

Lupus Eritematoso Sistémico

Enfermedad autoinmunitaria en la que órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios.

MEDICINA INTERNA

AUTOINMUNIDAD

REUMATOLOGÍA

Redactor

Wyder Dario Pacce Mallorquin

Médico egresado de la Universidad Nacional del Este (2024).

Especialización en Didáctica Universitaria, Universidad Nacional del Este (2025).

Aprobado en el examen de la CONAREM (2025).

Residente de segundo año (R2) de Medicina Interna – Hospital Tesãi, Ciudad del Este.

Bibliografía

Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 26th ed. New York: McGraw-Hill; 2022.

Epidemiología

TIP Clínico: Mujer joven con cuadro multisistémico → sospechar LES.

5.5x

Más prevalente

En mujeres que en varones (5.5 a 6.5 veces más frecuente)

95%

Síntomas generales

Fatiga y mialgias/artralgias presentes en casi todos los pacientes

80%

Manifestaciones cutáneas

Dermatitis lúpica en la mayoría de los pacientes

60%

Afección del SNC

Compromiso neurológico en más de la mitad de los casos

Mujeres en edad reproductiva al momento del diagnóstico, aunque son susceptibles las personas de cualquier género, edad y grupo étnico.

Patogenia: Factores de Riesgo

La patogenia del LES es multifactorial. Es fundamental entender **por qué es más frecuente en mujeres** y qué hormona se asocia principalmente con la enfermedad.

Factores Hormonales y de Género

→ Predominancia Femenina

Influencia de genes del cromosoma X, diferencias epigenéticas y estrógenos. Las hembras suelen tener respuestas de anticuerpos más intensas.

→ Estradiol

Se une a receptores en linfocitos B y T, aumentando su activación y supervivencia (respuestas inmunes prolongadas).

→ Factores Externos

El uso de anticonceptivos orales con estrógeno o terapia de sustitución hormonal eleva el riesgo.

Factores Ambientales

→ Luz Ultravioleta (UV)

Exacerba la enfermedad en el **70% de los casos**. Aumenta la apoptosis de queratinocitos y vuelve antigénicos al DNA y proteínas.

→ Virus de Epstein-Barr (EBV)

Principal desencadenante infeccioso en individuos susceptibles.

→ Tabaquismo y Silicio

El tabaco aumenta el riesgo. La inhalación de polvo de jabón o tierra (actividad agrícola) es de alto riesgo, especialmente en mujeres afroamericanas.



Criterios Diagnósticos

⚠ La presencia de múltiples autoanticuerpos en un individuo sin síntomas clínicos no debe considerarse diagnóstico de LES, aunque estas personas presentan un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad en el futuro.

📄 Dato de valor: Se ve al paciente, no se trata o se diagnostica el laboratorio de alguien. Ver al paciente (tip de médico a médico te digo esto, para la vida y para el examen).

Criterios SLICC (2012)

Se requiere cualquier combinación de **4 o más criterios** documentados en cualquier momento de la evolución, incluyendo al menos un criterio clínico y un criterio inmunológico.

CUADRO 356-3
Criterios de la Systemic Lupus International Collaborating Clinic para clasificar al lupus eritematoso sistémico

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	MANIFESTACIONES INMUNITARIAS
Piel LE cutáneo agudo, subagudo LE (fotosensibilizante, malvar, maculopapular, ampolloso) LE cutáneo crónico (lupus discoide, panculitis, liquen plano, verrugoso hipertrofico, sabañones) Úlceras bucales o nasales Alopecia no cicatricial Sinovitis que afecta ≥2 articulaciones Serositis (pleuresía, pericarditis) Ronales Prot/Cr ≥0.5 Cilindros de eritrocitos Biopsia ^a Neurológicas Convulsiones, psicosis, mononeuritis, mielitis, neuropatías periféricas o craneales, confusión aguda Anemia hemolítica Leucopenia (<4 000/μL) o Linfopenia (<1 000/μL) Trombocitopenia (<100 000/μL)	ANA + del valor negativo de referencia Anti-dsDNA + de la referencia, si por EUSA 2+ de referencia Anti-Sm Antifosfolípidos (cualquiera del anticogulante lúpico, RPR falso positivo, anticardiolipina, anti-glucoproteína β) Complemento sérico reducido (C3, C4 o CH50) Prueba de Coombs directa positiva

Criterios EULAR/ACR (2019)

Entrada obligatoria: ANA positivos (título 1:80 por inmunofluorescencia).

Puntuación: Una suma de **10 o más puntos** ponderados según las manifestaciones clínicas y serológicas.

Todas las manifestaciones deben atribuirse a SLE			
CRITERIOS CLÍNICOS			
DOMINIO	CRITERIOS	% DE PACIENTES CON LA CARACTERÍSTICA ^a	PESO
Constitucional, 80%	Fiebre	50	2
Hematológico, 30%	Leucopenia	30	3
	Trombocitopenia	20	4
	Anemia hemolítica autoinmunitaria	10	4
Neuropsiquiátrico, 75%	Delirio	5	2
	Psicosis	7	3
	Convulsión	11	5
Mucocutáneo, 80%	Alopecia no cicatricial	15	2
	Úlceras bucales	45	2
	Lupus subcutáneo o discoide	30	4
	Lupus cutáneo agudo	70	6
Seroso, 50%	Derrame pleural o pericárdico	50	5
	Pericarditis aguda	35	6
Musculoesquelético, 95%	Compromiso articular	90	6
Renal, 50%	Proteinuria > 0.5 g/24 h	50	4
	Biopsia renal clases II o V LN	25% de LN	8
	Biopsia renal clases III o IV LN	60% de LN	10
CRITERIOS INMUNOLÓGICOS			
DOMINIO	CRITERIOS	% DE PACIENTE CON LA CARACTERÍSTICA ^a	PESO
Antifosfolípidos	+ Anticardiolipina, anti-β ₂ -glucoproteína o anticogulante lúpico (LAC)	40	2
Complemento	C3 o C4 bajos	35	3

CUADRO 356-4
Criterios de clasificación del 2019 de la EULAR/ACR para el lupus eritematoso sistémico (SLE)

Las ANA positivas (título de al menos 1:80) son un criterio inicial obligado, seguido por criterios aditivos ponderados en 7 dominios clínicos y 3 inmunológicos. La acumulación ≥ 10 puntos califica como SLE.

Manifestaciones Musculoesqueléticas y Cutáneas

Manifestaciones Musculoesqueléticas (95%)

Poliartritis intermitente, que varía de leve a incapacitante, con edema de tejidos blandos e hipersensibilidad en articulaciones, tendones o ambos — principalmente **manos, muñecas y rodillas**.

- Solo el **10%** de los pacientes desarrollan deformidades articulares (manos y pies), a menudo reductibles.
- Algunas personas satisfacen criterios tanto de artritis reumatoide como de LES ("**rupus**").
- Si el dolor persiste en una sola articulación (rodilla, hombro, cadera) → descartar **necrosis ósea isquémica**.

i Sinovitis en ≥ 2 articulaciones o dolor en ≥ 2 articulaciones con rigidez matinal >30 minutos constituye criterio ACR/EULAR.



Figura 1. Necrosis avascular de cadera derecha (asterisco).

Manifestaciones Cutáneas (80%)

Lupus Cutáneo Agudo

Eritema en mariposa (exantema fotosensible en mejillas y nariz). Zonas expuestas al sol. **Clave:** "avisa" sobre actividad interna.

Lupus Cutáneo Subagudo

Lesiones rojas y escamosas (psoriasiformes o anulares). Extrema fotosensibilidad. Relación estrecha con **Anti-Ro (SS-A)**.

Lupus Cutáneo Crónico (Discoide)

Placas circulares con bordes rojos, escamosos y elevados. El más agresivo: deja cicatrices, atrofia y despigmentación. Destruye folículos pilosos de forma permanente.



Figura 2. Eritema malar.

Manifestaciones Renales (30-50%)

⊗ ⚠ La nefritis lúpica es **asintomática en casi todos los pacientes**. Es imperativo realizar un análisis general de orina en todo individuo con sospecha de lupus.

La nefritis suele ser la manifestación más grave del LES. Junto con las infecciones, constituye una de las principales causas de mortalidad durante los primeros 10 años de evolución.


Clase	Definición Histológica	Alteraciones Urinarias	Notas Clave
I – Mesangial mínima	Glomérulos normales con depósitos de inmunoglobulinas	Nada significativo	Depósitos solo en mesangio
II – Mesangial proliferativa	Proliferación mesangial	Hematuria y/o proteinuria leves e intermitentes	Leve actividad
III – Proliferativa focal	Proliferación en <50% de los glomérulos con depósitos subendoteliales	Hematuria recurrente; proteinuria subnefrótica	Focal
IV – Proliferativa difusa	Proliferación en >50% de los glomérulos con depósitos subendoteliales	Hematuria macro/microscópica; cilindruria celular; proteinuria nefrótica	La más grave
V – Membranosa	Engrosamiento de la membrana basal con depósitos subepiteliales	Proteinuria nefrótica	Depósitos subepiteliales
VI – Esclerosante	Esclerosis glomerular en >90% de la muestra	Hematuria residual; proteinuria subnefrótica	Estadio terminal

📌 💡 **TIP Examen:** Tema ya preguntado. Aprender la clasificación ISN/RPS 2004 permite razonar el diagnóstico y el tratamiento ideal.

Manifestaciones del SNC, Pulmonares y Cardíacas


SNC (60%)

- **Disfunción cognitiva:** Manifestación más frecuente (memoria y razonamiento)
- **Cefaleas:** Intensas = exacerbación de la enfermedad
- **Psicosis:** Puede ser la manifestación dominante
- **Convulsiones:** Cualquier tipo; manejo combinado: anticonvulsivo + inmunosupresor

 Delirio, psicosis y convulsiones son criterios ACR/EULAR 2019


Pulmonares

- **Pleuritis:** Complicación más frecuente (con o sin derrame pleural)
- **Infiltrados pulmonares:** Dificiles de distinguir de infección
- **Cuadros graves:** Fibrosis pulmonar, síndrome de retracción pulmonar, hemorragia intraalveolar
- **HAP:** Tratar igual que hipertensión pulmonar idiopática

 El derrame pleural (serositis) es criterio ACR/EULAR 2019

Cardíacas (60%)

- **Pericarditis:** Más frecuente; responde a antiinflamatorios
- **Miocarditis y Endocarditis de Libman-Sacks:** Mayor gravedad clínica
- **Insuficiencia cardíaca:** Prevalencia 2.7× mayor que en población general

 No se ha comprobado que glucocorticoides mejoren miocarditis o endocarditis lúpica, aunque se administran dosis altas de esteroides.

Para el SNC, el primer paso es aclarar si las manifestaciones son consecuencia directa del LES. Si se confirma el origen lúpico, se define el mecanismo: **proceso difuso** (requiere inmunosupresión) vs. **vasculopatía obstructiva** (requiere anticoagulación).

Manifestaciones Hematológicas



Anemia

Manifestación hematológica más frecuente del LES. Casi siempre **normocítica normocrómica**. En hemólisis: la hemólisis comienza pronto y es muy intensa → administrar dosis alta de glucocorticoides.



Leucopenia

Habitual en LES. Suele consistir en **linfopenia**, no en granulocitopenia.



Trombocitopenia

La anemia hemolítica o trombocitopenia prolongada, recurrente o que requiere dosis excesiva de glucocorticoides debe tratarse con **rituximab, factor de crecimiento plaquetario, esplenectomía** o combinaciones.



✓ La anemia hemolítica autoinmune, la trombocitopenia y la leucopenia son criterios diagnósticos según ACR/EULAR 2019.

Estudio de Laboratorio y Autoanticuerpos

Las pruebas de laboratorio en el lupus cumplen tres funciones fundamentales: **diagnóstico**, **seguimiento** e identificación de **efectos secundarios del tratamiento**.

Detección de Autoanticuerpos

ANA (Anticuerpos Antinucleares)

El "Lupus sin ANA" es infrecuente en adultos. Algunos individuos desarrollan ANA durante el primer año tras el inicio de síntomas → repetir la prueba si la sospecha persiste.

Anti-DNA bicatenario (dsDNA)

Concentración alta de IgG anti-ADN de doble cadena es **específica del LES**.

Anticuerpos Antifosfolípidos (aPL)

No son específicos de LES, pero son criterio de clasificación. Identifican mayor riesgo de eventos trombóticos. Se miden con: anticardiolipina, anti-beta2 glicoproteína I y anticoagulante lúpico.

Pruebas con Valor Pronóstico y Seguimiento

Anti-Ro/SS-A

No para diagnóstico inicial, pero su positividad indica mayor riesgo de: lupus cutáneo subagudo, síndrome de Sjögren y **lupus neonatal**.

C1q y Complemento (C3)

No específicos del LES, pero guardan relación con la nefritis lúpica. Sus títulos fluctúan según la actividad de la enfermedad.

Biomarcadores Urinarios

Potenciales predictores de nefritis: NGAL, inductor débil de apoptosis semejante a TNF, proteína quimiotaxina de monocito 1.

⊗ ⚠ **Recuerda:** aPL y Anti-Ro en todas las mujeres con LES en edad de procrear. Ambos poseen potencial para ocasionar daño fetal (trombosis placentaria y bloqueo cardíaco congénito).

Tratamiento: Medición de Actividad y Objetivos

⚠️ ⚠️ Actualmente **no hay curación** para el LES y las remisiones sostenidas completas son muy infrecuentes.

Escala SLEDAI-2K

Herramienta estándar para medir la actividad de la enfermedad.

Una puntuación **> 3** indica que la enfermedad presenta actividad clínica.

Estado de Baja Actividad – 5 Criterios Simultáneos

01

SLEDAI-2K < 4 puntos

02

Estabilidad

Ausencia de actividad lúpica nueva vs. visita anterior

03

Evaluación Global del Médico (EGM)

04

Prednisona ≤ 7.5 mg/día

05

Tratamiento de Mantenimiento Estable

Antipalúdicos o inmunosupresores en dosis estables y bien toleradas

Tratamiento: LES Leve y LES Grave

LES sin Daño Orgánico Grave (Síntomas Leves)

Objetivo: supresión de síntomas mediante analgésicos y antipalúdicos.

NSAID

Útiles para artritis y artralgias. **Precaución:** mayor riesgo de meningitis aséptica, elevación de transaminasas, hipotensión y disfunción renal en LES.

Antipalúdicos

Hidroxicloroquina, Cloroquina, Quinacrina. Obligatorios en casi todo paciente con LES.

Belimumab (anti-BAFF)

Indicado en actividad persistente y fatiga. Más efectivo con SLEDAI-2K >10, anti-DNA positivo y complemento bajo.

LES Grave – Nefritis Proliferativa

Piedra angular: **glucocorticoides sistémicos a dosis altas** por períodos cortos (4–6 semanas), con reducción gradual hasta dosis de sostén de 7.5 mg/día de prednisona.

Fármaco	Eficacia / Uso	Efectos Adversos
Micofenolato (MMF)	Tan eficaz como ciclofosfamida a corto y largo plazo (5 años)	Diarrea
Ciclofosfamida	Estándar para reducir avance a insuficiencia renal terminal	Amenorrea, leucopenia, náuseas, falla ovárica
Azatioprina	Menos eficaz en inducción; más exacerbaciones	Supresión medular



Factor Étnico: Afroamericanos y Latinoamericanos responden significativamente mejor al Micofenolato que a la ciclofosfamida.

Lupus grave (nefritis proliferativa / órgano en riesgo)

Glucocorticoides a dosis altas (pulsos IV en casos graves)
 Uso corto (4–6 semanas) con reducción rápida
 Objetivo: ≤ 7.5 mg/día de prednisona
 Siempre asociar inmunosupresor

Hidroxicloroquina en todos los pacientes (salvo contraindicación)

INDUCCIÓN

Micofenolato de mofetila o ciclofosfamida + glucocorticoides (clases III–IV)

MANTENIMIENTO

Micofenolato o azatioprina + descenso de corticoides

Evitar uso prolongado de glucocorticoides
 Azatioprina: no ideal para inducción
 Micofenolato: mejor respuesta en afrodescendientes y latinoamericanos

Nota

Estrategias sin corticoides (ej. rituximab + micofenolato) están en investigación

Situaciones Especiales: Embarazo y Lupus Farmacológico

Embarazo y LES

La tasa de fertilidad es probablemente normal, pero la tasa de abortos es **2 a 3 veces mayor** en mujeres con LES.

Fármaco de elección

Hidroxicloroquina — controla el LES activo en embarazadas. Si se requieren corticoides: prednisona o prednisolona en dosis mínimas eficaces.

Esteroides Fluorados – EVITAR

Dexametasona y betametasona deben evitarse. La placenta desactiva mejor la prednisona y prednisolona.

Riesgo Fetal Demostrado – CONTRAINDICADOS

Metotrexato y micofenolato. Suspendir ciclofosfamida, metotrexato e inhibidores de calcineurina **3 meses antes** de la concepción.

Anti-Ro y Lupus Neonatal

Los anticuerpos anti-Ro se relacionan con exantema y **bloqueo cardíaco congénito** en el neonato.

Lupus Farmacológico

Síndrome de ANA positivo que suele remitir espontáneamente semanas tras suspender el medicamento causal. Se relaciona frecuentemente con **anticuerpos contra histonas**.

Manifestaciones: Fiebre, malestar general, artritis/artralgias/mialgias intensas, serositis y eritema.

Cardiovasculares

Procainamida, disopiramida, propafenona, hidralazina, inhibidores de la ECA, hidroclorotiazida

Neurológicos/Psiquiátricos

Carbamazepina, difenilhidantoinato, clorpromazina, litio

Antimicrobianos

Isoniazida, minociclina, nitrofurantoina

Otros

Sulfasalazina, propiltiouracilo, lovastatina, simvastatina

Síndrome Antifosfolípídico (APS)

Trombofilia adquirida mediada por autoanticuerpos. Se caracteriza clínicamente por **trombosis arterial o venosa recurrente** y **morbilidad durante el embarazo**.

Sospecha Clínica: Trombosis o apoplejía en menores de 55 años, complicaciones obstétricas recurrentes, livedo reticular, trombocitopenia.

Criterios Clínicos

- **Trombosis Vascular**
Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de vasos finos en cualquier tejido u órgano, confirmados por imagen o histopatología.
- **Morbilidad Obstétrica**
Muerte fetal inexplicada después de semana 10; parto prematuro antes de semana 34 por eclampsia/preeclampsia; 3 o más abortos consecutivos antes de semana 10.

Criterios de Laboratorio

Deben presentarse en **dos ocasiones separadas por 12 semanas:**

01
Anticoagulante lúpico

02
Anticuerpos anticardiolipina

03
Anticuerpos contra beta2-glicoproteína I

Tratamiento – Profilaxis Secundaria

Antagonistas de la vitamina K (VKA) de forma **indefinida** tras el primer episodio trombótico.

- **Trombosis venosa no provocada:** INR objetivo 2.0–3.0
- **Trombosis arterial (opción 1):** INR 3.0–4.0
- **Trombosis arterial (opción 2):** INR 2.0–3.0 + AAS 75–100 mg/día

