

Manejo del paciente con lupus eritematoso sistémico

Consideraciones generales

Javier Molina

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica inflamatoria muy heterogénea que puede comprometer cualquier órgano o sistema. Afecta principalmente al sexo femenino en razón de nueve a uno, con mayor incidencia entre la segunda y la quinta décadas de la vida. Se cree que no es una sola enfermedad sino un síndrome y que los diferentes subgrupos tienen características clínicas e inmunológicas distintas. No tiene un patrón clínico definido; puede empezar en forma aguda con lesiones multisistémicas o presentarse con compromiso de un solo órgano.

Uno de los objetivos del manejo del paciente con LES es mantener la supresión de la enfermedad con el menor número posible de medicamentos cuyos efectos secundarios, si se presentan, sean mínimos. Las exacerbaciones agudas ocurren con mayor frecuencia en los primeros años de la enfermedad y por consiguiente la intervención terapéutica es más necesaria en este período, en etapas tardías las estrategias terapéuticas son diferentes.

Como no existe curación ni manejo específico, el programa de tratamiento debe estar de acuerdo con las manifestaciones de cada paciente en particular. Depende fundamentalmente del tipo de manifestación, severidad, actividad y existencia de otros problemas asociados como embarazo, infecciones, etc. La cuarta parte de los pacientes tienen LES benigno y en consecuencia su manejo es conservador. Existen drogas que pueden mejo-

rar o suprimir los signos y síntomas, pero infortunadamente todas producen efectos secundarios importantes y mientras más potente sea el medicamento mayores son sus efectos adversos. Quizás, lo más importante en el manejo del paciente lúpico es la buena comunicación, entendimiento y confianza que debe haber entre el médico y el enfermo.

Los medicamentos usados en el tratamiento de los diferentes subgrupos son: glucocorticoides tópicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antimaláricos, glucocorticoides inmunosupresores y terapias experimentales.

Los pacientes con lesiones cutáneas y fotosensibilidad deben usar protectores solares, glucocorticoides tópicos (que no requieren biotransformación hepática) y ocasionalmente intralesionales. Cuando no se controlan con estas medidas se pueden emplear antimaláricos, pequeñas dosis orales de glucocorticoides, dapsona, retinoides tópicos y ocasionalmente azatioprina, oral o talidomida. La luz solar puede producir nuevas lesiones cutáneas pero no siempre induce exacerbación sistémica. La fatiga es un síntoma muy común y debe tratarse solamente en relación con los otros síntomas de la enfermedad; la alopecia mejora con el control de la entidad y tampoco necesita terapia especial.

Los antimaláricos (cloroquina, hidroxycoloroquina, quinacrina) están indicados en presencia de lesiones cutáneas, manifestaciones articulares y en algunos casos como "ahorradores" de glucocorticoides; recientemente se ha informado que pueden disminuir la frecuencia de exacer-

Dr. Javier Molina L: Internista, Reumatólogo, Profesor Honorario. Universidad de Antioquia

baciones. Son sustancias de acción retardada (dos a seis semanas); producen algunos efectos adversos principalmente retinopatía, la cual se reduce considerablemente cuando no se excede la dosis de 6 mg/kg/día de hidroxicloroquina y 4 mg/kg/día de cloroquina. La quinacina no es tóxica para la retina y ocasionalmente se puede asociar con los otros compuestos. Las manifestaciones articulares son muy comunes y variadas; a veces no requieren tratamiento. Por lo general responden a los AINE y en ocasiones se agregan antimaláricos o pequeñas dosis de glucocorticoides. En los últimos años, en algunos casos se ha usado metotrexate en forma similar a como se emplea en la artritis reumatoidea.

Por lo general los AINE son bien tolerados, pero los distintos compuestos pueden diferir en relación con los efectos adversos específicos; ninguno es totalmente seguro y se debe tener precaución cuando existe patología gastrointestinal, hepática y renal, principalmente en pacientes con glomerulonefritis activa que tienen más alteración de la función renal. Con frecuencia el dolor articular es ocasionado por infección u osteonecrosis y por lo tanto el tratamiento es diferente.

Algunos pacientes tienen compromiso muscular, en ocasiones en forma aislada y requieren glucocorticoides para controlar la actividad clínica y las anomalías enzimáticas.

Los glucocorticoides si bien son los agentes de elección en muchos casos, con frecuencia se comete el error de usarlos en todos los pacientes y en dosis superiores a las necesarias. Son indispensables para controlar las manifestaciones agudas cuando la enfermedad está activa.

Existen situaciones que ameritan pequeñas dosis (menores de 15 mg/d de prednisona), otras, dosis intermedias (15 a 30 mg/d) y en ocasiones se requieren más de 1 a 2 mg/kg/día. La dosis se determina de acuerdo con el tipo de compromiso y severidad del proceso. Cuando hay actividad y según el caso se deben administrar cada seis o doce horas para continuar con dosis única matinal y luego interdiaria cuando se ha logrado el control de la enfermedad. Se deben usar durante el menor tiempo y en la menor cantidad posible; no se

justifica su uso profiláctico. Las indicaciones absolutas para dosis altas (1 a 2 mg/kg/día) son: compromiso del sistema nervioso central, anemia hemolítica grave, trombocitopenia severa, compromisos pulmonares y cardíacos graves y algunas formas de compromiso renal, principalmente la glomerulonefritis proliferativa difusa. En los últimos años se han utilizado bolos intravenosos de metilprednisolona como terapia de pulso, y si bien, inicialmente se emplearon en las formas severas de compromiso renal, también se han usado en trombocitopenia y anemia hemolítica severas, cerebritis, algunas formas de pleuropericarditis, lupus cutáneo subagudo y hemorragia pulmonar.

En relación con el compromiso del sistema nervioso central, es importante descartar infecciones, crisis hipertensivas, trastornos electrolíticos, sicosis por drogas, etc., antes de iniciar el tratamiento adecuado para el LES. Debido a que el compromiso puede variar desde un simple episodio convulsivo hasta una catástrofe hemorrágica o trombótica es necesario establecer el diagnóstico correcto. En consecuencia, algunos pacientes necesitan alrededor de 30 mg de prednisona al día y otros requieren dosis mayores. Ocasionalmente, principalmente cuando el paciente está en coma neurológico se necesitan bolos de metilprednisolona y/o ciclofosfamida. Las migrañas pueden responder a los glucocorticoides. Los eventos trombóticos que ocurren en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos se pueden prevenir con anticoagulación profiláctica.

Por lo general la anemia del LES es producida por el proceso crónico de la enfermedad y mejora con el tratamiento de la entidad. Sin embargo, ocasionalmente se necesitan glucocorticoides para corregirla.

En presencia de anemia hemolítica se recomiendan dosis de 1 mg/kg/día de prednisona durante un mes, según la respuesta (favorable en 75% de los pacientes); los inmunosupresores o la esplenectomía son alternativas cuando no se obtiene beneficio con los glucocorticoides. La trombocitopenia leve y transitoria no requiere terapia específica; cuando se asocia con anticuerpos

antifosfolípidos puede responder a pequeñas dosis de aspirina. A veces se necesitan corticosteroides (1 a dos mg/kg/día, durante tres a cuatro semanas); los inmunosupresores y la esplenectomía son aconsejables en casos refractarios. También se han utilizado inmunoglobulinas intravenosas, ciclofosfamida, plasmaferesis, colchicina y danazol en algunos casos de buenos resultados. Por lo general la leucopenia no necesita tratamiento y la neutropenia autoinmune severa requiere corticosteroides o inmunosupresores.

Los pequeños derrames pleurales, pericárdicos o peritoneales no bacterianos pueden responder a antiinflamatorios no esteroideos, pero a veces se necesitan dosis moderadas de corticosteroides (20 a 40 mg de prednisona al día). Otras formas más severas de compromiso pulmonar y/o cardíaco pueden requerir dosis mayores. Sin embargo, con frecuencia en pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa, el proceso es secundario a infecciones, falla cardíaca, uremia, embolismo pulmonar, etc. y en consecuencia es necesario descartar estos eventos antes de iniciar el tratamiento.

El compromiso renal es muy común en los pacientes con LES y su curso es muy variable. Para las formas leves no se necesita tratamiento específico, pero es necesario la evaluación adecuada para detectar transformación a formas más severas. En las formas graves con lesiones histológicas activas el tratamiento debe ser temprano y agresivo. La glomerulonefritis proliferativa difusa se debe tratar con dosis altas de glucocorticoides durante seis a ocho semanas (60 a 80 mg al día) hasta lograr la mejoría clínica, serológica y nefrológica. Sin embargo, esto no es fácil de lograr y la persistencia de depósitos subendoteliales después de uno a dos años de tratamiento es de mal pronóstico. El tratamiento de la hipertensión es tan importante como la terapia adecuada de la enfermedad; también se debe tener cuidado con el uso de AINE u otros agentes nefrotóxicos.

Si no se logra el control adecuado o si se presentan complicaciones serias con los glucocorticoides, se puede recurrir a los inmunosupresores. Los más usados son azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil y metotrexate. Son útiles en pacien-

tes con poca cicatrización y buena función renal; las formas más severas se deben tratar con ciclofosfamida parenteral en bolos intravenosos (0.5-1 g x m² de SC) cada mes, durante seis a siete meses y luego cada tres meses durante varios años según la respuesta.

Los glucocorticoides solos pueden ser inefectivos en la prevención del daño renal crónico; la adicción de los bolos de ciclofosfamida ha demostrado mejorar la función renal o inducir su remisión. En casos muy severos la combinación de ciclofosfamida y de metilprednisolona pueden estar justificados para mejorar la función renal.

La plasmaféresis, a pesar de sus efectos serológicos favorables, no ha demostrado verdadera efectividad clínica y su uso se debe limitar a aquellos casos que no responden a los regímenes terapéuticos corrientes.

La terapia con inmunoglobulinas intravenosas puede ser efectiva en casos muy seleccionados. La ciclosporina A ha demostrado ser útil en algunos casos pero la experiencia con este agente, todavía es preliminar. El uso de agentes biológicos con anticuerpos monoclonales es promisorio para el futuro. Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos asintomáticos, no requieren tratamiento; en presencia de fenómenos trombóticos se deben emplear anticoagulantes y/o pequeñas dosis de aspirina.

Los programas de diálisis y trasplantes renales han producido resultados similares a los que se observan en pacientes con otras entidades; la supervivencia a los cinco años es de 81.1 % y de 74.6 a los 10 años. Se deben tener en cuenta y tratar en forma adecuada y oportuna las complicaciones que pueden ocurrir en los pacientes con LES (infecciones, trastornos metabólicos, hidroelectrolíticos, etc.). Las complicaciones tardías son principalmente vasculares como arteriosclerosis prematura, nefrosclerosis, hipertensión maligna y otras formas de enfermedad vascular. La manipulación dietética con ácidos grasos omega-3 puede generar leucotrienos y prostaglandinas diferentes, pero estos ensayos no han sido concluyentes.

En conclusión, considerando al LES como un síndrome con diferentes causas, los pacientes

pueden responder de manera distinta a determinada terapia. Es posible que la prevención de la enfermedad en un individuo susceptible pueda ser el programa más efectivo en el futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. **Ballou SP, Khan MA, Kushner I.** Intravenous pulse methylprednisolone followed by alternate day corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: A prospective evaluation. *J Rheumatol* 1985; **12**: 944-948.
 2. **Kimberly RP.** Treatment. Corticosteroids and Anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; **14**: 203-221.
 3. **Lieberman JD, Schatten S.** Treatment. Disease -Modifying therapies. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;**14**: 223-243.
 4. **Lockshin MD.** Therapy for systemic lupus erythematosus. *N Engl JMed* 1991;**324**: 189-191.
 5. **McCune WJ, Golbus J, Zeldes W.** Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1423-1430.
 6. **Miller ML.** Treatment of systemic lupus erythematosus in adults and children. *Current Opinion Rheumatol* 1990; **2**: 712-716.
 7. **Molina J.** Lupus eritematoso sistémico: En Molina J ed. Reumatología. s Medellín: CIB 1988; 249.
 8. **Nossent HC, Swaak TJG, Berden JHM.** Systemic lupus erythematosus: Analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1990; **89**: 169-174.
 9. **Ponticelli C.** Current treatment recommendations for lupus nephritis. *Drugs* 1990; **40**: 19-30.
 10. **Steinberg AD, Gourley MF, Klinman DM.** Systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1991; **115**: 548-559.
-