

Junio
2014
Newsletter

Nuevos enfoques del LED (Lupus Eritematoso Diseminado)

Autores

James Kadouch
Asesor médico
Delphine Labojka
Responsable de Selección
de Riesgos
SCOR Global Life

Editor

Paolo De Martin
life@scor.com

SCOR Global Life SE

Sociedad Europea con un
capital de 274 540 000 €
5, avenue Kléber
75795 Paris Cedex 16
France
RCS Paris 433 935 558

www.scor.com

Introducción

El lupus es una patología asociada a un problema inmunitario. Se desconocen sus mecanismos fisiopatológicos en los que intervienen factores genéticos, inmunológicos y medioambientales.

El lupus es una enfermedad rara: en los Estados Unidos tiene una prevalencia de 15 a 50 casos por cada 100 000 habitantes y su incidencia es de 5 a 10 nuevos casos al año por cada 100 000 habitantes. Afecta especialmente a las mujeres (nueve por cada hombre) y más particularmente a mujeres jóvenes, de 25 a 35 años; sin embargo desde hace unos años, el perfil de edad evoluciona, afectando cada vez más a mujeres de más de 50 años. Los pacientes lúpicos tienen una tasa de supervivencia a diez años superior al 90% debido al progreso terapéutico y a un diagnóstico más precoz.

Por el contrario, los tratamientos tienen efectos secundarios y la morbilidad es elevada. Algunos criterios de mal pronóstico: el lupus es más grave, por ejemplo, en el hombre que en la mujer; los niños que manifiestan la

enfermedad desarrollan complicaciones más graves en la edad adulta.

El lupus es una enfermedad autoinmune (EAI) que se caracteriza por una reacción "inmunológica" anormal del organismo contra sí mismo: la inmunidad, que se supone que defiende al organismo contra las agresiones externas, ataca al propio organismo. Las EAI se subdividen en EAI específicas de órganos, llamadas también localizadas, y las EAI sistémicas, susceptibles de afectar a todos los órganos; el lupus es el prototipo de esta segunda categoría, que incluye a su vez la poliartritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, el síndrome antifosfolípidos, la esclerodermia sistémica, las miopatías inflamatorias, etc. Los principales órganos afectados son la piel, las articulaciones, los riñones y el corazón. Con excepción de las vasculitis (inflamación de la pared de los vasos), las EAI sistémicas aparecen bajo el efecto conjugado de predisposición genética, de factores medioambientales y de una insuficiencia de la regulación del sistema inmune.

Diferentes formas y manifestaciones clínicas del lupus

El lupus es una patología crónica que evoluciona por brotes. Su expresión clínica es muy polimorfa y cada síntoma puede ser inaugural.

La enfermedad puede manifestarse de forma benigna o grave. Las formas cutáneas, articulares y las afecciones viscerales mínimas no son, en la mayoría de los casos, causa de mortalidad precoz; pueden ser, por el contrario, muy invalidantes. Las afecciones renales (clases I, II y V de la clasificación de la OMS), cardíacas (especialmente pericarditis) y pulmonares (pleuritis) constituyen las formas moderadas de la enfermedad. Las formas más graves, causa de mortalidad precoz, son las afecciones renales (clases III, IV y VI de la clasificación de la OMS),

neuropsiquiátricas, cardiovasculares (miocarditis por ejemplo), tromboembólicas (embolia pulmonar) y las complicaciones iatrógenas (infecciones, cánceres, linfomas...).

La **ACR** (American College of Rheumatology) ha enumerado "once criterios internacionales del lupus" que se utilizan a nivel mundial para diagnosticar la enfermedad. De los 11 criterios, los primeros siete son clínicos, de los cuales cuatro se refieren a la piel y a las mucosas (vespertilio, lupus discoide, fotosensibilidad, úlceras bucales o nasofaríngeas). Los otros cuatro criterios son de orden biológico.

El diagnóstico del lupus se establece formalmente si están presentes, al menos, cuatro de los once criterios.

Los criterios ACR del lupus

Criterios clínicos	Criterios biológicos
1 Vespertilio	8 Proteinuria > 0,5 g/24 h o cilindros urinarios
2 Lupus discoide	9 Anemia hemolítica o citopenia (leucopenia < 4000/μL, linfopenia < 1500/μL o trombopenia < 100 000/μL)
3 Fotosensibilidad	10 Anticuerpos anti ADN nativos o anti Sm, serología sífilítica falsamente positiva, título anormal de anticuerpos anticardiolipina o presencia de un anticoagulante circulante.
4 Úlceras bucales o nasofaríngeas	11 Presencia de un título anormal de anticuerpos antinucleares
5 Poliartritis no erosiva	
6 Pleuritis o pericarditis	
7 Convulsiones o psicosis	

> 3 criterios: diagnóstico de Lupus

Fuente: Arthritis Rheum. 1997;40(9):1725

Formas benignas del lupus

Forma cutánea

El término «lupus» viene de «loup» (máscara en francés) ya que el enfermo presenta un eritema en el rostro con forma de antifaz, muy característico. Cuando el lupus es puramente cutáneo puede manifestarse de tres formas diferentes: el lupus agudo (del 30 al 60% de los casos) se manifiesta por una erupción rojiza, inflamatoria y dolorosa que puede afectar a las mucosas; aparece como un brote para después remitir sin dejar rastro, al contrario que la forma subaguda (del 7 al 20%), que permanece y cuyas lesiones (rostro, tronco y miembros) dejan marcados considerablemente a los pacientes. Finalmente, el lupus discoide o crónico (15%) se parece al lupus subagudo pero con un aspecto clínico diferente (cf. foto).

Lupus cutáneo crónico

Fuente: Hospital La Pitié-Salpêtrière



Dentro del lupus puramente cutáneo, generalmente permanecen las formas subagudas y crónicas. Las formas agudas tienen, en cambio, más tendencia a evolucionar hacia un carácter sistémico de la enfermedad.

Manifestaciones articulares

Afectan al 86% de los pacientes, con altralgias y artritis: afección inflamatoria de las articulaciones de las manos, muñecas, tobillos, rodillas y pies, por lo general, con inflamación articular pero sin deformación ni destrucción. En caso de afección articular, la cuestión es saber si está ligada a un brote de la enfermedad o a una complicación relacionada con el tratamiento: artritis séptica, miositis, osteonecrosis aséptica, tendinitis.

Formas moderadas y graves del lupus

Afecciones renales

Afectan del 30 al 60% de los pacientes. Dos tercios de estas afecciones se manifiestan durante los dos primeros años de la enfermedad, siendo muy raras a partir del 5º año. Éstas son las formas más graves y necesitan una vigilancia renal regular.

La biopsia renal permite determinar el tipo de afecciones renales. Se clasifican en seis clases según la OMS: las clases III, IV y VI son las más graves.

Afección renal: las seis clases de la OMS	
Clase I	Riñón normal
Clase II	Lesiones mesangiales: forma poco grave, poco evolutiva
Clase III	Lesiones focales de glomerulonefritis con infiltrados inflamatorios que conducen a una insuficiencia renal
Clase IV	Lesiones difusas y proliferativas de glomerulonefritis con infiltrados inflamatorios que conducen a una insuficiencia renal.
Clase V	Glomerulonefritis extramembranosa (sin infiltrados): forma poco grave, en general, pero que puede evolucionar a largo plazo
Clase VI	Esclerosis glomerular

Manifestaciones neuropsiquiátricas

La afección del sistema nervioso central es frecuente y afecta del 25 al 60% de los enfermos. Los cuadros clínicos son polimorfos: manifestaciones focales (hemiplejía, afección de los nervios craneales, mielitis, corea asociada a los antifosfolípidos), convulsiones (epilepsia), lesiones difusas neurológicas centrales (delirios ligados al lupus). Los cambios de humor son frecuentes: síndrome depresivo, ansiedad.

Síndrome antifosfolípido

Algunos pacientes lúpicos pueden desarrollar un síndrome antifosfolípido (SAF). De igual manera, algunos pacientes que padecen de SAF pueden evolucionar de forma secundaria hacia un lupus.

El SAF se caracteriza por la presencia de signos clínicos (trombosis vascular, morbilidad en el transcurso del embarazo) y de signos biológicos, con la presencia al menos de alguno de los anticuerpos siguientes: anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti B2 glicoproteína, antifosfolípidos; estos tres últimos anticuerpos se dirigen todos contra los fosfolípidos de las membranas celulares. Para determinar el SAF es necesario un criterio clínico y al menos un signo biológico de entre los tres últimos anticuerpos mencionados, que pueden a su vez solaparse.

Además de las trombosis vasculares, el SAF puede manifestarse por signos cutáneos: livedo reticularis, necrosis cutáneas, hemorragias subungueales, nódulos... Se trata mediante anticoagulantes a largo plazo en pacientes que ya hayan sufrido una trombosis o en aquellos en los que están presentes los anticuerpos. Los pacientes que todavía no han sufrido una trombosis se tratan de forma preventiva con antiplaquetarios, en pequeñas dosis.

Manifestaciones pulmonares y cardíacas

Afectan al 30% de los enfermos (de los cuales pericarditis 24%, pleuritis 22%, HTA 14%, valvulopatía 6%, miocarditis 4%). La embolia pulmonar también ocurre frecuentemente, al contrario que la afección parenquimatosa pulmonar o la pleuritis. En este caso, es necesario diferenciar la infección secundaria de una embolia pulmonar.

Pueden adoptar la forma de pericarditis (primer síntoma muy común, afecta en torno al 25% de los enfermos y es corticosensible), de endocarditis de Libman-Sachs (relacionado a los antifosfolípidos y puede acarrear una embolia sistémica), de valvulopatía, de miocarditis (muy raro), de trombosis.

A día de hoy, no existen criterios para predecir los brotes o la evolución a largo plazo. Las afecciones renales o neurológicas son, por lo tanto, las más graves.

Marcadores biológicos de la actividad de la enfermedad y tratamientos

Marcadores no específicos

Los marcadores no específicos permiten observar la inflamación. Los principales son la VS (velocidad de sedimentación), el fibrinógeno, la orosomucoide, la PCR (proteína C reactiva); esta última habría que matizarla ya que aumenta poco durante el lupus, excepto en caso de inflamación serosa, pleuritis, pericarditis o sinovitis. Otros marcadores no específicos: hipergammaglobulinemia, anemia (inflamatoria o hemolítica autoinmune), leucopenia (<4000/ μ L), linfopenia (<1500/ μ L), creatinemia, proteinuria, ECU (examen citobacteriológico de orina).

Todos estos signos son muy frecuentes en la enfermedad y sirven de marcadores de actividad.

Marcadores específicos

El lupus es una patología autoinmune y muchos anticuerpos, marcadores específicos, forman parte de los criterios de la enfermedad.

Los anticuerpos antinucleares se dirigen contra los antígenos nucleares, presentes en el núcleo de las células. El anticuerpo antinuclear se busca en casi todas las enfermedades autoinmunes: es muy sensible pero poco específico. En el lupus está presente en el 90 al 95% de los enfermos. Pero también puede estar presente en el 45% de los pacientes que sufren poliartritis reumatoide, el 50% de los pacientes que sufren esclerodermia sistémica, el 55% de los pacientes que sufren del síndrome de Gougerot-Sjögren, en todos los pacientes que sufren el síndrome de Sharp... La prueba es muy sensible: cuando hay EAI, casi siempre hay un anticuerpo antinuclear. Pero, también se le descubre en las enfermedades generalizadas no autoinmunes: fibrosis pulmonar idiopática (50%), miastenia (50%), en los pacientes de más de 70 años (15%).

Después de detectar la presencia de los anticuerpos antinucleares, es necesario determinar su especificidad, es decir, determinar sus objetivos. Si el objetivo es el ADN, se trata del **anticuerpo ADN nativo o de doble cadena**, el más específico del lupus, que se determina a través de la prueba de Farr o la prueba de Crithidia. Si se trata del antígeno nuclear soluble, entonces se trata **el anticuerpo antiENA** (antígeno nuclear extraíble), cuyo anticuerpo frente a Sm es el más específico del lupus.

El complemento es otro marcador biológico muy importante. En el día a día existen tres tipos de análisis: C3, C4 y CH50. La fracción C3 es un buen marcador del lupus ya que su disminución es bastante específica de la actividad inmunitaria destacable de la enfermedad. Se emplea al mismo tiempo para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

Los anticuerpos frente a los nucleosomas: esta proteína que envuelve el ADN con una estructura en forma de «perla» es más un marcador de la actividad que del diagnóstico del lupus. Del mismo modo, los anticuerpos antihistonas conciernen sobre todo a los lupus medicamentosos.

Una gran variedad de tratamientos

La variedad de tratamientos es amplia: abarca desde la abstención terapéutica hasta las bioterapias. Entre estos extremos, se prescriben la hidroxiclороquina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los corticoides y los inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, Méthotrexate©...).

En el caso de lupus cutáneo-articular, lo habitual es la hidroxiclороquina; los AINE pueden asociarse a la misma. Si este tratamiento es insuficiente, se añaden los corticoides de tipo Prednisona© (particularmente en el caso de pericarditis y de pleuritis) a dosis moderadas. Tan pronto como sea posible, hay que reducir la corticoterapia para evitar los efectos secundarios; al mismo tiempo se deben proteger los huesos mediante tratamientos antiosteoporóticos. La combinación hidroxiclороquina/AINE/corticoides puede reemplazarse por la combinación hidroxiclороquina/AINE/Méthotrexate© para controlar la enfermedad articular. La hidroxiclороquina es un tratamiento ineludible para el lupus: es eficaz sobre la piel y las articulaciones y ayuda a prevenir otras afecciones sistémicas; parece que también tiene un efecto antiagregante plaquetario, que puede ser de interés para pacientes que sufran de trombosis.

En el lupus grave el objetivo es reducir la mortalidad y la morbilidad, prevenir los brotes y evitar los efectos secundarios. En las formas graves de afecciones renales de clases III y IV, se asocian los corticoides y los inmunosupresores (ciclofosfamida intravenosa o micofenolato de mofetilo); son eficaces en el 55 % de los pacientes. Después de varios años, las dosis de ciclofosfamida han sido reducidas sin efecto sobre el nivel de mortalidad (10% de mortalidad a un año); esta reducción ha permitido disminuir los efectos secundarios ligados a esta

molécula (osteonecrosis de la cabeza del fémur, fractura vertebral osteoporótica, infecciones, insuficiencia ovárica).

El micofenolato de mofetilo presenta menos efectos secundarios que la ciclofosfamida y tiene la ventaja de ser administrado por vía oral. La combinación corticoides/ciclofosfamida o corticoides/micofenolato de mofetilo se recomienda en el tratamiento de inducción, para poner al paciente en remisión. Los corticoides y la Azathioprina® (o micofenolato de mofetilo) se prescriben a continuación, en el tratamiento de mantenimiento, para evitar la recaída.

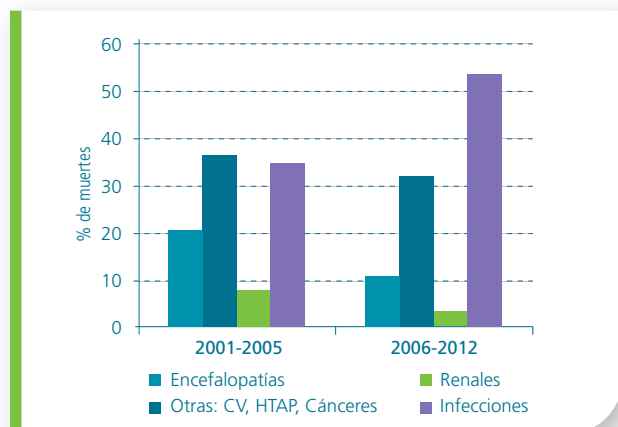
Pronto se dispondrá de nuevas estrategias terapéuticas que apuntarán a los objetivos moleculares que conlleva la enfermedad. Ya existen dos en el mercado: Rituximab® (anticuerpo anti-CD20) y Belimumab® (anticuerpo anti-BLYS).

Belimumab dispone de una AMM (autorización de comercialización por sus siglas en francés) para el lupus cutáneo-articular; Rituximab no dispone de AMM pero puede ser administrado bajo una ATU (autorización temporal de utilización) para las formas más graves. El resto de bioterapias deberían llegar en un futuro próximo, sobre todo un anticuerpo anti-CD40 y Abatacept® (CTLA4-Ig).

Mortalidad

La mortalidad de los pacientes afectados por lupus en su forma grave ha disminuido en las últimas décadas: si antes de 1995 la tasa de supervivencia a 5 años era inferior al 50%, la

Causas de muertes en las dos últimas décadas



Source : Fei Y et al. Clin Rheumatol 2013

Una respuesta terapéutica gradual y adaptada

↑	Bioterapias	Formas graves únicamente
	Corticoides	Formas viscerales
	Inmunosupresores	
	AINE – hidroxicloroquina	Formas menores
	Analgésicos	
Abstención terapéutica o tratamientos sintomáticos		

supervivencia media a 10 años sobrepasa ya el 90% y alcanza aproximadamente el 80% a 15 años. En relación a la población general, la mortalidad ligada al lupus sigue siendo 2,4 veces superior a la media.

Las formas cutáneas, articulares, viscerales mínimas no tienen, en general, ninguna repercusión sobre la mortalidad. Por el contrario, pueden ser invalidantes. Las causas de mortalidad precoz por lupus están a menudo ligadas a las afecciones graves de la enfermedad: formas renales, afecciones cerebrales, afecciones cardiovasculares e infecciones que pueden estar favorecidas por los tratamientos, principalmente por inmunosupresores. La afección renal no es ya, sin embargo, una causa principal de mortalidad: ha disminuido notablemente a lo largo de los años. Las afecciones cardiovasculares ligadas al ateroma constituyen las causas de muerte más tardías, generalmente, después de los 35 años.

Las afecciones renales de las clases III y IV son las más graves; en ausencia de tratamiento pueden evolucionar hacia una insuficiencia renal terminal o un síndrome nefrótico. Cerca del 50% de las personas afectadas por lupus presentan factores de riesgo cardiovascular clásicos tales como el sedentarismo, hipercolesterolemia, obesidad, que se añaden a los riesgos específicos de la enfermedad: insuficiencia renal, inflamación crónica, oxidación acelerada de las moléculas de LDL.

Resumiendo, las causas de mortalidad precoz son las afecciones renales (clases III, IV y VI), neuropsiquiátricas, cardiovasculares (en particular las miocarditis), pulmonares (embolias) y algunas complicaciones iatrógenas (infecciones). Las causas de mortalidad secundarias están ligadas a las comorbilidades asociadas; pueden ser numerosas: hipertensión arterial, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad coronaria, diabetes, afecciones óseas (osteoporosis, osteonecrosis), afecciones malignas (linfoma no hodgkin, cáncer de pulmón y cáncer hepatobiliar).

Qué es necesario recordar para la selección de riesgos

La supervivencia media a 10 años supera actualmente el 90% y llega a 15 años aproximadamente a un 80%.

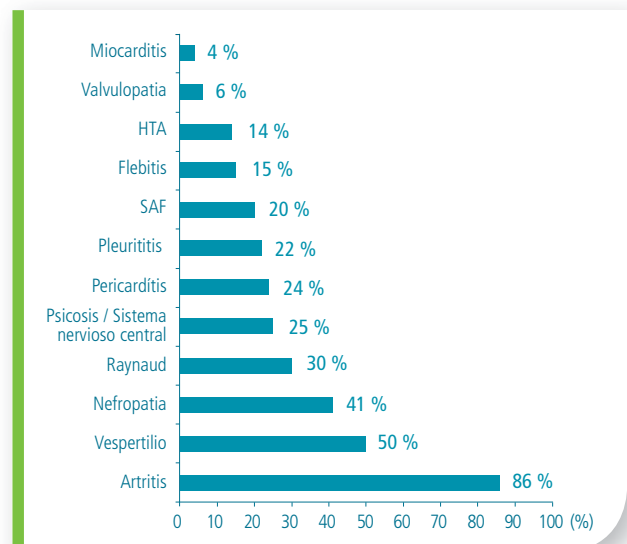
El lupus es una enfermedad polimorfa: es necesario diferenciar las formas graves que son causa de mortalidad precoz (renales, neuropsiquiátricas, infecciones, cardíacas), de las formas moderadas (cutáneas, articulares) que son, sin embargo, causas frecuentes de bajas laborales. Las afecciones cardiovasculares y los cánceres son complicaciones tardías del lupus. El síndrome de los antifosfolípidos (SAF), que se asocia frecuentemente con la enfermedad, es a su vez un factor agravante (trombosis arteriales y venosas, embolias pulmonares).

El embarazo, periodo de riesgo para la madre y el niño, se contempla si el lupus está en remisión después de al menos doce meses, e incluso dos años (ausencia de brote lúpico renal, neurológico central o cardíaco durante el periodo). Para la madre, el riesgo se sitúa sobre todo durante el 3er trimestre y después del parto, con la posible sobrevenida de complicaciones: brote lúpico, preeclampsia, trombosis venosa o arterial. Para el niño, los riesgos son variables: muerte fetal en el útero, prematuridad, aborto espontáneo, hipotrofia, lupus neonatal. Por lo tanto el embarazo debe anticiparse y adaptar los tratamientos.

La apreciación de la actividad de la enfermedad y del riesgo pasa por **analizar los diferentes elementos constituyentes de la historia clínica de los pacientes:** chequeo de observación especializada reciente (menos de 6 meses), informes eventuales de hospitalización, balance biológico (CSC, plaquetas, VS, PCR).

Los marcadores de la actividad de la enfermedad son los análisis de la tasa de C3 (una tasa de C3 baja es el signo inaugural de un brote) y de anticuerpos frente a ADN nativo así como la creatinemia, la proteinuria y la hematuria para la función renal.

Principales manifestaciones clínicas en 435 pacientes lúpicos



Fuente: Hospital La Pitié Salpêtrière, París, Francia

Características principales del lupus:

Su rareza: prevalencia estimada de 15 a 50 por cada 100 000.

Su distribución: afecta principalmente a mujeres en edad de procrear (9 de cada 10).

Su expresión clínica: muy polimorfa abarca desde formas más bien benignas, cutáneo-articulares, a formas graves con afecciones viscerales, entre ellas afecciones renales o neurológicas.

Su diagnóstico: se necesita la asociación de síntomas clínicos y/o biológicos especialmente la presencia de anticuerpos antinucleares, y más particularmente de anticuerpos frente a ADN nativo.

Su evolución: por brotes desencadenados a veces por factores ambientales identificables.

Su pronóstico: predominan tres tipos de complicaciones: renales, neurológicas y cardiovasculares con una supervivencia promedio a 10 años del orden del 90 %.

Un enfoque sólo para:

Los primeros años • Las complicaciones: viscerales, renales, neuropsiquiátricas, CV e infecciones • En función de las garantías, riesgos y forma de la enfermedad (menor, moderada, grave).