

Manifestaciones y evolución clínica de pacientes con LES en un hospital de referencia

María Marcela Schmid, Susana Graciela Roverano, Sergio Oscar Paira

Sección Reumatología, Hospital J.M. Cullen. Avenida Freyre 2150 - (3000) Santa Fe.

Resumen

Se revisaron las historias clínicas de 159 pacientes con LES (criterios ACR 1982), 91% mujeres, con una edad media a la primera consulta: 30 años y un tiempo medio de seguimiento de 73 meses. El 51% presentó compromiso musculoesquelético, el 50% compromiso renal y el 44% presentó rash malar fotosensible. AAN (+) se determinó en 59% de los pacientes, consumo de complemento en 49% y linfopenia en 34,5%. 94/100 pacientes en quienes estuvo disponible el SLEDAI estaban activos en la primera consulta (media: 8). Durante la evolución, 70% de los pacientes fueron tratados con antipalúdicos y esteroides V.O. 80% de los pacientes permanecían vivos en la última consulta; la mortalidad fue del 17% debido principalmente a infecciones, hemorragia pulmonar e insuficiencia respiratoria.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, laboratorio en LES, evolución y tratamiento en LES.

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es considerada la enfermedad sistémica autoinmune con mayor diversidad clínica y serológica; con exacerbaciones y remisiones de uno o más sistemas, con un curso y pronóstico variable¹⁻³. La sintomatología comienza predominantemente en mujeres en edad fértil (relación mujer:hombre 10:1), con un promedio de edad de inicio de 29 años y declina luego de la menopausia⁴⁻⁶.

Diversas series describen el compromiso clínico y de laboratorio de los pacientes con LES al inicio del mismo, siendo artritis, artralgias, rash malar, fatiga y fiebre las formas más frecuentes de presentación y la presencia de AAN, consumo del complemento, anti-DNA elevado y leucopenia las alteraciones de laboratorio más prevalentes en la mayoría de las mismas⁷⁻⁹.

Correspondencia

E-mail: pairasergio@fibertel.com.ar

Summary

The medical records of 159 SLE patients (ACR criteria 1982) were reviewed, 91% female, with a mean age at first consultation: 30 years old and a mean follow-up of 73 months. 51% of them had musculoskeletal involvement, 50% renal involvement and 44% showed photosensitive malar rash. ANA (+) was determined in 59% of patients, low serum complement was found in 49% and 34.5% had lymphopenia. 94/100 patients (whose SLEDAI was available at the first visit) were active (mean: 8). During evolution, 70% of patients were treated with orally steroids and antimalarials. 80% of patients were alive at the last consultation; mortality was 17% due to infections, pulmonary hemorrhage and respiratory failure.

Key words: systemic lupus erythematosus, SLE laboratory, course and treatment in SLE.

Objetivos

Describir los datos demográficos de nuestra cohorte de pacientes, analizar sus manifestaciones clínicas, de laboratorio, tratamiento y evolución, describiendo las causas de muerte y estableciendo la situación de nuestra serie con respecto a otras publicadas.

Material y métodos

Se realizó un trabajo observacional y retrospectivo, revisándose 159 historias clínicas de pacientes con LES (criterios ACR 1982), del servicio de Reumatología del Hospital J.M. Cullen, vistos desde el año 1987 hasta marzo 2011.

Para evaluar estos pacientes, se consideraron variables demográficas como sexo, edad al momento de la consulta (años), edad al momento de diagnóstico del LES (definiéndose como el tiempo en que el paciente cumplió 4 criterios ACR), tiempo de evolución del LES hasta momento de la consulta (meses) y tiempo de seguimiento.

Se consignaron los síntomas y signos clínicos debidos al LES presentados en la primera consulta (definida como el primer contacto con el paciente por el LES, constituyendo este tiempo el T₀). Dentro de las variables de laboratorio se registró el valor de sedimentación globular, presencia de anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia, función renal, AAN (Hep2), anti-DNA_n (Crithidia), disminución de C3 y C4, presencia de anticuerpos anti Ro, La, Sm, RNP_n, anticardiolipinas IgG e IgM e Inhibidor lúpico. El estado clínico de los pacientes se calculó usando el SLEDAI de la primera consulta (en aquellos en quienes estuviera disponible) y se definió como actividad del mismo un valor ≥ 1 . Se definió el tratamiento relacionado con el LES, discriminando en los pacientes el uso de antipalúdicos, esteroides e inmunosupresores.

Se identificó la evolución de los pacientes, registrándose si permanecían vivos a la última consulta, si habían fallecido (consignándose la causa de muerte) o si había una pérdida de seguimiento, considerándose como tal a aquel paciente que no concurrió a la consulta durante un año consecutivo hasta la fecha.

Análisis estadístico

Se resumieron los datos mediante gráficos, tablas y medidas estadísticas acordes a la naturaleza de las variables analizadas. En el caso de las continuas se usó como medida de tendencia central la media o mediana y de variabilidad la desviación estándar (DS), el rango (r) o el rango intercuartílico (r.i.) según la naturaleza de la distribución de las mismas. En el caso de las variables cualitativas se usó frecuencia y porcentajes.

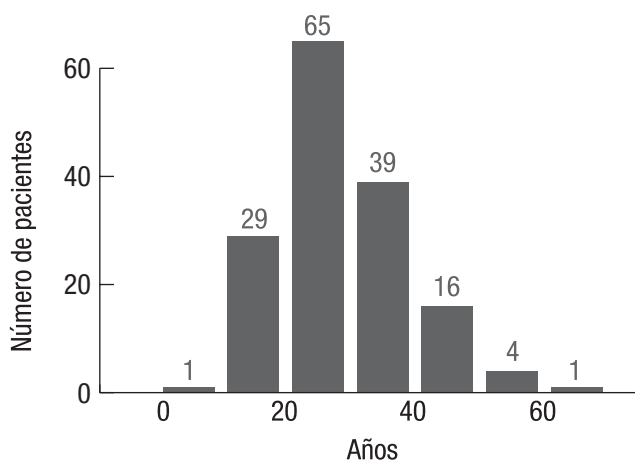


Figura 1. Histograma de edades de inicio del LES.

| Datos clínicos | N=159 pacientes (%) |
|-----------------------|---------------------|
| Artritis | 82 (51) |
| Renal | 80 (50,3) |
| Rash malar | 70 (44) |
| Fiebre | 45 (28) |
| Alopecia | 30 (18,8) |
| Serosas | 30 (18,8) |
| Hipertensión arterial | 25 (15,7) |
| Mucosas | 16 (10) |
| Neurológico | 7 (4,4) |
| Vasculitis | 6 (3,7) |

Tabla 1. Variables clínicas.

| Laboratorio | N=159 pacientes (%) |
|-------------------------------|---------------------|
| AAN (HeP-2) | 94 (59) |
| DISM C3 | 74 (49) |
| DISM C4 | 64 (40) |
| LINFOPENIA | 55 (34,5) |
| LEUCOPENIA | 49 (31) |
| Anti-DNA _n | 38 (24) |
| Anti-Ro | 21/95 (22) |
| AC-ANTICARDIOLIPINA IgG e IgM | 15/98 (15,3) |
| ANEMIA HEMOLÍTICA | 20 (12,5) |
| Anti-Sm | 21/106 (13) |
| Anti-RNP | 18/104 (11,3) |
| Anti-La | 10/88 (11,3) |
| PLAQUETOPENIA | 11 (7) |
| ANTICOAGULANTE LÚPICO | 0 |

Tabla 2. Variables de laboratorio.

Resultados

De los 159 pacientes con LES, 91% eran mujeres. La edad media en la primera consulta fue de 30 años (DS: 11 años), con un tiempo de evolución del LES hasta la primera consulta (mediana) de 12 meses (ri: 2-60). El tiempo de seguimiento (mediana) fue de 73 meses (ri: 26-129) (Figura 1).

El compromiso clínico más frecuente observado en la primera consulta se presentó a nivel musculoesquelético (artritis: 51%), seguido por el renal (50%) y dermatológico (rash malar fotosensible 44%). Más de la mitad de los pacientes presentó AAN (+) (59%), consumo de complemento (49%) y linfopenia (34,5%). Al evaluar la actividad de la enfermedad en la primera consulta, se identificó que 94/100 pacientes en quienes estuvo disponible el SLEDAI estaban activos, con una media del mismo de 8 (r:1-30 DS: 5,4) (Tablas 1 y 2). En relación a los tratamientos instituidos durante la evolución, se determinó que el 70% de los pa-

| Drogas | N=159 pacientes (%) |
|-------------------------|---------------------|
| Antipalúdicos | 116 (72) |
| Esteroides V.O. | 115 (72) |
| Ciclofosfamida (pulsos) | 45 (28) |
| Ciclofosfamida (pulsos) | 31 (19,4) |
| Azatioprina | 10 (6) |
| Leflunomida | 5 (3) |
| Micofenolato mofetil | 4 (2,5) |

Tabla 3. *Tratamientos instituidos durante la evolución.*

| Evolución | N=159 pacientes (%) |
|----------------------------|---------------------|
| Pérdida de seguimiento | 64 (40) |
| Vivos | 78/95 (82) |
| Fallecidos | 17/95 (17) |
| Causas de muerte: | |
| Infecciones | 3 |
| Hemorragia pulmonar | 3 |
| Insuficiencia respiratoria | 3 |
| Causa desconocida | 3 |
| Durante diálisis | 1 |
| Insuficiencia renal | 1 |
| No dato | 3 |

Tabla 4. *Evolución de los pacientes.*

cientos estaban tratados con antipalúdicos y esteroides vía oral en dosis bajas (Tabla 3).

Al evaluar la supervivencia se identificó que el 80% de los pacientes estaban vivos en la última consulta, luego de una mediana de seguimiento de 73 meses. La mortalidad fue del 17%, siendo las causas más frecuentes de la misma las infecciones, hemorragia pulmonar e insuficiencia respiratoria (Tabla 4).

Discusión

Tanto factores genéticos, infecciosos, inmunológicos, ambientales como hormonales han sido involucrados en la etiología del Lupus Eritematoso Sistémico. Esto explicaría la mayor afectación de mujeres en edad fértil, con una tasa de incidencia que es 6-10 veces mayor en mujeres que en hombres⁵.

De los 159 pacientes con LES analizados en nuestro estudio, 91% eran de sexo femenino, siendo esta proporción similar a la descrita por otras series⁶⁻¹². Si bien el efecto del género en relación a la supervivencia del LES aún es controvertido, ha sido informada una enfermedad renal más severa y menor sobrevida en hombres¹³⁻¹⁵. La edad media al momento de la enfermedad fue de 30 años (similar a lo publicado en otras series).

Las manifestaciones clínicas halladas en nuestro grupo al inicio del cuadro fueron artritis, compromiso renal y rash malar en casi la mitad de ellos, descripciones acorde a lo publicado en estudios previos^{7, 9-12, 16}, pero diferente a lo hallado por Mok y colaboradores, quienes describieron una menor frecuencia de compromiso renal¹⁷. Otra controversia surge del LES de inicio tardío debido a su comienzo insidioso y a la presencia de manifestaciones atípicas e inespecíficas. Varias comunicaciones coinciden que existe una menor frecuencia de pacientes con LES de inicio tardío (6%-18%), observándose un estrechamiento en la relación mujer/hombre y diferentes manifestaciones clínicas a las observadas en las mujeres jóvenes. Sólo 5 de los pacientes de nuestra serie comenzaron el LES ≥ 50 años. La expresión clínica varía según los distintos estudios, coincidiendo varios de ellos en que este grupo de pacientes desarrolla menor compromiso renal, neurológico y menores niveles de actividad^{7,8,10,16,18}. A pesar de este compromiso "benigno",

| Manifestaciones clínicas | Harvey y col. (N=105) % | Estes y col. (N=150) % | Hochberg y col. (N=150) % | GLADEL (N=1214) % | Mok y col. (N=182) % | Nuestra serie (N=159) % |
|--------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------|----------------------|-------------------------|
| Artritis | 32 | 53 | 76 | 67 | 82 | 51 |
| Renal | 5 | 6 | 31 | 13 | 27 | 50 |
| Rash malar | 20 | 9 | 61 | 24 | 55 | 44 |
| Fiebre | 23 | 5 | ND | 29 | ND | 28 |
| Alopecia | ND | ND | 45 | 20 | 40 | 19 |
| Serosas | 6 | 5 | 63 | 7 | 16 | 19 |
| Hipertensión arterial | ND | ND | ND | ND | ND | 15,7 |
| Mucosas | ND | ND | 23 | 11 | 9 | 10 |
| Neurológico | ND | 3 | 55 | 11 | 4 | 4,4 |
| Vasculitis | ND | ND | 27 | ND | 18 | 3,7 |

Tabla 5. *Descripción de nuestros datos y de otras series (al inicio del LES). ND= No Dato*

otros autores observaron que estos pacientes desarrollan mayor daño y mortalidad que los pacientes con LES de inicio temprano^{10,19-22}.

No hallamos diferencias sustanciales entre los hallazgos serológicos observados en nuestra población y los datos publicados por otros autores. Quizás la frecuencia de pacientes AAN y anti-DNA_n positivo fue algo menor a lo comunicado por Alonso y col., mientras que la frecuencia de anticuerpos anti-Sm, Ro y La no fue diferente de la observada por dicho grupo¹².

Los antimaláricos son uno de los medicamentos más antiguos utilizados para tratar enfermedades autoinmunes²³. En 1991, el grupo de estudio Canadian Hydroxycloquine verificó que los pacientes lúpicos tratados con hidroxycloquina fueron significativamente menos propensos a presentar brotes de la enfermedad de base, demostrando ser un fármaco eficaz en mantener al LES en remisión²⁴. Otros dos ensayos clínicos pequeños han demostrado la eficacia de los antipalúdicos para tratar las manifestaciones articulares y cutáneas del LES, como así también la reducción de eventos trombóticos y mayor sobrevida²⁵⁻²⁸.

En relación a los tratamientos instituidos durante la evolución, se observó que el 70% de los pacientes estaban tratados con esteroides vía oral y antipalúdicos, similar a lo descripto por GLADEL en su cohorte de 1480 pacientes con LES, donde el 77% de ellos usaban antimaláricos²⁹.

La descripción de nuestros datos y de otras series están resumidas en la Tabla 5.

La comprensión del LES en término de complicaciones, sobrevida, mortalidad, etc., ha mejorado sustancialmente en los últimos 30 años, dejando atrás los datos del 90% de mortalidad debido a la actividad del mismo³⁰. Sin embargo, actualmente la infección y las complicaciones relacionadas con la actividad del LES permanecen como una causa estable de muerte temprana^{17,31,32}, mientras que los eventos vasculares y la falla terminal orgánica no relacionada con la actividad del LES contribuyen a ocasionar una mortalidad tardía¹⁷. Si bien no se analizaron causas tempranas y tardías de mortalidad en este estudio, se pudo determinar que las infecciones junto con la hemorragia pulmonar e insuficiencia respiratoria fueron las causas más frecuentes del fallecimiento del 17% de los pacientes.

En conclusión: el compromiso articular, renal y dérmico fueron las formas más frecuentes de presentación y la presencia de AAN junto a la disminución de C3 y C4 los datos de laboratorio más prevalentes. El tratamiento utilizado fue con antipalúdicos y esteroides a bajas dosis y se observó una alta sobrevida.

Agradecimiento

Elena Carrera y Liliana Contini - Departamento de Matemática - Unidad de Biometría - FBCB-UNL - Santa Fe.

Bibliografía

1. Cervera R, Khamashta M, Font J et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993; 72:113-124.
2. Williams J, Egger M, Singer J et al. Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21:1457-1462.
3. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A et al. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis. Evaluation of 190 white patients from a single center. *Medicine* 2010; 89:300-30.
4. Mok C, Lau CS. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9:252-257.
5. Voulgari P, Katsimbri P, Alamanos Y. 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.
6. Zhen Tang, Dongmei Chen, Shengmei Yang. Late onset lupus nephritis: analysis of clinical manifestations and renal pathological features in Chinese patients. *Rheumatology Int* 2011; 12:1625-1629.
7. Dubois E, Tuffanelli D. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1964; 190:104-111.
8. Estes D, Charles C. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971; 40:85-95.
9. Hochberg M, Boyd R, Ahearn J et al. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine* 1985; 64:285-295.
10. Pons-Estel B, Catoggio L, Cardiel M et al. The GLADEL multinacional Latin American prospective inception cohort of 1214 patients with systemic lupus erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among Hispanics. *Medicine* 2004; 83 (1):1-17.
11. Wallace D, Podell T, Weiner J. Systemic lupus erythematosus. Survival patterns. Experience with 609

- patients. *Jama* 1981; 245:934-938.
12. Alonso M, Llorca J, Vázquez F et al. Systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain. A 20-year epidemiologic study. *Medicine* 2011; 90:350-358.
 13. Pistiner M, Wallace D, Nessim S et al. Lupus erythematosus in the 1980: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheumatism* 1991; 21:55-64.
 14. Ward J, Studenski S. Systemic lupus erythematosus in men: a multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations. *J Rheumatol* 1990; 17:220-224.
 15. Molina J, Drenkard C, Cardiel M. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 latin american patients. *Medicine* 1996; 75:124-130.
 16. Rabbani M, Habib HB, Ahmad B et al. Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus in Pakistani patients. *Lupus* 2009; 18:848-855.
 17. Mok C, Lee K, Ho T et al. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern chinese population. *Rheumatology* 2000; 39:399-406.
 18. López P, Mozo L, Gutiérrez C et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003; 12:860-865.
 19. Ward MM, Polisson RP. A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1226-1232.
 20. Kammer GM, Mishra N. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26:475-492.
 21. Boddaert J, Huong D, Amoura Z et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine* 2004; 83:348-359.
 22. Harvey A, Shulman L, Tumulty et al. Systemic lupus erythematosus: reviews of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* 1954; 33:291-434.
 23. Wallace D. The history of the antimalarials. *Lupus* 1996; 5 (1):S2-S3.
 24. The Canadian Hydroxychloroquine sulphate in systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 1991; 324:150-154.
 25. Shinjo S, Bonfa E, Wojdyla D. Antimalarial treatment may have time-dependent effect on lupus survival. *Arthritis Rheum* 2010; 62:855-862.
 26. Ruiz-Irastorza G, Kamashta M. Hydroxychloroquine: the cornerstone of lupus therapy. *Lupus* 2008; 17:271-273.
 27. Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: The Hopkins Lupus Cohort perspective. *Scan J Rheumatol* 1996; 25:191-193.
 28. Erkan D, Yazici Y, Samaritano L et al. A cross section study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2002; 41:924-929.
 29. Shinjo S, Bonfá E, Wojdyla D et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival. Data from a Multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010; 62:855-862.
 30. Ginzler E, Diamond H, Weiner M et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:601-611.
 31. Cervera R, Kamashta M, Font J et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5 years-period. *Medicine* 1999; 78:167-75.
 32. Cervera R, Kamashta M, Font J et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10 years-period. A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 2003; 82:299-308.