

# Algunas contribuciones al estudio del lupus eritematoso generalizado (LEG).

## La necesidad de contar con mediciones clínicas en esta enfermedad

Loreto Massardo V. y Sergio Iacobelli G.

Depto. de Inmunología Clínica y Reumatología,  
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

### MEDICIONES EN LUPUS

La prevalencia del lupus eritematoso generalizado (LEG) es alrededor de 1:1.000 hab. (entre 6 y 10 veces más frecuente en mujeres entre 14 y 64 años) y es tres veces más común en negros versus blancos en EE.UU. (1). Los factores socioeconómicos son marcadores pronósticos importantes: el LEG es más grave en negros que en blancos en los EE.UU. (2) y el daño acumulado por lupus es mayor en enfermos afrocaribeños y asiáticos que en pacientes caucásicos en Inglaterra (3).

En esta enfermedad crónica, de variadas manifestaciones clínicas y que cursa tan característicamente con exacerbaciones y remisiones, además de la expectativa de vida y mortalidad, hay otras mediciones que se utilizan en el estudio clínico de los pacientes con lupus. Estas pueden ser de tres tipos: a) lesiones reversibles cuantificables mediante índices de actividad, b) lesiones irreversibles mediante índice de daño a órganos y c) de calidad de vida. El uso de estos índices es relevante, ya que, por ejemplo, tienen valor en pronóstico, en definir recaídas (4) y eventualmente se pueden usar para calificar respuesta a drogas (5).

Los índices de actividad más utilizados son el Systemic Lupus Activity Disease Index SLEDAI-2k (6), que considera varias manifestaciones lúpicas susceptibles de mejorar con el tratamiento; el British Isles Assessment Group BILAG, que además integra intención de tratar (7), y otros. El índice de daño es el Systemic Lupus Index Collaborating Clinics/American College of Rheumatology SLICC

/ACR (8), que se refiere al efecto acumulativo de la enfermedad sobre los órganos o toxicidad por medicamentos.

El estudio de la calidad de vida de un paciente es también otro aspecto muy importante, ya que consigna la percepción del paciente de su enfermedad; aunque no hay un formulario diseñado para LEG, se ha utilizado en especial el Medical Outcome Survey (9), en su versión más corta (short-formulary-36) SF-36.

### EXPECTATIVA DE VIDA Y MORTALIDAD EN LUPUS

En una serie publicada en 1994, nuestro grupo analizó las tasas de supervivencia de 218 pacientes chilenos con LEG, que son 92% a cinco años, 77% a 10 años y 66% a 15 años. Los pacientes de esta cohorte fueron examinados entre 1970 y 1991 en el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile y en el Hospital Dr. Sótero del Río, SSMSO. Los factores de peor pronóstico (muerte o insuficiencia renal terminal) fueron actividad a la presentación (Índice SLEDAI), compromiso renal y la presencia de trombocitopenia (10). Causas de muerte fueron actividad lúpica, infecciones, complicaciones de la insuficiencia renal terminal (IRT) y otras. En contraste, en Toronto, Canadá, en 1995, las tasas de supervivencia fueron de 79% a 15 años y 68% a 20 años. Causas de muerte: 16% lupus activo, 32% infecciones, 31% otros: accidentes vasculares, infartos, 11% sin relación con la enfermedad y un 10% desconocidas (11, 12).

Recientemente analizamos el desenlace (establecido como una combinación de muerte o diálisis crónica) en una cohorte de 61 pacientes con nefritis proliferativa lúpica, quienes iniciaron terapia entre 1973 y 1996, y fueron seguidos hasta el 2000. La supervivencia fue de 79% a cinco años. Los factores de mal pronóstico fueron una creatininemia  $> 1,3$  mg/dL, una edad menor a 30 años y un índice de actividad de la biopsia renal  $> 7$ , al momento de iniciar la terapia. En el subgrupo de 26 pacientes tratados con ciclofosfamida intravenosa (IV), la expectativa de estar vivo sin insuficiencia renal fue de 82% a cinco años. Al suspender la terapia con ciclofosfamida IV, 19 (73%) pacientes fueron considerados un éxito del tratamiento, pero cuatro de ellos recayeron entre 25 y 65 meses después de la última dosis de ciclofosfamida IV (13). En resumen, un 15% de nuestros enfermos tratados con ciclofosfamida IV progresó a IRT versus un 3% en los estudios de drogas realizados por el National Institute of Health (NIH) (14).

Avala el resultado el que otros estudios abiertos similares al nuestro sugieran que las tasas de respuesta de la glomerulonefritis proliferativa lúpica al esquema estándar de tratamiento (con bolos intermitentes de ciclofosfamida IV de 0,5-1 g/m<sup>2</sup> superficie corporal, mensual por plazos de alrededor de dos a cuatro años) propuesto por el NIH (14) son menores en estos estudios abiertos de práctica clínica real que las tasas reportadas en los estudios con asignación aleatoria de drogas (la variación en la expectativa de conservar la función renal es entre el 50% y 90% a 5 años). Los malos resultados se observaron especialmente en grupos étnicos afronorteamericanos y en "hispanicos" de Miami; se sumó también que las dosis utilizadas de ciclofosfamida debieron ser más bajas y por tiempos más cortos, ya que el uso de ciclofosfamida IV tiene efectos adversos considerables (15). Estos datos condujeron a la propuesta de otros esquemas de tratamiento, como es, por ejemplo, el uso de inducción por corto plazo con ciclofosfamida IV y terapias secuenciales con micofenolato mofetil, lo que pudiera ser más seguro y efectivo, pero de un costo más elevado (16).

El lupus no afecta de igual forma a todas las personas. Sabemos que el lupus es menos grave en blancos. Hay varios proyectos internacionales para el estudio del lupus; en América Latina, en 1996, se conformó GLADEL (Grupo latinoamericano para el estudio de lupus), que incluye a nueve países y 34 centros reumatológicos. Chile está representado por la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Hospital del Salvador (Drs. Leonardo Guzmán, Oscar Neira y María Alicia Alvarado) y la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile (Drs. Sergio Iacobelli, Loreto Massardo y

Néstor Gareca). Hicimos un aporte de 95 enfermos a esta cohorte multinacional de 1.214 pacientes de tres grupos étnicos: blancos, mestizos y afrolatinoamericanos. El trabajo explora el papel de las diferencias étnicas y de las desigualdades sociales en el curso y pronóstico del lupus. En enero de 2004 apareció la primera publicación de los datos, en la que se observó que la enfermedad fue más grave en los mestizos comparados con los pacientes de origen puramente europeo de esta región, con mayor compromiso renal y linfocitopenia. Se comprobó que el ser "hispanico" se refiere a un lenguaje común, pero abarca a una gran diversidad étnica, que se expresa también en heterogeneidad clínica en el lupus eritematoso (17). En otro trabajo enviado a publicación, la prevalencia de enfermedades autoinmunes en los familiares de los pacientes con LEG fue mayor en pacientes mexicanos y chilenos.

Por esto revisten importancia las descripciones locales de la expresión clínica de la enfermedad y constituyen un estímulo a que cada grupo registre y analice su experiencia.

A raíz de un proyecto sobre autoanticuerpos antiproteína-P ribosomal y su relación con la clínica, decidimos evaluar las manifestaciones clínicas de los pacientes al momento de consultar mediante índices de actividad en un estudio prospectivo y de sección cruzada (18). Existía una controversia, todavía no resuelta, sobre si los anticuerpos anti-P se asocian con psicosis, depresión, nefritis lúpica o con hepatitis lúpica. Además, se necesitaba que esta descripción clínica fuese una herramienta útil para comparar enfermos con o sin un determinado autoanticuerpo, y que a la vez se pudiera aplicar a un número importante de pacientes sin entorpecer la atención hospitalaria ni en el policlínico. Así, en una cohorte de 141 enfermos con lupus eritematoso generalizado utilizamos el MEX-SLEDAI (19), que es una adaptación mexicana del índice de actividad, de costo menor que la versión SLEDAI, ya que no utiliza los parámetros inmunológicos exigidos: niveles de anticuerpos anti-dsDNA de alta avidéz determinados por radioinmunoprecipitación técnica de Farr ni complementos. Entre abril de 1996 y septiembre de 1998 examinamos a 141 consultantes por lupus, consecutivos y no seleccionados. Se obtuvo consentimiento informado, determinamos MEX-SLEDAI, anti-DNA por Farr y se guardó el suero para montar posteriormente las técnicas de autoanticuerpos antiproteína P. Todos los pacientes cumplieron los criterios diagnósticos de LEG (20), 127 eran mujeres y 14, hombres. La mediana de la duración de síntomas fue cinco años (intervalo 0,1-31) y de la edad fue 33 años (6 - 77). Al momento del examen para anti-P se calificó la actividad lúpica mediante MEX-SLEDAI en 138 pacientes, y tres no fueron clasificados. Tenían LEG activo 83 (MEX-SLEDAI  $> 0$ ) e inactivo, 55 pacientes. La mediana del MEX-SLE-

DAI de los enfermos activos fue 6 (1-16). El Farr (normal < 11 UI/ml) de los enfermos activos fue mediana 35 UI/ml (1,4-1.240) versus en inactivos el Farr fue mediana 7 UI/ml (1-999). En otro estudio publicado corroboramos que la prueba de Farr positiva en enfermos inactivos predijo recaídas al cabo de un año de observación (21).

Las manifestaciones lúpicas según MEX-SLEDAI se muestran en la Figura 1.

En los 83 enfermos con lupus activo, la manifestación más frecuente fue el compromiso cutáneo (piel) 61%, seguido de artritis 33%, fiebre 31%, nefritis (renal) 27% y leucopenia (leuco) 25%. Menos frecuente fue la presencia de vasculitis, lupus neuro-psiquiátrico (Neuro-P), hemólisis o trombocitopenia (Hem/T), serositis (seros) o miositis (mios).

- Al estudio presentaron manifestaciones neuro-psiquiátricas (según MEX-SLEDAI) nueve enfermos:
  - 2 psicosis lúpica
  - 2 accidente vascular encefálico
  - 1 síndrome orgánico cerebral
  - 1 mielitis transversa
  - 2 compromiso de pares craneanos
  - 1 mononeuritis múltiple y cefalea
- Otros tres enfermos tuvieron depresión mayor, que no es componente del MEX-SLEDAI.

### Manifestaciones renales

- Glomerulonefritis activa en 22 pacientes. Esto es presencia de cilindros hemáticos o granulosos, hematuria, comienzo de proteinuria > 0,5 mg/dl, aumento de la creatininemia > 0,5 mg/dl.

- Biopsia renal en 17 pacientes:
  - 4 Clase III OMS
  - 12 Clase IV OMS
  - 1 Clase V OMS

Otros seis enfermos tuvieron hepatitis lúpica.

En cuanto a los anticuerpos antiproteína P ribosomal, se observaron en el 15% de la serie, en pacientes con LEG de reciente inicio y con lupus activo y estuvieron presentes en los dos enfermos que tuvieron psicosis lúpica, por lo que esta asociación fue ratificada. Sólo dos de seis enfermos con hepatitis lúpica y cuatro de 22 con glomerulonefritis tuvieron anti-P, por lo que descartamos la asociación con nefritis, pero no podemos hacer afirmación alguna con respecto a la hepatitis lúpica, por la poca frecuencia de ella (18).

Hemos continuado el estudio de los anticuerpos anti-P y su relación con la psicosis en enfermos con lupus. A lo largo de los años se nos hizo evidente la necesidad de contar con registros clínicos adecuados, internacionales y validados en esta enfermedad, que tiene tantas manifestaciones y en la que todo puede ser debido al lupus, pero a la vez no todo lo que el enfermo presenta necesariamente se explica por lupus.

Concluimos que es deseable introducir medidas de actividad como el SLEDAI-2k, SLICC/ACR y otras en la monitorización de los pacientes con LEG, lo que puede conducirnos a una mejor atención de los pacientes y a establecer las bases para futuros estudios comparativos de medicamentos y de otras terapias.

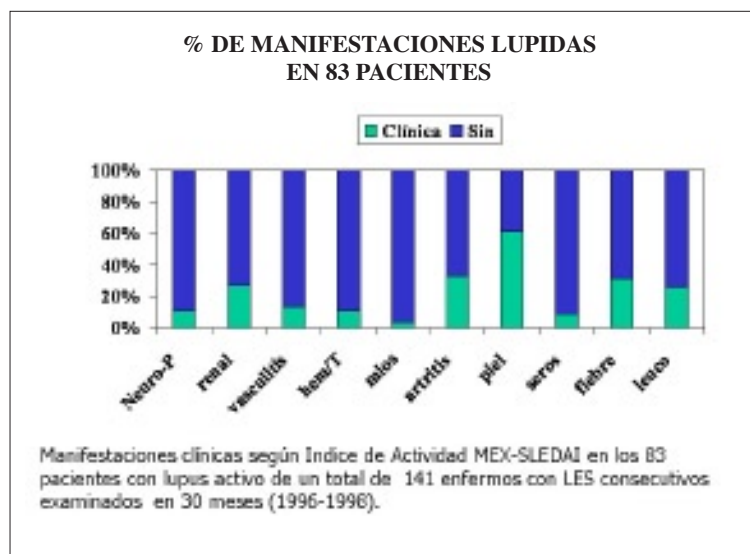


Figura 1.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rus V y Hochberg M. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. En: Wallace D, Hahn B (Eds.). *Dubois' Lupus Erythematosus*. Vol. 1. Philadelphia: Lippicott, Williams & Wilkins 2002:65-86.
2. Bakir AA, Levy PS, Dunea G. The prognosis of lupus nephritis in African-Americans: a retrospective analysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:159-71.
3. Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996; 35:248-54.
4. Bootsma H, Spronk P, Derksen R, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995; 345:1595-1599.
5. Isenberg D y Ramsey-Goldman R. Assessing patients with lupus: towards a drug responder index. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38:1045-9.
6. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29:288-91.
7. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993; 86:447-58.
8. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. 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; 39:363-9.
9. Stewart AL, Hays RD, Ware JE, Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988; 26:724-35.
10. Massardo L, Martínez ME, Iacobelli S, Villarroel L, Rosenberg H, Rivero S. Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24:1-11.
11. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995; 22:1265-70.
12. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22:1259-64.
13. Velasquez X, Verdejo U, Massardo L, et al. Outcome of Chilean patients with lupus nephritis and response to intravenous cyclophosphamide. *J Clin Rheumatol* 2003; 9:7-14.
14. Steinberg AD y Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991; 34:945-990.
15. Ortman R y Klippel J. Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26.
16. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350:971-80.
17. Pons-Estel B, Catoggio L, Cardiel M, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:1-17.
18. Massardo L, Burgos P, Martínez ME, et al. Antiribosomal P protein antibodies in Chilean SLE patients: no association with renal disease. *Lupus* 2002; 11:379-83.
19. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992; 19:1551-1558.
20. Tan EM, Cohen AS, Fries JE, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277.
21. Massardo L, Martínez M, Pérez R et al. Capacidad de predecir una recaída de lupus eritematoso generalizado, mediante anticuerpos anti-DNA de hebra doble, por la técnica de Farr. *Rev Méd Chile* 1999; 127:411-420.