, fiebre, artralgia o artritis, manifestaciones cutáneas y renales, citopenias y, menos frecuentemente, serositis.

Los pacientes que presentaron brotes eran más jóvenes en el momento del diagnóstico de LES (edad media en el momento del diagnóstico  $\pm$  SD en el grupo de pacientes con brotes 40.6  $\pm$  19.8 años, frente a 48.2  $\pm$  19.0 años en el subgrupo de pacientes sin brotes; p = 0.01). Esta diferencia, con una edad más joven en el subgrupo de pacientes que había experimentado brotes, seguía presente después de realizar una corrección en función del tiempo de seguimiento. Un análisis de regresión logística mostró los siguientes datos significativos respecto a los brotes: a) Edad en el momento del diagnóstico: *odds ratio* (OR), 0.98; CI 95%, 0.96-1.00; p = 0.044; b) Tiempo de

seguimiento (por año): OR 1.12; CI 95%, 1.05-1.19;  $p = 0.01$ . Los pacientes que presentaban nefritis en el momento del diagnóstico eran más jóvenes y experimentaron brotes (17 de 29 pacientes; 58.6%) más frecuentemente que el resto de pacientes que no presentaban enfermedad renal en el momento de diagnóstico (40 de 121 pacientes; 33.1%;  $p = 0.01$ ). Además, un análisis de regresión logística realizado para determinar la potencial asociación entre nefritis en el momento de diagnóstico y el desarrollo de brotes durante el período de seguimiento con ajuste por edad en el momento del diagnóstico confirmó esta asociación (OR, 2.49; CI 95%, 1.07-5.80;  $p = 0.035$ ).

### **3.8. *Análisis de mortalidad y supervivencia***

Las causas de muerte en esta cohorte aparecen reflejadas en la Tabla 17. Las causas de muerte más frecuentes fueron: Cáncer, infecciones y complicaciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatía isquémica).

En comparación con la población general, la probabilidad de supervivencia en los pacientes con LES se hallaba disminuida ( $p = 0.04$ ) (Figura 1). Mientras que la probabilidad de supervivencia a 5 años en la población general era de 97.4%, en pacientes con LES era de 94.1%. La disminución de la probabilidad de supervivencia también era evidente en períodos de tiempo posteriores: Las probabilidades de supervivencia a 10 y 15 años eran de 93.8% y 88.7% en la población general y de 87.4% y 79.5% en pacientes con LES, respectivamente (Tabla 18). Más aún, la probabilidad de supervivencia en hombres se hallaba disminuida. Sin embargo, debido al tamaño de la muestra, las diferencias entre hombres y mujeres no alcanzaban significación estadística. La Tabla 18 refleja la probabilidad de supervivencia a 5, 10 y 15 años tras el diagnóstico de LES en el grupo total de pacientes y en los subgrupos correspondiente a ambos sexos.

### **3.9. *LES de inicio tardío en el noroeste de España***

Entre Enero 1987 y Diciembre 2006, se diagnosticaron en Lugo 59 pacientes (39.3%) con definición de LES de inicio tardío, dentro del grupo total de 150 pacientes diagnosticados de LES según criterios de 1982 del ACR (25).

## **Principales características epidemiológicas de pacientes con LES de inicio tardío. Diferencias respecto a LES de inicio precoz/temprano**

En la Tabla 19 se reflejan las principales características epidemiológicas de esta serie de 59 pacientes con LES de inicio tardío.

Aunque el predominio de mujeres en el grupo de inicio tardío (4:1) era inferior al observado en el grupo de inicio temprano (80 de 91 [87.9%]; 8:1), las diferencias no alcanzaban significación estadística ( $p = 0.25$ ). La mediana (IQR) de edad en el momento de diagnóstico fue de 67 [59-73] años en el grupo de inicio tardío (Tabla 19). El retraso en el diagnóstico (tiempo entre el inicio de síntomas y el momento del diagnóstico) fue similar en pacientes con LES de inicio temprano y de inicio tardío. El tiempo de seguimiento fue también similar en ambos grupos de edad (Tabla 19).

## **Tasas de incidencia anual específicas de edad y sexo en pacientes con LES de inicio tardío**

La Tabla 20 muestra las tasas de incidencia anual específicas para edad y sexo.

Las tasas de incidencia fueron significativamente más altas en el LES de inicio temprano respecto al de inicio tardío. Al igual que en el LES de inicio temprano, la incidencia de mujeres en el LES de inicio tardío fue significativamente mayor (4.2 [95% CI: 3.1-5.6] por 100000 habitantes) que en hombres (1.3 [95% CI: 0.6-2.2] por 100000 habitantes) ( $p < 0.001$ ) (Tabla 20).

## **Tasas de incidencia específicas para edad y sexo para períodos de tiempo de 5 años**

Se analizó la variación de la incidencia de LES de inicio tardío a lo largo del período de estudio. Se evaluaron las tasas de incidencia anual por 100000 habitantes ajustadas por edad y sexo para cuatro períodos de tiempo consecutivos entre 1987 y 2006 (Tabla 21).

La incidencia global de LES de inicio tardío fue significativamente más alta en los períodos 1992-1996 y 1997-2001 que en el período 1987-1991. También se observó esta diferencia en pacientes con LES de inicio temprano. Sin embargo, se produjo una disminución de la incidencia en el período 2002-2006 en comparación con los períodos 1992-1996 y 1997-2001 en ambos grupos de edad (Tabla 21).

## **Prevalencia de LES de inicio tardío**

El 31 de Diciembre de 2006 la prevalencia de LES de inicio tardío fue de 9.3 (95% CR: 5.7-13.4) por 100000 habitantes (Tabla 22).

## **Características clínicas de la enfermedad en pacientes con LES de inicio tardío y en pacientes con inicio temprano**

En la Tabla 23 se muestran las características de pacientes con LES de inicio tardío y de inicio en edades más tempranas. La manifestación clínica más frecuente tanto en LES de inicio tardío (71.2%) como en el de inicio temprano (67%) fue la artritis ( $p = 0.72$ ). Aunque el rash malar fue observado con menor frecuencia en el LES de inicio tardío (32%) que en el de inicio temprano (44%), la diferencia no fue significativa ( $p = 0.17$ ). Respecto a la incidencia de enfermedad renal, tampoco se observó diferencia significativa entre el grupo de inicio tardío (13.5%) y el de inicio temprano (26.4%) ( $p = 0.07$ ). En contraste, el síndrome de Sjögren secundario era más frecuente en el grupo de edad mayor (27.1% frente a 12.1%;  $p = 0.03$ ). También se observó una incidencia mayor de serositis en pacientes con inicio tardío, sin significación estadística (33.9% frente a 22.0%;  $p = 0.13$ ). En la Tabla 23 se reflejan otras características clínicas en ambos grupos de edad.

El número de criterios diagnósticos (media  $\pm$  SD) de pacientes con LES de inicio tardío en el momento del diagnóstico ( $4.3 \pm 0.9$ ) era inferior al observado en pacientes con inicio temprano ( $4.5 \pm 0.9$ ). La diferencia no alcanzaba significación estadística.

## **Características de laboratorio en el LES de inicio tardío y de inicio temprano**

Como observamos en la Tabla 23, en el grupo de edad mayor se observaron niveles de complemento C3 o C4 bajos menos frecuentemente que en pacientes con LES de inicio más temprano (72.9% frente a 91.2%,  $p = 0.005$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a hemocitopenias entre ambos grupos (Tabla 23).

Al analizar las diferencias entre grupos respecto a la presencia de anticuerpos antinucleares, se observó que la frecuencia de anti-DNA y anti-Sm positivos era significativamente inferior en pacientes con LES de inicio tardío (49.2% y 6.8%, respectivamente) respecto a pacientes con inicio temprano (68.1% y 23.1%, respectivamente) ( $p < 0.04$  para la comparación de ambos parámetros) (Tabla 24).

## **Brotos y causas de muerte en el LES de inicio tardío y de inicio temprano**

A la finalización del estudio, 57 del total de 150 pacientes (38%) habían experimentado brotes de la enfermedad (mediana 2, rango 1-7). La mayoría de pacientes con brotes había padecido uno ( $n = 28$ ) o dos ( $n = 17$ ) episodios. La diferencia entre el número de brotes en pacientes con inicio temprano o tardío no fue significativa (inicio temprano: 35 [38.5%], inicio tardío: 16 [27.1%],  $p = 0.16$ ).

Las causas de muerte aparecen reflejadas en la Tabla 25. El cáncer fue la causa de muerte más frecuente en el LES de inicio tardío. Asimismo, las muertes debidas a complicaciones cardiovasculares fueron observadas más frecuentemente en el grupo de mayor edad (Tabla 25).

## **Análisis de supervivencia**

Se evaluaron de forma específica las diferencias en la probabilidad de supervivencia entre el LES de inicio tardío y el LES de inicio temprano. La probabilidad de supervivencia en los pacientes de inicio tardío se hallaba reducida significativamente ( $p < 0.001$ ) (Figura 2). La tasa de supervivencia a 10 y 15 años fue de 74.9% y 63% en el grupo de inicio tardío, frente a 96.3% y 91.0% en pacientes con inicio precoz, respectivamente (Tabla 26).

### **3.10. Diferencias entre hombres y mujeres con LES en el noroeste de España**

#### **Principales características epidemiológicas de pacientes con LES: Diferencias según el sexo**

Las principales características epidemiológicas de mujeres y hombres con LES se muestran en las Tablas 27 y 28. El número de mujeres fue claramente superior al de hombres [127 (84.7%) vs 23 (15.3%)]. La tasa de incidencia en mujeres (5.9 por 100000 habitantes [CI 95% 4.9-7.0]) fue significativamente superior a la de hombres (1.1 por 100000 habitantes [CI 95% 0.7-1.7]) ( $p < 0.01$ ), independientemente de la edad de inicio (Tabla 27).

Los hombres con LES del noroeste de España eran mayores que las mujeres, al inicio de los síntomas y en el momento de diagnóstico (Tabla 28). La mediana (rango IQ) de edad en el momento de diagnóstico en hombres fue de 54 [34-72] años, frente a 43 [28-60] en mujeres ( $p < 0.001$ ). El retraso hasta el diagnóstico en hombres (mediana 0.5 años) fue menor que en mujeres (mediana 0.6 años), sin significación estadística.

## **Diferencias entre hombres y mujeres respecto a las principales características clínicas de la enfermedad**

En la Tabla 29 podemos ver las características clínicas y de laboratorio de mujeres y hombres con LES en el noroeste de España. La artritis fue la manifestación más común, tanto en mujeres (68.5%) como en hombres (69.6%). Las mujeres experimentaron fenómeno de Raynaud más frecuentemente que los hombres. Las úlceras orales en mujeres fueron casi dos veces más comunes que en hombres, aunque sin diferencia significativa. Se observó una tendencia similar respecto a otras manifestaciones cutáneas, como la fotosensibilidad y el rash malar. En contraste, se observó una frecuencia más alta de serositis en hombres, sin significación estadística. Mientras que la frecuencia de síndrome de Sjögren secundario fue más alta en mujeres, la presencia de enfermedad renal en el momento del diagnóstico y a lo largo de la evolución de la enfermedad fue más común en hombres ( $p < 0.01$ ) (Tabla 29).

Se llevó a cabo una biopsia renal en 26 pacientes (18 mujeres y 8 hombres). Según criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 1982 (213, 237, 242), de estos 26 pacientes 11 (9 mujeres y 2 hombres) presentaban glomerulonefritis difusa clase IV, 7 (4 mujeres y 3 hombres) presentaban nefritis lúpica focal clase III, 5 (2 mujeres y 3 hombres) cumplían criterios para la definición de nefritis lúpica membranosa clase V, y 3 mujeres fueron clasificadas como afectadas de nefritis lúpica mesangial proliferativa clase II.

Las manifestaciones neurológicas fueron observadas con mayor frecuencia en hombres, sin diferencias significativas. En las Tablas 29 y 30 podemos observar otras diferencias no significativas entre hombres y mujeres respecto a otras variables. Las diferencias entre hombres y mujeres fueron confirmadas tras realizar ajuste por edad al comienzo del LES y por el retraso en el diagnóstico (Tabla 30).

## **Diferencias de laboratorio entre mujeres y hombres**

En las Tablas 29, 30 y 31 se reflejan las características de laboratorio en mujeres y hombres con LES. La trombocitopenia fue más frecuente en hombres. Sin embargo, las diferencias respecto a otras hemocitopenias entre ambos sexos no fueron significativas. La frecuencia de niveles de complemento bajos (C3 y/o C4) fue similar en ambos sexos. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la positividad de anticuerpos anticardiolipina (Tablas 29 y 30).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de positividad para anti-DNA o anti-Sm (Tabla 31). Sin embargo, en correspondencia con los hallazgos clínicos, que revelaron una mayor frecuencia de síndrome de Sjögren

secundario en mujeres, se observó una mayor frecuencia de positividad de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB asociada al sexo femenino (Tabla 31).

### **Causas de muerte en el LES según el sexo**

En la Tabla 32 se muestran las causas de muerte según el sexo. Las muertes debidas a complicaciones cardiovasculares fueron más comunes en mujeres (Tabla 32). Sin embargo, el número relativamente reducido de hombres en la población no permite un análisis más exhaustivo de estos datos.

### **Análisis de supervivencia en mujeres y hombres**

Al analizar de forma específica las diferencias entre hombres y mujeres con LES, se observó que la probabilidad de supervivencia estaba disminuida de forma no significativa en hombres. Las probabilidades de supervivencia a 5- y 10- años fueron 91.3 y 78.3% en hombres y 94.6 y 89.2% en mujeres, respectivamente (Tabla 33).



#### 4. TABLAS Y FIGURAS DE LOS RESULTADOS

**Tabla 10.** Características epidemiológicas de pacientes diagnosticados de LES en Lugo, España, 1987-2006

Característica	
Número total de pacientes (n)	150
Número de mujeres/hombres (n)	127/23
Mujeres (%)	84.7
Edad, años*	
- Al inicio de síntomas	44.5 ± 19.2; 42 (28-59)
- Al diagnóstico	46.1 ± 19.6; 43.5 (30-63.5)
Retraso en el diagnóstico, años**	0.5 (0.25-1)
Seguimiento desde el diagnóstico, años*	7.8 ± 4.5; 7.6 (4.6-10.1)

IQR = rango intercuartil.  
 \*Media ± SD; mediana (IQR).  
 \*\*Retraso del diagnóstico (desde inicio de síntomas hasta el momento de diagnóstico). Mediana (IQR).

**Tabla 11.** Tasas de incidencia anual media específicas para edad y sexo\* (CI 95%) de LES por 100000 habitantes, por edad al diagnóstico

Grupo edad (años)	Hombres	Mujeres	P†	Total	P‡
15-19	0.7 (0.0-3.7)	6.5 (3.0-12.4)	0.009	3.5 (1.7-6.4)	0.28
20-29	1.0 (0.2-2.9)	8.5 (5.5-12.4)	< 0.001	4.8 (3.2-6.9)	0.02
30-39	0.6 (0.1-2.2)	8.0 (5.2-11.7)	< 0.001	4.3 (2.8-6.2)	0.047
40-49	1.6 (0.5-3.8)	7.2 (4.4-11.1)	0.001	4.3 (2.8-6.3)	0.06
50-59	0.8 (0.1-2.8)	7.9 (4.9-12.1)	< 0.001	4.4 (2.8-6.6)	0.049
60-69	1.3 (0.3-3.2)	3.1 (1.6-5.6)	0.13	2.2 (1.3-3.7)	Ref.§
70-79	1.7 (0.5-4.2)	4.3 (2.3-7.3)	0.09	3.1 (1.8-5.0)	0.38
≥80	1.4 (0.2-5.2)	1.1 (0.1-3.8)	1.00	1.2 (0.3-3.1)	0.34
Total	1.1 (0.7-1.7)	5.9 (4.9-7.0)	< 0.001	3.6 (3.0-4.2)	

\*Según criterios de clasificación de LES del American College of Rheumatology de 1982.  
 †Valores de P para diferencias entre hombres y mujeres.  
 ‡Valores de P para diferencias entre grupos de edad.  
 §Se tomó el grupo de edad 60-69 años como referencia debido a que era el grupo de edad más numeroso.

**Tabla 12.** Tasas de incidencia anual media específicas para edad y sexo\* (CI 95%) de LES por 100000 habitantes, por edad de diagnóstico

Grupo edad (años)	Hombres	Mujeres	P†	Total	P‡
< 45	1.0 (0.4-1.8)	7.3 (5.6-9.2)	< 0.001	4.1 (3.2-5.1)	0.08
45-64	1.1 (0.4-2.3)	5.7 (3.9-8.0)	< 0.001	3.4 (2.4-4.6)	0.48
≥ 65	1.5 (0.6-2.9)	3.9 (2.5-5.7)	0.02	2.8 (2.0-3.9)	Ref.

\*Ver Tabla 11.  
 †Valores de P para diferencias entre hombres y mujeres.  
 ‡Valores de P para diferencias entre grupos de edad.

**Tabla 13.** Tasas de incidencia ajustadas por edad y sexo\* (CI 95%) de LES por 100000 habitantes  $\geq$  15 años de edad, para períodos de 5 años, por año de edad de diagnóstico

Período	Hombres	P <sup>†</sup>	Mujeres	P <sup>‡</sup>	Total	P§
1987-1991	0.4 (0.0-1.3)	Ref.	3.2 (1.9-4.5)	Ref.	1.9 (1.1-2.8)	Ref.
1992-1996	1.7 (0.6-2.9)	0.006	7.1 (4.7-9.5)	0.03	4.5 (3.2-5.8)	< 0.001
1997-2001	1.1 (0.4-2.4)	0.02	9.6 (6.7-12.5)	< 0.001	5.7 (4.4-7.3)	< 0.001
2002-2006	0.7 (0.2-1.9)	0.22	2.3 (1.1-3.7)	1.00	1.6 (1.0-2.6)	0.87
Total	0.9 (0.6-1.4)		5.6 (4.6-6.5)		3.5 (3.0-4.1)	

\*Ver Tabla 11.

†P para tendencia en hombres: 0.15.

‡P para tendencia en mujeres: 0.08.

§P para la tendencia global en mujeres y hombres (total): 0.11.

**Tabla 14.** Tasas de prevalencia ajustadas por edad (CI 95%) por 100000 habitantes  $\geq$  15 años de edad para LES en Lugo, España, en 31 de Diciembre, 2006\*

Hombres	5.8 (2.0-12.0)
Mujeres	29.2 (20.0-40.7)
Total	17.5 (12.6-24.1)

\*Prevalencia de LES diagnosticado a partir de 1987.

**Tabla 15.** Principales características clínicas y de laboratorio de pacientes diagnosticados de LES en el área sanitaria de Lugo, España, entre 1987 y 2006

Característica	Nº (%)
Artritis	103 (68.7)
Fenómeno de Raynaud	55 (36.7)
Rash malar	59 (39.3)
Fotosensibilidad	64 (42.7)
Lesiones discoideas	8 (5.3)
Úlceras orales	22 (14.7)
Vasculitis cutánea	17 (11.3)
Livedo reticularis	5 (3.3)
Serositis	40 (26.7)
Enfermedad pulmonar intersticial	3 (2.0)
Linfadenopatía	18 (12.0)
Síndrome de Sjögren secundario	27 (18.0)
Enfermedad renal*	41 (27.3)
Enfermedad renal al diagnóstico	29 (19.3)
Trastorno del sistema nervioso central	7 (4.7)
Miositis	5 (3.3)
Mononeuritis múltiple severa secundaria a vasculitis necrotizante	2 (1.3)
Leucopenia (< 4000/mm <sup>3</sup> )	67 (44.7)
Linfopenia (< 1500/mm <sup>3</sup> )	109 (72.7)
Trombocitopenia (< 100000/mm <sup>3</sup> )	30 (20.0)
Anemia hemolítica	13 (8.7)

\*Proteinuria persistente > 0.5 gr/día o cilindros celulares.

†Incluyendo crisis epilépticas y psicosis.

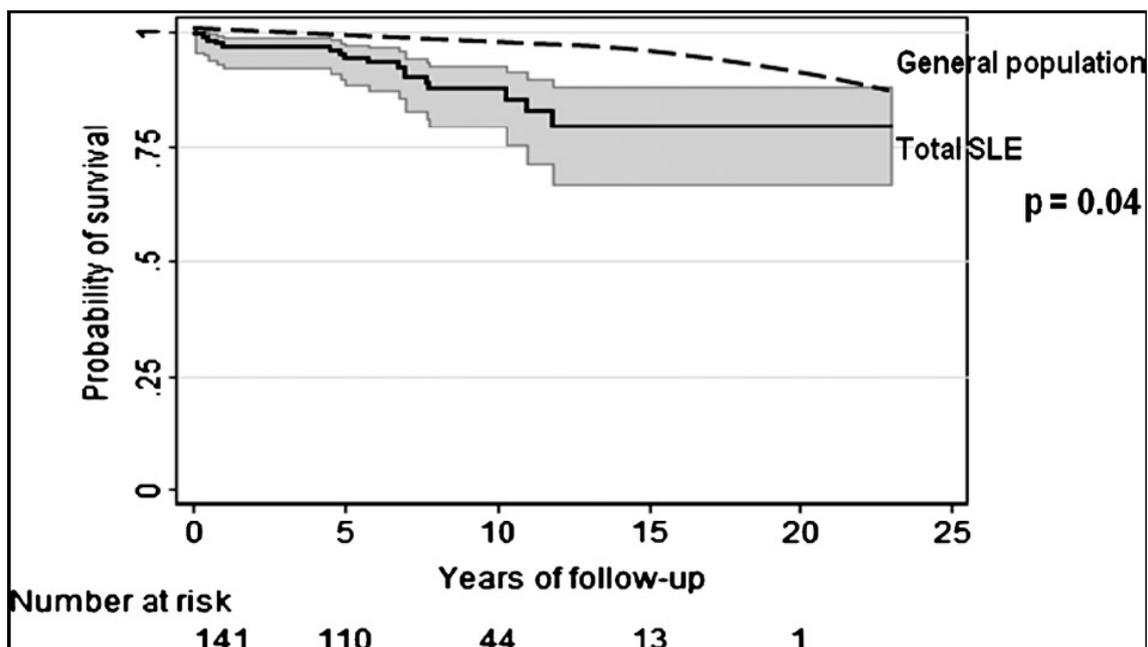
**Tabla 16.** Anticuerpos antinucleares en pacientes con LES en el área sanitaria de Lugo, España, entre 1987 y 2006

	Nº (%)
ANA positivo	149 (99.3)
Anti-DNA positivo	91 (60.7)
Anti-Sm positivo	25 (16.7)
Anti-RNP positivo	29 (19.3)
Anti-SSA	43 (28.6)
Anti-SSB	22 (14.7)

**Tabla 17.** Causas de muerte en 19 pacientes con LES en el área sanitaria de Lugo, España, entre 1987 y 2006

Causa	Nº (%)
Cáncer	5
- Mama	1
- Pulmón	1
- Páncreas	1
- Linfoma	1
- Carcinomatosis de primario desconocido	1
Infección	4
- Sepsis por infección por salmonella	2
- Neumonía por citomegalovirus	1
- Peritonitis	1
Insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatía isquémica	4
Insuficiencia renal crónica	2
Fallo hepático	1
Desconocida*	3

\*Muerte acaecida fuera del hospital.



**Figura 1.** Probabilidad de supervivencia desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte en pacientes con LES en Lugo, España (línea continua), y banda de CI 95% (área sombreada en gris) comparada con la supervivencia esperada para la población general con la misma composición de edad y sexo (línea discontinua).

**Tabla 18.** Análisis de supervivencia a 5, 10 y 15 años tras el diagnóstico (CI 95%) en pacientes con LES en el área sanitaria de Lugo, España

	Probabilidad de supervivencia		
	5 años	10 años	15 años
Mujeres	94.6 (88.2-97.5)	89.2 (80.5-94.1)	80.0 (65.4-88.9)
Hombres	91.3 (69.5-97.8)	78.3 (50.9-91.5)	-
Total	94.1 (88.4-97.0)	87.4 (79.4-92.5)	79.5 (66.7-87.8)

**Tabla 19.** Principales características epidemiológicas de pacientes diagnosticados de LES en Lugo, Noroeste de España, según criterios de 1982 del ACR para clasificación del LES (25), en el período 1987-2006. Diferencias entre LES de inicio temprano (< 50 años) e inicio tardío (≥ 50 años).

	Total	< 50 años	≥ 50 años	p
Número total pacientes	150	91 (61%)	59 (39%)	
Mujeres/hombres	127/23	80/11	47/12	0.25
Mujeres (%)	84.7			
Edad, años al inicio de síntomas				
- Media ± SD	44.5 ± 19.2	31.3 ± 9.8	65.2 ± 9.7	
- Mediana [rango IQ]	42 [28-59]	31 [23-40]	66 [57-73]	
Edad, al diagnóstico				
- Media ± SD	46.1 ± 19.6	32.4 ± 10.3	66.9 ± 9.0	
- Mediana [rango IQ]	43.5 [30-63.5]	32 [24-42]	67 [59-73]	
Retraso diagnóstico años*				
- Mediana [rango IQ]	0.5 [0.25-1]	0.5 [0.2-1]	0.8 [0.4-2]	0.26
Seguimiento desde diagnóstico, años				
- Media ± SD	7.8 ± 4.5	7.8 ± 4.4	7.7 ± 4.7	0.84
- Mediana [rango IQ]	7.6 [4.6-10.1]	7.7 [4.5-10.2]	7.7 [4.8-10.3]	

LES: lupus eritematoso sistémico; IQ: intercuartil; \*Retraso en el diagnóstico desde el inicio de síntomas hasta el momento de diagnóstico de LES.

**Tabla 20.** Tasas de incidencia anual medias (intervalo de confianza 95%) específicas para edad y sexo de LES por 100000 habitantes. Diferencias en la incidencia según la edad al diagnóstico (temprano < 50 años; tardío ≥ 50 años).

Grupo edad	Hombres	Mujeres	p*	Total	p**
15-49	1.0 (0.5-1.8)	7.6 (6.0-9.5)	< 0.001	4.2 (3.4-5.2)	< 0.001
≥ 50	1.3 (0.6-2.2)	4.2 (3.1-5.6)	< 0.001	2.8 (2.2-3.7)	< 0.001
Total	1.1 (0.7-1.7)	5.9 (4.9-7.0)	< 0.001	3.6 (3.0-4.2)	-

LES: lupus eritematoso sistémico, según criterios de 1982 del ACR para clasificación de LES (25).  
 \*Valores de p para diferencias entre hombres y mujeres.  
 \*\*Valores de p para diferencias entre grupos de edad.

**Tabla 21.** Tasas de incidencia ajustadas para edad y sexo (intervalo de confianza 95%) por 100000 habitantes para períodos de 5 años. Tasas de incidencia de acuerdo con la edad de inicio de la enfermedad (temprano < 50 años; tardío ≥ 50 años).

Período	< 50 años	p*	≥ 50 años	p**	Total	p¶
1987-1991	3.1 (2.0-4.2)	Ref.	0.4 (0.1-1.7)	Ref.	1.9 (1.1-2.8)	Ref.
1992-1996	6.2 (4.6-7.8)	< 0.001	2.6 (1.5-3.8)	< 0.001	4.5 (3.2-5.8)	< 0.001
1997-2001	8.0 (6.4-9.6)	< 0.001	2.7 (1.4-4.0)	< 0.001	5.7 (4.4-7.3)	< 0.001
2002-2006	2.4 (1.6-3.2)	0.26	0.6 (0.2-1.4)	0.43	1.6 (1.0-2.6)	0.87

LES: lupus eritematoso sistémico, según criterios de 1982 del ACR para clasificación de LES (25).  
 \*p para tendencia de pacientes con LES de inicio temprano (< 50 años): 0.07.  
 \*\*p para tendencia de pacientes con LES de inicio tardío (≥ 50 años): 0.16.  
 ¶p para la tendencia global en pacientes con LES de inicio temprano y tardío (total): 0.11.

**Tabla 22.** Tasas de prevalencia ajustadas por edad (intervalo de confianza 95%) para 100000 habitantes con LES en Lugo, noroeste de España, el 31 de Diciembre, 2006\*.

Inicio temprano (< 50 años)	27.7 (20.1-35.5)
Inicio tardío (≥ 50 años)	9.3 (5.7-13.4)
Total	17.5 (12.6-24.1)

LES: Lupus eritematoso sistémico; \*Prevalencia de LES diagnosticado desde 1987.

**Tabla 23.** Características clínicas y de laboratorio de pacientes diagnosticados de LES en Lugo, noroeste de España, entre 1987 y 2006 según la edad de inicio de la enfermedad (temprano < 50 años; tardío ≥ 50 años).

	Total	< 50 años	≥ 50 años	p
	N = 150	N = 91	N = 59	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Artritis	103 (68.7)	61 (67.0)	42 (71.2)	0.72
Raynaud	55 (36.7)	31 (34.1)	24 (40.7)	0.49
Rash malar	59 (39.3)	40 (44.0)	19 (32.2)	0.17
Fotosensibilidad	64 (42.7)	37 (40.7)	27 (45.8)	0.61
Lesiones discoides	8 (5.3)	6 (6.6)	2 (3.4)	0.40
Úlceras orales	22 (14.7)	13 (14.3)	9 (15.3)	1.00
Livedo reticularis	5 (3.3)	2 (2.2)	3 (5.1)	0.38
Serositis	40 (26.7)	20 (22.0)	20 (33.9)	0.13
Enfermedad pulmonar intersticial	3 (2.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	0.28
Linfadenopatía	18 (12.0)	13 (14.3)	5 (8.5)	0.32
Sjögren secundario	27 (18.0)	11 (12.1)	16 (27.1)	0.03
Enfermedad renal*	32 (21.3)	24 (26.4)	8 (13.5)	0.07
Enfermedad renal al diagnóstico	23 (15.3)	16 (17.6)	7 (11.9)	0.49
Trastorno SNC**	7 (4.7)	5 (5.5)	2 (3.4)	0.71
Miositis	5 (3.3)	3 (3.3)	2 (3.4)	1.00
Leucopenia (< 4000)	67 (44.7)	42 (46.2)	21 (35.6)	0.24
Linfopenia (< 1500)	109 (72.7)	60 (65.9)	42 (71.2)	0.59
Trombocitopenia (< 100000)	30 (20.0)	16 (17.6)	14 (23.7)	0.41
Anemia hemolítica	13 (8.7)	8 (8.9)	5 (8.5)	1.00
Complemento C3 y/o C4 bajo	126 (84.0)	83 (91.2)	43 (72.9)	0.005
C3 bajo	83 (55.3)	61 (67.0)	22 (37.3)	0.001
C4 bajo	118 (78.7)	80 (87.9)	38 (64.4)	0.001
Anticuerpos anticardiolipina	66 (47.1)	47 (52.8)	19 (37.3)	0.08
Factor reumatoide	33 (22.0)	17 (18.7)	16 (27.1)	0.47

LES: Lupus eritematoso sistémico. SNC: Sistema nervioso central.

\*Proteinuria persistente > 0.5 gr/día o cilindros celulares; \*\*incluyendo crisis comiciales y psicosis.

**Tabla 24.** Anticuerpos antinucleares en pacientes con LES estratificados según inicio de la enfermedad (inicio temprano < 50 años, inicio tardío ≥ años).

	Total	< 50 años	≥ 50 años	p
	N (%)	N (%)	N (%)	
ANA positivo	149 (99.3)			
Anti-DNA positivo	91 (60.7)	62 (68.1)	29 (49.2)	0.03
Anti-Sm positivo	25 (16.7)	21 (23.1)	4 (6.8)	0.02
Anti-RNP positivo	29 (19.3)	19 (20.9)	10 (17.0)	0.67
Anti-SSA	43 (28.6)	29 (31.9)	14 (23.7)	0.36
Anti-SSB	22 (14.7)	14 (15.4)	8 (13.6)	0.82

LES: Lupus eritematoso sistémico. ANA: Anticuerpos antinucleares.

**Tabla 25.** Causas de muerte en 19 pacientes con LES estratificados según la edad de inicio de la enfermedad (temprano < 50 años; tardío ≥ 50 años).

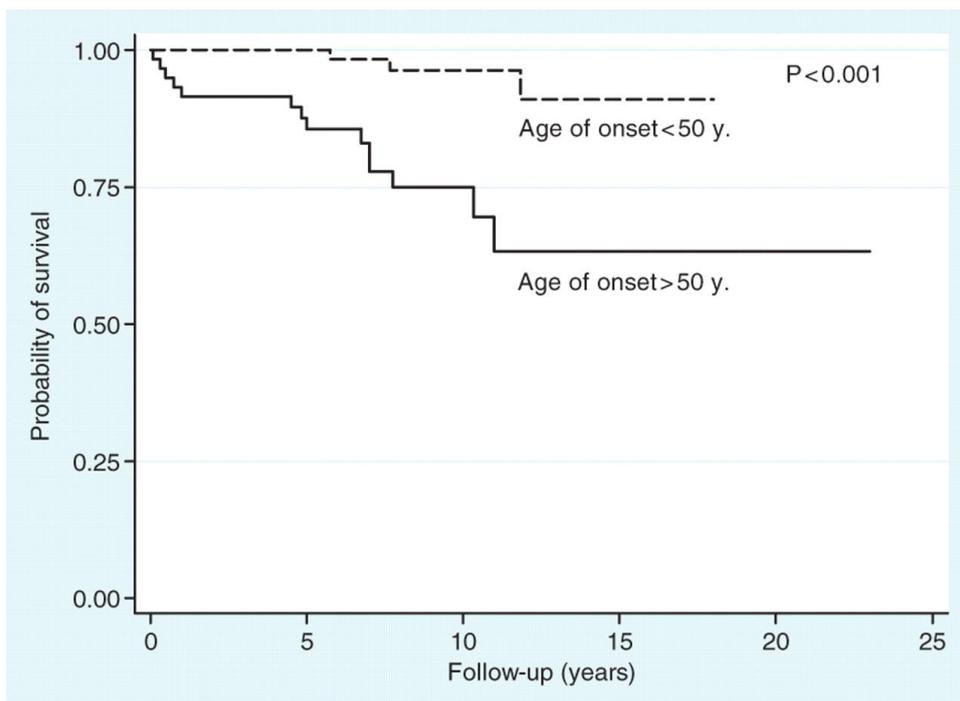
	Total	< 50 años	≥ 50 años
<b>Cáncer</b>	5	0	5
Cáncer de mama	1		
Cáncer de pulmón	1		
Cáncer de páncreas	1		
Linfoma	1		
Carcinomatosis de primario desconocido	1		
<b>Infecciones</b>			
Sepsis por salmonella	4	2	2
Neumonía por CMV	2	2	0
Peritonitis	1	0	1
	1	0	1
<b>Insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatía isquémica</b>	4	1	3
<b>Insuficiencia renal crónica</b>			
	2	0	2
<b>Insuficiencia hepática</b>			
	1	0	1
<b>Desconocida*</b>			
	3	1	2

LES: Lupus eritematoso sistémico. \*Muerte fuera del hospital.

**Tabla 26.** Análisis de supervivencia (intervalo de confianza 95%) en pacientes diagnosticados de LES estratificados según inicio de la enfermedad (temprano < 50 años; tardío ≥ 50 años).

Total	Probabilidad de supervivencia a 5 años	Probabilidad de supervivencia a 10 años	Probabilidad de supervivencia a 15 años
< 50 años	100	96.3 (86.0-99.1)	91.0 (70.5-97.5)
≥ 50 años	85.6 (73.1-92.6)	74.9 (59.4-85.2)	63.3 (42.1-78.5)
Total	94.1 (88.4-97.0)	87.4 (79.4-92.5)	79.5 (66.7-87.8)

LES: Lupus eritematoso sistémico.



**Figura 2.** Probabilidad de supervivencia desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el fallecimiento para pacientes con LES en Lugo, noroeste de España; LES de inicio tardío (línea continua) y de inicio temprano (línea discontinua).

**Tabla 27.** Tasas de incidencia media anual específicas para edad y sexo (CI 95%) de LES por 100000 habitantes.

Grupo edad (años)	Hombres	Mujeres	p*	Total	p**
15-49	1.0 (0.5-1.8)	7.6 (6.0-9.5)	< 0.001	4.2 (3.4-5.2)	< 0.001
≥ 50	1.3 (0.6-2.2)	4.2 (3.1-5.6)	< 0.001	2.8 (2.2-3.7)	< 0.001
Total	1.1 (0.7-1.7)	5.9 (4.9-7.0)	< 0.01	3.6 (3.0-4.2)	-

Diferencias en la incidencia de acuerdo con la edad de diagnóstico de la enfermedad y con el sexo. Según criterios de clasificación de LES del ACR de 1982 (25).

\*Valores de p para diferencias entre hombres y mujeres.

\*\*Valores de p para diferencias entre grupos de edad.

**Tabla 28.** Principales características epidemiológicas de mujeres y hombres con diagnóstico de LES, noroeste de España, en el período 1987-2006.

	<b>Total</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
Nº total pacientes	150	127 (84.7%)	23 (15.3%)	
Mujeres/hombres	5.5:1			
<i>Edad (años)</i>				
Al inicio síntomas:				< 0.001
Media ± SD	44.5 ± 19.2	43.2 ± 18.6	51.8 ± 21.1	
Mediana [rango IQ]	42 [28-59]	41 [27-57]	53 [33-71]	
En momento del diagnóstico:				
Media ± SD	46.1 ± 19.6	45.0 ± 19.1	52.5 ± 21.4	
Mediana [rango IQ]	43.5 [30-63.5]	43 [28-60]	54 [34-72]	
Retraso diagnóstico años <sup>a</sup>				0.19
Mediana [rango IQ]	0.5 [0.25-1]	0.6 [0.25-1.1]	0.5 [0.25-0.81]	
Seguimiento desde diagnóstico (años):				0.73
Media ± SD	7.8 ± 4.5	7.8 ± 4.6	7.5 ± 4.1	
Mediana [rango IQ]	7.6 [4.6-10.1]	7.7 [4.6-10.3]	7.3 [3.8-10.0]	
Diferencias entre hombres y mujeres.				
<sup>a</sup> Retraso en el diagnóstico desde el inicio de síntomas hasta el momento de diagnóstico de LES.				

**Tabla 29.** Principales características clínicas y de laboratorio de pacientes diagnosticados de LES en Lugo, Noroeste de España, entre 1987 y 2006, según el sexo.

<b>Característica clínica o de laboratorio</b>	<b>Total N = 150 N [% (95% CI)]</b>	<b>Mujeres N = 127 N [% (95% CI)]</b>	<b>Hombres N = 23 N [% (95% CI)]</b>	<b>p</b>
Artritis	103 [68.7 (60.1-76.0)]	87 [68.5 (59.7-76.5)]	16 [69.6 (47.1-86.8)]	1.00
Raynaud	55 [36.7 (29.0-44.9)]	52 [40.9 (32.3-50.0)]	3 [13.0 (2.8-33.6)]	0.01
Rash malar	59 [39.3 (31.5-47.6)]	53 [41.7 (33.0-50.8)]	6 [26.1 (10.2-48.4)]	0.17
Fotosensibilidad	64 [42.7 (34.6-51.0)]	57 [44.9 (36.1-54.0)]	7 [30.4 (13.2-52.9)]	0.25
Lesiones discoides	8 [5.3 (2.3-10.2)]	7 [5.5 (2.2-11.0)]	1 [4.4 (0.1-21.9)]	1.00
Úlceras orales	22 [14.7 (9.4-21.4)]	20 [15.8 (9.9-23.3)]	2 [8.7 (1.1-28.0)]	0.53
Livedo reticularis	5 [3.3 (1.1-7.6)]	3 [2.4 (0.5-6.7)]	2 [8.7 (1.1-28.0)]	0.17
Serositis	40 [26.7 (19.8-34.5)]	31 [24.4 (17.2-32.8)]	9 [39.1 (19.7-61.5)]	0.20
Enf pulmonar intersticial	3 [2.0 (0.4-5.7)]	3 [2.4 (0.5-6.7)]	0 [0.0 (0.0-14.8)]	1.00
Linfadenopatía	18 [12.0 (7.3-18.3)]	15 [11.8 (6.8-18.7)]	3 [13.0 (2.8-33.6)]	1.00
Sjögren secundario	27 [18.0 (12.2-25.1)]	27 [21.3 (14.5-29.4)]	0 [0.0 (0.0-14.8)]	0.02
Enf renal durante la evolución <sup>a</sup>	41 [27.3 (20.4-35.2)]	31 [24.4 (17.2-32.8)]	10 [43.5 (23.2-65.5)]	0.06
Enf renal 6 primeros meses	32 [21.3 (15.1-28.8)]	23 [18.1 (11.8-25.9)]	9 [39.1 (19.7-61.5)]	0.02
Enfermedad renal al diagnóstico	29 [19.3 (13.3-26.6)]	19 [15.0 (9.3-22.4)]	9 [39.1 (19.7-61.5)]	<0.01
Sedimento patológico previo	23 [15.3 (10.0-22.1)]	15 [11.8 (6.8-18.7)]	8 [34.8 (16.4-57.3)]	<0.01
Trastorno SNC <sup>b</sup>	7 [4.7 (1.9-9.4)]	5 [3.9 (1.3-8.9)]	2 [8.7 (1.1-28.0)]	0.29
Miositis	5 [3.3 (1.1-7.6)]	3 [2.4 (0.5-6.7)]	2 [8.7 (1.1-28.0)]	0.17
Leucopenia (WBC < 4000)	67 [44.7 (36.6-53.0)]	59 [46.5 (37.6-55.5)]	8 [34.8 (16.4-57.3)]	0.30
Linfopenia (< 1500)	107 [71.3 (63.4-78.4)]	91 [71.7 (63.0-79.3)]	16 [69.6 (47.1-86.8)]	0.81
Trombocitopenia (< 100000)	30 [20.0 (13.9-27.3)]	21 [16.5 (10.5-24.2)]	9 [39.1 (19.7-61.5)]	0.01
Anemia hemolítica	13 [8.7 (4.7-14.4)]	11 [8.7 (4.4-15.0)]	2 [8.7 (1.1-28.0)]	1.00
Complemento C3 y/o C4 bajo	126 [84.0 (77.1-89.5)]	107 [84.3 (76.7-90.1)]	19 [82.6 (61.2-95.0)]	0.77
C3 bajo	83 [55.3 (47.0-63.4)]	69 [54.3 (45.3-63.2)]	14 [60.9 (38.5-80.3)]	0.65
C4 bajo	118 [78.7 (71.2-84.9)]	102 [80.3 (72.3-86.8)]	16 [69.6 (47.1-86.8)]	0.27
Anticuerpos anticardiolipina	66 [44.0 (35.9-52.3)]	58 [45.7 (36.8-54.7)]	8 [34.8 (16.4-57.3)]	0.63
Factor reumatoide	33 [22.0 (15.7-29.5)]	29 [22.8 (15.9-31.1)]	4 [17.4 (5.0-38.8)]	0.08

<sup>a</sup>Proteinuria > 0.5 gr/día o cilindros celulares. <sup>b</sup>Incluyendo crisis y psicosis.

**Tabla 30.** Odds ratio (OR) e intervalo de confianza 95% (CI 95%) para la relación entre el sexo y principales características clínicas y de laboratorio de pacientes diagnosticados de LES en Lugo, noroeste de España, entre 1987 y 2006.

Mujeres	OR (CI 95%)	p
Artritis	1.05 (0.39-2.83)	0.92
Raynaud	5.31 (1.46-19.3)	0.01
Rash malar	2.02 (0.73-5.58)	0.18
Fotosensibilidad	2.18 (0.82-5.80)	0.12
Lesiones discoides	c	c
Úlceras orales	2.24 (0.47-10.6)	0.31
Livedo reticularis	0.31 (0.05-2.01)	0.22
Serositis	0.57 (0.26-1.74)	0.41
Enfermedad pulmonar intersticial	c	c
Linfadenopatía	0.70 (0.18-2.79)	0.62
Sjögren secundario	c	c
Enf renal durante la evolución <sup>a</sup>	0.12 (0.04-0.37)	<0.001
Enf renal en los 6 primeros meses diagnóstico	0.18 (0.06-0.54)	0.002
Enfermedad renal al diagnóstico	0.15 (0.06-0.52)	0.002
Sedimento urinario patológico previo		
Trastorno SNC <sup>b</sup>	0.34 (0.05-2.05)	0.24
Miositis	0.25 (0.04-1.65)	0.15
Leucopenia (WBC < 4000)	1.74 (0.66-4.61)	0.26
Linfopenia (< 1500)	1.46 (0.55-3.84)	0.45
Trombocitopenia (< 100000)	0.38 (0.14-1.02)	0.05
Anemia hemolítica	0.48 (0.18-1.23)	0.12
Complemento C3 y/o C4 bajo	0.82 (0.23-2.86)	0.76
C3 bajo	0.51 (0.19-1.42)	0.20
C4 bajo	1.39 (0.48-4.03)	0.54
Anticuerpos anticardiolipina	c	c
Factor reumatoide	1.20 (0.36-4.00)	0.77

<sup>a</sup>Proteinuria > 0.5 gr/día o cilindros celulares.

<sup>b</sup>Incluyendo crisis y psicosis.

<sup>c</sup>El modelo no converge.

**Tabla 31.** Anticuerpos antinucleares en pacientes con LES estratificados según sexo.

Total	Total N (%)	Mujeres N (%)	Mujeres N (%)	p
ANA positivo	149 (99.3)	126 (99.2)	23 (100)	1.00
Anti-DNA positivo	91 (60.7)	77 (60.6)	14 (60.9)	1.00
Anti-Sm positivo	25 (16.7)	23 (18.1)	2 (8.7)	0.37
Anti-RNP positivo	29 (19.3)	27 (21.3)	2 (8.7)	0.25
Anti-SSA	43 (28.6)	40 (31.5)	3 (13.0)	0.08
Anti-SSB	22 (14.7)	22 (17.7)	0 (0.0)	0.03

<b>Tabla 32.</b> Causas de muerte en 19 pacientes con LES estratificados por sexo.			
	<b>Total</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>
<b>Cáncer</b>	5	4	1
Cáncer de mama	1	1	0
Cáncer de pulmón	1	0	1
Cáncer de páncreas	1	1	0
Linfoma	1	1	0
Carcinomatosis de primario desconocido	1	1	0
<b>Infecciones</b>	4	2	2
Sepsis por salmonella	2	2	0
Neumonía por CMV	1	0	1
Peritonitis	1	0	1
<b>Insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatía isquémica</b>	4	4	0
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	2	2	0
<b>Insuficiencia hepática</b>	1	1	0
<b>Desconocida<sup>a</sup></b>	3	2	1

<sup>a</sup>Muerte fuera del hospital.

<b>Tabla 33.</b> Análisis de supervivencia (CI 95%) en pacientes diagnosticados de LES estratificados según sexo.		
	<b>Probabilidad de supervivencia a 5 años</b>	<b>Probabilidad de supervivencia a 10 años</b>
Mujeres	94.6 (88.2-97.5)	89.2 (80.5-94.1)
Hombres	91.3 (69.5-97.8)	78.3 (50.9-91.5)
Total	94.1 (88.4-97.0)	87.4 (79.4-92.5)



## 5. DISCUSIÓN

Hemos investigado las características del LES en un área geográfica definida del noroeste de España. Hemos descrito las características epidemiológicas y clínicas, así como la influencia de la edad de inicio y del sexo en la expresión de la enfermedad.

### 5.1. *Características demográficas: Predominio femenino*

En la mayoría de estudios, más del 90% de los pacientes son mujeres, por lo que las tasas de prevalencia para hombres son la décima parte de las de mujeres (24, 26, 31, 37-39, 45, 50, 57-59). El LES en el área de Lugo también fue más frecuente en mujeres, con una proporción del 84.7%, similar a alguna población en el Reino Unido (52). La relación mujeres:hombres en el noroeste de España fue de 5.5:1. Esta ratio es similar a la de 6.2:1 comunicada por Alarcón et al (57) en pacientes con LES descendientes de europeos en América del Norte, y ligeramente inferior a la de 7.5:1 descrita por Alamanos et al (38) en Grecia. La proporción de mujeres en poblaciones de ascendencia caucasiana suele ser menor que en poblaciones afroamericanas.

### 5.2. *Edad de inicio*

La edad media  $\pm$  SD de la edad de diagnóstico en el noroeste de España se puede considerar relativamente elevada, comparable a la observada en alguna serie del Reino Unido ( $46.1 \pm 19.6$  años en el noroeste de España y  $47.3 \pm 16.4$  años en el Reino Unido) (52). Clásicamente se ha considerado al LES como una enfermedad que afectaba principalmente a mujeres en edad fértil, sobre todo en el caso de mujeres afroamericanas (59). De acuerdo con este concepto, parecía existir una progresiva disminución de la incidencia de LES en el noroeste de España al estratificar a los pacientes en 3 grupos de edad ( $< 45$ ,  $45-64$ ,  $\geq 65$  años).

Varios estudios han demostrado que los patrones de incidencia del LES en mujeres europeas son diferentes a los observados en afroamericanas (59). El pico de incidencia en un estudio de Grecia se encontraba en el grupo de edad de 30-49 años (38). En otro estudio del Reino Unido basado en el “*General Practice Research Database*”, la tasa de incidencia más alta asociada a la edad fue observada en individuos mayores de 40 años, con picos de incidencia a los 50-54 años para mujeres y a los 70-74 años para hombres (52). En esta misma línea, un estudio llevado a cabo en el sur de Suecia mostró que durante el período 1987-1991 la edad media al diagnóstico de LES

era de 47 años, y que existía una tasa de incidencia elevada en pacientes de 65-74 años (53).

### **5.3. Incidencia y prevalencia del LES**

La Tabla 1 muestra las tasas de incidencia y prevalencia de LES en pacientes caucásicos de Europa (38, 39, 43, 47, 48, 65) y de otros continentes observadas en diversos estudios epidemiológicos llevados a cabo en las dos últimas décadas (46, 49, 62, 69).

La incidencia anual media en la región de Lugo en el noroeste de España en el período 1987-2006 se encuentra dentro del rango de 1 a 10 por 100000 habitantes/año observado en diversos países de Europa y en EEUU (24, 26, 30, 31, 32, 35-37, 65). La tasa obtenida fue similar a la encontrada en algunas series de países escandinavos (35, 37, 41, 42, 47, 48), dato relevante debido a la composición predominantemente caucásica de estas poblaciones. Las tasas son similares a las de otras poblaciones del sur de Europa (Tabla 1), como en Grecia (38), o en la región vecina de Asturias en el norte de España (39). En poblaciones multiétnicas del Reino Unido se observan tasas similares a la de la población de Lugo (33, 35, 43). Los resultados que hemos observado son también similares a alguna población de Canadá (30). En series de EEUU los resultados son muy variados. Habitualmente se trata de poblaciones multiétnicas y la incidencia obtenida es algo más alta que en Europa (32).

Las tasas de prevalencia en diferentes poblaciones y áreas geográficas muestran una variabilidad aún mayor que las tasas de incidencia. Se han observado cifras entre 22 y 100 casos por 100000 habitantes/año (30-33, 37, 38, 41, 42, 47, 49, 50, 317). En la población de Lugo obtuvimos tasas dentro del rango observado en otras poblaciones del sur de Europa (38-40). Las tasas de prevalencia en EEUU son en general superiores a las de países europeos y oscilan entre 72 y 100 casos por 100000 habitantes, o incluso más altas (26, 31, 32, 34, 49, 50, 51).

Las tasas de incidencia y prevalencia del LES en pacientes de procedencia africana suelen ser superiores a los de poblaciones caucásicas (43, 51, 65-67). En ciertos grupos étnicos, como indios nativos de Canadá, la prevalencia también es elevada (317). En países del sudeste asiático los resultados son dispares, con rangos inferiores (44, 45) o superiores (46) a los observados en nuestra población. Debido al carácter homogéneo de nuestra población, no hemos podido investigar la influencia de esta variable en la epidemiología o la clínica de la enfermedad.

En algunas poblaciones se ha investigado la evolución de la incidencia y prevalencia del LES a lo largo del tiempo en las últimas décadas. En poblaciones de EEUU, Europa y Japón, se observa un ligero incremento de la incidencia y, sobre todo, de la prevalencia (35, 38, 64, 68). El incremento de la incidencia podría deberse a una mayor precisión en la detección de pacientes. El aumento de la prevalencia puede deberse a un diagnóstico más precoz y al aumento de la supervivencia, debido a terapias más agresivas y efectivas (2, 24, 28, 35, 45, 60, 64). La variabilidad en los resultados de diferentes poblaciones puede explicarse por diferencias en la composición étnica y en el sustrato genético. Otros factores que influyen en dicha variabilidad son la heterogeneidad en los criterios de clasificación y registro, y diferencias en los modelos sanitarios y acceso a la asistencia. Sin embargo, en nuestra población de estudio no observamos esta tendencia, e incluso detectamos un descenso de la incidencia en el período 2002-2006 en comparación con los períodos 1992-1996 y 1997-2001. En otras poblaciones las tasas de incidencia y prevalencia han permanecido estables (37, 42).

En la Tabla 1 se muestran datos de prevalencia del LES en las dos pasadas décadas en diferentes zonas del mundo. La tasa de prevalencia global ajustada por sexos para LES según criterios de clasificación del ACR de 1982 en el noroeste de España el 31 de Diciembre de 2006 fue de 17.5 por 100000 habitantes de edad igual o superior a 15 años (CI 95%, 12.6-24.1). La prevalencia en mujeres fue 5 veces superior a la de los hombres. La tasa fue similar a la observada en el Reino Unido (43, 65), pero inferior a la de otras poblaciones (Tabla 1).

#### **5.4. LES y características clínicas**

En nuestra serie la manifestación clínica más común fue la artritis. También fue la más común en una serie de 94 pacientes daneses de edad  $\geq 15$  años (318). La frecuencia de enfermedad renal en pacientes asiáticos e hispanos es al menos dos veces mayor que la observada en la población europea (57, 204-206). A este respecto, Alarcón et al (57) mostraron diferencias significativas en la frecuencia de enfermedad renal entre descendientes de europeos (22.7%) en comparación con la observada en otros grupos étnicos (hispanos 59%, afroamericanos 54.4%). En el noroeste de España, se observó enfermedad renal en el 27.3% de pacientes. De forma análoga, Cervera et al (319) describen la presencia de nefropatía en 279 de 1000 (27.9%) pacientes de la cohorte Euro-Lupus durante un estudio prospectivo de 10 años (1990-2000). En un estudio en el noroeste de Grecia en el período 1982-2001 se comunicó una frecuencia de enfermedad renal más baja (15.2%) (38). Nuestros datos confirman que la nefritis lúpica es menos prevalente en pacientes con LES de ascendencia europea que en los pacientes afroamericanos (58).

### **5.5. Resultados analíticos**

La frecuencia de pacientes positivos para anti-DNA en nuestra serie fue ligeramente inferior (60.7%) a la de los pacientes de la cohorte Euro-lupus (78%). En contraste, la frecuencia de pacientes anti-Sm-positivos en el noroeste de España fue ligeramente más alta que en dicha cohorte (16.7% frente a 10%) (7, 204). Las frecuencias de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en el noroeste de España (28.6% y 14.7%, respectivamente) no difieren significativamente de las observadas en la cohorte Euro-lupus (25% y 19%, respectivamente) (7, 204).

### **5.6. LES y brotes**

La frecuencia de brotes (casi del 40%) y la tasa de brotes (0.084/año) en el noroeste de España fue similar a la comunicada en Grecia (43% de brotes y tasa anual de 0.07 tras un seguimiento de 10 años) (320). Sin embargo, la tasa anual de brotes en el noroeste de España fue menor a la comunicada en la mayoría de series, habitualmente en el rango entre 0.2 y 2.18 por año (318). En nuestros pacientes, una edad más joven en el momento del diagnóstico y la presencia de nefritis se asociaron a la aparición de brotes durante el seguimiento.

### **5.7. Mortalidad y supervivencia en el LES**

La mortalidad en el LES se ha reducido en las últimas décadas, gracias a factores como el diagnóstico más precoz y a tratamientos más eficaces. Aunque la supervivencia en pacientes con LES ha mejorado en años recientes (53, 71), sigue siendo menor que la de poblaciones de edad y sexo similares (53, 72-76). La probabilidad de supervivencia de pacientes con LES del área de Lugo en el noroeste de España se encontraba significativamente reducida en comparación con la de la población general, en rangos similares a los observados en series de la primera década del siglo XXI (23, 31, 44, 76). Las neoplasias, las infecciones y los eventos cardiovasculares fueron las principales causas de muerte entre pacientes con LES en el área de Lugo, con cifras similares en los tres grupos etiológicos. En algunos estudios se ha observado que la mortalidad precoz se relaciona con las complicaciones de la enfermedad, mientras que a lo largo de la evolución y con el aumento de la edad de los pacientes, se incrementa la proporción de muertes debidas a complicaciones cardiovasculares. Otras causas importantes en todas las edades son las infecciones y la enfermedad renal (8, 75, 76). Con el aumento de la supervivencia, relacionado con el tratamiento más eficaz de las manifestaciones graves, las comorbilidades, sobre todo las enfermedades cardiovasculares, se convertirán en la principal causa de mortalidad a largo plazo.

## **5.8. LES de inicio tardío**

Hemos descrito, por primera vez, datos epidemiológicos del LES de inicio tardío en una población bien definida del noroeste de España. También hemos investigado diferencias respecto a pacientes con LES de inicio temprano en esta población del sur de Europa.

### **Frecuencia y predominio femenino del LES de inicio tardío**

Las tasas de incidencia y prevalencia del LES de inicio tardío fueron inferiores a las del LES de inicio temprano. La frecuencia de LES de inicio tardío es muy variable, entre el 2% y el 34% en estudios de poblaciones muy diversas, debido entre otros factores a la edad de corte elegida (7, 110, 112, 132, 248, 256-258, 264, 266-268, 270-273, 275, 277, 280, 282-285).

La raza influye en la incidencia de la enfermedad en pacientes de mayor edad. El LES de inicio tardío es más frecuente en caucasianos. En poblaciones multiétnicas existe una transición desde un predominio en afroamericanos en grupos de edad más jóvenes, hasta un predominio de pacientes de origen caucasiaco en grupos de mayor edad (13, 257, 260, 264, 272, 286).

La Tabla 34 muestra las proporciones entre sexos en diversos estudios epidemiológicos de LES de inicio tardío. El predominio femenino es menos marcado en pacientes mayores que en otras franjas de edad. Aunque en algunos estudios se observan proporciones de ambos sexos similares a las de otros grupos de edad (264, 266, 268, 277, 285), en la mayoría el predominio femenino en el LES de inicio tardío es menos acusado (39, 110, 112, 248, 256-259, 262, 265, 268-272, 274-276, 278, 280, 282, 283). En concordancia con otros estudios, la proporción mujeres:hombres en el noroeste de España disminuyó desde 7:1 en el grupo de LES de inicio temprano hasta 4:1 en el de mayor edad. La mediana de esta proporción en 29 estudios en los que se disponía de este dato fue de 5:1, valor similar al descrito en pacientes con LES de inicio tardío del noroeste de España.

### **LES de inicio tardío: Características clínicas y diferencias respecto al LES de inicio temprano**

En la Tabla 34 podemos observar las características clínicas y de laboratorio en diversos estudios de pacientes con LES de inicio tardío. En algunas series de los años 70 y 80 se describió un patrón relativamente específico de presentación de la enfermedad en mayores de 50 años, con menor frecuencia de fiebre, rash malar o enfermedad renal. Durante el seguimiento, eran comunes la artritis y pleuropericarditis.

Los pacientes también mostraron períodos de remisión más prolongados. Las alteraciones de laboratorio, como anticuerpos anti-DNA e hipocomplementemia, eran menos frecuentes que en pacientes más jóvenes (285).

En estudios posteriores, el espectro clínico inicial observado en el LES de inicio tardío es amplio. El comienzo puede ser insidioso o atípico, a menudo con síntomas constitucionales inespecíficos o síntomas más leves que en jóvenes, lo que puede ocasionar un retraso en el diagnóstico (260). El intervalo entre los primeros síntomas y el diagnóstico suele ser mayor que en pacientes más jóvenes (16, 287). El diagnóstico puede ser difícil (112, 259, 264-266, 268, 269, 273, 275, 276) y a menudo es necesario realizar un estudio exhaustivo para la exclusión de otras etiologías (261, 288). Un factor añadido es el hecho de que el umbral de sospecha diagnóstica es mayor que en pacientes jóvenes (260, 261, 267, 275).

Revisiones extensas y metaanálisis de series publicadas han encontrado ciertas características distintivas en pacientes con LES de inicio tardío. Al igual que en nuestra serie, las manifestaciones musculoesqueléticas, como la poliartritis, son comunes (256, 262). La serositis y el síndrome de Sjögren son también más frecuentes en el LES de inicio tardío (Tabla 34) (16). En los pacientes con LES de inicio tardío en el noroeste de España, el síndrome de Sjögren también fue más frecuente que en pacientes jóvenes. La serositis también fue más común en mayores, sin diferencias significativas respecto al LES de inicio más temprano.

La diferencia más llamativa relacionada con la edad entre el LES de inicio tardío y el LES de inicio más precoz en el noroeste de España fue una menor incidencia y gravedad de la enfermedad renal en pacientes mayores, de acuerdo con la mayoría de las series revisadas (7, 13, 39, 132, 248, 256, 258, 259, 264, 267-269, 271, 278, 280-282). El análisis de la afectación renal por décadas mostró que la disminución de la nefritis se relacionaba de forma lineal con la edad. Un análisis de regresión sugería más una variación lineal en la expresión de la enfermedad respecto a la edad que la existencia de subgrupos específicos de edad. Este resultado apoya la posibilidad de que, más que grupos de edad con manifestaciones específicas, pueda existir un cambio continuo en relación con esta variable (211, 285).

Las crisis comiciales y la psicosis fueron menos frecuentes en algún estudio (13, 265), pero series pequeñas más antiguas comunicaron una incidencia relativamente más alta de afectación neurológica (321).

Globalmente, la revisión de series de la literatura muestra una menor prevalencia de afectación de órganos mayores en pacientes con LES de inicio tardío (7, 13, 132,

248, 256, 258, 259, 264, 267, 268, 269, 271, 272, 278, 280, 281, 282, 285). En algunas series, sin embargo, no se observan diferencias significativas (110, 266, 275, 277, 285).

Algunos estudios han mostrado una frecuencias de brotes menor en el LES de inicio tardío respecto al lupus de inicio precoz (259, 262). En nuestra serie, la frecuencia de brotes era menor en el grupo de LES tardío, pero la diferencia no era estadísticamente significativa. La presencia de nefritis en el momento de diagnóstico de LES se asoció estrechamente con el riesgo de brotes.

En nuestra serie, el número medio de criterios del ACR en el LES de inicio tardío fue menor que en el LES de inicio temprano. Un estudio mostró que el número medio de criterios del ACR era menor en pacientes mayores (39). El número acumulado de criterios durante la evolución también puede ser menor (112, 262, 272, 287). La menor prevalencia de afectación de órganos mayores observada en la mayoría de series puede reflejar la existencia de una enfermedad menos agresiva. Otra explicación podría ser que en edades mayores los períodos de observación suelen ser más cortos (281). Aunque los índices de actividad son menores, los índices de daño acumulado son más elevados en pacientes con inicio tardío en algunas poblaciones (13, 274, 275, 284). Una explicación alternativa es que este dato puede reflejar más bien la presencia de comorbilidades o de efectos adversos de tratamientos que consecuencias de la propia enfermedad (275). En todo caso, estas observaciones sugieren que el lupus de inicio tardío no debe ser definido como benigno, y que puede asociarse a un peor pronóstico (13, 265, 272, 274, 276, 284, 287).

### **LES de inicio tardío: Datos de laboratorio**

Las características serológicas del LES no varían de forma significativa con la edad, aunque algunas series han mostrado diferencias en relación en la frecuencia de diversos autoanticuerpos y de otros datos de laboratorio. La Tabla 34 muestra las principales características de laboratorio de LES de inicio tardío en diversas series de la literatura.

Los títulos de anti-DNA suelen ser menores en pacientes con LES de inicio tardío, aunque en algunas series no hay diferencias significativas (16). En pacientes del noroeste de España con LES de inicio tardío la frecuencia de anti-DNA era menor que en LES de inicio más temprano. Otras series de la literatura muestran resultados similares (110, 211, 262, 264-268, 275, 281). La frecuencia de anti-Sm positivos era significativamente menor en pacientes con LES tardío (6.8%) respecto a aquellos con inicio más temprano (23.1%). Estos resultados concuerdan con los de alguna cohorte multiétnica (272). En alguna serie se observó una prevalencia más alta de anticuerpos antiRo/SSA y/o antiLa/SSB (132, 264, 266, 283), aunque en otras fue más baja (7, 39,

110, 267). Es posible que la edad de inicio no influya significativamente en la incidencia de citopenias, aunque los resultados observados en la literatura son muy variados (256, 269, 271, 283).

De acuerdo con varios estudios (39, 211, 257, 258, 268, 270, 275, 285), los pacientes con LES de inicio tardío del noroeste de España mostraron una menor frecuencia de niveles bajos de complemento, C3 y C4, en comparación con pacientes con LES de inicio más temprano. La menor frecuencia de autoanticuerpos positivos y de hipocomplementemia puede indicar una actividad más leve de la enfermedad (265).

### **LES de inicio tardío y mortalidad**

La mortalidad parece ser más alta en pacientes con LES de inicio tardío que en los de inicio más temprano (13, 258, 265, 272, 274, 276, 284, 285). Las causas de muerte pueden ser diferentes en ambos grupos de edad (258, 276, 283-285). Las etiologías relacionadas con el propio LES son las causas principales de muerte en pacientes más jóvenes. Las etiologías de muerte en pacientes con LES de inicio tardío suelen relacionarse con otras enfermedades o con comorbilidades, sobre todo enfermedades cardiovasculares, infecciones y complicaciones producidas por fármacos (16, 242). Estos factores, junto con la acumulación de daño precozmente en el curso evolutivo, pueden ser responsables de la mortalidad más alta en pacientes mayores (284). En pacientes del noroeste de España con LES de inicio tardío observamos una probabilidad de supervivencia a 5, 10 y 15 años significativamente inferior a la de pacientes con LES de inicio más temprano.

El tratamiento de los pacientes con inicio tardío no difiere de las directrices generales en la enfermedad, y se realiza en función de las manifestaciones (260, 288). En la práctica clínica, se debe tener en cuenta que los pacientes con LES de inicio tardío tienen un alto riesgo de presentar una evolución desfavorable. El pronóstico depende no sólo de la enfermedad *per se*, sino también del contexto clínico en el que ocurre. La detección y tratamiento oportuno de las comorbilidades deben ser estimuladas de forma activa (13)

**Tabla 34.** Principales estudios en LES de inicio tardío.

Autor, año (Referencia)	Criterios/ Edad corte	Número Pacientes	% total LES	Ratio Mujer/Hombre	Características más frecuentes <sup>1</sup>	Características menos frecuentes <sup>1</sup>	Laboratorio <sup>4</sup>	País o etnia	Otras características	Supervivencia <sup>4</sup>
Alonso, 2012 (262)	Diagnóstico ≥ 50	59	39,3%	4:1	Artritis Sjögren	Nefritis	< Hipocomplementemia < Anti-DNA < Anti-Sm	Noroeste de España Caucasiana		> Mortalidad
Achour, 2011 (256)	Inicio >65	18	5,3%	5:1	Artralgias Artritis	Nefritis	>Anemia	Túnez		
Ballou, 1982 (257)	Diagnóstico ≥55	25	18%	< que precoz	Serositis		<Hipocomplementemia <Hemocitopenia	Multiétnica	Más caucasiana	Mejor supervivencia
Bertoli, 2006 (13)	Inicio ≥50	73	NA	NA	Musculo-esquelética Cardio-pulmonar Neurológica	Nefritis	<anti-Ro (SSA) <anti-La (SSB)	Multiétnica	More caucasiana Comorbilidad (trombótica, hipertension, hipotiroidismo)	Mayor daño acumulativo
Boddaert, 2004 (258)	Diagnóstico ≥50	47	6,2%	2.6:1		Artritis Rash malar Renal	<Hipocomplementemia >Factor reumatoide	Francia	< severidad y actividad	Mayor mortalidad (no relacionada con LES)
Catoggio, 1984 (264)	Primer sintoma >55	13	18%	100% Mujeres	Pulmonar intersticial	Artritis Nefritis	>anti-Ro (SSA) >anti-La (SSB) <anti-DNA	Caucasiana		
Cervera, 1993 (7)	Inicio >50	90	9%	5:1	Sjögren	Artritis Fotosensibilidad Rash malar Nefritis	<anti-La (SSB)	Europa Multiétnica	Euro-Lupus Project 97% Caucasiana <Tiempo hasta diagnóstico	
Chen, 2009 (265)	Inicio ≥60	19	NA	2.8	Nefritis		<anti-ds-DNA	China	>Tiempo hasta diagnóstico <sup>4</sup>	> Mortalidad
Costallat, 1994 (282)	Inicio >50	10	3,67%	9:1	Síntomas generales Artritis Pericarditis	Nefritis		Multiétnica		

Datos no especificados cuando no disponibles. 1: Características clínicas específicas como en publicación original; cuando disponible comparación con LES de inicio temprano. 2: Artículos con dos edades de corte. 3: Metaanálisis. NDS: No aplicable (estudio case control, sin grupo control, solo tardío, todos mujeres, etc.). 4: Comparado con LES temprano.

**Tabla 34 (continuación). Principales estudios en LES de inicio tardío**

Autor, año (Referencia)	Criterios/ Edad corte	Número pacientes	% total LES	Ratio Mujer/Hombre	Características más frecuentes <sup>1</sup>	Características menos frecuentes <sup>1</sup>	Laboratorio <sup>4</sup>	País o etnia	Otras características	Supervivencia <sup>4</sup>
Feng 2010 (110)	Inicio ≥50	131	7.3%	5:1			<Anti-SSA <Anti-SSB <Anti-ds-DNA	China	Diferencias ligadas a sexo más que edad	
Font 1991 (267)	Inicio >50	40	16%		Miositis	Artritis Rash malar Fotosensibilidad Nefritis	<Anti-Ro <Anti-ds-DNA <Anti-phospholipid	España Caucasiana	>Tiempo hasta diagnóstico	
Formiga 1999 (268)	Diagnóstico >50	12	12%	5:1		Nefritis Neurológica	<Anti-DNA <Hipocomplementemia	España Caucasiana	Ratio sexos similar a LES temprano >Tiempo hasta diagnóstico <sup>4</sup>	
Gaujard 2003 (269)	Inicio ≥65	17	NA	1.8:1		Nefritis	>Linfopenia	Francia Caucasiana		No diferencia mortalidad
Hashimoto 1987 (283)	Diagnóstico ≥50	21	3.6%	4:1	Artritis Pleuritis Miocarditis	Rash malar Raynaud	>Trombocitopenia >Anti-La (SSB)	Japón	Casos de muerte no relacionadas con LES	
Ho 1998 (259)	Inicio >50	25	NA	3.2:1		Rash malar Nefritis	>Factor reumatoide	China	>Tiempo hasta diagnóstico <Brotes mayores	
Hochberg 1985 (132)	Diagnóstico ≥50	19	16.8%		Neuropatía Sjögren	Nefritis Vasculitis mesentérica	>Anti-Ro (SSA) >Anti-La (SSB)	Multiétnica		
Jacobsen 1998 (248)	Diagnóstico ≥50	103	20%	5.5:1	Neuropatía Fibrosis pulmonar Lesiones discoides	Nefritis Rash malar		Dinamarca		
Jonsson 1988 (281)	Diagnóstico ≥60	18	NA		Serositis Sjögren Musculo-esquelética	Cutáneas Nefritis	>Anti-SSA <Anti-ds-DNA	Suecia		
Karoubi 2007 (270)	Inicio >50	11	7.8%	5.5:1	NDS	NDS	<Hipocomplementemia	Francia Multiétnica	>Tiempo hasta diagnóstico <sup>4</sup>	

**Tabla 34 (continuación). Principales estudios en LES de inicio tardío.**

Autor, año (Referencia)	Criterios/ Edad corte	Número Pacientes	% total LES	Ratio Mujer/ Hombre	Características más frecuentes <sup>1</sup>	Características menos frecuentes <sup>1</sup>	Laboratorio <sup>4</sup>	País o etnia	Otras características	Supervivencia <sup>4</sup>
Koh 1994 (271)	Inicio ≥50	26	34%	5.5:1	Neuropatía Mialgias	Rash malar alopecia nefritis	>Pancitopenia >Elevación enzimas hepáticas	Singapur Predominio china	>Tiempo desde inicio hasta diagnóstico <sup>4</sup> <Número de síntomas al inicio <sup>4</sup>	
Lalani 2010 (272)	Inicio ≥50	161	10.5%	7.47:1	Alopecia	Rash malar Nefritis Neurológicas	<Anti-RNP <Anti-Sm <Hipocomplementemia	Multiétnica 1000 Faces of Lupus Study Caucasiana más frecuente	>Tiempo hasta diagnóstico <sup>4</sup> <Criterios ACR	> Mortalidad (no relacionada con LES)
López 2003 (39)	Diagnóstico ≥50	90	24.5%	2.9:1			<Anti-Ro (SSA) <Anti-La (SSB)	España		
Maddison 1987 (273)	Diagnóstico >60	19	17%	18:1	Sjögren Pulmonar intersticial	Poliartritis Alopecia Raynaud Linfadenopatía	>Anti-Ro (SSA) >Anti-La (SSB)	Reino Unido Caucasiana	>Tiempo hasta diagnóstico <sup>4</sup> >50% no impresión clínica inicial de LES	
Maddison 2002 (274)	Diagnóstico >54	86	NA	4.2:1	Cardiovascular Ocular Musculo-esquelético			Reino Unido Multiétnica		
Mak 1998 (112)	Inicio >50	13	13%	2.3:1	Serositis	Rash Fotosensibilidad Alopecia	>Anti-La (SSB) pero NDS	Hong-Kong Predominio china	>Tiempo hasta diagnóstico <sup>4</sup> >Alteración función renal si nefritis <sup>4</sup> <Criterios ARA acumulativos <sup>4</sup>	

**Tabla 34 (continuación). Principales estudios en LES de inicio tardío.**

Autor, año (Referencia)	Criterios/ Edad corte	Número Pacientes	% total LES	Ratio Mujer/Hombre	Características más frecuentes <sup>1</sup>	Características menos frecuentes <sup>1</sup>	Laboratorio <sup>4</sup>	País o etnia	Otras características	Supervivencia <sup>4</sup>
Mok 2005 (284)	Inicio >50	22	8%	6:1	NDS	Rash malar	<Hemocitopenia	China		< Supervivencia
Padovan <sup>2</sup> 2007 (275)	Inicio 50-64	62	24.6%	5:1	NDS	NDS	>Hipocomplementemia	Italia Caucasiana	>Tiempo hasta diagnóstico <sup>4</sup>	
	Inicio ≥65	30	11.8%	5:1	Sistema nervioso periférico	NDS	>Hipocomplementemia <Anti-DNA >Factor reumatoide			
Pu <sup>2</sup> 2000 (276)	Inicio 50-64	21	NA	4.2:1	NDS	Rash malar	NDS	China	>Tiempo hasta diagnóstico <sup>4</sup>	> Mortalidad < Supervivencia Para ambos grupos de edad <sup>4</sup>
	Inicio ≥65	21	NA	1.1:1	Rash discoide	Rash malar	NDS			
Sayarlioglu 2005 (277)	Inicio ≥50	20	3.6%	9:1	Fibrosis pulmonar	Fiebre	NDS	Turquía	>Tiempo hasta diagnóstico <sup>4</sup>	
Ward <sup>3</sup> 1989 (211)	Variada	NA	NA	NA	Serositis Pulmonar interstitial Sjögren	Neuropsiquiatr Raynaud Alopecia, fiebre Linfadenopatía	<Hipocomplementemia	Multiétnica	Meta-análisis Datos de 9 series (una con inicio >45)	
Webb 2011 (280)	Diagnóstico ≥50	168	12.7%	6.3:1	Fotosensibilidad	Nefritis	<Anti-RNP <Anti-Sm <Anti-DNA	EEUU Multiétnica		
Wilson 1981 (285)	Inicio >50	17	25		Pleuritis Pericarditis Artritis	Nefritis	<Hipocomplementemia <Anti-DNA >Factor reumatoide	EEUU	Períodos mayores de remisión en LES tardío <sup>4</sup>	
Xu 2011 (278)	Inicio ≥50	30	NA	2.75:1		Nefritis		China	Sólo pacientes con nefritis: más leve <sup>4</sup> >Time to diagnosis <sup>4</sup>	

### **5.9. Diferencias entre hombres y mujeres con LES: Influencia del sexo en la expresión de la enfermedad**

Se valoró la influencia del sexo en los datos epidemiológicos y clínicos del LES en una región definida del noroeste de España. La acusada desproporción en la incidencia entre hombres y mujeres sugiere que el sexo femenino es un factor clave en la enfermedad (59, 81, 110, 111, 119).

La Tabla 35 muestra diferencias entre mujeres y hombres en diversas series seleccionadas de la literatura. Se observan discrepancias entre los diversos estudios, en probable relación con la diferente metodología en la valoración y en la definición de las características clínicas, así como con la composición demográfica y étnica de las poblaciones. Otro factor importante es el tamaño reducido de muchas series y, consiguientemente, el número relativamente bajo de pacientes de sexo masculino que incluyen (119, 211, 236, 250). Esto dificulta la valoración precisa de la significación de algunas diferencias entre hombres y mujeres.

#### **Diferencias epidemiológicas entre hombres y mujeres con LES**

En estudios que investigan las características del LES en hombres, se observa una mayor frecuencia de individuos de raza caucásica y una mayor edad en el momento del diagnóstico (31, 39, 41, 50, 81, 241, 244, 247). Al igual que en nuestro estudio, en diversas series se observa una edad de inicio mayor en hombres (132, 238, 241, 244, 250). En diversos estudios la mayor incidencia en mujeres se da en franjas de edad menores que en los hombres (31, 33, 41, 52). Algunas poblaciones muestran una incidencia bimodal en mujeres, con picos entre los 20 y 39 años, y posteriormente entre los 50 y 59 años (42).

En nuestra población, observamos además un retraso hasta el diagnóstico menor en hombres, sin significación estadística, hallazgo comunicado también en otras series (110, 207, 208, 240, 241).

#### **Diferencias clínicas entre hombres y mujeres con LES**

Es posible que existan diferencias en la frecuencia de algunas manifestaciones entre hombres y mujeres, aunque, de acuerdo con diversos autores, el fenotipo global de la enfermedad no difiere significativamente entre ambos sexos (113, 132, 133, 211, 236, 239, 250, 253). En el noroeste de España las manifestaciones mucocutáneas eran más frecuentes en mujeres. Aunque algunas series han descrito una mayor frecuencia de lesiones discoides en hombres (110, 119, 210, 237, 246), como sucede en nuestra

población, otras manifestaciones cutáneas son habitualmente más prevalentes en mujeres (208, 241-245). La fotosensibilidad (113, 128, 133, 244, 246, 248, 249), el rash malar (110, 113, 128, 210, 246) y la alopecia (110, 113, 119, 128, 133, 210, 247, 249) fueron más comunes en mujeres. Las úlceras orales también fueron más prevalentes en mujeres (110, 113, 128, 246). En nuestra serie, el fenómeno de Raynaud fue significativamente más frecuente en mujeres, al igual que en otros estudios (119, 128, 210, 244-246, 249).

En algunas series se ha observado que la serositis es más común en hombres que en mujeres (7, 110, 133, 208, 210, 237, 241, 244, 246, 248, 250). Con frecuencia puede ser una manifestación de presentación en hombres. En consonancia con estas observaciones, en el noroeste de España la serositis fue casi dos veces más frecuente en hombres que en mujeres, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística.

Como en otras poblaciones (116, 128, 132, 208, 210, 247, 249, 251), observamos una mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas en hombres respecto a mujeres, sin diferencia significativa. Se ha comunicado específicamente que las crisis (208, 211), psicosis (210), cerebritis (251), ictus (249) y neuropatía periférica (132) ocurren más frecuentemente en hombres que en mujeres.

La diferencia clínica más reseñable fue una mayor frecuencia de enfermedad renal en los hombres. De hecho, es uno de los hallazgos más consistentes en la literatura en el análisis de diferencias entre ambos sexos. En el noroeste de España, en el momento del diagnóstico, la enfermedad renal fue significativamente más común en hombres que en mujeres. Observamos además una incidencia más elevada de afectación renal en hombres durante el seguimiento a largo plazo. Otras series también han mostrado una incidencia más elevada y una mayor gravedad de la enfermedad renal en hombres (116, 120, 128, 207, 208, 209, 210, 211, 238, 240, 241, 246, 248, 249). La afectación de la función renal (119), el fracaso renal (211, 252), el trasplante renal (116), la insuficiencia renal crónica (252) y la enfermedad renal terminal (248) son más frecuentes en hombres que en mujeres. Algunos estudios han mostrado que en pacientes con nefritis, la progresión de la nefropatía y su pronóstico son peores en hombres (252, 254). En series con estudios de biopsia se observa en hombres una mayor incidencia de nefritis proliferativa (120, 210). Otros estudios muestran índices más altos de actividad histológica en hombres, aunque sin diferencias significativas en la frecuencia de clases específicas de nefritis entre ambos sexos (210). El riesgo más alto de enfermedad renal en hombres tiene trascendencia clínica, ya que puede influir en el seguimiento de los pacientes y en la indicación de tratamientos más agresivos.

En el noroeste de España, la frecuencia de artritis fue similar en hombres y mujeres con LES. En algunas series, las artralgias y la artritis se observaron con mayor

frecuencia en hombres (208, 244), mientras que en otros estudios estas manifestaciones fueron más frecuentes en mujeres (7, 119, 128, 240, 244, 249). Las manifestaciones gastrointestinales (249) y la hepatomegalia (244) fueron más prevalentes en hombres en algunas series. También se ha comunicado que los síntomas constitucionales, como fiebre, pérdida de peso y afectación del estado general, son más frecuentes en hombres (240).

Los procesos de comorbilidad son más frecuentes en hombres (209, 238, 241). La enfermedad cardiovascular y eventos vasculares han sido comunicados con frecuencia en hombres con LES (119, 128, 209, 240, 241). La hipertensión (240, 241, 248), trombosis arterial o venosa (116, 249, 251), embolismos pulmonares (251) y el fallo cardíaco (209) también fueron más frecuentes en hombres que en mujeres. Una posible explicación puede ser una mayor prevalencia de factores de riesgo vascular y de enfermedad cardiovascular en hombres en la población general, así como una prevalencia más alta de enfermedad renal en hombres con LES (248).

Estas observaciones, junto con la mayor frecuencia de enfermedad renal, sugieren que el sexo masculino constituye un factor decisivo para una acumulación acelerada de daño a lo largo de la evolución de la enfermedad, además de condicionar un peor pronóstico a largo plazo (81, 207). La probabilidad de daño acumulado es mayor en hombres, tanto en fases precoces como durante la evolución (128, 207, 209). En algún estudio la probabilidad de ingreso hospitalario es también mayor en hombres (238, 241).

Podemos concluir que al reunir los datos de diversos estudios sobre la expresión de la enfermedad entre ambos sexos, se observa que la serositis, el rash discoide, la enfermedad renal, las manifestaciones neurológicas y las cardiovasculares son más prevalentes en hombres, mientras que el resto de manifestaciones mucocutáneas y la artritis son más frecuentes en mujeres. La diferencia más consistente es la mayor incidencia y gravedad de la enfermedad renal en hombres.

### **Diferencias de laboratorio entre hombres y mujeres en LES**

Se observaron diferencias en los hallazgos de laboratorio entre hombres y mujeres con LES. En el noroeste de España, la trombocitopenia fue significativamente más frecuente en hombres que en mujeres. Las citopenias (119, 128, 209, 210) y la anemia hemolítica (240) también fueron más frecuentes en hombres en algunas series, pero en otras se observó una mayor frecuencia en mujeres (133, 241, 246, 247). Los aCL y aPL (240, 249, 251), así como el anticoagulante lúpico (241), han sido detectados con mayor frecuencia en hombres en algún estudio, pero en nuestra serie no observamos diferencias significativas. En cuanto a la presencia de hipocomplementemia, no

observamos diferencias entre sexos, al contrario que algún estudio que muestra una mayor frecuencia en hombres (81). En nuestra serie, observamos una frecuencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB más baja en hombres. Estos datos concuerdan con los de otros estudios, que también describen una prevalencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB más baja en hombres (39, 110, 119, 241, 246). Aunque se ha descrito una prevalencia de anticuerpos anti-dsDNA (116, 118) y de anti-Sm (128, 210) más alta en hombres, en nuestra serie no hemos encontrado diferencias significativas.

### **Diferencias en la supervivencia entre ambos sexos**

En nuestra serie, la probabilidad de supervivencia, tanto a 5 como a 10 años, se hallaba reducida en hombres en comparación con mujeres. Sin embargo, el número relativamente bajo de hombres no permitió la comparación de los datos de supervivencia y de causas de mortalidad con los de otras series de la literatura. En diversos trabajos se describe una tendencia similar hacia una mayor tasa de mortalidad relacionada con el LES en hombres (75, 76, 116, 210, 238, 240). La mayoría de estudios de cohortes prospectivos observan una tasa de supervivencia más baja en hombres en comparación con mujeres (59). El sexo masculino parece ser un factor de riesgo de mortalidad en el LES, con una tendencia hacia una tasa de mortalidad relacionada con el LES más alta en hombres. En algún estudio se observa una mayor mortalidad en hombres en los primeros años de la enfermedad, que podría estar en relación con factores del propio LES (75, 76), aunque es probable que globalmente las causas de muerte sean similares en ambos sexos (81).

**Tabla 35.** Diferencias en las características clínicas de pacientes con LES en relación con el sexo en series seleccionadas.

Referencia	Número Mujeres/Hombres	Tipo de estudio Etnia. País	Características más frecuentes en hombres	Características más frecuentes en mujeres	Observaciones Comentarios
Alonso, 2014 (245)	127 M 23 H	Retrospectivo Caucasiana. España	Renal (sobre todo al diagnóstico) Trombocitopenia Edad inicio más tardía Serositis (NS)	Raynaud Sjögren secundario Anti-SSB Anti-SSA (NS)	Incidencia artritis similar > fotosensibilidad, rash malar y úlceras orales en mujeres (NS) < probabilidad supervivencia reducida en hombres (NS)
Miller, 1983 (133)	50 M 50 H	Casos y controles Prospectivo Multiétnico. Canadá	Pleuritis	Fotosensibilidad Neurológica (NS) Alopecia (NS) Trombocitopenia (NS)	
Hochberg, 1985 (132)	138 M 12 H	Retrospectivo Multiétnico. EEUU	Neuropatía periférica	Edad inicio más joven	Expresión clínica y datos de laboratorio similares
Ward, 1990 (211)	299 M 62 H	Cohorte prospectiva de origen Multiétnico. EEUU	Crisis comiciales Insuficiencia renal		Incidencia de nefritis similar en hombres y mujeres
Aydintug, 1992 (250)	231 M 16 H	Retrospectivo Multiétnico. EEUU	Edad inicio más tardía (NS) Serositis (inicio)		
Font, 1992 (237)	231 M 30 H	Prospectivo Caucasiana. España	Serositis (NS) Lesiones discoideas	Artritis Rash malar	No diferencias incidencia de nefritis durante seguimiento
Cervera, 1993 (7)	908 M 92 H	Prospectivo Multiétnico. Multicéntrico Euro-Lupus Project. Europa	Serositis	Artritis	No diferencias en afectación de órganos mayores
Molina, 1996 (116)	1209 M 107 H	Transversal Multicéntrico Colombia, México	Neurológica Cardiopulmonar Enfermedad renal Trombosis Anti-dsDNA Trasplante renal		Mortalidad relacionada con LES más alta en hombres (NS)
Jacobsen, 1998 (248)	454 M 59 H	Retrospectivo Caucasiana Multicéntrico. Dinamarca	Hipertensión Serositis Enfermedad renal Enfermedad renal terminal	Fotosensibilidad	
Keskin, 2000 (244)	100 M 30 H	Retrospectivo Turquía	Artritis Hepatomegalia Pericarditis	Piel Raynaud Fotosensibilidad	Menor edad al diagnóstico en hombres (NS)

M: Mujeres. H: Hombres. aCL: Anticuerpos anticardiolipina. aPL: Anticuerpos anti-fosfolípido. NS: No significativo.

**Tabla 35.** Diferencias en las características clínicas de pacientes con LES en relación con el sexo en series seleccionadas (continuación).

Referencia	Número Mujeres/Hombres	Tipo de estudio Etnia. País	Características más frecuentes en hombres	Características más frecuentes en mujeres	Observaciones Comentarios
Mok, 1999 (119)	201 M 51 H	Retrospectivo China	Lesiones discoides Trombocitopenia Cardiovascular (NS) Menor frecuencia brotes Mayor edad de inicio	Artritis Alopecia Raynaud Anti-Ro	Mayor afectación de función renal en hombres
Prete, 2001 (238)	426 M 2188 H	Retrospectivo Multiétnico ( <i>Veterans Affairs Hospitals</i> ) EEUU			Serie con predominio hombres Peor pronóstico y disminución de supervivencia en hombres
Aranow, 2002 (251)	36 M 18 H	Casos y controles retrospectivo Multiétnico EEUU	Cerebritis Trombosis (venosa, arterial) Embolismo pulmonar aCL positivos		Índice de gravedad similar entre ambos sexos
Voulgari, 2002 (246)	420 M 68 H	Retrospectivo Caucasiana Grecia	Serositis Lesiones discoides Enfermedad renal	Raynaud Rash malar Fotosensibilidad Úlceras mucosas Citopenias AntiRo, antiLa (jóvenes)	Mayor frecuencia de enfermedad renal en hombres durante el seguimiento
Arbuckle, 2003 (208)	84 M 46 H	Multiétnico (Bases de datos militares) EEUU	Artritis Nefritis (Afroamericanos) Pleuritis (Afroamericanos) Crisis (Afroamericanos)	Cutánea	Menor retraso hasta diagnóstico en hombres
López, 2003 (39)	324 M 43 H	Retrospectivo Caucasiana España		Edad al diagnóstico menor Anti-Ro	
Soto, 2004 (210)	158 M 33 H	Retrospectivo México	Lesiones discoides Pericarditis Enfermedad renal Psicosis Citopenia Anti-Sm	Alopecia Rash malar Raynaud	Tendencia NS a mayor supervivencia en mujeres

M: Mujeres. H: Hombres. aCL: Anticuerpos anticardiolipina. aPL: Anticuerpos anti-fosfolípido. NS: No significativo.

<b>Tabla 35.</b> Diferencias en las características clínicas de pacientes con LES en relación con el sexo en series seleccionadas (continuación).						
<b>Referencia</b>	<b>Número Mujeres/Hombres</b>	<b>Tipo de estudio Etnia. País</b>	<b>Características más frecuentes en hombres</b>	<b>Características más frecuentes en mujeres</b>	<b>Observaciones Comentario</b>	
García, 2005 (240)	1091 M 123 H	Cohorte prospectiva multiétnica y multicéntrica GLADEL Multinacional (América Latina)	Constitucionales (fiebre, peso) Hipertensión Enfermedad renal Anemia hemolítica aCL (IgG) Enfermedad cardiovascular	Artralgia Artritis	Menor retraso diagnóstico hombres Mayor mortalidad hombres (NS)	
Gómez, 2006 (247)	317 M 46 H	Caucasiana España	Mayor edad al diagnóstico Enfermedad neurológica Serositis	Alopecia Citopenia		
Andrade, 2007 (207)	555 M 63 H	Prospectivo Multiétnica Cohorte LUMINA EEUU	Menor duración de enfermedad Anticoagulante lúpico Mayor daño acumulado Enfermedad renal (NS)	Musculoesquelético	Acumulación de daño acelerada en hombres	
De Carvalho, 2010 (243)	70 M 11 H	Retrospectivo Multiétnica Brasil	Niveles creatinina más altos Mayor índice de actividad renal	Cutánea Hematológica	Enfocado a enfermedad renal (solo pacientes con biopsia renal) Mayor gravedad en hombres	
Feng, 2010 (110)	1614 M 176 H	Retrospectivo China	Serositis, pleuritis Rash discoide Menor retraso diagnóstico	Rash Alopecia Úlceras orales Anti-SSA, anti-SSB		
Crosslin, 2011 (209)	13417 M 1412 H	Retrospectivo Multiétnica EEUU	Cardiovascular Insuficiencia cardíaca Renal Trombocitopenia	Enfermedades autoinmunes Infecciones urinarias Hipotiroidismo Reflujo esofágico	Enfocado a comorbilidad Mayor gravedad en hombres Mayor afectación renal hombres	

M: Mujeres. H: Hombres. aCL: Anticuerpos anticardiolipina. aPL: Anticuerpos anti-fosfolípido. NS: No significativo.

**Tabla 35.** Diferencias en las características clínicas de pacientes con LES en relación con el sexo en series seleccionadas (continuación).

Referencia	Número Mujeres/Hombres	Tipo de estudio Etnia. País	Características más frecuentes en hombres	Características más frecuentes en mujeres	Observaciones Comentarios
Hsu, 2011 (252)	104 M 17 H	Retrospectivo Estudio nefritis lúpica Taiwan	Creatinina basal más alta Insuficiencia renal crónica		Cohorte de nefritis lúpica Peor pronóstico renal hombres (posible relación con creatinina basal)
Resende, 2011 (254)	62 M 31 H	Casos y controles Retrospectivo Estudio nefritis lúpica Brasil	Peor progresión de la función renal		Peor pronóstico renal hombres
Stefanidou, 2011 (249)	535 M 59 H	Cohorte Retrospectivo Caucasiana Grecia	Trombosis Enfermedad renal Accidente cerebrovascular Gastrointestinal aPL	Alopecia Fotosensibilidad Raynaud Artralgia	
Renau, 2012 (113)	439 M 45 H	Retrospectivo Multiétnico Reino Unido		Úlceras orales Rash Fotosensibilidad Alopecia aCL (IgM) Enfermedad renal (NS)	Anti-Sm más frecuente en mujeres (NS) Insuficiencia renal más frecuente en mujeres (NS)
Schwartzman-Morris, 2012 (120)	265 M 35 H	Cohorte ( <i>Einstein Lupus Cohort</i> ) EEUU	Renal Nefritis proliferativa		Más nefritis proliferativa en hombres
Tan, 2012 (128)	1822 M 157 H	Prospectivo <i>Hopkins Lupus Cohort</i> Multiétnica EEUU	Discapacidad neuropsiquiátrica Renal Vascular Citopenia Anticoagulante lúpico Anti-dsDNA, Anti-Sm	Rash malar Fotosensibilidad Úlceras orales Alopecia Raynaud Artralgia	Daño de órganos más grave en hombres Edad al diagnóstico mayor en hombres Mortalidad más alta en hombres

M: Mujeres. H: Hombres. aCL: Anticuerpos anticardiolipina. aPL: Anticuerpos anti-fosfolípido. NS: No significativo.

## **6. Debilidades y fortalezas de nuestro estudio**

Al igual que en otras series, el tamaño de la población puede limitar la interpretación de algunos datos, sobre todo en lo que respecta a las diferencias entre subgrupos. La baja incidencia en hombres, por ejemplo, dificulta la exclusión de un error tipo II al comparar ambos sexos (255).

Los sistemas de clasificación de casos han evolucionado con el tiempo. Todos los sistemas poseen limitaciones. Debido al período de diagnóstico de los pacientes, hemos utilizado el conjunto de criterios del ACR de 1982 (25). Aunque ha recibido críticas debido a algunas limitaciones (34, 170), ha sido uno de los sistemas de clasificación más utilizados en estudios de población publicados en las tres últimas décadas, aparte de ser utilizado como instrumento de diagnóstico en la práctica clínica. Ha sido ampliamente validado, posee buenos niveles de sensibilidad y especificidad y es uno de los más utilizados en la literatura (25, 170). Además, ha contribuido claramente a definir el concepto clínico actual de la enfermedad.

La definición del LES puede poseer limitaciones utilizando cualquiera de los conjuntos de criterios de clasificación disponibles. En ocasiones los límites al establecer el diagnóstico diferencial con otros procesos pueden ser algo imprecisos. Específicamente, puede haber superposición entre el LES y el síndrome de Sjögren. Como ya hemos comentado, los pacientes que presentan un síndrome de Sjögren primario pueden también cumplir criterios de LES (262). Ambas enfermedades pueden tener una base genética común (167). Incluso se ha visto en ocasiones que pacientes que se diagnostican de síndrome de Sjögren, habían recibido previamente el diagnóstico de LES (203). Por estos motivos, aunque nuestro objetivo fue la utilización en nuestra población de definiciones y criterios de clasificación bien establecidos y validados del LES, somos conscientes de que en ocasiones puede ser difícil distinguir entre algunas formas de LES y un síndrome de Sjögren primario.

La naturaleza retrospectiva del estudio limita la obtención de determinados datos en los pacientes. Una de las consecuencias, por ejemplo, es la ausencia de determinaciones de hormonas sexuales en la evaluación de la influencia del sexo. Como hemos comentado, diversos estudios han investigado diferencias cuantitativas y cualitativas entre hombres y mujeres en relación con las hormonas sexuales (111, 115, 117).

Al tratarse de un estudio retrospectivo, la recogida de datos para definir ciertas variables clínicas puede ser difícil y puede presentar cierta variabilidad. Sin embargo, debido a que el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes fue realizado por un

equipo estable y mediante procedimientos uniformes, podemos afirmar que existía una homogeneidad considerable.

Debido a la composición de nuestra población, la influencia de diferencias étnicas es muy escasa o nula (248). Se trata de una población uniforme y bien definida situada en el interior de Galicia, de ascendencia caucásica, y caracterizada por un relativo aislamiento geográfico respecto a otras áreas (310-315, 322). Además, la población no ha experimentado fenómenos de inmigración significativos en las últimas décadas. El Hospital Lucus Augusti (previamente Hospital Xeral-Calde) es el único centro de referencia para una población mixta rural-urbana de 250000 habitantes. Estas características aportan fiabilidad para el estudio de aspectos epidemiológicos de las enfermedades reumatológicas (323).

Ésta es precisamente una de las mayores fortalezas del estudio, ya que se ha realizado en una población con rasgos homogéneos desde el punto de vista étnico y con estabilidad a lo largo del tiempo de estudio.





**CONCLUSIONES**

---



## CONCLUSIONES

1. La incidencia de LES en el noroeste de España es ligeramente superior a la comunicada en otras poblaciones del sur de Europa, aunque dentro del rango observado en diversos países del continente. Al igual que en otros estudios poblacionales, la incidencia en mujeres es superior a la de hombres.
2. Los pacientes con LES del noroeste de España, población casi íntegramente compuesta por individuos de ascendencia caucasiana, tienen una edad de inicio superior y una frecuencia de nefritis inferior a la comunicada en poblaciones afroamericanas.
3. La probabilidad de supervivencia en pacientes con LES en el noroeste de España es inferior a la de la población general.
4. La proporción de pacientes en el noroeste de España con edad de inicio tardío del LES, definida como mayores de 50 años, es significativa. El predominio de mujeres en pacientes con LES de inicio tardío es menor al observado en la enfermedad con un inicio más temprano.
5. Respecto a pacientes más jóvenes, los pacientes con LES de inicio tardío presentaron frecuentemente artritis y síndrome de Sjögren, con menor incidencia de enfermedad renal, hipocomplementemia y positividad para anticuerpos anti-DNA y anti-Sm.
6. La probabilidad de supervivencia en pacientes con LES de inicio tardío del noroeste de España fue menor que en el grupo de inicio más joven.
7. Existen diferencias en la expresión clínica de la enfermedad entre mujeres y hombres. En los hombres con LES, la enfermedad tiene un comienzo más tardío y la frecuencia y gravedad de la enfermedad renal son mayores que en las mujeres.
8. El sexo masculino parece ser un factor de mal pronóstico, con mayor riesgo de mortalidad y menor supervivencia.



## **BIBLIOGRAFÍA**

---



## BIBLIOGRAFÍA

1. Gatto M, Zen M, Ghirardello A, Bettio S, Bassi N, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 523-536.
2. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 587-596.
3. Tutuncu ZN, Kalunian KC. The definition and classification of systemic lupus erythematosus. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 16-20.
4. Crispín JC, Liossis SN, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med* 2010; 16: 47-57.
5. Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 125-136.
6. Boumpas DT, Austin HA III, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 940-950.
7. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Doménech I, Aydintug AO, Jedryka-Góral A, de Ramón E, Galeazzi M, Haga H-J, Mathieu A, Houssiau F, Ingelmo M, Hughes GRV; The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113-124.
8. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejia JC, Aydintug AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramón E, Fernández-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Hughes GR; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299-308.
9. Cervera R, Doria A, Amoura Z, Khamashta M, Schneider M, Guillemin F, Maurel F, Garofano A, Roset M, Perna A, Murray M, Schmitt C, Boucot I. Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 621-629.
10. Rúa-Figueroa I, Richi P, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, Loza-Santamaría E, Vicente SP, Erausquin C, Tomero E, Horcada L, Uriarte E, Sánchez-Atrio A, rosas J, Montilla C, Fernández-Nebro A, Rodríguez-Gómez M, Vela P, Blanco R, Freire M, Silva L, Díez-Álvarez, E, Ibáñez-Barceló M, Zea A, Narváez J, Martínez-Taboada V, Marengo JL, de Castro MF, Fernández-Berrizbeitia O, Hernández-Berriain JA, Gantes M, Hernández-Cruz B, Pérez-Venegas JJ, Pecondón Á, Marras C, Carreira P, Bonilla G, Torrente V, Castellví I, Alegre J, Moreno M, Raya E, de la Peña PG, Vázquez T, Aguirre Á, Quevedo V, Pego-Reigosa JM; EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of the Spanish Society of Rheumatology).

Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e267. doi: 10.1097/MD.0000000000000267.

11. Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, Ordóñez-Cañizares C, Martín-Martínez MA, Blanco R, Melero-González R, Ibáñez-Ruán J, Bernal-Vidal JA, Tomero-Muriel E, Uriarte-Isacelaya E, Horcada-Rubio L, Freire-González M, Narváez J, Boteanu AL, Santos-Soler G, Andreu JL, Pego-Reigosa JM; EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of Spanish Society of Rheumatology). Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: A nationwide study in Spain from the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1183. doi: 10.1097/MD.0000000000001183.
12. Galindo-Izquierdo M, Rodríguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Olivé A, Fernández-Nebro A, Martínez-Taboada V, Vela-Casasempere P, Freire M, Narváez FJ, Rosas J, Ibáñez-Barceló M, Uriarte E, Tomero E, Zea A, Horcada L, Torrente V, Castllvi I, Calvet J, Menor-Almagrao R, Zamorano MA, Raya E, Díez-Álvarez E, Vázquez-Rodríguez T, García de la Peña P, Movasat A, Andreu JL, Richi P, Marras C, Montilla-Morales C, Hernández-Cruz B, Marengo de la Fuente JL, Gantes M, Úcar E, Alegre-Sancho JJ, Manero J, Ibáñez-Ruán J, Rodríguez-Gómez M, Quevedo V, Hernández-Beriaín J, Silva-Fernández L, Alonso F, Pérez S, Rúa-Figueroa I; RELESSER Group, from Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). Characterization of patients with lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Registry of patients with systemic lupus erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2891. Doi: 10.1097/MD.0000000000002891.
13. Bertoli AM, Alarcon GS, Calvo-Alén J, Fernández M, Vilá LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. Clinical features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1580-1587.
14. Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G Jr, Magder LS, Petri MA, Pons-Estel BA; Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL), Alarcón GS; LUMINA cohort. The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a commentary. *Lupus* 2014; 23: 3-9.
15. Alarcón GS. Multiethnic lupus cohorts: what have they taught us? *Reumatol Clin* 2011; 7: 3-6.
16. Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM, Wojdyla D, Jacobelli S, Massardo L, Chacón Díaz R, Guibert-Toledano M, Alvarellos A, Saurit V, Manni JA, Pascual-Ramos V, Silva de Souza AW, Bonfa E, Tavares Brenol JC, Ramirez LA, Barile-Fabril LA, De La Torre IG, Alarcón GS, Pons-Estel BA; Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL). Late-onset systemic lupus erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup? *Lupus* 2015; 24: 788-795.
17. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, Bonfa E, Caeiro F, Sato E, Massardo L, Molina-Retrepo JF, Toledano MG, Barile-Fabris LA, Amigo MC, Acevedo-Vásquez EM, Abadi I, Wojdyla D, Alarcón-Riquelme ME, Alarcón GS, Pons-Estel BA; GLADEL. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus* 2015; 24: 536-545.

18. Bruce IN, O’Keefe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, Gladman DD, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Romero-Diaz J, Gordon C, Wallace DJ, Clarke AE, Bernatsky S, Ginzler EM, Isenberg DA, Rahman A, Merrill JT, Alarcón GS, Fessler BJ, Fortin PR, Petri M, Steinsson K, Dooley MA, Khamashta MA, Ramsey-Goldman R, Zoma AA, Sturfelt GK, Nived O, Aranow C, Mackay M, Ramos-Casals M, van Vollenhoven RF, Kalunian KC, Ruiz-Irastorza G, Lim S, Kamen DL, Peschken CA, Inanc M, Urowitz MB. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1706-1713.
19. Peschken CA, Katz SJ, Silverman E, Pope JE, Fortin PR, Pineau C, Smith CD, Arbillaga HO, Gladman DD, Urowitz M, Zummer M, Clarke A, Bernatsky S, Hudson M; Canadian Network for Improved Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus (CaNIOS). The 1000 Canadian faces of lupus: determinants of disease outcome in a large multiethnic cohort. *J Rheumatol* 2009; 36: 1200-1208.
20. Alarcón GS, McGwin G Jr, Petri M, Ramsey-Goldman R, Fessler BJ, Vilá LM, Edberg JC, Reveille JD, Kimberly RP; PROFILE Study Group. Time to renal disease and end-stage renal disease in PROFILE: a multiethnic cohort. *PLoS Med* 2006; 3 (10): e396.
21. Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 4021-4028.
22. Fangtham M, Petri M. 2013 update: Hopkins lupus cohort. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 360. doi: 10.1007/s11926-013-0360-0.
23. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 147-156.
24. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, Helmick CG, Wang L, Wing JJ, Dhar JP, Leisen J, Shaltis D, McCune WJ. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: The Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 369-378.
25. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
26. Lim SS, Drenkard C. Epidemiology of lupus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 427-432.
27. Hart HH, Grigor RR, Caughey DE. Ethnic differences in the prevalence of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 529-532.
28. Hopkinson N. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1292-1294.
29. Manzi S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Am J Manag Care* 2001; 7(Suppl 16): S474-S479.
30. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Tamblyn R, Feldman DE, Clarke AE. A population-based assessment of systemic lupus erythematosus incidence and prevalence—results and implications of using administrative data for epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1814-1818.

31. Jarukitsopa S, Hoganson DD, Crowson CS, Sokumbi O, Davis MD, Michet CJ Jr, Matteson EL, Maradit Kremers H, Chowdhary VR. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus in a predominantly white population in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 817-828.
32. Furst DE, Clarke AE, Fernandes AW, Bancroft T, Greth W, Iorga SR. Incidence and prevalence of adult systemic lupus erythematosus in a large US managed-care population. *Lupus* 2013; 22: 99-105.
33. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 136-141.
34. Ungprasert P, Sagar V, Crowson CS, Amin S, Makol A, Emste FC, Osborn TG, Moder KG, Niewold TB, Maradit-Kremers H, Ramsey-Goldman R, Chowdhary VR. Incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based cohort using revised 1997 American College of Rheumatology and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria. *Lupus* 2017; 26: 240-247.
35. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15: 308-318.
36. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet* 2013; 382: 797-808.
37. Hermansen ML, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. Incidence of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Denmark: A nationwide cohort study. *J Rheumatol* 2016; 43: 1335-1359.
38. Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C, Katsimpri P, Tsintzos S, Dimou G, Politi EN, Rapti A, Laina G, Drosos AA. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982-2001. *J Rheumatol* 2003; 30: 731-735.
39. Lopez P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003; 12: 860-865.
40. Alonso MD, Llorca J, Martinez-Vazquez F, Miranda-Filloo JA, Diaz de Teran T, Dierssen T, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Blanco R, Gonzalez-Gay MA. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 350-358.
41. Ingvarsson RF, Bengtsson AA, Jönsen A. Variations in the epidemiology of systemic lupus erythematosus in southern Sweden. *Lupus* 2016; 25: 772-780.
42. Lerang K, Gilboe I, Garen T, Thelle DS, Gran JT. High incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Norway. *Lupus* 2012; 21: 1362-1369.
43. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 551-558.

44. Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 159-168.
45. Shim JS, Sung YK, Joo YB, Lee HS, Bae SC. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea. *Rheumatol Int* 2014; 34: 909-917.
46. Chiu YM, Lai CH. Nationwide population-based epidemiologic study of systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus* 2010; 19: 1250-1255.
47. Eilertsen GO, Becker-Merok A, Nossent JC. The influence of the 1997 updated classification criteria for systemic lupus erythematosus: epidemiology, disease presentation, and patient management. *J Rheumatol* 2009; 36: 552-559.
48. Lastrup H, Voss A, Green A, Junker P. Occurrence of systemic lupus erythematosus in a Danish community: an 8-year prospective study. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 128-132.
49. Naleway AL, Davis ME, Greenlee RT, Wilson DA, McCarty DJ. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in rural Wisconsin. *Lupus* 2005; 14: 862-866.
50. Rus V, Maury EE, Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythemaosus. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 34-44.
51. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2092-2094.
52. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Schoonen WM, Hall AJ. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990-1999. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 612-618.
53. Stahl-Hallengren C, Jonsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 685-691.
54. Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 218. doi: 10.1186/ar4256.
55. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 471-498.
56. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, Alarcón GS, Fischer MA, Winkelmayr WC, Costenbader KH. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2669-2676.
57. Alarcón GS, McGwin G Jr, Petri M, Reveille JD, Ramsey-Goldman R, Kimberly RP; PROFILE Study Group. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* 2002; 11: 95-101.
58. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A277-A287.

59. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 257-268.
60. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2014; 384: 1878-1888.
61. Vasudevan A, Krishnamurthy AN. Changing worldwide epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 1-13.
62. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus* 2002; 11: 528-532.
63. Tikly M, Navarra SV. Lupus in the developing world – is it any different? *Best Pract Res Rheumatol* 2008; 22: 643-655.
64. Uramoto KM, Michet CJ Jr, Thumboo J, Sunku J, O’Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 46-50.
65. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Nottingham, UK, 1989-1990. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 110-115.
66. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1260-1270.
67. Samanta A, Feehally J, Roy S, Nichol FE, Sheldon PJ, Walls J. High prevalence of systemic disease and mortality in Asian subjects with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 490-492.
68. Voss A, Green A, Junker P. Systemic lupus erythematosus in Denmark: clinical and epidemiological characterization of a county-based cohort. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 98-105.
69. Deligny C, Thomas L, Dubreuil F, Theodose C, Garsaud AM, Numeric P, Ranlin A, Jean-Baptiste G, Arfi S. Lupus systemique en Martinique: enquete epidemiologique ([Systemic lupus erythematosus in Martinique: an epidemiologic study]). *Rev Med Interne* 2002; 23: 21-29.
70. Toledano E, Candelas G, Rosales Z, Martínez Prada C, León L, Abásolo L, Loza E, Carmona L, Tobías A, Jover JÁ. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases. *Reumatol Clin* 2012; 8: 334–341.
71. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, Ibanez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008; 35: 2152-2158.
72. Mok CC, To CH, Ho LY, Yu KL. Incidence and mortality of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population, 2000-2006. *J Rheumatol* 2008; 35: 1978-1982.

73. Wang Z, Wang Y, Zhu R, Tian X, Xu D, Wang Q, Wu C, Zhang S, Zhao J, Zhao Y, Li M, Zeng X. Long-term survival and death causes of systemic lupus erythematosus in China: a systemic review of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e794. doi: 10.1097/MD.794.
74. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus* 2016; 25: 727-734.
75. Lerang K, Gilboe IM, Steinar Thelle D, Gran JT. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Lupus* 2014; 23: 1546-1552.
76. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Piccoli A, Todesco S. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2006; 119: 700-706.
77. Crampton SP, Morawski PA, Bolland S. Linking susceptibility genes and pathogenesis mechanisms using mouse models of systemic lupus erythematosus. *Dis Model Mech* 2014; 7: 1033-1046.
78. Hahn BH, Singh RR. Animal models in systemic lupus erythematosus. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 299-355.
79. Marion TN, Postlethwaite AE. Chance, genetics, and the heterogeneity of disease and pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 495-517.
80. Apostolidis SA, Lieberman LA, Kis-Toth K, Crispín JC, Tsokos GC. The dysregulation of cytokine networks in systemic lupus erythematosus. *J Interferon Cytokine Res* 2011; 31: 769-779.
81. Lu LJ, Wallace DJ, Ishimori ML, Scofield RH, Weisman MH. Review: male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus* 2010; 19: 119-129.
82. Rubtsov AV, Rubtsova K, Kappler JW, Marrack P. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 494-498.
83. Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmun Rev* 2012; 11: 593-595.
84. Tsokos CG, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 716-730.
85. Giles BM, Boackle SA. Linking complement and anti-dsDNA antibodies in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Immunol Res* 2013; 55: 10-21.
86. Hahn BH. Overview of pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 46-53.
87. Lloyd P, Doaty S, Hahn BH. Aetiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: *Systemic lupus erythematosus*. Gordon C, Isenberg D, editors. First edition. Oxford University Press. 2016. p 7-22.

88. Cui Y, Sheng Y, Zhang X. Genetic susceptibility to SLE: recent progress from GWAS. *J Autoimmun* 2013; 41: 25-33.
89. Costa-Reis P, Sullivan KE. Genetics and epigenetics of systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15; 369.
90. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet* 2013; 382: 819-831.
91. Tsao BP, Wu H. The genetics of human lupus. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 54-81.
92. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365: 2110-2121.
93. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 Suppl 2: ii56-ii61.
94. Sturfelt G, Truedsson L. Complement and its breakdown products in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1227-1232.
95. Bao L, Cunningham PN, Quigg RJ. Complement in lupus nephritis: New perspectives. *Kidney Dis (Basel)* 2015; 1: 91-99.
96. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1601-1606.
97. Ceccarelli F, Perricone C, Borgiani P, Ciccacci C, Rufini S, Cipriano E, Alessandri C, Spinelli FR, Sili Scavalli A, Novelli G, Valesini G, Conti F. Genetic factors in Systemic Lupus Erythematosus: Contribution to Disease Phenotype. *J Immunol Res* 2015; 2015: 745647. doi: 10.1155/2015/745647.
98. Ruiz-Larrañaga O, Migliorini P, Uribarri M, Czirják L, Alcaro MC, Del Amo J, Iriando M, Manzano C, Escorza-Treviño S, Estonba A. Genetic association study of systemic lupus erythematosus and disease subphenotypes in European populations. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 1161-1168.
99. Niu Z, Zhang P, Tong Y. Value of HLA-DR genotype in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 17-28.
100. Munroe ME, James JA. Genetics of lupus nephritis: Clinical implications. *Semin Nephrol* 2015; 35: 396-409.
101. 101-Armstrong DL, Zidovetzki R, Alarcón-Riquelme ME, Tsao BP, Criswell LA, Kimberly RP, Harley JB, Sivilis KL, Vyse TJ, Gaffney PM, Langefeld CD, Jacob CO. GWAS identifies novel SLE susceptibility genes and explains the association of the HLA region. *Genes Immun* 2014; 15: 347-354.
102. Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5: 210-233.
103. Deng Y, Tsao BP. Advances in lupus genetics and epigenetics. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26; 482-492.

104. Jordan N, D’Cruz D. Key issues in the management of patients with systemic lupus erythematosus: latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015; 7: 234-246.
105. Murphy G, Linevskaia L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet* 2013; 382: 809-818.
106. Amisshah-Arthur MB, Gordon C. Contemporary treatment of systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2010; 1: 163-175.
107. Alonso-Perez E, Suarez-Gestal M, Calaza M, Blanco FJ, Suarez A, Santos MJ, Papasteriades C, Carreira P, Pullmann R, Ordi-Ros J, Marchini M, Skopouli FN, Bijl M, Barrizone N, Sebastiani GD, Migliaresi S, Witte T, Lauwerys BR, Kovacs A, Ruzickova S, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A; European Consortium of SLE DNA Collections. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R128. doi: 10.1186/ar4585.
108. Liu A, La Cava A. Epigenetic dysregulation in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2014; 47: 215-219.
109. Wu H, Zhao M, Chang C, Lu Q. The real culprit in systemic lupus erythematosus: abnormal epigenetic regulation. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 11013-11033.
110. Feng JB, Ni JD, Yao X, Pan HF, Li XP, Xu JH, Pan FM, Xu SQ, Ye DQ. Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,790 cases. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1017–1023.
111. Lahita RG. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 951–968.
112. Mak SK, Lam EKM, Wong AKM. Clinical profile of patients with late-onset SLE: not a benign subgroup. *Lupus* 1998; 7: 23-28.
113. Renau AI, Isenberg DA. Male versus female lupus: a comparison of ethnicity, clinical features, serology and outcome over a 30 year period. *Lupus* 2012; 21: 1041–1048.
114. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 252. doi: 10.1186/ar2825.
115. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2100–2110.
116. Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, Uribe O, Anaya JM, Gomez LJ, Felipe O, Ramirez LA, Alarcon-Segovia D. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 124–130.
117. Ackerman LS. Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Arch Dermatol* 2006; 142: 371–376.
118. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 366–372.
119. Mok CC, Lau CS, Chan TM, Wong RW. Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8: 188–196.

120. Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol* 2012; 604892. doi: 10.1155/2012/604892.
121. Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 412-415.
122. Cohen-Solal JF, Feganathan V, Hill L, Kawabata D, Rodriguez-Pinto D, Grimaldi C, Diamond B. Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 528-532.
123. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1251-1262.
124. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell WL, St Clair EW, Gilkeson GS. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: results of a population-based, case-control study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1830-1839.
125. Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA III, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 42-53.
126. Sánchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995; 122: 430-433.
127. Sánchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 804-808.
128. Tan TC, Fang H, Magder LS, Petri MA. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. *J Rheumatol* 2012; 39: 759-769.
129. Scofield RH, Bruner GR, Mamjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, Reveille JD, Alarcón GS, Vilá LM, Reid J, Harris B, Li S, Kelly JA, Harley JB. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2511-2517.
130. Smith-Bouvier DL, Divekar AA, Sasidhar M, Du S, Tiwari-Woodruff SK, King JK, Arnold AP, Singh RR, Voskul R. A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *J Exp med* 2008; 205: 1099-1108.
131. Weckerle CE, Niewold TB. The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40: 42-49.
132. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Blas WB, Provost TT, Stevens MB. Systemic Lupus Erythematosus: A review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 285-295.
133. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Killinger DW. Systemic lupus erythematosus in males. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 327-334.

134. Sawalha AH, Wang L, Nadig A, Somers EC, McCune WJ; Michigan Lupus Cohort, Hughes T, Merrill JT, Scofield RH, Strickland FM, Richardson B. Sex-specific differences in the relationship between genetic susceptibility, T cell DNA demethylation and lupus flare severity. *J Autoimmun* 2012; 38: J216-222.
135. Hughes T, Adler A, Merrill JT, Kelly JA, Kaufman KM, Williams A, Langefeld CD, Gilkeson GS, Sanchez E, Martin J, Boackle SA, Stevens AM, Alarcón GS, Niewold TB, Brown EE, Kimberly RP, Edberg JC, Ramsey-Goldman R, Petri M, Reveille JD, Criswell LA, Vilá LM, Jacob CO, Gaffney PM, Moser KL, Vyse TJ, Alarcón-Riquelme ME; BIOLUPUS Network, James JA, Tsao BP, Scofield RH, Harley JB, Richardson BC, Sawalha AH. Analysis of autosomal genes reveals gene-sex interactions and higher total genetic risk in men with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 694-699.
136. Kamen DL. Environmental influences on systemic lupus erythematosus expression. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40: 401-412.
137. Miller FW, Cooper GS. Environmental aspects of lupus. In: Dubois' Lupus Erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 21-33.
138. Mak A, Tay SH. Environmental factors, toxicants and systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 16043-16056.
139. Caza T, Oaks Z, Perl A. Interplay of infections, autoimmunity, and immunosuppression in systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol* 2014; 33: 330-363.
140. Esposito S, Bosis S, Semino M, Rigante D. Infections and systemic lupus erythematosus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1467-1475.
141. Salem D, Subang R, Laplante P, Levine JS, Rauch J. The dual role of innate immunity in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23: 1327-1331.
142. Rekvig OP. The anti-DNA antibody: origin and impact, dogmas and controversies. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 530-540.
143. Rekvig OP. Anti-dsDNA antibodies as a classification criterion and a diagnostic marker for systemic lupus erythematosus: critical remarks. *Clin Exp Immunol* 2015; 179: 5-10.
144. Rekvig OP, Van der Vlag J. The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 301-311.
145. Pieterse E, Van der Vlag J. Breaking immunological tolerance in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2014; 5 (Article 164): 1-8.
146. Anolik JH. B cell biology: implications for treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; 22: 342-349.
147. Marian V, Anolik JH. Treatment targets in systemic lupus erythematosus: biology and clinical perspective. *Arthritis Res Ther* 2012; 14 (Suppl 4): S3.
148. Han S, Zhuang H, Shumyak S, Yang L, Reeves WH. Mechanisms of autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2015; 6:228. doi: 10.3389/fimmu.2015.00228.

149. Horwitz DA, Gray JD. The interaction of T cells with the innate immune system and B cells in the pathogenesis of SLE. In: Dubois' Lupus Erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 133-160.
150. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349; 1526-1533.
151. Schur PH. Laboratory testing for the diagnosis, evaluation, and management of systemic lupus erythematosus: Still more questions for the next generations. A tribute and thanks and in memory of my mentor: Henry G. Kunkel. *Clin Immunol* 2016; 172; 117-121.
152. Yaniv G, Twig G, Shor DB, Furer A, Sherer Y, Mozes O, Komisar O, Slonimsky E, Klang E, Lotan E, Welt M, Marai I, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 75-79.
153. Aringer M, Dörner T, Leuchten N, Johnson SR. Toward new criteria for systemic lupus erythematosus-a standpoint. *Lupus* 2016; 25: 805-811.
154. Giles I, Isenberg D. Antinuclear antibodies: an overview. In: Dubois' Lupus Erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 432-441.
155. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between immunological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis* 2014; 2014: 321359. doi: 10-1155/2014/321359.
156. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, Cervera R, Dalakas M, Doria A, Hanly JG, Huizinga TW, Isenberg D, Kallenberg C, Piette JC, Schneider M, Scolding N, Smolen J, Stara A, Tassiulas I, Tektonidou M, Tincani A, van Buchem MA, van Vollenhoven R, Ward M, Gordon C, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2074-2082.
157. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin* 2010; 28: 61-73.
158. Maksimowicz-McKinnon K, Manzi S. Cardiovascular manifestations of lupus. In: Dubois' Lupus Erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 663-677.
159. Merashli M, Noureldine MH, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: an update. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 653-662.
160. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 20-25.
161. Meroni PL, Chighizola CB, Rovelli F, Gerosa M. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 209.

162. Gris JC, Brenner B. Antiphospholipid antibodies: Neuropsychiatric presentations. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 935-942.
163. McMahon M, Hahn BH. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: mechanistic basis of the association. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 633-639.
164. Alves SC, Fasano S, Isenberg DA. Autoimmune gastrointestinal complications in patients with systemic lupus erythematosus: case series and literature review. *Lupus* 2016; 25: 1509-1519.
165. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, Brito-Zerón P, Bové A, Delgado G, Cervera R, Ingelmo M, Font J. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 95-104.
166. Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 62: 255-262.
167. Aggarwal R, Anaya JM, Koelsch KA, Kurlen BT, Scofield RH. Association between secondary and primary Sjögren's Syndrome in a large collection of lupus families. *Autoimmune Dis* 2015; 2015: 298506. doi: 10.1155/2015/298506.
168. Batuecas-Caletrío A, del Pino-Montes J, Cordero-Civantos C, Calle-Cabanillas MI, Lopez-Escamez JA. Hearing and vestibular disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; 22: 437-442.
169. Smith EL, Shmerling RH. The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: Strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. *Lupus* 1999; 8: 586-595.
170. Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 245-254.
171. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 10-13.
172. Petri M, Orbal AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sánchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG Jr, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G Jr, Magder LS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-2686.
173. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
174. Inés L, Silva C, Galindo M, López-Longo FJ, Terroso G, Romao VC, Rúa-Figueroa I, Santos MJ, Pego-Reigosa JM, Nero P, Cerqueira M, Duarte C, Miranda LC, Bernardes M, Gonçalves MJ, Mouriño-Rodríguez C, Araújo F, Raposo A, Barcelos A, Couto M, Abreu P, Otón-Sánchez T, Macieira C, Ramos F, Branco JC, Silva JA, Canhao, H, Calvo-Alén J; Rheumatic Diseases Registry of the Portuguese Society of Rheumatology; Registry of Systemic Lupus Erythematosus Patients of the Spanish

- Society of Rheumatology. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients from a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 1180-1185.
175. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 555-563.
  176. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000; 53: 424-432.
  177. Biesen R, Rose T, Hoyer BF, Alexander T, Hiepe F. Autoantibodies, complement and type I interferon as biomarkers for personalized medicine in SLE. *Lupus* 2016; 25: 823-829.
  178. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, Bossuyt X, Musset L, Cervera R, Plaza-Lopez A, Dias C, Sousa MJ, Radice A, Eriksson C, Hultgren O, Viander M, Khamashta M, Regenass S, Andrade LE, Wiik A, Tincani A, Rönnelid J, Bloch DB, Fritzler MJ, Chan EK, Garcia-De La Torre I, Konstantinov KN, Lahita R, Wilson M, Vainio O, Fabien N, Sinico RA, Meroni P, Shoenfeld Y. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 17-23.
  179. Ippolito A, Wallace DJ, Gladman D, Frodin PR, Urowitz M, Werth V, Costner M, Gordon C, Alarcón GS, Ramsey-Goldman R, Maddison P, Clarke A, Bernatsky S, Manzi S, Bae SC, Merrill JT, Ginzler E, Hanly JG, Nived O, Sturfelt G, Sanchez-Guerrero J, Bruce I, Aranow C, Isenberg D, Zoma A, Magder LS, Buyon J, Kalunian K, Dooley MA, Steinsson K, van Vollenhoven RF, Stoll T, Weisman M, Petri M. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: comparison of historical and current assessment of seropositivity. *Lupus* 2011; 20: 250-255.
  180. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Clin Rheumatol* 2012; 26: 61-72.
  181. Stojan G, Petri M. Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 25: 873-877.
  182. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, Scofield RH. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Science & Medicine* 2015; 2: e000078. doi: 10.1136/lupus-2014-000078.
  183. Hughes GR. Hughes syndrome/APS. 30 years on, what have we learnt? Opening talk at the 14<sup>th</sup> International Congress on antiphospholipid antibodies Rio de Janeiro, October 2013. *Lupus* 2014; 23: 400-406.
  184. D'Cruz D, Khamashta MA, Hughes G. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 678-699.
  185. Ziegelsch M, van Delft MA, Wallin P, Skogh T, Magro-Checa C, Steup-Beekman GM, Trouw LA, Kastbom A, Sjöwall C. Antibodies against carbamylated proteins and

- cyclic citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus: results from two well-defined European cohorts. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 289.
186. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Trejo O, Yagüe J, Sisó A, Jiménez S, de La Red G, Font J, Ingelmo M. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 366-373.
  187. Calamia KT, Balabanova M. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004; 22: 148-156.
  188. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 (Suppl 11): S37-S46.
  189. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 685-708.
  190. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcón GS, Belmont HM, Brey RL, Brunetta P, Buyon JP, Costner MI, Cronin ME, Dooley MA, Filocampo G, Fiorentino D, Fortin PR, Franks AG Jr, Gilkeson G, Ginzler E, Gordon C, Grossman J, Hahn B, Isenberg DA, Kalunian KC, Petri M, Sammaritano L, Sánchez-Guerrero J, Sontheimer RD, Strand V, Urowitz M, von Feldt JM, Werth VP, Merrill JT; Lupus Foundation of America, Inc. International Flare Consensus Initiative. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus* 2011; 20: 453-462.
  191. Castrejón I, Tani C, Jolly M, Huang A, Mosca M. Indices to assess patients with systemic lupus erythematosus in clinical trials, long-term observational studies, and clinical care. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (Suppl 85): S85-S95.
  192. Rao V, Gordon C. Advances in the assessment of lupus disease activity and damage. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 510-519.
  193. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-369.
  194. González-Rodríguez V, Peralta-Ramírez MI, Navarrete-Navarrete N, Callejas-Rubio JL, Santos Ruiz AM, Khamashta M. Adaptación y validación de la versión española de una medida específica de la calidad de vida en los pacientes con lupus eritematoso sistémico: el Lupus Quality of Life. *Med Clin (Barc)* 2010; 134: 13-16.
  195. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, Cervera R, Doria A, Jayne D, Khamashta MA, Kuhn A, Gordon C, Petri M, Rekvig OP, Schneider M, Sherer Y, Shoenfeld Y, Smolen JS, Talarico R, Tincani A, van Vollenhoven RF, Ward MM, Werth MP, Carmona L. European League Against Rheumatism recommendations

for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1269-1274.

196. Wallace DJ. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. The musculoskeletal system. In: Dubois' Lupus Erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 638-662.
197. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB, James JA. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2344-2351.
198. Robertson JM, James JA. Preclinical systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40: 621-635.
199. Bourn R, James JA. Preclinical lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 433-439.
200. Kuhn A, Landman A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 14-19.
201. Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 1124-1137.
202. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, Kuhn A; EUSCLE co-authors. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 444-454.
203. Rasmussen A, Radfar L, Lewis D, Grundahl K, Stone DU, Kaufman CE, Rhodus NL, Segal B, Wallace DJ, Weisman MH, Venuturupalli S, Kurien BT, Lessard CJ, Sivils KL, Scofield RH. Previous diagnosis of Sjögren's Syndrome as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1195-1201.
204. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, Bacarelli MR, Bellisai F, Bernardino I, Biernat-Kaluza E, Blockmans D, Boki K, Bracci L, Campanella V, Camps MT, Carcassi C, Cattaneo R, Cauli A, Cervera R, Chwalinska-Sadowska H, Contu L, Cosyns JP, Danieli MG, D'Cruz D, Depresseux G, Direskeneli H, Domenéch I, Espinosa G, Fernández-Nebro A, Ferrara GB, Font J, Frutos MA, Galeazzi M, García-Carrasco M, García Iglesias MF, García-Tobaruela A, George J, Gil A, González-Santos P, Grana M, Gül A, Haga HJ, de Haro-Liger M, Houssiau F, Hughes GR, Ingelmo M, Jedryka-Góral A, Khamashta MA, Lavilla P, Levi Y, López-Dulpa M, López-Soto A, Maldykowa H, Marcolongo R, Mathieu A, Morozzi G, Nicolopoulou N, Papasteriades C, Passiu G, Perelló I, Petera P, Petrovic R, Piette JC, Pintado V, de Pita O, Popovic R, Pucci G, Puddu P, de Ramón E, Ramos-Casals M, Rodríguez-Andreu J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Lora J, Sanna G, Scorza R, Sebastiani GD, Sherer Y, Shoenfeld Y, Simpatico A, Sinico RA, Smolen J, Tincani A, Tokgöz G, Urbano-Márquez A, Vasconcelos C, Vázquez JJ, Veronesi J, Vianna J, Vivancos J; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project." *Autoimmun Rev* 2006; 5: 180-186.
205. Petri M. The effect of race on the presentation and course of SLE in the United States [abstract]. *Arthritis Rheum* 1997; 40:S162.

206. Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus* 1997; 6: 248-253.
207. Andrade RM, Alarcon GS, Fernandez M, Apte M, Vila LM, Reveille JD. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 622–630.
208. Arbuckle MR, James JA, Dennis GJ, Rubertone MV, McClain MT, Kim XR, Harley JB. Rapid clinical progression to diagnosis among African-American men with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 99–106.
209. Crosslin KL, Wiginton KL. Sex differences in disease severity among patients with systemic lupus erythematosus. *Gend Med* 2011; 8: 365–371.
210. Soto ME, Vallejo M, Guillen F, Simon JA, Arena E, Reyes PA. Gender impact in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 713–721.
211. Ward MM, Polisson RP. A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1226-1232.
212. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi S, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM. American College of Rheumatology Guidelines for screening, case definition, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 797-808.
213. Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-250.
214. Markowitz GS, D’Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007; 71: 491-4956.
215. Wilhelmus S, Alpers CE, Cook HT, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, Joh K, Noël LH, Seshan SV, Bruijn JA, Bajema IM. The Revisited Classification of GN in SLE at 10 years: Time to re-evaluate histopathologic lesions. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2938-2946.
216. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, Rivera F, Robles Marhuenda A, Segarra A, Quereda C; Spanish Society of Internal Medicine (Sociedad Española de Medicina Interna - SEMI); Spanish Society of Nephrology (Sociedad Española de Nefrología - SEN). Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrología* 2012; 32 (Supl 1): 1-35.
217. ACR Ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.

218. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Neurol* 2014; 26: 1706-1714.
219. Zirkzee EJ, Steup-Beekman GM, van de Mast RC, Bollen EL, van der Wee NJ, Baptist E, Slee TM, Huisman MV, Middlekoop HA, Luyendijk J, van Buchem MA, Huizinga TW. Prospective study of clinical phenotypes in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; multidisciplinary approach to diagnosis and therapy. *J Rheumatol* 2012; 39: 2118-2126.
220. Man BL, Mok CC, Fu YP. Neuro-ophthalmologic manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Int J Rheum Dis* 2014; 17: 494-501.
221. Hinojosa-Azaloa A, Romero-Diaz J, Vargas-Ruiz aG, Nuñez-Alvarez CA, Cicero-Casarrubias A, Ocampo-Torres MC, Sanchez-Guerrero J. Venous and arterial thrombotic events in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2016; 43: 576-586.
222. Zeller CB, Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditiona and lupus related risk factors. *Curr Cardiol Rev* 2008; 4: 116-122.
223. Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 135-141.
224. Fawzy M, Edrees A, Okasha H, El Ashmaui A, Ragab G. Gastronintestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25: 1456-1462.
225. Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 675-680. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.675.
226. Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. The spectrum between antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 293-295.
227. Devreese KM. Antiphospholipid antibody testing and standardization. *Int J Lab Hematol* 2014; 36: 352-363.
228. Lim W. Thrombotic risk in the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40; 741-746.
229. Koike T. Antiphospholipid syndrome: 30 years and our contribution. *Int J Rheumatol Dis* 2015; 18: 233-241.
230. Matra BN, Uthman I, Taher AT, Khamashta MA. The current standing of diagnosis of antiphospholipid syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 659-668.
231. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, Levy RA, Ortel TL, Rahman A, Salmon JE, Tektonidou MG, Willis R, Lockshin MD. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 685-696.
232. McCarty GA. The lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 514-526.

233. Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 741-766.
234. Belmont HM. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Bull Hosp Jt Dis* 2013; 71: 208-213.
235. Cao L, Tong H, Xu G, Liu P, Meng H, Wang J, Zhao X, Tang Y, Jin J. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PloS One* 2015; 10(4): e0122964. doi: 10.1371/journal.pone.0122964.
236. Muñoz-Grajales C, González LA, Alarcón GS, Acosta-Reyes J. Gender differences in disease activity and clinical features in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25: 1217-1223.
237. Font J, Cervera R, Navarro M, Pallarés L, López-Soto A, Vivancos J, Ingelmo M. Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1050-1052.
238. Prete PE, Majlessi A, Gilman S, Hamideh F. Systemic lupus erythematosus in men: a retrospective analysis in a Veterans Administration Healthcare System population. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 142-150.
239. Murphy G, Isenberg D. Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 2108-2115.
240. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Arturi A, Babini JC, Catoggio LJ, Alarcon-Segovia D. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005; 14: 938-946.
241. Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo M, Fernández-Nebro A, Pego-Reigosa JM, Olivé Marqués A, RELESSER Group, part of the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). Systemic lupus erythematosus in spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus* 2016, Oct 31. pii: 0961203316673728. [Epub ahead of print].
242. Churg J, Sobin LH. Classification of glomerular disease. In: Churg J, Sobin LH (eds) *Renal disease: classification and atlas of glomerular disease*. Igaku-Shoin, Tokyo. pp 3-19. 1982.
243. de Carvalho JF, do Nascimento AP, Testagrossa LA, Barros RT, Bonfa E. Male gender results in more severe lupus nephritis. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1311-1315.
244. Keskin G, Tokgöz G, Duzgün N, Duman M, Kinikli G, Ölmez Ü, Aydintug AO, Turgay M, Inal A. Systemic lupus erythematosus in Turkish men. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 114-115.
245. Alonso MD, Martínez-Vázquez F, Riancho-Zarrabeitia L, Díaz de Terán T, Miranda-Fillooy JA, Blanco R, González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain. *Rheumatol Int* 2014; 34: 11-24.
246. Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos AA. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus* 2002; 11: 722-729.

247. Gomez J, Suarez A, Lopez P, Mozo L, Diaz JB, Gutierrez C. Systemic lupus erythematosus in Asturias, Spain: clinical and serologic features. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 157-168.
248. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, Tarp U, Poulsen LH, van Overeem Hansen G, Skaarup B, Hansen TM, Podenphant J, Halberg P. A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 468-477.
249. Stefanidou S, Benos A, Galanopoulou V, Chatziyannis I, Kanakoudi F, Aslanidis S, Boura P, Sfetsios T, Settas L, Katsounaros M, Papadopoulou D, Giamalis P, Dombros N, Chatzistilianou M, Garyfallos A. Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: a male:female comparison. *Lupus* 2011; 20: 1090-1094.
250. Aydintug AO, Domenech I, Cervera R, Khamashta MA, Jedryka-Goral A, Vianna JL, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus in males: analysis of clinical and laboratory features. *Lupus* 1992; 1: 295-298.
251. Aranow C, Del Guidice J, Barland P, Weinstein A. Systemic lupus erythematosus disease severity in men and women: a case-control study. *J Rheumatol* 2002; 29: 1674-1677.
252. Hsu CY, Chiu WC, Yang TS, Chen CJ, Chen YC, Lai HM, Yu SF, Su YJ, Cheng TT. Age- and gender-related long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2011; 20:1135-1141.
253. Ward MM, Studenski S. Systemic lupus erythematosus in men: a multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations. *J Rheumatol* 1990; 17: 220-224.
254. Resende AL, Titan SM, Barros RT, Woronik V. Worse renal outcome of lupus nephritis in male patients: a case-control study. *Lupus* 2011; 20: 561-567.
255. Olazagasti JM. Critique and appraisal of a study on sex disparities in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2014; 34: 1179-1180.
256. Achour A, Mankaï A, Thabet Y, Sakly W, Braham F, Kechrid C, Bahri F, Bouajina E, Chouchène S, Haddad O, Ghedira I. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1225-1229.
257. Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus. Differences related to race and age onset. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 55-60.
258. Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: A personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 348-359.
259. Ho CT, Mok CC, Lau CS, Wong RW. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 437-440.
260. Kammer GM, Mishra N. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 475-492.

261. Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus. Prevalence, clinical course and treatment. *Drugs Aging* 2007; 24: 701-715.
262. Alonso MD, Martinez-Vazquez F, de Teran TD, Miranda-Fillooy JA, Dierssen T, Blanco R, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus* 2012; 21: 1135–1148.
263. Braunstein EM, Weissman BN, Sosman JL, Schur PH. Radiologic findings in late-onset systemic lupus erythematosus. *AJR* 1983; 140: 587-589.
264. Catoggio LJ, Skinner P, Smith G, Maddison P. Systemic Lupus Erythematosus in the elderly: Clinical and Serological Characteristics. *J Rheumatol* 1984; 11: 175-181.
265. Chen T-L, Wong C-H, Lee C-S, Loo J-H, Lin M. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Int J Gerontol* 2009; 3: 108-113.
266. Domenech I, Aydintug O, Cervera R, Khamashta M, Jedryka-Goral A, Vianna JL, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus in 50 year olds. *Postgrad Med J* 1992; 68: 440-444.
267. Font J, Pallarés L, Cervera R, López-Soto A, Navarro M, Bosch X, Ingelmo M. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 702-705.
268. Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. *Lupus* 1999; 8: 462-465.
269. Gaujard S, Broussolle C, Cathebras P, Dupond JL, Massot C, Ninet J, Perrot H, Durand DV, Rousset H. Systemic lupus erythematosus with disease onset after age 65. *Rev Med Interne* 2003; 24: 288-294.
270. Karoubi Nordon E, Hayem G, Mentres F, Palazzo E, Legrain S, Meyer O, Raveau P. Late onset systemic lupus erythematosus: a new approach. *Lupus* 2007; 16: 1011-1014.
271. Koh ET, Boey ML. Late onset lupus: a clinical and immunological study in a predominantly Chinese population. *J Rheumatol* 1994; 21: 1463-1467.
272. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: Results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol* 2010; 37: 38-44.
273. Maddison P. Systemic Lupus Erythematosus in the Elderly. *J Rheumatol* 1987; 14 (Suppl 13): 182-187.
274. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, Aranow C, Bae SC, Barr S, Buyon J, Fortin P, Ginzier E, Gladman D, Hanly J, Manzi S, Nived O, Petri M, Ramsey-Goldman R, Sturfelt G; Systemic Lupus International Collaborating Clinics. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 913-917.
275. Padovan M, Govoni M, Castellino G, Rizzo N, Fotinidi M, Trotta F. Late onset systemic lupus erythematosus: no substantial differences using different cut-off ages. *Rheumatol Int* 2007; 27: 735-741.

276. Pu SJ, Luo SF, Wu YJJ, Cheng HS, Ho HH. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus* 2000; 9: 96-100.
277. Sayarlioglu M, Cefle A, Kamali S, Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Characteristics of patients with late onset systemic lupus erythematosus in Turkey. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 183-187.
278. Xu Y-X, Tan Y, Yu F, Zhao M-H. Late onset lupus nephritis in Chinese patients: Classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Lupus* 2011; 20: 801-808.
279. Feng X, Zou Y, Pan W, Wang X, Wu M, Zhang M, Tao J, Zhang Y, Tan K, Li J, Chen Z, Ding X, Qian X, Da Z, Wang M, Sun L. Associations of clinical features and prognosis with age at disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23: 327-334.
280. Webb R, Kelly JA, Somers EC, Hughes T, Kaufman KM, Sanchez E, Nath SK, Bruner G, Alarcón-Riquelme ME, Gilkeson GS, Kamen DL, Richardson BC, Harley JB, Sawalha AH. Early disease onset is predicted by a higher genetic risk for lupus and is associated with a more severe phenotype in lupus patients. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 151-156.
281. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. The effect of age on clinical and serological manifestations in unselected patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 505-509.
282. Costallat LTL, Coimbra AMV. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 603-607.
283. Hashimoto H, Tsuda H, Hirano T, Takasaki Y, Matsumoto T, Hirose S. Differences in clinical and immunological findings of systemic lupus erythematosus related to age. *J Rheumatol* 1987; 14: 497-501.
284. Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: A prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 218-224.
285. Wilson HA, Hamilton ME, Spyker DA, Brunner CM, o'Brien WM, Davis JS 4th, Winfield JB. Age influences the clinical and serologic expression of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1230-1235.
286. Rovenský J, Tuchynová A. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 235-239.
287. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, Milovanovic D, Milovanovic J, Zivanovic S, Pantovic S, Veselinovic M. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1053-1058.
288. Belostocki KB, Paget SA. Inflammatory rheumatologic disorders in the elderly. Unusual presentations, altered outlooks. *Postgrad Med* 2002; 111: 72-83.
289. Watson L, Leone V, Pilkington C, Tullus K, Rangaraj S, McDonagh JE, Gardner-Medwin J, Wilkinson N, Riley P, Tizard J, Armon K, Sinha MD, Ioannou Y, Archer N, Bailey K, Davidson J, Baildman EM, Cleary G, McCann LJ, Beresford MW; UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Study Group. Disease activity, severity,

- and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2356-2365.
290. Calixto OJ, Franco JS, Anaya JM. Lupus mimickers. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 865-872.
  291. Ruiz Pombo M, Labrador Horrillo, Selva O'Callaghan A. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo, conectivopatía indiferenciada y síndromes de superposición. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 712-717.
  292. Mosca M, Tani C, Carli L, Stefano Bombardieri S. Undifferentiated CTD: A wide spectrum of autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26: 73-77.
  293. Araújo-Fernández S, Ahijón-Lana M, Isenberg DA. Drug-induced lupus: Including anti-tumour necrosis factor and interferon induced. *Lupus* 2014; 23: 545-553.
  294. Rubin RL. Drug-induced lupus. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 870-900.
  295. Trujillo-Martín MM, Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Ruíz-Iratorza G, Pego-Reigosa JM, Sabio Sánchez JM, Serrano-Aguilar P, en nombre del Grupo Elaborador de la GPC-LES. Guía de práctica clínica para el lupus eritematoso sistémico: recomendaciones para el abordaje clínico general. *Med Clin (Barc)* 2016; 146: 413.e1-413.e14.
  296. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CG, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195-205.
  297. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, Martínez-Taboada V, Luis Marengo J, Loza E, López-Longo J, Gómez-Reino JJ, Galindo-Izquierdo M, Fernández-Nebro A, Cuadrado MJ, Aguirre-Zamorano MA, Zea-Mendoza A, Rúa-Figueroa I; Sociedad Española de Reumatología. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin* 2013; 9: 281-296.
  298. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, monitoring, and treatment of systemic lupus erythematosus: A systematic review of clinical practice guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 1440-1452.
  299. Bose B, Silverman ED, Bargman JM. Ten common mistakes in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 667-676.
  300. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dörner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA)

- recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771-1782.
301. Mok CC. Update on B-cell targeted therapies for systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 773-788.
  302. Fattah Z, Isenberg DA. Recent developments in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: focusing on biologic therapies. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 311-326.
  303. Murray E, Perry M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 707-716.
  304. Jönsen A, Hjalte F, Willim M, Carlsson KS, Sjöwall C, Svenungsson E, Leonard D, Bengtsson C, Rantapää-Dahlqvist S, Pettersson S, Gunnarsson I, Zickert A, Gurtafsson JT, Rönnblom L, Petersson IF, Bengtsson AA, Nived O. Direct and indirect costs for systemic lupus erythematosus in Sweden. A nationwide health economic study based on five defined cohorts. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45: 684-690.
  305. Doria A, Amoura Z, Cervera R, Khamastha MA, Schneider M, Richter J, Guillemain F, Kobelt G, Maurel F, Garofano A, Perna A, Miranda M, Schmitt C, Boucot I. Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 154-160.
  306. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Sents J, Herrero C, del Olmo JA, Darnell A, Ingelmo M. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 217-230
  307. Ramal LM, Lopez-Nevot MA, Sabio JM, Jaimez L, Paco L, Sanchez J, de Ramon E, Fernandez-Nebro A, Ortego N, Ruiz-Cantero A, Rivera F, Martin J, Jimenez-Alonso J; Grupo Lupus Virgen de las Nieves. Systemic lupus erythematosus in southern Spain: a comparative clinical and genetic study between caucasian and gypsy patients. *Lupus* 2004; 13: 934-940.
  308. Ruiz E, Ramalle-Gómara E, Elena Á, Quiñones C, Alonso V, Posada M; Spain RDR Working Group. Trends in systemic lupus erythematosus mortality in Spain from 1981 to 2010. *Lupus* 2014; 23: 431-435.
  309. Breining A, Carret-Rebillat AS, Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Piette F, Chaibi P. A case report of a very late-onset systemic lupus erythematosus. *Clinical Geriatrics* 2009; 17: 28-31.
  310. Arias-Núñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Fillooy JA, Martin J, Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 272-280.
  311. Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 289-293.
  312. García-Porrúa C, González-Gay MA. Comparative clinical and epidemiological study of hypersensitivity vasculitis versus Henoch-Schönlein purpura in adults. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28: 404-412.

313. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Caruncho M, Lopez-Lazaro L, Lueiro M, Fernandez ML, Alvarez-Ferreira J, Pujol RM. Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 584-592.
314. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 388-393.
315. Martinez-Lado L, Calviño-Díaz C, Piñeiro A, Dierssen T, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Lopez-Díaz MJ, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Relapses and recurrences in giant cell arteritis: a population-based study of patients with biopsy-proven disease from northwestern Spain. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 186-193.
316. Cuzick J. A Wilcoxon-type test for trend. *Stat Med.* 1985; 4: 87-90.
317. Peschken CA, Esdaile JM. Systemic lupus erythematosus in North American Indians: a population based study. *J Rheumatol* 2000; 27: 1884-1891.
318. Lastrup H, Voss A, Green A, Junker P. SLE disease patterns in a Danish population-based lupus cohort: an 8-year prospective study. *Lupus* 2010; 19: 239-246.
319. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-Lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009; 18: 869-874.
320. Vlachoyiannopoulos PG, Karassa FB, Karakostas KX, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Systemic lupus erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcome: a descriptive analysis of 292 patients. *Lupus* 1993; 2: 303-312.
321. McDonald K, Hutchinson M, Bresnihan B. The frequent occurrence of neurological disease in patients with late-onset systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 186-189.
322. Gonzalez-Gay MA, Miranda-Fillooy JA, Lopez-Díaz MJ, Perez-Alvarez R, Gonzalez-Juanatey C, Sanchez-Andrade A, Martin J, Llorca J. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 61-68.
323. González-Gay MA, Alonso MD, Martínez-Vázquez F, Llorca J. Sex disparities in systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain are not due to ethnic diversity. *Rheumatol Int* 2015; 35: 939-940.



**ANEXOS: ARTÍCULOS PUBLICADOS**

---

## **ARTÍCULO 1**

Alonso MD, Llorca J, Martinez-Vazquez F, Miranda-Fillooy JA, Diaz de Teran T, Dierssen T, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Blanco R, Gonzalez-Gay MA. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 350-358.

Enlace al artículo

## ARTÍCULO 2

Alonso MD, Martinez-Vazquez F, de Teran TD, Miranda-Fillooy JA, Dierssen T, Blanco R, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus* 2012; 21: 1135–1148.

Enlace al artículo

## **ARTÍCULO 3**

Alonso MD, Martínez-Vázquez F, Riancho-Zarrabeitia L, Díaz de Terán T, Miranda-Fillooy JA, Blanco R, González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain. *Rheumatol Int* 2014; 34: 11-24.

[Enlace al artículo](#)