

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Lupus eritematoso sistémico de inicio tardío

Luis Alonso González Naranjo¹, Luis Alberto Ramírez Gómez²

Resumen

El lupus de inicio tardío ha sido definido en diversos estudios como aquel que se presenta después de los 50 años y se manifiesta entre un 6% y un 18% de los pacientes lúpicos. De acuerdo con la literatura las manifestaciones clínicas más frecuentes son la enfermedad pulmonar intersticial, la serositis y el síndrome de Sjögren. Su diagnóstico puede retrasarse debido a su inicio insidioso, baja prevalencia, manifestaciones atípicas al comienzo de la enfermedad y su similitud con otras entidades. Aunque la actividad de la enfermedad es menor en estos pacientes, esta población acumula más daño y tiene una mayor mortalidad que los pacientes con lupus de inicio temprano. Por lo tanto, el LES de inicio tardío no debe considerarse como una enfermedad de comportamiento benigno.

Palabras clave: edad, lupus eritematoso sistémico, inicio tardío.

Summary

Late-onset lupus has been defined in different studies as onset of lupus after age 50 and constitutes 6-18% of the lupus population. According to literature the most common clinical features are interstitial lung disease, serositis and

Sjögren's syndrome. An insidious onset, low prevalence, non-specific manifestations at the beginning of the disease and similarity to other common disorders may delay its diagnosis. Although disease activity tends to be lower in these patients, they tend to accrue more damage and experience higher mortality than patients with early-onset lupus. Thus, late-onset SLE should not be considered as a benign disease.

Key words: age, systemic lupus erythematosus, late onset.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica que afecta especialmente a mujeres jóvenes durante la segunda y tercera década de la vida¹; sin embargo, hay una población de pacientes que desarrollan la enfermedad durante o luego de la sexta década de la vida, los cuales constituyen un subgrupo denominado LES de inicio tardío^{2,3}. La presentación y el curso clínico del LES de inicio tardío es diferente a la que se observa en pacientes que desarrollan la enfermedad a una temprana edad, como, por ejemplo, inicio insidioso, menor probabilidad de compromiso de órgano mayor y una menor actividad^{4,20}. El propósito de este artículo es revisar la información disponible sobre la epidemiología, respuesta inmune, presentación clínica, hallazgos serológicos, pronóstico y tratamiento del LES de inicio tardío.

1 Profesor Sección de Reumatología, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

2 Jefe Sección de Reumatología, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Recibido para publicación: junio 4 de 2008.
Aceptado en forma revisada: agosto 28 de 2008.

Epidemiología del LES de inicio tardío

Se define como LES de inicio tardío aquel que se presenta a una edad mayor o igual a 50 años². De acuerdo con diferentes estudios, el inicio del LES después de los 50 años es poco frecuente y se presenta entre un 6-18 % de los pacientes con esta enfermedad⁴⁻²¹. En los últimos años, un grupo taiwanés²² y un grupo italiano¹⁹ no encontraron diferencias importantes entre dos subgrupos con LES de inicio tardío (entre 50 y 64 años y mayores de 65 años), lo cual también ha sido confirmado por nuestra experiencia en la Universidad Antioquia²³. En la Tabla 1 se resumen algunas de las características demográficas del LES de inicio tardío reportadas en 17 estudios publicados entre 1972 y 2007⁴⁻²⁰. Algunas de ellas son importantes de mencionar. En primer lugar, al igual que en el LES de inicio temprano, hay un mayor predominio de mujeres con una relación mujer a hombre con un rango bastante amplio que varía desde 18:1 a 2,3:1, siendo una relación de 5:1 la más frecuente. Boddaert y cols. con base en su propia experiencia y revisión de la literatura encontraron una disminución de la relación mujer a hombre con el envejecimiento al comparar LES de inicio tardío con LES de inicio temprano (4,4:1 vs. 10,6:1), lo cual refleja relación entre LES y estado estrogénico⁵. Por lo tanto, la menopausia explica en parte la disminución de la incidencia de LES y la relación mujer a hombre con el envejecimiento. En segundo lugar, existe un intervalo promedio relativamente prolongado (25 meses) entre el momento en que se inician las manifestaciones clínicas y el diagnóstico. Finalmente, según diferentes estudios realizados en países occidentales, hay una mayor frecuencia de LES de inicio tardío en la población caucásica. Por ejemplo, en una cohorte multiétnica (hispanos, afro-americanos y caucásicos) de pacientes con lupus de los Estados Unidos [LUMINA (Lupus in Minorities: Nature versus nurture)]¹¹, la población caucásica fue el grupo étnico más frecuente (49%) en pacientes con lupus de inicio tardío, mientras en lupus de inicio temprano los afro-americanos (37%) constituyeron el grupo étnico más frecuente. De igual manera, Baker y cols.¹⁰ y Ballou y cols.¹⁸ encontraron un mayor predominio de caucásicos en pacientes con LES de inicio tardío (87% y 80%, respectivamente). Aunque no hay una clara explicación para este hallazgo, datos de otras cohortes indican que la población caucásica es más vieja al diagnóstico en comparación con los afro-americanos²⁴⁻²⁶.

Con respecto a estudios realizados en chinos^{4, 9, 16}, sus características demográficas fueron similares a las encontradas en estudios hechos en países occidentales. Por otra parte, en 21 pacientes colombianos con LES de inicio tardío, las mujeres fueron el género predominante con una relación de 2:1; sin embargo, el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de tres meses, menor que el intervalo promedio publicado en otras series²⁰ (Tabla 1).

Respuesta inmune en el LES de inicio tardío

A través de los años, el sistema inmune sufre continuamente una serie de cambios tanto funcionales como morfológicos. La respuesta inmune celular y la mediada por anticuerpos alcanzan una mayor efectividad durante la pubertad. Sin embargo, con el envejecimiento la respuesta inmune disminuye progresivamente, proceso conocido como senescencia inmunológica²⁷. Alteraciones en la proliferación celular y en la muerte celular, dos fenómenos fisiológicos estrechamente relacionados, llevan a alteraciones en la homeostasis celular y como consecuencia a cambios en el funcionamiento inmune, lo cual predispone al desarrollo de enfermedades autoinmunes y neoplasias en el adulto mayor²⁸. En general, a medida que avanzan los años, la capacidad del sistema inmune para defender el organismo contra patógenos exógenos disminuye, mientras que la respuesta a autoantígenos aumenta. En la Tabla 2 se resumen los cambios que se presentan en el sistema inmune con el envejecimiento.

Alteraciones en las células T

La disminución en la respuesta proliferativa de la célula T a un estímulo antigénico es uno de los fenómenos inmunológicos más importantes que se presentan con el envejecimiento³⁰. Varios mecanismos pueden explicar este fenómeno. En primer lugar, hay una disminución con el envejecimiento de la expresión de receptores coestimuladores CD28, necesarios para la interacción entre la célula T y las células presentadoras de antígeno³¹; como consecuencia, la célula T llega a ser más anérgica y más susceptible a la apoptosis, lo cual resulta en una inadecuada respuesta a los antígenos inductores²⁸. En segundo lugar, en el adulto mayor existe una alta proporción de células de memoria con telómeros de corta longitud. Los telómeros son una gama de repeticiones hexaméricas (TTAGGG) en los extremos de los cromosomas eucarióticos, los cuales

Tabla 1. Datos epidemiológicos del LES de inicio tardío.

Autor	Año	Raza	Edad de inicio (rango en años)	Mujer : hombre	LES de inicio tardío (%)	Intervalo entre el inicio y el diagnóstico (meses)
Mak y cols. ⁴	1998	Chinos	51-75	2,3:1	13	10,4
Boddaert y cols. ⁵	2004	Mayoría caucásicos	50-77	2,6:1	6,2	15,8
Formiga y cols. ⁶	1999	Caucásicos	50-75	5:1	12	19
Maddison ⁷	1987	Caucásicos	61-85	18:1	17	40
Catoggio y cols. ⁸	1984	Caucásicos	57-71	13:0	18	48
Ho y cols. ⁹	1998	Chinos	51-86	3,2:1	-	5
Baker y cols. ¹⁰	1979	Mayoría caucásicos	50-81	4:1	-	36
Bertoli y cols. ¹¹	2006	Hispanos (31%) Afro-americanos (33%) Caucásicos (36%)	>50	5:1	12	-
Domenech y cols. ¹²	1992	Caucásicos	>50	14:1	6	-
Font y cols. ¹³	1991	Caucásicos	50-78	4: 1	16	60
Cervera y cols. ¹⁴	1993	Mayoría caucásicos	51-78	5:1	9	12
Foad y cols. ¹⁵	1972	Caucásicos	61-76	8:1	10	28
Koh y cols. ¹⁶	1994	Mayoría chinos	50-73	5,5:1	-	8,5
Voulgari y cols. ¹⁷	2002	Griegos	>55	5:1	18	-
Ballou y cols. ¹⁸	1982	Mayoría caucásicos	55-72	3:1	18	24-36
Padovan y cols. ¹⁹	2007	Caucásicos	50-80	5:1	16	32-45
Gaviria y cols. ²⁰	2007	Colombianos	50-81	2,5:1	-	3

Tabla 2. Cambios en el funcionamiento del sistema inmune con el envejecimiento.

Compartimiento inmune	Cambios
Células T	Disminución de la respuesta proliferativa
	Baja producción de interleuquina 2 (IL-2)
	Incremento en la relación células T de memoria versus células “naive”
	Disminución en la expresión de receptores linfocitarios específicos
	Elevada susceptibilidad a la apoptosis
	Inapropiada función de las células citotóxicas
Células B	Inapropiada respuesta de hipersensibilidad tardía
	Inapropiada respuesta humoral
	Defecto intrínseco en la función de las células B
	Aumento en la producción de IgA e IgG
Células asesinas naturales	Disminución en la producción de IgM
	Altos niveles de autoanticuerpos
	Incremento en el número en sangre periférica
Citoquinas	Disminución o no cambios en su funcionamiento
	Disminución en la producción de citoquinas Th1 (IL-2, IL-12, IFN- γ)
Timo	Aumento en la producción de citoquinas Th2 (IL-4, IL-6)
	Involución progresiva

Adaptado de Ref. 27 y 29.

presentan un acortamiento progresivo con la división celular. Cuando la longitud del telómero alcanza cierto límite, se interrumpe la mitosis, a tal punto que las células no sólo son incapaces de duplicarse sino que dejan de ser viables y se activan los procesos de apoptosis o muerte celular programada²⁹. Tal fenómeno se denomina senescencia replicativa o fenómeno de Hayflick³². La longitud de los telómeros disminuye con la edad en las células B, células T y, como se mencionó, en las células de memoria. Dentro de la población de células T CD8, aquellas que son CD28- tienen una menor longitud telomérica que aquellas que son CD28+, lo cual indica que las primeras han sufrido más ciclos de división celular que las segundas³³. En tercer lugar, en el adulto mayor la producción de células “naive” por el timo es insuficiente para compensar a aquellas células que son incapaces de duplicarse³⁴, lo cual explica una mayor proporción de células T de memoria frente a células “naive”; por lo tanto, el adulto mayor tiene un predominio en sangre periférica de células CD4 y CD8 con fenotipo CD45RO+ y una menor proporción de aquellas con fenotipo CD45RA+³⁵, independiente de su estado de salud y nutricional³⁶. Además, las células CD45RO- tienen una mayor susceptibilidad a la apoptosis³⁷. En cuarto lugar, con el envejecimiento hay un menor porcentaje de células T con receptores para la interleuquina 2 (IL-2) así como una menor producción de IL-2 en respuesta a antígenos específicos por parte de las células T³⁸. Finalmente, otros mecanismos responsables de una baja respuesta proliferativa tienen que ver con alteraciones en la señalización intracelular luego de la estimulación del receptor de la célula T, la cual se debe a una baja producción de segundos mensajeros, a una baja entrada de calcio a la célula, así como a una baja activación de tirosina kinasa^{28, 39}.

Otro mecanismo responsable de una baja respuesta proliferativa es la disminución en el número de células T; sin embargo, el porcentaje de células T en sangre periférica no cambia significativamente con el envejecimiento; así mismo, no parece haber un cambio significativo en el número absoluto de células T CD4 y CD8⁴⁰.

Como se mencionó anteriormente, otro de los eventos que caracterizan la senescencia inmunológica es la excesiva muerte celular apoptótica. La alta expresión de receptores Fas (FasR) en los linfocitos T del adulto mayor los hace susceptibles a la apoptosis. El FasR es una molécula de la superficie celular capaz de trasducir señales apoptóticas cuando se une a Fas ligando purificado o a células que expresan Fas ligando²⁸. Sin embar-

go, células T seniles pueden presentar defectos en la apoptosis, predisponiendo a esta población al desarrollo de enfermedades autoinmunes⁴¹. El aumento de la apoptosis durante la senescencia es útil para eliminar aquellas células que han sufrido daño; sólo aquellas células con capacidad de sufrir apoptosis funcional serían eliminadas mediante este mecanismo, mientras que ciertas células mutantes no sufren apoptosis y pueden proliferar a un fenotipo tumoral o autoinmune²⁸.

Con respecto a los efectos del envejecimiento sobre la actividad citotóxica de la célula T, la información disponible es limitada; sin embargo, la mayoría de esos estudios concluyen que la actividad citotóxica disminuye en el adulto mayor^{42, 43}, lo cual puede predisponer el desarrollo de neoplasias debido a un deficiente reconocimiento de antígenos tumorales⁴⁴.

Alteraciones en las células B

Durante el envejecimiento hay una disminución en la respuesta inmune humoral, lo cual se refleja en una baja capacidad para producir anticuerpos específicos (contra antígenos nuevos o conocidos) y de alta afinidad^{29, 43, 45}. Esta baja respuesta inmune humoral se presenta a pesar de altos niveles de algunas citoquinas que estimulan las células B (IL-4 y la IL-5), lo cual sugiere un defecto intrínseco en la función de las células B⁴⁶.

Durante el envejecimiento, se presentan cambios modestos en los niveles de inmunoglobulinas, los cuales se mantienen en el rango de lo que se considera inmunocompetencia⁴⁷. Los niveles séricos de IgG e IgA aumentan con la edad mientras que las concentraciones séricas de IgM disminuyen a valores cercanos a los hallados en etapas tempranas de la vida^{48, 49}.

Bajos títulos de diversos anticuerpos como los anticuerpos antinucleares (ANAs), anticuerpos antifosfolípidos y factor reumatoide se encuentran entre un 15% y un 20% de los adultos mayores. Una mayor y prolongada exposición a factores exógenos como infecciones virales frecuentes así como un mayor consumo de medicamentos pueden ser razones que expliquen esta alta prevalencia de anticuerpos en esta población^{27, 50, 51}. Estos anticuerpos son de baja afinidad y especificidad y por lo tanto tienen un bajo potencial patogénico²⁹.

Alteraciones en las células accesorias

Las células accesorias, tales como los macrófagos y las células dentríticas, actúan como presentadoras de

antígenos e inducen la respuesta inmune dependiente de la célula T. La función de estas células disminuye con la edad. Por ejemplo, en ratones envejecidos la capacidad de las células dentríticas en los ganglios linfáticos para procesar antígenos es defectuosa; de igual manera, se ha descrito una disminución en la capacidad para atrapar complejos inmunes así como una disminución en la densidad de células dentríticas en los folículos primarios^{52, 53}.

Cambios en la producción de citoquinas

En la literatura se han descrito cambios en la producción de citoquinas, relacionados con la edad. Por ejemplo, han sido descritos incrementos en los niveles séricos de IL-6, una citoquina inflamatoria que participa en la activación de células T y B⁵⁴ así como aumento en la producción de IL-4 por parte de células T⁵⁵. Por el contrario, se ha documentado una disminución en la producción de citoquinas Th1 tales como IL-2, IL-12 e interferón γ ^{38, 56, 57}.

Presentación clínica del LES de inicio tardío

El diagnóstico oportuno del LES de inicio tardío es difícil por diferentes razones. La edad al inicio de la enfermedad tiene un efecto modificador sobre la expresión y evolución de la enfermedad. Como se mencionó anteriormente, cuando se compara con el lupus de inicio temprano, quienes desarrollan lupus de inicio tardío, tienen una enfermedad de comienzo insidioso, más manifestaciones atípicas e inespecíficas, una menor frecuencia de manifestaciones clásicas. Por lo tanto, el diagnóstico correcto puede tardar varios meses o años⁴⁻²¹ (Tabla 1).

Frecuentemente la presentación inicial del LES de inicio tardío se caracteriza por manifestaciones clínicas inespecíficas como artralgias, síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, malestar y fatiga), mialgias y linfadenopatías^{5, 8-10, 13, 14, 16, 59}, las cuales pueden hacer parte del cuadro clínico de otras entidades reumatológicas (polimialgia reumática, artritis reumatoide de inicio tardío, síndrome de Sjögren) y no reumatológicas (neoplasias, endocrinopatías) que deben descartarse (Tabla 5). De acuerdo con la literatura las manifestaciones clínicas más frecuentes durante la evolución del LES de inicio tardío son la enfermedad pulmonar intersticial^{7, 8, 10, 20, 21, 58, 60}, serositis^{4, 5, 18, 21} y síndrome de

Sjögren^{7, 8, 12, 14, 21}, mientras que eritema malar^{4, 5, 10, 12-14, 16, 20}, fotosensibilidad^{4, 13, 14, 20}, alopecia^{8, 10, 16, 20, 21}, manifestaciones neuropsiquiátricas^{5, 6, 10, 21} y nefritis^{5, 9, 11, 13, 14, 16, 20} se presentan con menor frecuencia que en pacientes con LES de inicio temprano. Por otra parte, la presencia de artralgias y artritis son frecuentes tanto en LES de inicio tardío como en LES de inicio temprano^{4-9, 11, 13, 14, 58}. Sin embargo, puede existir cierta dificultad al interpretar la causa de las artralgias ya que éstas pueden ser un síntoma de otras enfermedades observadas con frecuencia en el adulto mayor, tales como osteoartritis o artropatías por microcristales. Las manifestaciones clínicas del LES de inicio tardío en 16 estudios se resumen en las Tablas 3 y 4.

En un extenso análisis de datos obtenidos de la literatura, Boddaert y cols.⁵ compararon la incidencia de manifestaciones clínicas y autoanticuerpos en 714 pacientes con LES de inicio tardío y 4700 pacientes con LES de inicio temprano. Serositis, compromiso pulmonar y positividad para factor reumatoide se presentaron con mayor frecuencia en LES de inicio tardío, mientras que eritema malar, fotosensibilidad, alopecia, vasculitis cutánea, fenómeno de Raynaud, linfadenopatía, síndrome de Sjögren, manifestaciones neuropsiquiátricas, síndrome nefrótico y nefritis se presentaron con menor frecuencia en LES de inicio tardío; en cuanto a parámetros de laboratorio, la positividad para anti-RNP, anti-Sm e hipocomplementemia fue menor en LES de inicio tardío.

En un metaanálisis publicado por Ward²¹, hallazgos como serositis, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de Sjögren y anti-La fueron más frecuentes en LES de inicio tardío, mientras que alopecia, fenómeno de Raynaud, fiebre, linfadenopatía, manifestaciones neuropsiquiátricas e hipocomplementemia fueron menos frecuentes en este grupo.

En nuestro servicio de Reumatología de la Universidad de Antioquia, los resultados obtenidos en un estudio retrospectivo de pacientes con LES de inicio tardío mostraron una mayor frecuencia de mialgias, neumopatía intersticial y osteoporosis y una menor frecuencia de eritema malar, fotosensibilidad, úlceras orales, caída de cabello y nefritis con respecto a pacientes con LES de inicio temprano. La actividad de la enfermedad, evaluada por el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) no mostró diferencias entre ambos grupos²⁰.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas del LES de inicio tardío.

Autores	Mayor prevalencia	Menor prevalencia
Mak y cols. ⁴	Nefropatía Artritis Serositis	Eritema malar Fotosensibilidad Fenómeno de Raynaud
Boddaert y cols. ⁵	Artritis Fiebre Serositis (pleuritis, pericarditis) Factor reumatoide	Eritema malar Nefropatía Neuropsiquiátrico Hipocomplementemia
Formiga y cols. ⁶	Artritis Hematológico Serositis	Nefropatía Mucocutáneo Neuropsiquiátrico
Maddison. ⁷	Enfermedad pulmonar intersticial Síndrome de Sjögren Anti-Ro, Anti-La	Fenómeno de Raynaud Artritis
Catoggio y cols. ⁸	Enfermedad pulmonar intersticial Síndrome de Sjögren Anti-Ro. Anti-La Factor reumatoide	Artritis Fenómeno de Raynaud Alopecia Serositis Anti-RNP
Ho y cols. ⁹	Artritis, fiebre Factor reumatoide	Nefropatía
Baker y cols. ¹⁰	Enfermedad pulmonar intersticial	Rash cutáneo Alopecia Fenómeno de Raynaud Linfadenopatía Neuropsiquiátrico
Bertoli y cols. ¹¹	Neuropsiquiátrico Cardiopulmonar Mucocutáneo Musculoesquelético Comorbilidades*	Nefropatía Anti-Sm Anti-Ro

* Trombosis arterial, hipertensión arterial, hipotiroidismo, osteoporosis.

Como se anotó anteriormente, dos estudios que compararon dos subgrupos de pacientes con LES de inicio tardío (mayores o iguales a 65 años, y entre 50 y 64 años) no encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a manifestaciones clínicas, inmunológicas y de laboratorio^{19, 22}. Por lo tanto, una edad de corte de 50 años puede ser aplicada para definir LES de inicio tardío. Por lo anterior, y teniendo en cuenta que los 65 años son la edad de corte para considerar una población como anciana⁶¹, nosotros preferimos utilizar el término de LES de inicio tardío y no LES del anciano. Similar situación se presentó en nuestro servicio de Reumatología al comparar estos dos grupos

poblacionales, solo diferenciándose por linfopenia que fue significativamente más frecuente en los mayores de 65 años²³.

Hallazgos serológicos

A la hora de establecer un diagnóstico de LES de inicio tardío, el médico debe interpretar cuidadosamente la positividad de los ANAs. En primer lugar, la presencia de ANAs ha sido reportada en un 14% de los adultos mayores sin enfermedad autoinmune²⁷. Asimismo, los ANAs pueden ser positivos en otras enfermedades como artritis reumatoide, hepatitis autoinmune,

Tabla 4. Manifestaciones clínicas del LES de inicio tardío.

Autores	Mayor prevalencia	Menor prevalencia
Domenech y cols. ¹²	Síndrome de Sjögren Cardiomiopatía	Eritema malar Livedo reticularis
Font y cols. ¹³	Miositis	Artritis Eritema malar Fotosensibilidad Nefropatía
Cervera y cols. ¹⁴	Síndrome de Sjögren	Eritema malar Fotosensibilidad Artritis Nefropatía Trombosis
Koh y cols. ¹⁶	Neuropatía periférica Mialgias Enzimas hepáticas elevadas Pancitopenia	Eritema malar Alopecia Nefropatía
Ballou y cols. ¹⁸	Serositis	Hipocomplementemia
Gaviria y cols. ²⁰	Mialgias Enfermedad pulmonar intersticial Osteoporosis Trastornos del afecto	Eritema malar Fotosensibilidad Alopecia Úlceras orales Nefritis Hipocomplementemia
Ward y cols. ²¹	Enfermedad pulmonar intersticial Serositis Síndrome de Sjögren Anti-La	Neuropsiquiátrico Fenómeno de Raynaud Alopecia Fiebre Linfadenopatía Hipocomplementemia
Urowitz y cols. ⁵⁸	Enfermedad pulmonar	Brote cutáneo Artritis Linfadenopatía

neoplasias, entre otras³. Finalmente, la polimedición es frecuente en el adulto mayor y algunos medicamentos pueden inducir ANAs positivos⁶².

La presencia de ANAs ha sido reportada entre un 67% y un 100% de los pacientes con LES de inicio tardío. Diversos autores han encontrado una alta frecuencia de otros autoanticuerpos así como de hipocomplementemia en pacientes con LES de inicio tardío^{4-14, 16, 17, 20}. Distintos estudios han encontrado una alta frecuencia de anti-Ro/SSA, anti-La/SSB y de factor reumatoide en pacientes con LES tardío^{7, 8, 69}. Por ejemplo, Catoggio y cols. encontraron una positividad del 92% para anti-SSA/Ro, 61% para anti SSB/La y 85% para factor reumatoide⁸;

Maddison y cols. encontraron una positividad del 84% para anti-SSA/Ro, 63% para anti SSB/La y factor reumatoide cada uno⁷. Igualmente, la positividad para anti-DNA de cadena doble ha sido alta en diferentes series, con frecuencias hasta de un 85%^{5, 9, 16}. Sin embargo, la prevalencia en todos los estudios para estos autoanticuerpos tiene un amplio rango de variación (anti-SSA/Ro: 10-92%; anti SSB/La: 5-63%; factor reumatoide: 20-85% y anti-DNA de cadena doble: 7-85%)^{4-14, 16, 17, 20}. Diferencias inmunogenéticas en las diferentes poblaciones estudiadas, en el número de pacientes y diferentes técnicas de laboratorio utilizadas pueden explicar el amplio rango de variación en la

frecuencia de los autoanticuerpos. En la Tabla 5 se resumen los hallazgos serológicos del LES de inicio tardío en 13 estudios.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de LES en todos los grupos de edad se basa en la presencia de cuatro o más criterios de clasificación para LES según el *American College of Rheumatology (ACR)*⁶³. Sin embargo, el diagnóstico de LES de inicio tardío puede tardar debido a la presencia de manifestaciones inespecíficas al comienzo de la enfermedad y a un cuadro clínico parecido al de otras enfermedades reumatológicas y no reumatológicas (Tabla 6). Por ejemplo, la presencia de artritis y de factor reumatoide es común en el lupus de inicio tardío, lo cual puede confundirse con una artritis reumatoide²⁷. La presencia de dolor crónico e inflamatorio y de erosiones en

las pequeñas articulaciones sugiere el diagnóstico de artritis reumatoide, mientras que la presencia de hipocomplementemia, anticuerpos anti DNA de cadena doble y de manifestaciones multisistémicas insinúan un diagnóstico de LES.

Debido a que después de los 50 años aumentan las comorbilidades y hay un mayor requerimiento de terapia farmacológica, en el diagnóstico diferencial también se debe incluir el lupus inducido por drogas. Esta entidad se caracteriza por síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, fatiga), compromiso de serosas, artralgiás, artritis, mialgiás, brote cutáneo. El compromiso neurológico y el renal rara vez se presentan. Altos títulos de anticuerpos anti-histonas son sugestivos de lupus inducido por drogas, aunque los pacientes con LES pueden tener estos anticuerpos. Pacientes con lupus inducido por drogas rara vez tienen anticuerpos anti-DNA de cadena doble. La procainamida y la hidralazina son

Tabla 5. Prevalencia de autoanticuerpos en LES de inicio tardío*.

Autor	Pacientes n	ANA (%)	DNA (%)	Ro (%)	La (%)	Sm (%)	RNP (%)	FR (%)	aCL (%)	AL (%)	Hipocomplementemia	
											C3 (%)	C4 (%)
Mak y cols. ⁴	13	100	62	50	30	20	10	20	33	0	100	62
Boddaert y cols. ⁵	47	96	81	22	14	14	16	42	40	27	30	
Formiga y cols. ⁶	12	-	50	33	16	0	0	-	-	-	50	
Maddison. ⁷	19	95	53	84	63	0	0	63	-	-	53	
Catoggio y cols. ⁸	13	85	31	92	61	0	0	85	-	-	-	-
Ho y cols. ⁹	25	100	84	60	8	24	20	32	-	-	-	-
Baker y cols. ¹⁰	31	90	7	-	-	-	-	44	-	-	64	
Domenech y cols. ¹²	15	67	33	13	13	0	7	-	7	-	13	
Font y cols. ¹³	40	97	33	10	5	13	5	-	25	-	-	-
Cervera y cols. ¹⁴	90	97	77	16	6	5	5	21	13	13	-	-
Koh y cols. ¹⁶	26	96	85	35	8	22	17	24	-	-	78	
Voulgari y cols. ¹⁷	90	83	43	31		5	-	-	-	-	36	
Gaviria y cols. ²⁰	21	100	47	69	33	25	50	39	45	50	40	32

* ANA = anticuerpos antinucleares; DNA = anti DNA de cadena doble; Ro = anti SSA/Ro; La = anti SSB/La; Sm = anti Sm; RNP = anti U1RNP; FR = factor reumatoide; aCL = anticardiolipinas; AL = anticoagulante lúpico.

Tabla 6. Diagnóstico diferencial del LES de inicio tardío.

Variable	LES de inicio tardío	Neoplasia	Endocrinopatía	Osteoartrosis	AR* de inicio tardío	Polimialgia reumática	Síndrome de Sjögren	Demencia
Pérdida de peso	+	++	±	-	±	+	±	±
Eritrosedimentación elevada	+	+	-	-	++	++	+	-
Artralgias	+	±	+	+	++	++	+	-
Pérdida de memoria	±	-	±	-	-	-	±	++
Fiebre	+	±	-	-	±	-	+	-
Síntomas secos	±	-	-	-	±	-	++	-
ANAS†	++	±	±	-	+	-	+	-

Adaptado de Ref. 3. * Artritis reumatoide; † anticuerpos antinucleares; ++ fuerte asociación; + asociación; ± algunas veces asociado; no asociado.

las drogas que con mayor frecuencia causan lupus. Otras drogas que pueden inducir lupus son los antagonistas del factor de necrosis tumoral α , penicilamina, isoniazida, metildopa, acebutalol, sulfasalazina, anticonvulsivantes entre otras⁶⁴.

Pacientes con LES de inicio tardío también pueden presentar un síndrome de Sjögren. Síntomas secos, anti-SSA/Ro y anti SSB/La son frecuentes en el LES de inicio tardío^{7, 8, 12, 14, 21}. García-Carrasco y cols. describieron las características clínicas e inmunológicas del síndrome de Sjögren del adulto mayor (edad de inicio mayor de 70 años). Las manifestaciones extraglandulares más comunes fueron compromiso articular, compromiso hepático, neuropatía periférica y neumopatía intersticial. Los hallazgos inmunológicos más frecuentes fueron los ANAs, factor reumatoide, anti-SSA/Ro y anti SSB/La. Ninguno de los pacientes tuvo anti-Sm ni anti-DNA de cadena doble positivos⁶⁵. Debido a que tanto marcadores serológicos como manifestaciones clínicas pueden presentarse tanto en el LES de inicio tardío como en el síndrome de Sjögren, la diferenciación entre estas dos entidades puede ser difícil. Igualmente, es importante tener en cuenta que la prevalencia de xerostomía aumenta con la edad y puede presentarse hasta en un 30% de la población mayor de 65 años⁶⁶. La presencia de otras enfermedades sistémicas como diabetes mellitus e hipotiroidismo, radioterapia, deshidratación y el uso de ciertos medicamentos (diuréticos, anticolinérgicos, antidepresivos y antihistamínicos) son

también causa de xerostomía²⁷. El envejecimiento como tal puede ser responsable de síntomas secos al igual que condiciones ambientales tal como el aire acondicionado y el uso continuo de computador.

La polimialgia reumática es otra enfermedad reumatológica que por definición afecta a personas mayores de 50 años^{67, 68}. Además, la polimialgia reumática ha sido descrita como la presentación inicial del LES de inicio tardío⁶⁹. Sin embargo, pacientes con polimialgia reumática no tienen hallazgos serológicos ni compromiso de otros órganos como ocurre en el LES; sin embargo, estos pacientes pueden desarrollar arteritis de células gigantes⁷⁰.

La osteoartritis es común en el adulto mayor; sin embargo, el compromiso sistémico no pertenece al cuadro clínico de esta entidad. Algunos pacientes de este grupo de edad pueden presentar ANAs positivos, los cuales deben ser interpretados con cuidado antes de hacer un diagnóstico de LES²⁷. El diagnóstico de osteoartritis usualmente se confirma mediante estudio radiológico de las articulaciones afectadas.

Las artropatías por microcristales en la senectud pueden presentarse como poliartritis y en ocasiones con compromiso sistémico por lo que es importante tenerlas en mente.

Pacientes con neoplasias pueden desarrollar manifestaciones reumatológicas y autoanticuerpos^{71, 72}. Síndromes “lupus-like” han sido descritos en carcinoma

ovárico^{73, 74}, en leucemia de células peludas⁷⁵, enfermedad de Hodgkin, carcinoma pulmonar⁷⁶, entre otras; se ha reportado lupus cutáneo subagudo en cáncer de mama⁷⁷. Anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anti-Ro, anti-La, antifosfolípidos y factor reumatoide se han encontrado en el suero de pacientes con neoplasias^{78, 79}. Además, se han descrito síndromes paraneoplásicos autoinmunes como miopatía inflamatoria⁸⁰, vasculitis⁸¹, anemia hemolítica autoinmune⁸², trombocitopenia⁸³ y neuropatía periférica⁸⁴. Otras manifestaciones como serositis, neumonitis, fenómeno de Raynaud, artritis inflamatoria, fiebre, pérdida de peso son parte del cuadro clínico de un síndrome paraneoplásico⁷⁶. Igualmente, pacientes con LES tienen un alto riesgo de neoplasias hematológicas⁸⁵.

Tratamiento

El tratamiento del LES es el mismo sin importar la edad del paciente. El objetivo terapéutico es el control de la respuesta inflamatoria autoinmune. El médico debe tener en cuenta las comorbilidades y el alto riesgo de efectos secundarios asociados con el uso de glucocorticoides e inmunosupresores en los mayores de 50 años. Además, esta población recibe una mayor cantidad de medicamentos por sus diversas comorbilidades y por lo tanto hay una mayor probabilidad de errores en el consumo de medicamentos. Asimismo, las interacciones medicamentosas siempre deben ser tenidas en cuenta.

Cambios fisiológicos en la farmacocinética y farmacodinamia en el adulto mayor

Debido a los cambios relacionados con el envejecimiento en diferentes órganos que afectan la farmacocinética (Tabla 7) y farmacodinamia de los medicamentos, el adulto mayor tiene una mayor predisposición a presentar reacciones adversas a los medicamentos. Los

principales cambios en la farmacocinética relacionados con el envejecimiento son una disminución en la excreción renal de los medicamentos y una disminución en el metabolismo hepático tipo 1 (hidroxilación, hidrólisis, oxidación y desmetilación)⁸⁶. Con el envejecimiento hay una disminución en la producción de saliva y de ácido gástrico, un aumento en el tiempo de vaciamiento gástrico y una reducción en la motilidad gastrointestinal; sin embargo, la mayoría de medicamentos se absorben por difusión pasiva en el tracto gastrointestinal, por lo tanto, la absorción total generalmente no se afecta por los cambios relacionados con el envejecimiento⁸⁷. Durante el envejecimiento, hay una disminución en la masa muscular, lo cual hace al adulto mayor más propenso a experimentar efectos sistémicos prolongados luego de la administración intramuscular de medicamentos⁸⁶. Igualmente, hay una disminución en la rata de absorción transdérmica de los medicamentos debido a una atrofia y disminución de la vasculatura de la epidermis y la dermis con el envejecimiento^{86, 87}.

La tasa de distribución de un medicamento depende del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo de los diferentes órganos. Órganos con una alta perfusión (corazón, cerebro, riñón e hígado) reciben el medicamento poco después luego de su absorción, mientras que órganos como el músculo y el tejido adiposo tienen una rata de distribución más lenta. En comparación con un paciente de 25 años, en un paciente de 75 años la grasa corporal aumenta desde un 25% a un 41% del peso corporal, la masa tisular disminuye desde un 17% a un 12% y el agua intracelular disminuye desde un 42% a un 33%⁸⁸. Estos cambios, tanto en la composición corporal como en la polaridad de las drogas determinan el volumen de distribución de las drogas hidrosolubles y de las drogas liposolubles. Por ejemplo, las drogas hidrosolubles tienen un volumen de distribución menor en comparación con las drogas liposolubles en esta población⁸⁶. Otro

Tabla 7. Cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento que afectan la farmacocinética.

Absorción	Distribución	Metabolismo	Eliminación
↑ pH gástrico	↓ / - albúmina sérica	↓ Tamaño/volumen hepático	↓ Flujo plasmático renal
↓ Motilidad gastrointestinal	↑ Grasa corporal	↓ Flujo sanguíneo hepático	↓ Rata de filtración glomerular
↓ Vaciamiento gástrico	↓ Masa corporal magra		↓ Secreción tubular
↓ Flujo sanguíneo gastrointestinal	↓ Agua corporal total		
↓ Superficie de absorción intestinal			

Adaptado de Ref. 86.

factor que altera la distribución de una droga es su unión a las proteínas plasmáticas. Los niveles de albúmina pueden permanecer constantes o disminuir en un 15% a un 20% en el adulto mayor en comparación con una persona de 20 años⁸⁶; por ejemplo, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se unen a la albúmina en más de un 90%, de tal manera que una disminución en las concentraciones séricas de albúmina puede llevar a altas concentraciones plasmáticas de la fracción libre disponible para un efecto farmacológico, ya sea tóxico o terapéutico. Resumiendo, el adulto mayor en comparación con una persona joven tiene un menor gasto cardíaco, un menor flujo sanguíneo renal y hepático, una disminución del agua corporal total, un aumento en la grasa corporal y una reducción en los niveles séricos de albúmina. Estos cambios afectan la distribución de los medicamentos, especialmente en quienes reciben varios medicamentos, lo cual causa niveles tóxicos transitorios o niveles subterapéuticos⁸⁶⁻⁸⁸.

El metabolismo hepático de las drogas depende del flujo sanguíneo hepático, de la actividad y afinidad enzimática, así como de la inducción e inhibición enzimática⁸⁶. El adulto mayor tiene disminuido el flujo sanguíneo hepático en un 35% a un 40% y el tamaño del hígado en un 25% a un 35%⁸⁹. En humanos no se ha demostrado una disminución significativa con el envejecimiento de la actividad del sistema enzimático de la citocromo p450⁹⁰. La depuración de las drogas disminuye por la disminución en el tamaño del hígado, la cual se da con el envejecimiento⁹¹, ya que el hígado contiene entre el 25% y el 60% de la concentración total de enzimas citocromo p450.

Un importante cambio farmacocinético en el adulto mayor es una disminución en la excreción renal de los medicamentos. Después de los 40 años hay desarrollo progresivo de glomerulosclerosis en los riñones, de manera que el número de glomerulos funcionales disminuye. El flujo sanguíneo renal disminuye aproximadamente un 1% por año. Niveles elevados de angiotensina II y endotelina y bajas concentraciones de prostaglandinas contribuyen a este efecto⁸⁷. A los 70 años, la tasa de filtración glomerular es un 60% de la tasa de filtración glomerular a los 20 años, el flujo sanguíneo renal está disminuido en un 40% y la masa renal en un 30% con una significativa pérdida de nefronas funcionales⁹². Además, la función renal también está disminuida en el adulto mayor debido a ciertas comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus y

aterosclerosis. Medicamentos y metabolitos que se eliminan especialmente por vía renal pueden acumularse y producir toxicidad particularmente en quienes tienen una baja función renal. Cuando la tasa de filtración glomerular cae por debajo de 30 ml/minuto, las drogas eliminadas principalmente por vía renal se acumulan y llevan a efectos tóxicos⁸⁶.

Tratamiento de las manifestaciones específicas

Síntomas constitucionales

Fiebre de bajo grado, mialgias, malestar y fatiga son frecuentes en el LES; sin embargo, siempre se debe tener presente otras patologías (infección, neoplasia, hipotiroidismo y fibromialgia) como posibles causas. Los antimaláricos y el acetaminofén son agentes de primera línea para el manejo de los síntomas constitucionales^{2,3}. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) también se utilizan en el manejo de los síntomas constitucionales; sin embargo, se deben utilizar con precaución en esta población debido a las comorbilidades presentes y a los efectos adversos que éstos pueden tener (sangrado gastrointestinal, deterioro de la función hepática y renal, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares, meningitis aséptica y disfunción cognitiva)^{93,94}. El uso de los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) se asocia con menos complicaciones gastrointestinales, pero con un relativo aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares⁹⁵. Bajas dosis de glucocorticoides (< 7,5 mg/día) también son útiles en el manejo de los síntomas constitucionales leves con pobre respuesta a los analgésicos, AINES o antimaláricos o si los AINES se encuentran contraindicados⁹⁶. El uso de AINES que inhiben la COX-1 incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal, lo cual puede disminuirse con la adición de gastroprotectores como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) o los análogos de las prostaglandinas (misoprostol)⁹⁷.

Manifestaciones cutáneas

El uso de antisolares con un factor de protección solar mayor o igual a 15 se recomienda en los pacientes lúpicos, particularmente en quienes son fotosensibles, con el fin de evitar exacerbaciones de la enfermedad⁹⁷. Los glucocorticoides tópicos o intralesionales para casos severos son útiles en el manejo de las lesiones cutáneas⁹⁷. Los antimaláricos por sus propiedades

antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antisolares también son útiles en el manejo de las manifestaciones cutáneas, en el lupus cutáneo subagudo, en el lupus discoide y también en formas refractarias a los glucocorticoides tópicos o intralesionales^{96, 98}. En casos refractarios también son útiles los glucocorticoides sistémicos, la talidomida, la dapsona y el metotrexate^{96, 98-100}.

Manifestaciones músculo-esqueléticas

En pacientes con síntomas leves los analgésicos y AINES son útiles, pero con frecuencia, se requiere de dosis bajas de glucocorticoides^{93, 97, 98}. Los antimaláricos también son de elección en el manejo de los síntomas músculo-esqueléticos crónicos⁹⁸; la complicación más seria de los antimaláricos es la retinopatía, especialmente en mayores de 60 años y en quienes presentan enfermedad hepática y renal, por lo cual se recomienda que quienes reciban antimaláricos sean evaluados por el oftalmólogo antes de iniciar el tratamiento y posteriormente cada seis meses¹⁰¹. El metotrexate puede ser efectivo en casos de artritis refractaria¹⁰². En pacientes con miopatía inflamatoria se recomienda el uso de prednisona a 1 mg/kg/día¹⁰³. Otros inmunosupresores (azatioprina, metotrexate) se pueden utilizar con el fin de disminuir los requerimientos de glucocorticoides.

Cuando no se logra un adecuado control del dolor, los analgésicos opioides como tramadol a bajas dosis son una alternativa. Este debe utilizarse con precaución debido a sus efectos adversos (intolerancia gastrointestinal, la depresión respiratoria y circulatoria)¹⁰⁴ y en quienes reciben antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (fluoxetina, sertralina, citalopram y escitalopram) debido al riesgo de síndrome serotoninérgico ya que el tramadol es un leve inhibidor de la recaptación de norepinefrina y serotonina¹⁰⁵.

Serositis

Analgésicos, AINES se utilizan en casos leves. Si no hay respuesta al tratamiento o en casos severos, los glucocorticoides sistémicos (30 a 60 mg diarios de prednisona) son por lo general efectivos. Los antimaláricos también son efectivos especialmente en el manejo a largo plazo y como ahorradores de glucocorticoides. En casos refractarios o graves o en presencia de compromiso sistémico severo (por ejemplo, nefritis), pulsos de metilprednisolona y los inmunosupresores como azatioprina o ciclofosfamida estarían indicados⁹⁶⁻⁹⁸.

Manifestaciones hematológicas

Citopenias leves no requieren tratamiento específico; sin embargo, en casos severos se requieren dosis moderadas o altas de glucocorticoides. Por el contrario, la trombocitopenia moderada o severa ($< 50000/\text{mm}^3$) y la anemia hemolítica autoinmune requieren dosis altas de glucocorticoides (prednisona 1 mg/kg/día). Casos graves que representan un alto riesgo para la vida (por ejemplo, trombocitopenias con menos de $10000/\text{mm}^3$) requieren pulsos venosos de metilprednisolona. La neutropenia grave ($< 1000/\text{mm}^3$), por lo general, responde a los glucocorticoides sistémicos^{96, 97}. Como se mencionó anteriormente, se debe tener en cuenta los efectos secundarios asociados al uso de glucocorticoides en el adulto mayor tales como las fracturas vertebrales osteoporóticas, necrosis ósea avascular, mayor riesgo de infecciones, hipertensión arterial, diabetes, glaucoma, cataratas, trastornos de los electrolitos, dislipidemia, insomnio, entre otros¹⁰⁶.

Pacientes tratados con prednisona 5 mg/día o su equivalente por más de tres meses, deben recibir suplementos de calcio y vitamina D y terapia con bisfosfonatos si no hay contraindicaciones¹⁰⁷. La medición de la densidad mineral ósea se debe realizar al inicio en quienes recibirán terapias prolongadas (> 6 meses) con glucocorticoides mediante DEXA y posteriormente cada uno a dos años¹⁰⁷. Otras medidas utilizadas para disminuir los efectos adversos de la terapia con glucocorticoides incluyen una evaluación al comienzo y periódica por el oftalmólogo con el fin de hacer un diagnóstico temprano de glaucoma y cataratas. Igualmente, el uso de antimaláricos e inmunosupresores como azatioprina o ciclofosfamida permiten no sólo el control de la enfermedad sino que sirven como agentes ahorradores de los glucocorticoides^{2, 96}.

En casos de trombocitopenia refractaria a los glucocorticoides y citotóxicos, el danazol (400-800mg/día) es una alternativa efectiva^{108, 109}. Los pulsos intravenosos de ciclofosfamida también han sido efectivos en trombocitopenia lúpica refractaria a la esplenectomía o a los glucocorticoides o en pacientes que requieren altas dosis de glucocorticoides^{110, 111}. La azatioprina, el micofenolato mofetil y la ciclosporina también se han utilizado con éxito en algunos casos refractarios^{112, 113}. La gammaglobulina intravenosa es útil en trombocitopenia grave con hemorragias, en pacientes

que requieren cirugía urgente o en quienes presentan un proceso infeccioso y la inmunosupresión no es recomendable⁹⁶. La terapia con anticuerpos monoclonales contra el receptor CD 20 de la célula B, rituximab, es una alternativa en pacientes con trombocitopenia autoinmune o anemia hemolítica autoinmune refractaria a la terapia convencional incluyendo la esplenectomía¹¹⁴. La esplenectomía se recomienda en pacientes con trombocitopenia refractaria a los glucocorticoides, inmunosupresores mencionados, gammaglobulina intravenosa o cuando se requieren dosis moderadas o altas de glucocorticoides para mantener niveles de plaquetas¹¹⁵ mayores de 50000/mm³.

Enfermedad pulmonar intersticial

Pacientes con inflamación activa presentan un patrón de vidrio esmerilado en la tomografía axial de alta resolución de tórax; en ellos están indicadas las dosis altas de glucocorticoides (prednisona 1 mg/kg/día) asociadas con azatioprina o pulsos venosos mensuales de ciclofosfamida para un total de seis a nueve pulsos¹¹⁶.

Nefritis

La prevalencia de glomerulonefritis durante el curso de la enfermedad es menor en el LES de inicio tardío (22%) que en el LES de inicio temprano (40%)¹⁴. Hasta el momento, no hay estudios prospectivos sobre el manejo de la nefritis lúpica en el LES de inicio tardío. Sin embargo, formas severas (glomerulonefritis proliferativa o membranoproliferativa) se manejan de manera similar en el adulto joven y en el adulto mayor con altas dosis de glucocorticoides (1 mg/kg/día de prednisona) y pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa durante la fase de inducción. Los pulsos de metilprednisolona 1 g/día por tres días al comienzo del tratamiento están indicados en casos severos que se presentan como una glomerulonefritis rápidamente progresiva^{117, 118}. Regímenes de inducción con dosis bajas de pulsos de ciclofosfamida intravenosa (seis pulsos de 500 mg cada 15 días) seguidos con azatioprina como terapia de mantenimiento¹¹⁹ y el uso de micofenolato mofetil¹²⁰ han surgido como alternativas efectivas en la terapia de inducción. Con respecto a la terapia de mantenimiento, los estudios controlados del NIH establecieron que los pulsos de ciclofosfamida cada tres meses hasta un año después de lograr remisión de la nefritis lúpica, eran efectivos para la nefritis lúpica proliferativa¹²¹⁻¹²³. Sin embargo, debido a la alta toxicidad

asociada con una terapia prolongada con pulsos de ciclofosfamida, han surgido otras terapias que limitan la exposición a la ciclofosfamida, en las cuales se utilizan la azatioprina y el micofenolato mofetil como parte de la terapia de mantenimiento^{119, 124, 125}.

Los efectos adversos de la terapia inmunosupresora con ciclofosfamida y azatioprina siempre deben tenerse presentes ya que aumentan la morbilidad y la mortalidad en el paciente lúpico. Entre ellos están las náuseas y el vómito que llevan a hipovolemia y deshidratación, y la mielosupresión que desencadena citopenias y una mayor susceptibilidad a infecciones por gérmenes comunes y oportunistas¹²⁶. La terapia inmunosupresora con ciclofosfamida o azatioprina es un factor de riesgo para herpes zoster¹²⁷. La toxicidad vesical (cistitis hemorrágica y cáncer de vejiga) es una complicación relacionada con la ruta de administración, la dosis acumulada y la duración del tratamiento con ciclofosfamida¹²⁸. La toxicidad por azatioprina se aumenta en quienes reciben simultáneamente este inmunosupresor y alopurinol; por lo tanto, en estos casos se recomienda disminuir la dosis de azatioprina por lo menos en dos tercios¹²⁸.

Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas durante la evolución de la enfermedad son menos frecuentes en LES de inicio tardío (16%) que en el LES de inicio temprano¹⁴. Otras causas de disfunción neurológica (trastornos metabólicos, toxicidad por drogas, depresión primaria, infecciones) deben ser descartadas, así como suspender medicamentos que no sean necesarios y no retrasar el tratamiento en espera de los resultados de laboratorio. En pacientes con manifestaciones leves y difusas como cefalea, depresión y ansiedad el uso de analgésicos y medicamentos psicotrópicos puede ser suficiente. Manifestaciones severas y difusas, como los estados confusionales agudos, psicosis, depresión severa, vasculitis del sistema nervioso central y mielitis transversa, requieren altas dosis de glucocorticoides y pulsos de ciclofosfamida intravenosa cada tres o cuatro semanas¹²⁹⁻¹³¹.

El déficit motor y el déficit cognitivo son manifestaciones de la enfermedad cerebrovascular. En el adulto mayor la enfermedad cerebrovascular se debe a diferentes causas, como la hipertensión arterial, la enfermedad cardioembólica, la enfermedad aterosclerótica y el síndrome antifosfolípido. En presencia de anticuerpos

antifosfolípidos positivos se debe considerar la terapia anticoagulante o antiplaquetaria. La selección de la terapia depende de la presencia o ausencia de episodios de isquemia cerebral transitoria, la historia de hipertensión arterial, la historia de múltiples episodios de enfermedad cerebrovascular, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y trombocitopenia^{2, 129, 130}. Los anticuerpos antifosfolípidos también pueden presentarse en patologías frecuentes en el adulto mayor como las neoplasias y la gamopatía monoclonal¹³².

Síntomas secos

Los síntomas secos pueden llevar a diversas complicaciones como úlceras de la córnea, caries y pérdida de los dientes. Se deben evitar en lo posible medicamentos que exacerben los síntomas secos, asimismo una adecuada higiene oral y el cuidado dental son esenciales. Igualmente se recomienda la evaluación por el oftalmólogo y el odontólogo. El uso de lágrimas y saliva artificial así como la ingesta de agua ayudan al alivio de los síntomas secos¹³³. Secretagogos como los agonistas muscarínicos, pilocarpina (Salagen) y cevimelina (Evovax) estimulan el flujo de saliva; sin embargo, estos agentes deben utilizarse con precaución en pacientes con asma, glaucoma de ángulo cerrado, enfermedad cardiovascular severa, diarrea, úlcera péptica y reflujo gastroesofágico. En pacientes que presentan candidiasis oral se utiliza la micostatina en suspensión oral¹³⁴.

Pronóstico

El LES de inicio tardío ha sido considerado por diferentes autores como una entidad de curso más benigno que el LES de inicio temprano debido a su inicio insidioso, a una menor frecuencia de manifestaciones severas como nefritis y compromiso neurológico, a un menor requerimiento de dosis altas de glucocorticoides y de inmunosupresores y a menores niveles de actividad^{6, 9, 10, 14-16}. Sin embargo, a pesar de que los pacientes con LES de inicio tardío presentan menos actividad, ellos acumulan más daño y presentan una mayor mortalidad que los pacientes con LES de inicio temprano; por lo tanto el LES de inicio tardío no debe considerarse como una entidad de comportamiento benigno^{11, 135}; por el contrario, el pronóstico del LES de inicio tardío es tan severo como el del LES de inicio temprano⁵⁹. Además de la actividad de la enfermedad, otros factores como las comorbilidades y el proceso de envejecimiento, el

cual lleva a una disminución en la reserva funcional, pueden explicar un mayor daño acumulado y una mayor mortalidad en pacientes con LES de inicio tardío^{11, 59}.

Comorbilidades como eventos tromboticos arteriales, hipertensión arterial, hipotiroidismo, osteoporosis e hipertrigliceridemia son más comunes en lupus de inicio tardío que en lupus de inicio temprano¹¹. Con respecto al patrón de daño, Madisson et al.¹³⁵ encontraron que los pacientes con LES de inicio tardío desarrollan significativamente más daño cardiovascular, ocular y musculoesquelético y malignidad que los pacientes con LES de inicio temprano. El daño cardiovascular se debe principalmente a enfermedad arterial coronaria, el daño musculoesquelético se da especialmente por artritis deformante y osteoporosis con fractura, y el daño ocular ocurre característicamente por la formación de cataratas¹³⁵. De manera similar, Bertoli y cols.¹¹ hallaron mayor daño cardiovascular y ocular en los pacientes con LES de inicio tardío, mientras que la enfermedad cardiovascular fue la principal causa de muerte. Por su parte, Boddaert y cols.⁵ encontraron una mayor mortalidad en pacientes con LES de inicio tardío, siendo la infección y las neoplasias las principales causas de muerte.

Conclusión

El lupus de inicio tardío se presenta entre un 6% y un 18% de los pacientes lúpicos. Debido a su inicio insidioso y la presencia de manifestaciones atípicas e inespecíficas su diagnóstico puede retrasarse y otras enfermedades con un cuadro clínico similar como síndrome de Sjögren, lupus inducido por drogas, polimialgia reumática y neoplasias deben descartarse. A pesar de que se caracterizan por un menor compromiso renal y neurológico y menores niveles de actividad, estos pacientes desarrollan más daño y tienen una mayor mortalidad que los pacientes con LES de inicio temprano; por lo tanto, esta entidad no debe considerarse como una enfermedad de comportamiento benigno. Finalmente, la edad límite del LES de inicio tardío debe ser definida como igual o mayor de 50 años.

Referencias

1. Rus V, Maury EE, Hochberg MC. The Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. In: Dubois' Lupus Erythematosus, 7th Ed, edited by Wallace DJ, Hahn BH. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 34-44.

2. Kammer GM, Mishra N. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 475-492.
3. Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus. Prevalence, Clinical Course and Treatment. *Drugs Aging* 2007; 24: 701-715.
4. Mak SK, Lam EK, Wong AK. Clinical profile of patients with late-onset SLE: not a benign subgroup. *Lupus* 1998; 7: 23-28.
5. Boddaert J, Huong D, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literatura. *Medicine* 2004; 83: 348-359.
6. Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. *Lupus* 1999; 8: 462-465.
7. Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *J Rheumatol* 1987; 14: 182-187.
8. Catoggio L, Skinner RP, Smith G, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and serological characteristics. *J Rheumatol* 1984; 11: 175-181.
9. Ho C, Mok C, Lau C, Wong R. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 437-440.
10. Baker SB, Rovira JR, Campion EW, Mills JA. Late onset systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1979; 66: 727-732.
11. Bertoli AM, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Fernández M, Vilá LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1580-1587.
12. Domenech I, Aydintug R, Cervera R, Khamashta M, Jedryka-Goral A, Vianna JL, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus in 50 year olds. *Postgrad Med J* 1992; 68: 440-444.
13. Font J, Pallarés L, Cervera R, López-Soto A, Navarro M, Bosch X, Ingelmo M. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 702-705.
14. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Doménech I, Aydintug AO, Jedryka-Góral A, de Ramón E, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 1993; 72: 113-124.
15. Foad BS, Sheon RP, Kirsner AB. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Arch Intern Med* 1972; 130: 743-746.
16. Koh ET, Boey ML. Late onset lupus: a clinical and immunological study in a predominantly Chinese population. *J Rheumatol* 1994; 21: 1463-1467.
17. Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos AA. 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.
18. Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 55-60.
19. Padovan M, Govoni M, Castellano G, Rizzo N, Fontinidi M, Trotta F. Late onset systemic lupus erythematosus: no substancial differences using different cut-off ages. *Rheumatol Int* 2007; 27: 735-741.
20. Gaviria LM, Rodelo JR, Uribe O, Vásquez G, Ramírez LA. Características clínicas y serológicas de los pacientes con LES de inicio tardío en una población colombiana. *Rev Col Reumatol* 2007; 14: 23-31.
21. Ward MM, Polissson RP. A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1226-1232.
22. Pu SJ, Luo SF, Wu YIJ, Cheng HS, Ho HH. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus* 2000; 9: 96-100.
23. Gaviria LM, Rodelo J, Ramírez LA. Late onset systemic lupus erythematosus: clinical, immunological and serological features between subgroups. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (suppl II): 485.
24. Domsic RT, Ramsey-Goldman R, Manzi S. Epidemiology and classification of Systemic Lupus Erythematosus. In: *Rheumatology*, 4th Ed, edited by Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH DJ. Philadelphia, Mosby Elsevier 2008; 1211-1216.
25. Hochberg MC, Boyd RE, Aherean JM, Arnett FC, Bias WA, Provost TT, Stevens MB. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 285-295.
26. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwoh CK. Incidence of systemic lupus erythematosus: age and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1260-1270.
27. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Brito MP, López-Soto A, Font J. Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus* 2003; 12: 341-355.
28. Ginaldi L, De Martinis M, D'Ostilio A, et al. Cell proliferation and apoptosis in the immune system in the elderly. *Immunol Res* 2000; 21: 31-38.
29. Yung RL. Changes in immune function with age. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 455-473.
30. Franceschi C. Cell proliferation, cell death and aging. *Aging* 1989; 1: 3-15.
31. Boucher N, Defeu-Duchesne T, Vicaut E, et al. CD28 expression in T cell aging and human longevity. *Exp Gerontol* 1998; 33: 267-282.
32. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1965; 37: 614-636.
33. Monteiro J, Batliwalla F, Ostrer H, et al. Shortened telomeres in clonally expanded CD28-CD8+ T cells imply a replicative history that is distinct from their CD28+CD8+ counterparts. *J Immunol* 1996, 156: 3587-3590.
34. Pawelec G, Adibzadeh M, Solana R, Beckman I. The T cell in the ageing individual. *Mech Ageing Dev* 1997; 93: 35-45.
35. Gabriel H, Schmitt B, Kindermann W. Age-related increase of CD45R0+ lymphocytes in physically active adults. *Eur J Immunol* 1993; 23: 2704-2706.
36. Mazari L, Lesourd BM. Nutricional influences on immune response in healthy aged persons. *Mech Ageing Dev* 1998; 104: 25-40.
37. Herndon FJ, Hsu HC, Mountz JD. Increased apoptosis of CD45RO- T cells with aging. *Mech Ageing Dev* 1997; 94: 123-134.
38. Gillis S, Kozak R, Durante M. Immunological studies of ageing: decreased production of and response to T cell

- growth factor by lymphocytes from aged humans. *J Clin Invest* 1981; 67: 937-942.
39. Zeng YX, Wu J, Yee ST, Nariuch H, Hirokawa K. Abnormality in the early signal transduction pathways is responsible for the impaired proliferative response and low K⁺ current in a T cell clone by stimulation with anti CD antibody. *Cell Signal* 1996; 93: 131-144.
 40. Huppert FA, Salomou W, O'Connor S, et al. Ageing and lymphocyte subpopulations: whole blood analyses of immune markers in a large population sample of healthy elderly individuals. *Exp Gerontol* 1998; 33: 593-600.
 41. Ucker DS, Hebshi LD, Blomquist JF, Toebett BE. Physiological T-cell death: susceptibility is modulated by activation, aging, and transformation, but the mechanism is constant. *Immunol Rev* 1997; 160: 19-30.
 42. Bach MA. Lymphocyte-mediated cytotoxicity: effects of ageing, adult thymectomy and thymic factor. *J Immunol* 1977; 119: 641-647.
 43. Ginaldi L, De Martinis M, D'Ostilio A, Marini L, Loreto MF, Quagliano D. Immunological changes in the elderly. *Aging (Milano)* 1999; 11: 281-286.
 44. Millar RA. Gerontology as oncology. Research on aging as the key to the understanding of cancer. *Cancer* 1991; 68: 2496-2501.
 45. Pahwa SG, Pahwa RN, Good RA. Decreased in vitro humoral immune responses in aged humans. *J Clin Invest* 1981; 67: 1094-1102.
 46. Antonaci S, Polignano A, Tortorella C, Garofalo AR, Jirillo E, Bonomo L. Role of interleukin 2, interleukin 4 and interleukin 5 in the T helper cell-driven B cell polyclonal differentiation in the elderly. *Cytobios* 1992; 70: 77-85.
 47. Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Navolotskaia O, Ledue TB, Craig WY. Reference distributions for immunoglobulins A, G, M: A practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. *J Clin Lab Analysis* 1998; 12: 363-370.
 48. Kishimoto S, Tomino S, Inomata K, et al. Age-related changes in the subsets and functions of human T lymphocytes. *J Immunol* 1978; 121: 1773-1780.
 49. Buckley CE, Dorsey FC. The effect of aging on human serum immunoglobulin concentrations. *J Immunol* 1970; 105: 964-972.
 50. Pandey PJ, Fudenberg HH, Ainsworth SK, Loadholt BC. Autoantibodies in healthy subjects of different age groups. *Mech Aging Dev* 1979; 10: 399-404.
 51. Xavier RM, Yamauchi Y, Nakamura M, et al. Antinuclear antibodies in healthy aging people: a prospective study. *Mech Aging Dev* 1995; 78: 145-154.
 52. Holmes KL, Schnizlein CT, Perkins EH, et al. The effect of age on antigen retention in lymphoid follicles and in collagenous tissue of mice. *Mech Ageing Dev* 1984; 25: 243-255.
 53. Sato H, Dobashi M. The distribution, immune complex trapping ability and morphology of follicular dendritic cells in popliteal lymph nodes of aged rats. *Histol Histopathol* 1998; 13: 99-108.
 54. Wei J, Xu H, Davies JL, et al. Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. *Life Sci* 1992; 51: 1953-1956.
 55. Hobbs MV, Ernst DN, Torbett BE, et al. Cell proliferation and cytokine production by CD4⁺ T cells from young and old mice. *J Cell Biochem* 1991; 46: 312-320.
 56. Lio D, D'Anna C, Gervasi F, et al. Interleukin-12 Release by mitogen-stimulated mononuclear cells in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1998; 102: 211-219.
 57. Chopra RK, Holbrook NJ, Powers DC, et al. Interleukin 2, interleukin 2 receptor, and interferon gamma synthesis and mRNA expression in phorbol myristate acetate and calcium ionophore. A23187-stimulated T cells from elderly humans. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53: 297-308.
 58. Urowitz MB, Stevens MB, Shulman LE. The influence of age on clinical pattern of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1967; 10: 319-320.
 59. Karoubi Nordon E, Hayem G, Mentres F, Palazzo E, Legrain S, Meyer O, Raveau P. Late onset systemic lupus erythematosus: a new approach. *Lupus* 2007; 16: 1011-1014.
 60. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, Tarp U, Poulsen LH, van Overeem Hansen G, Skaarup B, Hansen TM, Pødenphant J, and Halberg P. A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 468-477.
 61. Goldsmith R, Heiens K. Subjective age: a test of five hypotheses. *Gerontologist* 1992; 32: 312.
 62. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005; 38: 507-518.
 63. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
 64. Rubin RL. Drug-induced lupus. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*, 7th Ed, edited by Wallace DJ, Hahn BH. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 870-900.
 65. García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, et al. Primary Sjögren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Lupus* 1999; 8: 20-23.
 66. Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geront Soc* 2002; 50: 535-543.
 67. Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 13: 322-328.
 68. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122-1128.
 69. Hutton CW, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus presenting as polymyalgia rheumatica in the elderly. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 641-644.
 70. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 261-271.
 71. Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shonfeld Y. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 433-440.
 72. Chakravarty E, Genovese MC. Rheumatic syndromes associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 35-43.
 73. Freundlich B, Makover D, Maul GG. A novel antinuclear antibody associated with a lupus-like paraneoplastic syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 109: 295-297.
 74. Chtourou M, Aubin F, Savariault I, et al. Digital necrosis and lupus-like syndrome preceding ovarian carcinoma. *Dermatology* 1998; 196: 348-349.

75. Strickland RW, Limmani A, Wall JG, et al. Hairy cell leukemia presenting as a lupus-like syndrome. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 566-588.
76. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 2000; 14: 515-533.
77. Schewach-Millet M, Shpiro D, Ziv R, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 406-408.
78. Swissa M, Amital-Teplitzky H, Haim N, Cohen Y, Shonfeld Y. Autoantibodies in neoplasia. An unresolved enigma. *Cancer* 1990; 65: 2554-2568.
79. Tomer T, Sella Y, Shonfeld Y. Autoantibodies, autoimmunity and cancer. *Oncol Rep* 1998; 5: 753-761.
80. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21: 1855-1859.
81. Mertz LE, Conn DL. Vasculitis associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 90-93.
82. Moliterno AR, Spivak JL. Anemia of cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 345-363.
83. Staszewski S. Hematological paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997; 24: 329-333.
84. Grisold W, Drlicek M. Paraneoplastic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 617-625.
85. Abu-Shakra M, Urowitz. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1050-1054.
86. Percy LA, Pharm D, Flang MA. The geropharmacology for the rheumatologist. *Rheum Clin Dis N Am* 2000; 46: 433-454.
87. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 843-853.
88. Yuen GJ. Altered pharmacokinetics in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1990; 6: 257-267.
89. Woodhouse KW, Wynne HA. Age-related changes in liver size and hepatic blood flow: The influence on drug metabolism in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 287-294.
90. Schmucker DL, Woodhouse KW, Wang RK. Effect of age and gender on in vitro properties of human liver microsomal monooxygenases. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 365-374.
91. Wynne HA, Goudevenos J, Rawlins MD. Hepatic drug clearance: the effect of age using indocyanine green as a model substrate. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 634-637.
92. Epstein M. Effects of aging on the kidney. *Fed Proc* 1979; 38: 168-171.
93. Østensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 135-139.
94. Morgan A, Clark D. CNS adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *CNS Drugs* 1998; 9: 281-290.
95. Solomon DH. Selective Cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1968-1978.
96. Molina JF, González LA, Molina J. Tratamiento del lupus eritematoso. En: Alarcón-Segovia D, Molina J editores. *Tratado Hispanoamericano de Reumatología*. Primera edición. Bogotá. 2007: 807-830.
97. Hannahs Hahn B. Management of systemic lupus erythematosus. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2005: 1125-1147.
98. Wallace DJ. Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 243-263.
99. Neri R, Mosca M, Bernacchi E, et al. A case of SLE with acute, subacute and chronic cutaneous lesions successfully treated with dapsone. *Lupus* 1999; 8: 240-243.
100. Bottomley WW, Goodfield. Methotrexate for the treatment of severe mucocutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1995; 133: 311-314.
101. Wallace DJ. Antimalarial therapies. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*, 7th Ed, edited by Wallace DJ, Hahn BH. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 1152-1174.
102. Sato EI. Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 162-164.
103. Wallace DJ. The musculoskeletal system. In: Wallace DJ, Hannahs Hahn B, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 629-644.
104. Keating GM. Tramadol sustained-release capsules. *Drugs* 2006; 66: 223-230.
105. Kasdavan S, Sabala GM. Serotonin syndrome with floxetine plus tramadol. *JR Soc Medicine* 1999; 92: 474-475.
106. Jacobs JWG, Bijlsma JWG. Glucocorticoid therapy. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2005: 859-876.
107. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-1503.
108. Cervera H, Jara LJ, Pizarro S, Enkerlin HL, et al. Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evan's syndrome. *J Rheumatol* 1995; 22: 1867-1871.
109. West SG, Johnson CS. Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1988; 108: 703-706.
110. Boumpas DT, Barez S, Klippel JH, et al. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1990; 112: 674-677.
111. Roach BA, Hutchinson GJ. Treatment of refractory, systemic lupus erythematosus associated thrombocytopenia with low dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 682-684.
112. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate mofetil. *Lupus* 2003; 12: 630-632.
113. Caccavo D, Lagana B, Mitterhofer AP, et al. Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 27-31.
114. Shanafelt TT, Madueme HJ, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune haemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1340-1346.
115. Quismorio FP. Hematologic and lymphoid abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hannahs Hahn B, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 793-819.

116. Cheema GS, Quismorio FP. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 424-429.
117. Balow JE, Boumpas DT, Austin HA. Lupus nephritis. In: Brady HR, Wilcox CS, eds. *Therapy in nephrology and hypertension. A companion to Brenner and Rector's. The Kidney*. Philadelphia, WB Saunders, 1999: 130-137.
118. Austin HA, Balow JA. Treatment of lupus nephritis. *Sem Nephrol* 2000; 20: 265-276.
119. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido ER, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-2131.
120. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-2228.
121. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse of methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-745.
122. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-619.
123. Gourley MF, Austin HA, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 549-557.
124. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-980.
125. Chan TM, Li FK, Tang CSO, Wong RWS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-1162.
126. Krensky AM, Vincenti F, Bennett WM. Immunosuppressants, tolerogens, and immunostimulants. In: Brunton LL, editor in chief. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc., 2006: 1405-1431.
127. Manzi S, Kuller LH, Kutzer J, et al. Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995; 22: 1254-1258.
128. Stein CM. Immunoregulatory drugs. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2005: 920-939.
129. West SG. Systemic lupus erythematosus and the nervous system. In: Wallace DJ, Hannahs Hahn B, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 693-738.
130. Newwelt CM, Lacks S, Kaye BR, et al. Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 98: 32-41.
131. Hermosillo-Romo D, Brey R. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 229-244.
132. Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome in the elderly: caution. *Circulation* 1998; 97: 2195-2196.
133. Al-Hashimi I. Xerostomia secondary to Sjogren's syndrome in the elderly: recognition and management. *Drugs Aging* 2005; 22: 887-899.
134. Timo O, Närhi, Jukka H. Meurman and Anja Ainamo. Xerostomia and Hyposalivation: causes, consequences and treatment in the Elderly. *Drugs Aging* 1999; 15: 103-116.
135. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, et al. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 913-917.