

BASES MOLECULARES Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

G. POUSADA FERNÁNDEZ

gupousada@alumnos.uvigo.es

Alumno 5º Bioloxía, Materia: Bioquímica clínica (2009/10), Universidade de Vigo

Profesora: Almudena Fernández Briera

Resumen: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un trastorno autoinmunitario que aparece cuando el sistema inmune fabrica, por error, anticuerpos que atacan los tejidos del propio organismo. Los polimorfismos en los genes de citoquinas se relacionan con diferentes niveles de expresión y producción de las mismas, participando en la fisiopatología de la enfermedad. Así mismo, la fagocitosis lenta de las células apoptóticas puede producir fenómenos de autoinmunidad a través de la exposición de autoanticuerpos en la superficie de los cuerpos apoptóticos.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico, Autoanticuerpos, Anticuerpos antinucleares, Autoantígenos, Citoquinas, Apoptosis.

Resumo: O Lupus Eritematoso Sistémico (LES) é un trastorno autoinmunitario que aparece cando o sistema inmunitario fabrica, a causa dun erro, anticorpos que atacan os tecidos do propio organismo. Os polimorfismos nos xenes das citoquinas relaciónanse con diferentes niveis de expresión e produción das mesmas, participando na fisiopatoloxía da enfermidade. Así mesmo, a fagocitose lenta das células apoptóticas pode producir fenómenos de autoinmunidade a través da exposición de autoanticorpos na superficie dos corpos apoptóticos.

Palabras chave: Lupus Eritematoso Sistémico, Autoanticorpos, Anticorpos antinucleares, Autoantíxenos, Citoquinas, Apoptose.

INTRODUCCIÓN

Aunque el sistema inmunitario distingue, en general, lo propio de lo extraño, tal distinción no es absoluta. En el año 1902, Paul Ehrlich llamó la atención sobre la capacidad del sistema inmunitario de producir lesiones en el propio organismo. Ehrlich supuso que un *horror autotoxicus* protegería frente a tal posibilidad: “El organismo tiene mecanismos que evitan que la respuesta inmunitaria actúe sobre los propios tejidos”. Sin embargo, esto no es cierto y en muchos casos se produce tal respuesta.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad heterogénea de carácter autoinmune, que afecta varios sistemas del organismo y que, además, se caracteriza por presentar elevados títulos de autoanticuerpos frente a diversos autoantígenos. Los autoanticuerpos juegan un papel importante en la patogenia de la enfermedad, generando parte del daño tisular (Fig. 1) que se observa en los pacientes con LES, ya sea a través de la formación de complejos inmunes o uniéndose directamente a antígenos de superficie.

Entre los factores fisiopatológicos involucrados en el LES hay características genéti-



Fig. 1. El *Lupus erythematosus*, o “Lobo rojo”, debe su denominación al eritema facial característico de esta enfermedad, que confiere al paciente un remoto parecido externo con el lobo.

cas y ambientales como agentes infecciosos, drogas y alimentos, aunque también se ha observado la acumulación de cantidades anormalmente elevadas de células apoptóticas en los tejidos, lo que indicaría una incapacidad de los fagocitos para eliminar el material desvitalizado. Las células apoptóticas que no son fagocitadas a tiempo pueden entrar en un estado de necrosis secundaria, desintegrándose y liberando su contenido citoplasmático. De esta forma pierden su estado antiinflamatorio y ganan potencial inflamatorio. Dichas alteraciones llevan a la activación de células B y T autorreactivas y, por lo tanto, a la producción de autoanticuerpos característicos del LES, como son los antinucleares, entre ellos el anti-ADN_{2C} (de doble cadena).

El curso clínico del LES se caracteriza por aumentos de actividad o reactivaciones episódicas, que tienen características similares a las de la activación inmunológica dependiente de las células T.

PATOGÉNESIS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Los autoanticuerpos, como los presentes en el LES, dañan los tejidos por diferentes vías. En la sangre, un autoanticuerpo que reconozca a un autoantígeno se une a él para formar un complejo inmunitario, presto a depositarse en tejidos muy dispares (Fig. 2). Los autoanticuerpos reconocen también a autoantígenos de los tejidos, donde generan inmunocomplejos.

Los complejos inmunitarios mencionados resultan siempre perjudiciales. Por un lado, reclutan a moléculas del complemento, otros componentes del sistema inmunitario que dañan directamente el tejido. Los complejos,

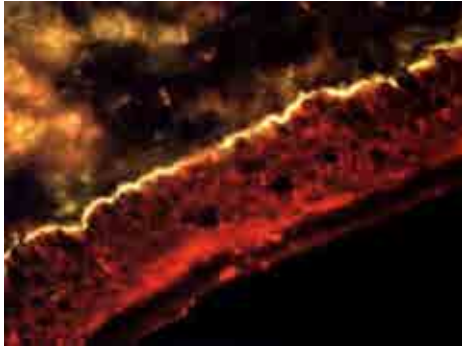


Fig. 2. Los anticuerpos dirigidos contra el tejido entre la epidermis y la dermis presentan un brillo amarillento en esta micrografía de la piel de un cobaya expuesto al suero sanguíneo de un enfermo con Lupus. Estos anticuerpos causan una reacción inflamatoria dañina.

por sí mismos o con ayuda del complemento, provocan una respuesta inflamatoria: un reclutamiento de leucocitos, que cercan y destruyen a los agentes patógenos. La inflamación constituye un mecanismo de protección; ahora bien, si se activa sin que exista un peligro real o si persiste durante largo tiempo, las células inflamatorias y sus secreciones atacan a los tejidos que deberían proteger. Además, la inflamación provoca la proliferación anormal de las células en división del tejido afectado, lo que altera el funcionamiento normal del mismo. En el riñón, por ejemplo, los inmunocomplejos se acumulan en los glomérulos, nódulos de filtración sanguínea de los bucles y asas capilares, provocando la deposición excesiva y desencadenando un proceso de glomerulonefritis, una reacción inflamatoria lesiva para el riñón.

La activación persistente de las células B provoca una hipergammaglobulinemia policlonal y la producción de autoanticuerpos. La interacción de CD40L con su receptor CD40 en las células B induce la proliferación y formación de centros germinales y permite la maduración de la afinidad de las inmunoglobulinas, el cambio de isotipo, así como la

mutación somática y la expansión clonal de células B específicas. Se propone como explicación para la activación persistente de células B en los pacientes con LES los elevados niveles de la interleuquina IL-6, posiblemente asociados a polimorfismos en el gen codificante de esta interleuquina.

Interleuquinas: Son proteínas de bajo peso molecular que regulan la función de las células que las producen o de otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana y cuentan con funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis y crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas.

Balance de respuestas de células T ayudantes tipo 1 (Th1) y T ayudantes tipo 2 (Th2) en LES:

Se ha planteado un desequilibrio o descompensación entre los linfocitos (Fig. 3) Th1-Th2, con un predominio de los Th2. Sin embargo, no se puede considerar que el LES sea simplemente una alteración en la producción de interleuquinas, ya que se sabe que al inicio de la enfermedad predominan la interleuquinas Th1, mientras que las Th2 predominan en las fases tardías de la misma. Otros estudios plantean que la presencia de unos péptidos procedentes de las

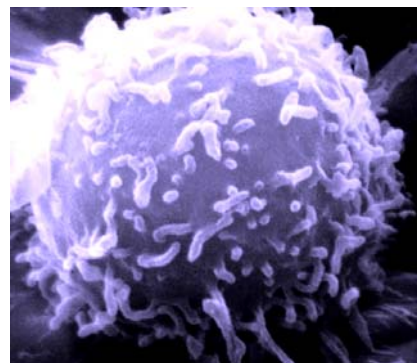


Fig. 3. Micrografía de un linfocito observado con un microscopio electrónico de barrido.

histonas pueden estimular los linfocitos T para producir interleuquinas Th1, mientras otros pueden estimular la respuesta hacia Th2. En pacientes con LES, la presencia de niveles elevados de las interleuquinas IL-4, IL-6 e IL-10 se ha considerado como un desequilibrio favorable hacia Th2. La presencia de hipergammaglobulinemia e hiperactividad de células B apoya esta hipótesis; sin embargo, la principal fuente de IL-6 e IL-10 en los pacientes con LES son los monocitos, no los linfocitos Th2.

Interleuquinas implicadas en la patogénesis del LES:

Los pacientes de LES, a pesar de tener niveles elevados de interleuquinas proinflamatorias, presentan niveles relativamente bajos de proteína C reactiva (proteína plasmática producida por el hígado y adipocitos, cuyo nivel aumenta considerablemente durante los procesos inflamatorios que ocurren en el cuerpo), lo que, no permitiendo la unión a todo el ARNm, daría lugar a que quedasen fragmentos inmunogénicos contra los que se generarían anticuerpos, los cuales finalmente podrían tener reacción cruzada con el ADN.

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α): Dentro de las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de Clase III se encuentran los *loci* que codifican el TNF α , el TNF β y la linfotoxina B, todos ellos implicados en la susceptibilidad al LES. En la región promotora del gen *TNF α* (el más asociado al LES) se han descrito varios polimorfismos, ya sea de manera independiente o como parte de un haplotipo HLA1, que confieren una mayor actividad transcripcional al gen codificante.

Interleuquina 6: La IL-6 es una interleuquina proinflamatoria, producida por las células Th2, que actúa como factor de crecimiento y diferenciación de las células B e inductor de la producción de IgG. Existen evidencias de que la IL-6 mantiene la hiperreactividad de las células B en los pacientes con LES y, en este sentido, se ha encontrado una elevación de los niveles de IL-6 en las fases activas de la enfermedad.

Ciertos polimorfismos en el extremo 3' del gen de la IL-6, así como ciertos alelos de mini-satélites ricos en AT, han sido asociados con la susceptibilidad al LES en pacientes caucásicos y afroamericanos, ya que ambas variables pueden aumentar la estabilidad del ARNm y así contribuir a los elevados niveles de IL-6 en el LES.

Interleuquina 10: Es una interleuquina del grupo Th2 que regula negativamente la presentación de antígenos y la depuración de complejos inmunes. IL-10 juega un papel importante en la patogénesis del LES. El aumento de IL-10 promueve la hiperactividad de las células B y la producción de autoanticuerpos. Asimismo, la frecuencia de células secretoras de IL-10 en sangre periférica está aumentada en pacientes con LES. Existe una influencia genética en la producción de IL-10; los niveles aumentados de IL-10 se han correlacionado con haplotipos específicos que contienen dos marcadores microsatélites o tres polimorfismos de nucleótidos únicos dentro del

promotor. Por lo demás, se ha descrito el efecto sinérgico entre IL-10 y los genotipos de *bcl-2* para aumentar la susceptibilidad al LES.

Interferón gamma (INF γ): Es una glicoproteína producida y secretada por las células T y NK en respuesta a una gran variedad de estímulos. Su presencia durante la respuesta inmune favorece la expansión de las células Th1. Distintas evidencias sostienen que INF γ tiene un papel importante en el daño tisular que ocurre en el LES, así como que péptidos de las histonas del nucleosoma estimulan linfocitos T autorreactivos para producir INF γ .

En el LES los niveles de INF γ pueden cambiar de acuerdo con el estado de la enfermedad, siendo altos al inicio (lo cual favorecería la pérdida de la tolerancia) y bajos al final (lo cual permitiría el aumento de las interleuquinas Th2 y la activación de las células B).

Factores del crecimiento transformante beta (TGF β s): Son una familia de interleuquinas multifuncionales que actúan en la reparación tisular, inflamación e inmunorregulación. Asociado a estos efectos, hay evidencia de que los TGF β s también coestimulan las células T activadas, para actuar como células reguladoras en lugar de células efectoras Th1 o Th2. Esta función jugaría un papel importante en la patogenia del LES.

En pacientes afectados de LES se ha descrito un descenso de los niveles de TGF β s (tanto constitutivos como

inducibles), posiblemente secundario a los altos niveles de IL-10, ya que esta última suprime la producción de TGF β s en las células NK. La presencia de niveles bajos de TGF β s conlleva una inadecuada supresión de la producción de IgG, lo que explicaría, en parte, la alta producción de IgG en los pacientes con LES.

Apoptosis: Se define como una forma de muerte celular, que está regulada genéticamente. Esta muerte celular es parte integral del desarrollo de los tejidos.

Las células que mueren normalmente son fagocitadas por macrófagos especializados o, menos frecuentemente, por células dendríticas inmaduras o bien por neutrófilos. Si las células apoptóticas no son eliminadas adecuadamente llegan a un estado de necrosis secundaria, frente al cual pueden aparecer nuevas reacciones autoinmunes debidas a los componentes celulares recientemente lisados (Fig. 4).

Células apoptóticas y su interacción con los anticuerpos del LES:

Las células apoptóticas fueron inicialmente vinculadas con el LES cuando se demostró que los autoantígenos

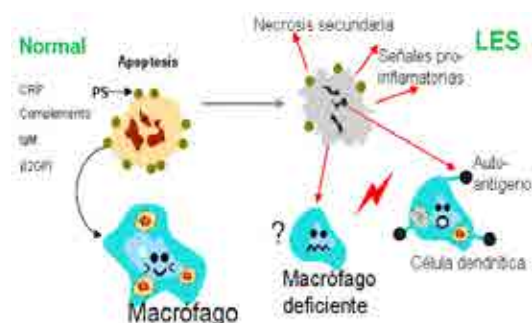


Fig. 4. Los defectos en la depuración de células apoptóticas son una de las posibles explicaciones de ciertas enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico. B2GPI: β 2-Glucoproteína I; CRP: Proteína C reactiva; PS: Fosfatidilserina.

del Lupus se concentraban dentro y en la superficie de los *blebs* (colecciones de aire) de las células apoptóticas, señalando a la célula apoptótica como una fuente de antígenos (Fig. 5). Dentro de los autoanticuerpos que se unen a las células apoptóticas se encuentran la anticromatina y los antifosfolípidos. Por otra parte, los antígenos en los cuerpos apoptóticos sufren modificaciones post-traduccionales, lo cual podría desembocar en la producción de importantes antígenos.

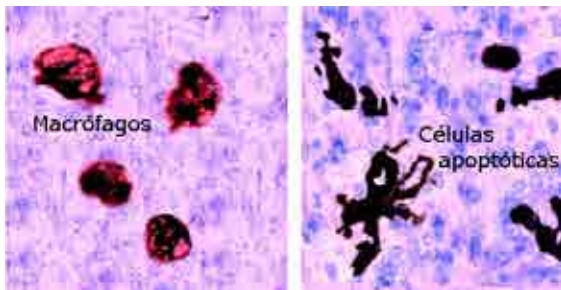


Fig. 5. Micrografías de macrófagos y células apoptóticas.

Al administrar abundantes células apoptóticas a ratones con LES, se ha observado que éstos pueden producir cantidades moderadas de anticuerpos contra antígenos de fosfolípidos nucleares, así como desarrollar hiper-gammaglobulinemia y depósitos glomerulares. Si se administra un residuo necrótico o apoptótico a ratones normales, en forma de células fagocíticas cargadas de antígenos, se observa que las células dendríticas maduran a células dendríticas mieloides, pero los macrófagos no provocan una respuesta con autoanticuerpos ni se observa enfermedad renal.

Los autoanticuerpos pueden reconocer a sus antígenos en la superficie

de las células apoptóticas *in vivo*. Microscópicamente, se ha demostrado que estos anticuerpos se encuentran unidos a núcleos fragmentados y cromatina en células y cuerpos apoptóticos.

Defectos de la apoptosis en el LES:

El sistema inmunológico utiliza la apoptosis para eliminar los clones autorreactivos de células B y T, por lo que los defectos de este sistema contribuirían a la persistencia de estos clones y podrían provocar enfermedades autoinmunes.

En ratones que tienen niveles muy bajos de FAS (proteína de la familia del factor de necrosis tumoral, altamente expresada en linfocitos activados) se observa un aumento de tejido linfoide con acúmulo de linfocitos T CD4+ y CD8+, asociado a la aparición de autoanticuerpos (similares a los del LES) dirigidos contra ADN, cromatina y crioglobulinas. La ausencia de FAS acelera la enfermedad autoinmune, interfiriendo con la selección negativa periférica de los clones T y B.

Asimismo, los ratones carentes de *bim*, una molécula que inhibe *bcl-2* y, por lo tanto, la apoptosis, presentan enfermedad autoinmune. El gen *Scl-3*, que tiene una importante función en el control de la apoptosis, acelera el LES y, además, activa las células dendríticas, con lo que aumenta la secreción de citoquinas proinflamatorias.

En el LES se han detectado neutrófilos que presentan una respuesta

apoptótica aumentada frente a TNF α . Por otra parte, las células T muestran una capacidad disminuida para iniciar la apoptosis inducida y reducidos potenciales transmembrana en sus mitocondrias, lo que conduce a la muerte celular y a la acumulación de tejido necrótico.

Defectos del aclaramiento de las células apoptóticas en el LES: Los macrófagos presentan receptores para reconocer las células apoptóticas, así como las células dendríticas que unen e ingieren células apoptóticas. La mayoría de los receptores de los macrófagos reconocen restos de fosfatidilserina; éstos son expuestos durante las fases tempranas de la apoptosis, debido a la acción de flipasas que las traslocan a la hemicapa externa de las membranas para que queden expuestas.

En pacientes con LES se observa una cantidad aumentada de células apoptóticas. *In vitro*, la capacidad de sus macrófagos para fagocitar y aclarar las células apoptóticas está disminuida; existe una alteración del sistema fagocítico mononuclear. Tanto la adhesión como la fagocitosis de los cuerpos apoptóticos están alteradas en los macrófagos de los pacientes con LES.

DIAGNÓSTICO

Los médicos carecen de una prueba diagnóstica concluyente que permita confirmar o rechazar la sospecha de LES. Puesto que el autoataque inmunitario constituye una característica compartida por múltiples

enfermedades, no se puede utilizar siquiera un signo tan clásico del LES como la presencia de autoanticuerpos antinucleares para sostener un diagnóstico de LES.

En ausencia de una prueba inequívoca, el médico podría recabar información de fuentes muy dispares, desde el análisis clínico hasta la propia descripción que el enfermo realiza de sus síntomas. El Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*) ha elaborado un listado de once criterios indicativos del LES.

Siete de ellos corresponden a síntomas como artritis, fotosensibilidad y eritema facial en alas de mariposa (Fig. 6), entre otros. Los cuatro restantes describen parámetros analíticos (Tabla 1).



Fig. 6. Eritema en alas de mariposa, considerado, en un principio, la única manifestación clínica del LES.

Suele considerarse que una persona padece LES si en ella coinciden cuatro de estos criterios. En ocasiones, sin embargo, los médicos basan su diagnóstico en un número menor de parámetros, sobre todo cuando éstos constituyen claros indicios de la enfermedad (alteración de varios sistemas orgánicos combinada con la presencia de autoanticuerpos nucleares, por ejemplo). Las manifestaciones más habituales del LES incluyen fatiga y dolores en músculos y articulaciones, aunque los afectados pueden

Criterios de diagnóstico	
Erupción malar	Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
Erupción discoide	Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones.
Fotosensibilidad	Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
Úlceras orales	Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada y diagnosticada por un médico.
Artritis	Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
Afectación renal	Proteinuria persistente mayor a 0,5 g/día o mayor de 3+ si no se ha cuantificado, o bien cilindros celulares (pueden ser de eritrocitos, hemoglobina,...).
Afectación neurológica	Convulsiones (en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones como uremia y cetoacidosis), o psicosis (en ausencia de tratamientos farmacológicos).
Afectación hematológica	Anemia hemolítica, leucopenia (menos de 4.000/mm ³), linfopenia (menos de 1.500/mm ³) y trombocitopenia (menos de 100.000/mm ³ en ausencia de fármacos).
Afectación inmunológica	Anti-ADN (título anormal contra ADN nativo), anti-Sm (presencia de anticuerpos frente al antígeno nuclear Sm) y hallazgo positivo de anticuerpos anti-fosfolípidicos.
Serositis	Pleuritis (claro antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural), o bien pericarditis (comprobada por electrocardiograma).
Anticuerpos anti-nucleares (ANA)	Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente y en ausencia de medicamentos relacionados con el lupus de origen farmacológico.

Tabla 1. Criterios de diagnóstico del LES publicados en 1982 por el Comité de criterios diagnósticos y terapéuticos del American College of Rheumatology y revisados en 1992.

experimentar también sudoración, mala circulación, fiebre, migrañas, pérdida de pelo, eritema o problemas renales.

En muchos casos, la enfermedad se desarrolla con el paso del tiempo. Una persona puede tener sólo uno o dos de los síntomas durante varios años. Así, gradualmente, la enfermedad continúa desarrollándose hasta que el afectado tiene suficientes problemas relacionados con el LES como para establecer un diagnóstico. En la actualidad, los investigadores buscan nuevos biomarcadores que tengan valor de diagnóstico o pronóstico mediante aproximaciones genómicas y proteómicas. No obstante, la introducción de técnicas nuevas siempre es difícil, dada la heterogeneidad de la enfermedad.

Marcadores moleculares del LES: La prevalencia de anticuerpos, utilizados en el laboratorio para el diagnóstico del LES, var-

ía ampliamente. La inmunodifusión detecta los anticuerpos de alta afinidad, la inmunofluorescencia indirecta detecta anticuerpos de afinidad moderada y alta y el ELISA es útil para anticuerpos de baja afinidad y alta. Todos los ensayos requieren una validación cuidadosa para determinar la detección de autoanticuerpos humanos. Los resultados del ensayo pueden reflejar la actividad de la enfermedad, indicar su correlación con la afectación de órganos o predecir la recaída, lo que permite el tratamiento preventivo.

Anticuerpos antinucleares (ANAs): Los anticuerpos contra los componentes nucleares son los ANAs. La mayoría de las personas con LES tienen ANAs. La medición de ANAs es semicuantitativa y no está bien normalizada entre los laboratorios, debido a la falta de material de referencia adecuado. La precisión y la exactitud de la técnica de-

pende de la configuración del ensayo, los procedimientos de control de calidad y la experiencia del clínico.

Anticuerpos anti-ADN de doble cadena:

Los anticuerpos ADN_{2C} se asocian con el LES. Hay varias dificultades en la detección de anti-ADN_{2C}, que se aplican a otros autoanticuerpos, entre las que se incluyen el isotipo de anticuerpos detectados, la afinidad del anticuerpo, la determinación de los parámetros específicos y problemas con la normalización y la calibración. La determinación de anticuerpos anti-ADN_{2C} puede ser negativa al principio de la enfermedad, después del tratamiento o cuando el paciente está en remisión clínica; por lo tanto, no todos los pacientes con LES son seropositivos en cualquier estadio de la enfermedad.

Anticuerpos anti-histonas: Tienen un papel importante en la inducción del fenómeno LES, ya que los anticuerpos anti-desoxirribonucleoproteínas reconocen el complejo ADN-histonas y la reacción depende de las histonas. Los anticuerpos anti-histonas son muy heterogéneos, ya que pueden reaccionar con epitopos localizados en las fracciones de histonas aisladas, en los dímeros H2A-H2B, en los tetrámeros H3-H4, en el octámero de histonas o en el complejo ADN-histonas.

Anticuerpos anti-ENAS: Son anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles.

Anticuerpos anti-Ro/La: Ro y La se encuentran en el LES y el síndrome de Sjogren. Estos autoanticuerpos tampoco son específicos del LES, pero ambos son muy útiles cuando el anti-ADN_{2C} no es detectable. Los ELISA son muy sensibles para el anti-Ro, el anti-La y el anti-RNP, pero también

son positivos en otras enfermedades. Ro existe en dos formas: Ro52 y Ro60. En el LES predominan los anticuerpos anti-Ro60, mientras que ambos están presentes en el síndrome de Sjogren. Ro60 contiene epitopos conformacionales que están ausentes en algunos sustratos. El ELISA y el Western Blot son capaces de discriminar anticuerpos anti-Ro52 y anti-Ro60 individualmente. La presentación de títulos altos de anti-Ro y anti-La aumenta más lentamente que los anti-ADN_{2C} en la recaída.

Anticuerpos Sm/RNP: Concentraciones altas de anti-Smith (anti-Sm) constituyen un criterio útil para el diagnóstico del LES y, aunque es bastante específico, también se han encontrado en otras enfermedades. Los anticuerpos anti-Sm rara vez se encuentran sin los anticuerpos anti-RNP (ribonucleoproteína), porque ambas proteínas son comunes al ARNsn en el espliceosoma. El anti-RNP es más común y menos específico para el LES. Los anti-RNP o anti-Sm no están fuertemente asociados con características clínicas del LES, pero el anti-Sm podría aparecer con la evolución de la enfermedad.

Anticuerpos anti-ribosomales P: Los anticuerpos anti-ribosomales analizados mediante ELISA se asocian con LES neuropsiquiátrico, pero su valor pronóstico es incierto.

Anticuerpos anti-fosfolípidos: Anticuerpos anti-cardiolipina (ACA) de todos los isotipos se observan en el 16-60% de los pacientes con LES.

Sistema del complemento: Algunos componentes de sistemas del complemento, C3 y C4, se utilizan para complementar los análisis. En el caso de C4 no es sólo informativo y su control es necesario porque los alelos nulos de C4 son comunes en el LES, de manera que los niveles de referencia del C4 pueden ser persistentemente bajos. El LES también puede ser activo sin causar cambios en el C3 y C4. Por otra parte, los anticuerpos anti-C1q son detectados por ELISA en un 90% de los pacientes con LES, pero son de uso clínico limitado.

TRATAMIENTO

Con independencia de la base etiopatogénica, el tratamiento combinado de anticoagulantes, corticoides y algunos inmunosupresores parece ser el más efectivo en el control del LES. El tratamiento anticoagulante es el más eficaz y su uso combinado con esteroides ha demostrado los mejores resultados en el LES.

El tratamiento anticoagulante parece recomendado, principalmente, como profilaxis primaria, en aquellos pacientes que presenten anticuerpos anti-fosfolípidos (el anticuerpo anti-cardiolipina, por ejemplo). La presencia de éstos de forma aislada, sin llegar a cumplir los criterios de LES, no justifica el inicio de la anticoagulación; en estos casos es más aconsejable el tratamiento por antiagregación.

Otros parámetros de control en relación con el LES podrían ser la concentración de proteínas del complemento, en especial la actividad del complemento total o CH50, de anti-dADA y la velocidad de sedimentación globular o VSG, así como la respuesta a la linfopenia.

La concentración de la respuesta inmune es otra vía de trabajo en la que se encuentran, entre otros, el Tamoxifeno, la Bromocriptina y la vitamina D. Otras están en fase de desarrollo como el Abatacept (CTLA-4Ig), el Rituximab (anti-CD20) o el Eprentuzumab (anti-CD22).

En noviembre de 2009, el Belimumab (*BenlystaTM*), un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra un receptor de los linfocitos B (el llamado Blys) y que participa en la coestimulación de los linfocitos B y T, se propuso como el primer fármaco específico contra la enfermedad, tras haber conseguido, en ensayos de Fase III, una magnífica respuesta terapéutica (entre el 50 y el 60% de los enfermos más graves mostró una respuesta positiva o muy positiva, concretamente la disminución de la típica fatiga asociada a la enfermedad). Este resultado no se había conseguido hasta ese momento con ningún fármaco (la fatiga lúpica afecta casi al 95% de los enfermos). Por todo ello, el Belimumab se convierte en una esperanza para el tratamiento de pacientes de LES.

FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN

El LES es una patología con una influencia genética importante, que se extiende más allá de las leyes mendelianas y del complejo mayor de histocompatibilidad. En esta enfermedad, el favorecimiento de la respuesta inflamatoria multisistémica característica de la enfermedad por cuenta de la combinación de polimorfismos de citoquinas, juega un papel fundamental. Por estos hallazgos, parte de la investigación básica en LES se centra actualmente en este aspecto. No obstante, quedan muchos interrogantes por resolver, por lo que el LES seguirá siendo un

campo atractivo para la investigación aplicada. Esperemos que en un futuro no muy lejano pueda disponerse de parámetros de diagnóstico sensibles y específicos, así como de intervenciones terapéuticas tempranas sobre dianas específicas.

Es posible que en el futuro surjan también nuevas líneas de investigación relacionadas con la valoración de la actividad apoptótica en los pacientes, así como con la capacidad de aclarar los cuerpos apoptóticos. En este sentido, sería muy deseable el desarrollo de nuevos medicamentos, capaces de regular y mejorar los sistemas apoptóticos de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

ALMEIDA, D., ANTOLÍN, J., AMÉRIGO, M. J., CANTABRANA, A., ROCES, A. & HAYECK, M. 2002. Anticuerpos anti-ribosomales como marcadores de actividad en el LES. *Anales de Medicina Interna (Madrid)*. 19:73-75.

CAMPELLO, I., ALMÁRCEGUI, C., VELILLA, J., HORTELLS, J. L. & OLIVEROS, A. 2001. Neuropatía periférica en el lupus eritematoso sistémico. *Revista de Neurología*. 33:27-30.

CARDONA-PORTELA, P., CASANOVAS-PONS, C., MORAL-TORRES, M. & RUBIO-BORREGO, F. 2004. Trombosis venosa cerebral como presentación de lupus eritematoso sistémico. *Revista de Neurología*. 39: 30-34.

CELADA, A. & AGUADO, M. T. 1985. Alteraciones inmunológicas en los pacientes con lupus eritematoso discoide. *Inmunología*. 3: 107-110.

EGNER, W. 2000. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *Clinical*

Pathology. 53:424-432.

GALARZA, P., STRADA-AGODINO, M. L. & CASELLAS, A. 2005. Marcadores séricos en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES): Su relación con el compromiso renal. *Revista ByPC*. 69: 58-61.

GUARNIZOL, P. & VÁSQUEZ, G. 2004. Polimorfismos de citoquinas en lupus eritematoso sistémico. *Revista Colombiana de Reumatología*. 3: 209-216.

KOFFLER, D. 1980. Lupus eritematoso sistémico. *Investigación y Ciencia*. 48:14-25.

LUZ-NAVARRETE, C. & IBÁÑEZ, C. 2008. Rol de la Apoptosis en la Fisiopatología del Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Chilena de Reumatología*. 24:30-38.

MARTORELL, J., FONT, J., SUESA, N., CARDELLACH, F., INGELMO, M. & VIVES, J. 1982. Anticuerpos contra células T y B en el lupus eritematoso sistémico. Correlación con parámetros biológicos y clínicos. *Inmunología*. 4:175-180.

MIMENZA-ALVARADO, A. J., TÉLLEZ-ZENTENO, C. & GARCÍA-RAMOS, G. 2002. Lupus erimatoso sistémico con afectación del tronco encefálico: presentación de tres casos. *Revista de Neurología*. 35:128-131.

MUÑOZ-MÁLAGA, J. C., ANGLADA, M. PAEZ, GIRÓN, J. M. & BARRERA, A. 1999. Psicosis como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico: valor de la prueba de la banda lúpica frente a los anticuerpos anti-ribosomales. *Revista de Neurología*. 28:779-781.

NELSON, J. LEE. 2008. Microquimerismo. *Investigación y Ciencia*. 379:62-71.

RENNIE, J. 1991. El cuerpo contra sí mismo. *Investigación y Ciencia*. 173:15-25.

SANCHEZ-CABALLERO, F. M., MARENCO, J. L., SÁNCHEZ-BURSÓN, J., REJÓN,

E., AGUILERA, J. M. & JIMÉNEZ, M. D. 1999. Infarto cerebral en el lupus eritematoso sistémico. *Revista de Neurología*. 29:985-990.

SÁNCHEZ-CRESPO, M., ALONSO, F., IÑARREA, P., ÁLVAREZ, V. & EGIDO, J. 1982. Liberación de mediadores frente al ADN nativo por los basófilos de enfermos de lupus eritematoso diseminado. *Inmunología*. 2: 65-70.

STEINMAN, L. 1993. Autoinmunidad. *Investigación y Ciencia*. 206:34-44.

TUSET, N. & GRAS, N. 1989. Acción de los activadores policlonales, de los fármacos inductores de lupus, de los citotóxicos y citostáticos sobre los anticuerpos naturales anti-TNO (I). Acción del LPS y de la procai-

namida. *Inmunología*. 8:30-37.

VÁSQUEZ-KUNZE, S., CALVO-QUIROZ, A., SOSA-VALLE, H. & TICSE-AGUIRRE, R. 2007. Lupus eritematoso sistémico en la unidad de cuidados intensivos de medicina del Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Revista Médica Herediana*. 18:192-199.

ZOUALI, M. 2005. El lupus, sus causas y posibilidades de tratamiento. *Investigación y Ciencia*. 344:46-55.