

Ana Laura Hernández Ledesma, Karen Julia Núñez Reza y Alejandra Medina Rivera

Lupus eritematoso sistémico: fuego amigo

El lupus es una enfermedad autoinmunitaria en la que el sistema inmune comienza a desconocer y atacar a las células de nuestro propio cuerpo. ¿Cómo se desencadena este fuego amigo? Si bien la enfermedad sigue escondiendo muchos misterios, revisaremos su historia, posible origen, características y hacia dónde se están enfocando los esfuerzos de investigación.

Un lobo entre nosotros: historia del lupus

A un cuando el término *lupus* se popularizó durante la segunda mitad de la Edad Media, se tiene evidencia de que la patología estaba entre nosotros desde mucho tiempo antes. En la antigua Grecia, Hipócrates (460-370 a. d. n. e.) ya había descrito con el nombre de *herpes esthiomenos* algunas manifestaciones cutáneas similares. La denominación de *lupus* (en latín, que significa “lobo”) se planteó para hacer referencia a la apariencia que tiene la piel en las lesiones cutáneas características de esta enfermedad, las cuales parecían, para la gente de esa época, “ocasionadas por un lobo hambriento”. Así se encontró por primera vez descrito por Herbermius de Tours (n. d.) en el siglo X. Durante mucho tiempo este término se utilizó de manera indistinta para referirse a diferentes tipos de lesiones cutáneas, sin importar sus causas, hasta que Paracelso (1493-1541) delimitó las diferencias entre lesiones causadas por cáncer, lupus y **estiómenos**.

Dos siglos después, un grupo de dermatólogos determinaría el segundo nombre de esta patología: *eritematoso*. Robert Willan (1757-1812) y Thomas Bateman (1778-1821) atraerían la atención hacia la predisposición de observar las lesiones cutáneas en cara y nariz, las cuales posteriormente fueron denominadas por Laurent Theodore Bielt (1781-1840) como *erythema centrifugum*; esto es, *erythema* para describir el enrojecimiento, y *centrifugum* porque las lesiones se presentan en forma de anillo. Un estudiante de Bielt, Pierre Louis Cazenave (1795-1877), finalmente nombró a la patología como *lupus érythémateuxi* (lupus eritematoso). Más adelante, en la segunda mitad del siglo XIX, Moritz Kaposi (1837-1902) reportó también la presencia de síntomas no cutáneos, como artritis y linfadenopatías; aunque el primero en realizar un diagnóstico bajo el término de lupus

Estiómeno

Lesiones cutáneas de tipo ulcerosas, también denominadas llagas, caracterizadas por el endurecimiento y crecimiento del tejido, además de pérdida de sustancia.



eritematoso sistémico (LES) fue Sir William Oster (1849-1919).

■ ¿Por qué alguien tiene lupus?

■ El sistema inmune tiene la capacidad de distinguir entre las células propias y aquellas moléculas o agentes externos que pueden llegar a causarnos daño, también llamados patógenos. Mediante diferentes mecanismos, nuestro organismo se encarga de eliminarlos antes de que pongan en riesgo nuestra salud. No obstante, en algunas ocasiones esta capacidad para identificar a los patógenos falla, y el sistema inmune comienza a atacar a las células del propio cuerpo, lo que genera una inflamación constante y daño a nivel del tejido; este fenómeno se conoce como autoinmunidad. De acuerdo con la Asociación Americana de Enfermedades Relacionadas Autoinmunes (AARDA, por sus siglas en inglés) hay más de 100 enfermedades de este tipo, entre las cuales destacan la diabetes mellitus tipo 1, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y el LES.

Hasta la fecha no ha sido posible establecer una sola razón que explique por qué una persona desarrolla LES; sin embargo, se han estudiado diversos factores genéticos, metabólicos y ambientales asociados a su origen, por lo que se considera que es una enfermedad multifactorial. Entre las principales explicaciones, se ha observado que la enfermedad se presenta más a menudo en personas con familiares que también tienen LES. Un parámetro que nos permite estimar cuánto puede explicarse cierto rasgo o una enfermedad con base en factores genéticos es la heredabilidad: entre más cercana sea a 1, más puede deberse a la genética; en el caso del LES, se estima aproximadamente un 0.66 de heredabilidad. Adicionalmente, se han identificado más de 100 loci (regiones genéticas) de susceptibilidad y alrededor de 30 genes asociados con la forma monogénica del LES o con fenotipos similares; es decir, hay mutaciones presentes en estos genes que pueden, *per se*, llevar al desarrollo del LES o de cuadros clínicos parecidos.

El LES tiene una mayor prevalencia entre mujeres en comparación con hombres (en una razón de 9:1) y afecta sobre todo a aquéllas que se encuentran en

edad reproductiva, un intervalo que coincide con los periodos de la vida en los que se suelen desarrollar las actividades profesionales. Esta alta proporción de mujeres se ha atribuido a factores metabólicos asociados con funciones inmunorreguladoras de hormonas como el estradiol, testosterona, progesterona, entre otras. Asimismo, la **ancestría** parece ser también importante, ya que se reporta la mayor prevalencia e incidencia en poblaciones no europeas, como las latinas, africanas y asiáticas. Esto, además de estar relacionado con factores genéticos, podría estar asociado con la exposición a ciertos factores ambientales, como la radiación solar, infecciones virales o sustancias contaminantes.

■ ¿Qué le hace el lupus al cuerpo?

■ De manera natural todas nuestras células cumplen un ciclo de vida, regulado por tres procesos importantes: el ciclo celular, la diferenciación y la muerte de las células. Esta última constituye un mecanismo importante para mantener la homeostasis, ya que permite eliminar las células dañadas, infectadas o que simplemente ya han cumplido su ciclo de vida, además de prevenir el exceso de células en un tejido.

Una célula puede morir mediante dos procesos: apoptosis o necrosis. El primero consiste en un tipo de muerte controlada, en la que se marca a la célula de tal manera que pueda ser reconocida por otras células, por lo general macrófagos o células dendríticas, para posteriormente ser degradada mediante un proceso conocido como fagocitosis. Al final, a partir de la remoción de cuerpos apoptóticos, se elimina cualquier residuo de los componentes celulares que pudiera permanecer en el medio extracelular. No obstante, en el LES se han observado cambios en diferentes componentes y partes de estos procesos, lo que ocasiona que no se lleven a cabo de forma correcta.

Cuando esto sucede, las células entran en un estado de necrosis, que es una muerte celular más agresiva y que origina la liberación abrupta al medio extracelular. Esto puede favorecer que los componentes celulares, incluso el mismo ADN, lleguen a ser reconocidos y expuestos ante el sistema inmune como agentes “extraños” detectados por unas células

Ancestría ▶ Se refiere a la información sobre las características y relaciones genéticas que una población tiene con respecto a las personas de las cuales desciende.

especializadas llamadas presentadoras de antígenos. Entonces se desencadena un estado proinflamatorio que puede culminar en la generación de diversas células inmunes autorreactivas, esto es, capaces de producir anticuerpos en contra de los componentes del propio organismo. Dichos autoanticuerpos son capaces de reconocer los componentes celulares expuestos gracias a las fallas en el proceso de remoción de cuerpos apoptóticos, lo que favorece la presencia de factores inflamatorios en la zona y provoca daño a nivel del tejido; esto genera un ciclo continuo de estímulo y respuesta inmune, lo que conlleva un proceso inflamatorio crónico (véase la Figura 1).

Síntomas y diagnóstico

Si bien el LES ha estado mucho tiempo entre nosotros, aún no hemos podido entenderlo por completo. Las manifestaciones más frecuentes incluyen fatiga, fiebre, pérdida de peso, afectaciones musculoesque-

léticas, como la artritis, y mucocutáneas, como el **eritema malar**. Además, las personas con LES pueden presentar daños a nivel renal, como la nefritis, y hematológicos, como anemias o citopenias; además, se presentan manifestaciones neuropsiquiátricas, pleuropulmonares, cardiovasculares, digestivas y oftalmológicas (véase la Figura 2).

No obstante, la aparición del LES suele ser diferente en cada persona: los síntomas son ampliamente variables, mientras que los brotes y el curso de la enfermedad son impredecibles. La amplia variedad en manifestaciones explica que muchas veces las personas acudan a consulta médica en diferentes especialidades, como dermatología, nefrología, reumatología o neurología, antes de poder llegar a un diagnóstico. Esta complejidad en la clínica hace necesario considerar diferentes factores al momento de buscar un diagnóstico, el cual, lamentablemente, no se limita a una sola prueba. Al tratar con una sospecha de LES, se deben evaluar la historia clíni-

Ertema malar

Lesiones cutáneas caracterizadas por enrojecimiento e hinchazón que se presentan de manera frecuente en mejillas y nariz, aunque pueden afectar también frente y barbilla.

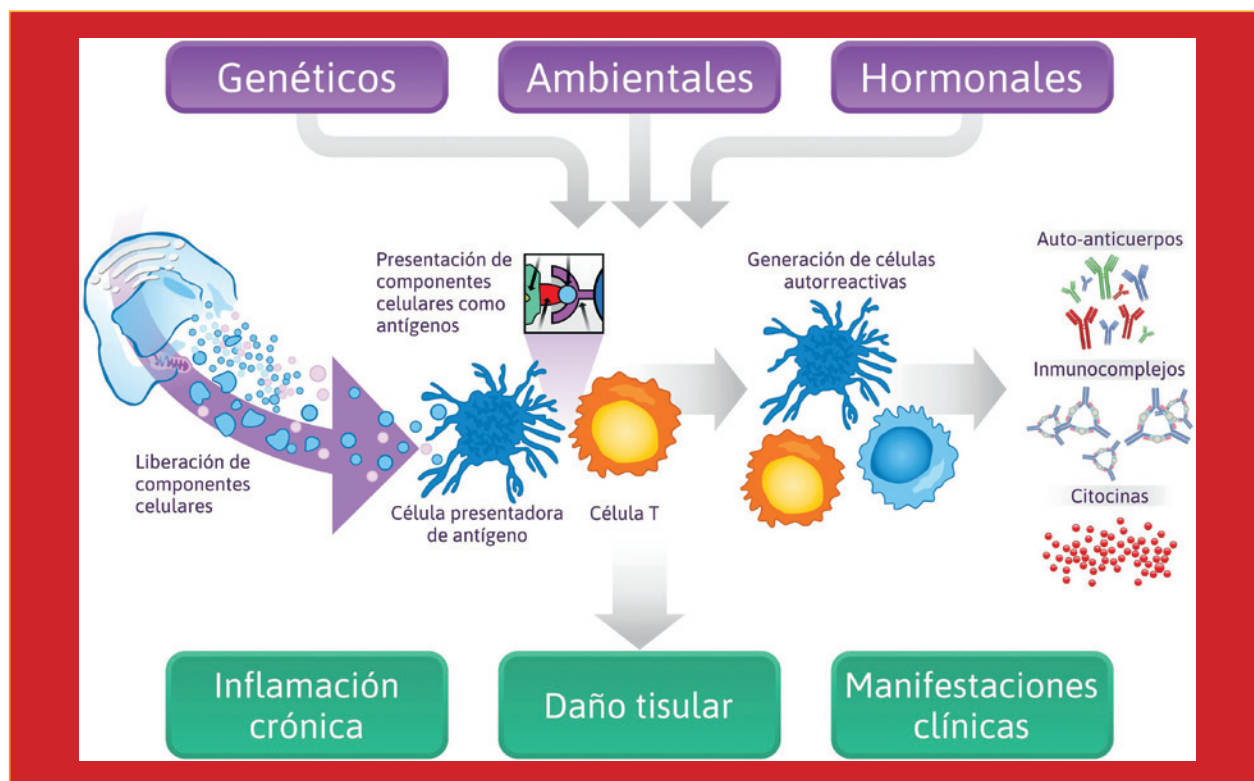


Figura 1. Mecanismos implicados en el desarrollo del lupus eritematoso sistémico. Las deficiencias en el proceso de muerte celular y en la remoción de los residuos resultantes pueden llevar a que algunos componentes celulares, como el ADN, sean presentados ante nuestras células inmunitarias. Esto puede generar células autorreactivas que inducen un estado de inflamación crónica y daño tisular, lo cual se ve reflejado en las manifestaciones clínicas de las personas con lupus.

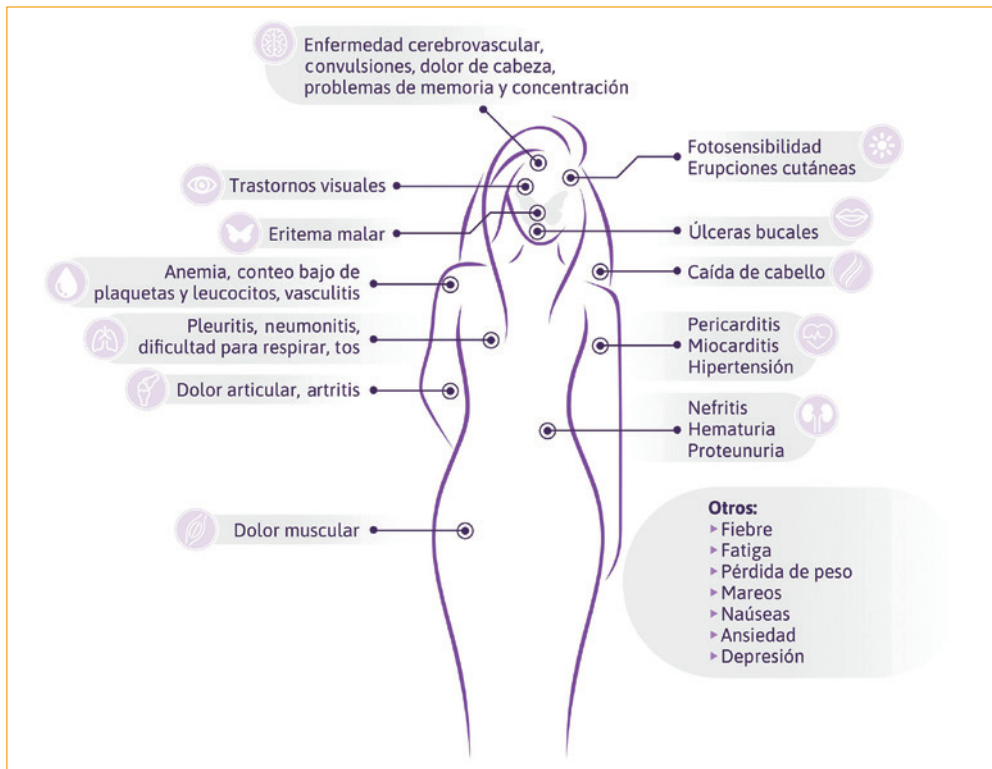


Figura 2. Síntomas y manifestaciones clínicas más frecuentes en las personas con lupus eritematoso sistémico.

ca, las manifestaciones físicas, los exámenes de laboratorio de rutina (hemograma y bioquímica sanguínea), además de las pruebas inmunológicas para determinar factores como la proteína C reactiva, la presencia de autoanticuerpos o valorar el sistema del complemento.

En el mundo, los criterios establecidos por la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés) y por el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) se usan ampliamente para identificar a personas con LES, ya que toman en consideración las manifestaciones clínicas más frecuentes, la presencia de autoanticuerpos (ANA, dsDNA, fosfolípidos o Sm), así como algunos datos de análisis de laboratorio.

■ **Tratamientos: ¿se cura o se controla?**

■ Debido a la variabilidad registrada en el cuadro clínico entre las personas con LES, resulta muy difícil plantear un solo tratamiento que contrarreste todos los síntomas de manera eficiente en todos los pacien-

tes. Actualmente las recomendaciones en el ámbito internacional sobre cómo abordar el tratamiento para personas con LES incluyen algunos medicamentos básicos, por ejemplo, fármacos antimaláricos, como la hidroxicloroquina y la cloroquina, los cuales han logrado mantener a los pacientes en remisión de forma efectiva en diversos ensayos clínicos.

Adicionalmente, suele recomendarse el uso de glucocorticoides para el tratamiento de las lesiones cutáneas. También se recetan inmunosupresores, como azatioprina o metotrexato. En el caso de las afectaciones a nivel renal, el medicamento más comúnmente administrado es la ciclofosfamida. No obstante, es importante considerar que de forma paralela se pueden utilizar otros medicamentos para controlar los síntomas específicos o las comorbilidades, según cada caso.

■ **El futuro: investigación en inmunoterapias**

■ Los conocimientos obtenidos a lo largo de las últimas décadas han permitido ofrecer diversas opciones

de tratamientos que se ajustan a las manifestaciones y respuestas de cada persona con LES. Esto ha logrado un aumento en la expectativa de vida de alguien con diagnóstico; sin embargo, es importante tener en mente que la eficacia de los medicamentos aprobados cambia entre personas, y esto muchas veces lleva a la necesidad de combinar varios tratamientos. Por ello, la búsqueda de alternativas es una parte fundamental de la investigación en torno al LES.

A la fecha, una importante línea de investigación está centrada en el desarrollo de inmunoterapias que consisten en la administración de agentes biológicos con la capacidad de modular la acción del sistema inmune y todos sus componentes de una forma más específica y controlada. En este sentido, por ejemplo, se ha propuesto usar algunas células inmunes, como las células dendríticas, para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, infecciones y enfermedades autoinmunes. Además de ser las principales células que llevan a cabo la presentación de antígenos, las células dendríticas tienen la capacidad de generar ciertos estímulos, llamados citocinas, que le indican a otras células inmunes cómo actuar, para con ello regular la respuesta inmunitaria. En el caso específico del LES, se estudia el potencial uso de células dendríticas de tipo tolerogénicas, las cuales tienen la capacidad de modular la respuesta inmune hacia un perfil de tolerancia, de tal manera que se reduzca o se elimine la respuesta autoinmunitaria.

Conclusión

El LES es una enfermedad en la cual nuestro sistema inmune, que está diseñado para protegernos, sufre alguna alteración que no le permite reconocer a las propias células de nuestro cuerpo, lo que genera que las vea como una amenaza y las ataque. Por ello, se puede decir que en este caso el cuerpo es víctima del fuego amigo. La complejidad de esta enfermedad la mantiene como uno de los grandes retos de la medicina moderna, en especial en el área de la reumatología.

Por ser una enfermedad multifactorial, es necesario que se integren diversas investigaciones con enfoques distintos que permitan abordar el LES de

forma multidisciplinaria. Esto nos permitirá obtener una perspectiva más exhaustiva y completa para entender de mejor manera sus mecanismos. El objetivo es ofrecer a las personas con LES un diagnóstico temprano, con un tratamiento y seguimiento más adecuado y eficiente, para, con ello, mejorar en lo posible su calidad de vida.

Ana Laura Hernández Ledesma

Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano, Universidad Nacional Autónoma de México.
alhernandezledesma@liigh.unam.mx

Karen Julia Núñez Reza

Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano, Universidad Nacional Autónoma de México.
knunez@liigh.unam.mx

Alejandra Medina Rivera

Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano, Universidad Nacional Autónoma de México.
amedina@liigh.unam.mx

Referencias específicas

- Alperin, J. M. *et al.* (2018), “Monogenic Lupus: A Developing Paradigm of Disease”, *Front Immunol*, 9: 2496.
- Benítez-Ribas, D. (2021), “Inmunoterapia celular para modular la respuesta inflamatoria”, en M. Juan, *Nuevas perspectivas en inmunoterapia* (pp. 35-43), Barcelona, Fundación Dr. Antonio Esteve. Disponible en: <https://www.esteve.org/en/capitulos/4-inmunoterapia-celular-para-modular-la-respuesta-inflamatoria/>, consultado el 3 de febrero de 2022.
- Enríquez-Mejía, M. G. (2013), “Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico”, *Rev. Med. e Investig.*, 1: 8-16.
- Kuhn, A. *et al.* (2015), “The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus”, *Dtsch. Ärztebl. Int.*, 112:423-432.
- Rabadán Rubio, E., V. Emperiale, P. Pretel Ruiz y N. García Castañeda (2021), “Lupus eritematoso sistémico (I)”, *Medicine*, 13(31):1739-1750.
- Tsokos, G. C. (2020), *Systemic Lupus Erythematosus. Basic, applied and clinical aspects*, 2.^a ed., Cambridge (MA), Academic Press.