Revista Colombiana de
REUMATOLOGÍA
www.elsevier.es/rcreuma

Comentario editorial

Factores asociados al desarrollo de daño de órganos blanco en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

"Factors associated with development of Target organ damage in patients with systemic Lupus Erythematosus"

Jorge Bruce Flores[a] *y Gerardo Quintana-López*[a,b,*]

[a] *Grupo Reumavance, Servicio de Reumatología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia*
[b] *Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia*

El lupus eritematoso sistémico es el prototipo de enfermedad autoinmune, la cual se caracteriza por generar compromiso de múltiples órganos incluyendo articulaciones, piel, riñón, sistema nervioso, entre otros. Debido a este compromiso multisistémico, se asocia la presencia de la enfermedad con una mayor mortalidad de la población que la padece. La prevalencia de la enfermedad es variable dependiendo de la población en la que se realiza el seguimiento. La mayoría de la información con la que se cuenta respecto al comportamiento epidemiológico de la enfermedad proviene de cohortes de seguimiento de pacientes en países de Europa y Norteamérica. La información respecto al comportamiento del lupus eritematoso sistémico en poblaciones latinoamericanas es muy escasa, lo cual incrementa la necesidad de fomentar el desarrollo de más estudios que permitan realizar dicho perfilamiento de los pacientes[1].

La fisiopatología del lupus eritematoso sistémico abarca múltiples aspectos incluyendo factores genéticos, hormonales y ambientales, lo cual es el fundamento de la gran complejidad que tiene el estudio de esta enfermedad, y la forma en que puede variar su presentación clínica en diferentes poblaciones. Más de 100 locus genéticos han sido asociados con el desarrollo del lupus, cada uno con un nivel de asociación distinto. La mayoría de los polimorfismos genéticos asociados al desarrollo de la enfermedad están involucrados con mecanismos de regulación de la respuesta inmune, principalmente ante la presencia de partículas celulares que contienen ácidos nucleicos. Otras alteraciones a nivel genético están asociadas con desarrollo de deficiencias en proteínas del complemento, activación aberrante de células inmunes[1].

Los mecanismos asociados al desarrollo de daño de órganos blanco, son responsables del desarrollo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Uno de los principales mecanismos estudiados es la activación de las cascadas del complemento secundario a la presencia de depósitos de complejos inmunes, al igual que el reclutamiento de neutrófilos que liberan constantemente enzimas de degradación y especies reactivas de oxígeno que llevan al daño tisular. Adicionalmente, se han identificado la presencia de monocitos de funcionamiento aberrante en las zonas con estímulo pro-inflamatorio constante, en donde desarrollan actividad de reparación tisular descontrolada. Se ha identificado la presencia de infiltrados de linfocitos B y T en el intersticio que se asocian al desarrollo de falla renal. Este mecanismo es el más común en la glomerulonefritis[1,2].

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ge_quintana@yahoo.com (G. Quintana-López).
https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.06.001
0121-8123/© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

Existen muchas cascadas de liberación de múltiples citoquinas derivadas de células de la inmunidad innata y adaptativa, que contribuyen al mantenimiento de ambientes pro-inflamatorios crónicos que llevan a la alteración del endotelio. El daño estructural y funcional secundario a este ambiente pro-inflamatorio lleva al desarrollo de disfunción de vasos arteriales y venosos, desarrollo de eventos trombóticos y aterosclerosis prematura en los pacientes con lupus. Estos eventos trombóticos y microangiopáticos son los responsables del compromiso del sistema nervioso y en parte del compromiso renal. Adicionalmente, los queratinocitos de la piel al estar expuestos a luz ultravioleta inducen apoptosis, liberación de material antigénico y desarrollo de una respuesta autoinmune[1,2].

Dado el incremento en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico secundario al compromiso de órganos blanco, nació la necesidad de desarrollar un método que lograra medir de forma objetiva la presencia de este compromiso de órganos blanco y la severidad del mismo. Como resultado se desarrolló el Índice de daño para lupus eritematoso sistémico del Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SDI) en 1996. Este índice se compone de un listado con 12 dominios, cada uno de ellos corresponde a un sistema específico y tiene subcategorías de las patologías que pueden ocasionarse en dicho sistema. A cada componente se le asigna un puntaje de 1. Se asignará un puntaje de 2 en caso de episodios repetidos del mismo compromiso en un periodo menor a 6 meses. Para evitar confundir la presencia de daño orgánico y efectos de la inflamación activa, se pone como criterio que cada elemento debe estar presente al menos durante 6 meses. Este instrumento brinda la oportunidad de evaluar el daño acumulado en los pacientes y ha demostrado que es válido y confiable en la práctica clínica[3].

Para poder predecir cuáles pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen mayor riesgo de presentar daño de órganos blanco, los estudios asociados a este tema se han enfocado en la identificación de los factores de riesgo que podrían estar asociados con el desarrollo de estas complicaciones. Por ejemplo, Petri et al., en 2012 publicaron un estudio en una cohorte de pacientes con lupus en Estados Unidos, donde observaron que anualmente la tasa de incremento del puntaje SDI era de aproximadamente 0,13 cada año. Los factores que se asociaban con tasas mayores de daño fueron en los pacientes de mayor edad, en hombres, en afro-americanos, en población de bajos recursos económicos, bajo nivel educativo, presencia de hipertensión, tener anticoagulante lúpico positivo y proteinuria. Luego de realizar análisis de las diferentes variables utilizando regresión logística, concluyeron que los principales detectores de daño de órgano en los pacientes son la edad avanzada, presencia de hipertensión arterial y el uso de corticoides. El principal factor protector identificado fue el consumo de hidroxicloroquina[4].

En 2015, Young et al., publican un estudio sobre el desarrollo de daño de órganos blanco en una cohorte de pacientes coreanos con lupus. Observaron que el incremento del SDI es de 0,4 a 1,1 en promedio, siendo los principales picos de daño de órgano observados a los 6 y 10 años de seguimiento. Los principales órganos blanco comprometidos fueron musculoesquelético, seguido de compromiso renal y neuropsiquiátrico. Concluyen que los pacientes coreanos con lupus presentan menor actividad de la enfermedad y menor daño de órgano blanco en comparación con otras poblaciones asiáticas[5]. Seong-Kyu et al., publicaron en 2017 un estudio sobre daño orgánico en población coreana, donde evaluaron la asociación de comorbilidades y el desarrollo de daño de órganos. Observaron que la presencia de daño de órganos se asociaba con mayor presencia de comorbilidades, mayor actividad de la enfermedad y mayor dosis promedio de corticoides utilizados[6].

Taraborelli et al., en 2016, enfocaron sus estudios en determinar la contribución de la presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos con el desarrollo de daño de órgano blanco en pacientes con lupus. Como resultado se observó que el 33% de los pacientes de la cohorte italiana presentaban anticuerpos anti-fosfolípidos, lo cual sí se asoció a un incremento en el riesgo de presentar daño a órgano blanco. Igualmente, identificaron que edad mayor y ser hombre se asocian también a incremento en el SDI[7]. En 2017 este mismo grupo publica un estudio donde evaluaron la prevalencia, predictores y progresión del daño a órgano blanco en pacientes con lupus. Observaron que el 69% de los pacientes presentaron algún tipo de daño, donde 49% de ellos tenían daño leve/moderado y 19% con daño severo. La presencia de una mayor duración de la enfermedad, mayor actividad, presencia de fenómeno de Raynaud, alopecia crónica y eventos isquémicos cerebrales se asocian más con compromiso de órgano blanco. Adicionalmente, observaron que la presencia de síndrome anti-fosfolípido y anticuerpos anti-cardiolipinas eran factores predictores de desarrollo de lupus neuropsiquiátrico[8]. Otro estudio realizado en población italiana fue el de Conti et al., publicado en 2016, donde el objetivo era evaluar el daño a órgano blanco a partir del SDI y la asociación entre características demográficas y clínicas. Como resultado observaron que 35% de los pacientes presentaron algún tipo de daño de órgano blanco, donde el principal involucrado fue el sistema musculoesquelético. Los principales factores asociados fueron edad avanzada, mayor duración de la enfermedad, recaídas y el uso de corticoides. Al igual que los estudios previos en pacientes italianos, se muestra una asociación entre la presencia de síndrome anti-fosfolípido y desarrollo de compromiso neuropsiquiátrico[9].

Los anteriores fueron algunos ejemplos de los estudios que han sido realizados con el objetivo de identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de daño orgánico en pacientes con lupus. Sin embargo, este tipo de estudios en población de países latinoamericanos son escasos. En Colombia, el principal estudio sobre el tema fue publicado por Medina et al., en 2013, en el cual determinaron las características clínicas, el desarrollo de daño a órganos y la calidad de vida en pacientes colombianos con lupus en Bogotá. El estudio fue realizado a partir del seguimiento a una cohorte durante 6 meses. Como resultado se observó que 45% de los pacientes con lupus presentaron algún tipo de daño a órgano blanco, siendo el más frecuente la presencia de compromiso neuropsiquiátrico (20,2%), seguido por compromiso renal (11%), vascular periférico (11%), pulmonar (9,2%) y musculoesquelético (6%)[10]

El estudio "Daño de órgano en una cohorte de pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico: caracterización y factores asociados" desarrollado por Luis Fernando Pinto et al., del Hospital Pablo Tobón Uribe, consiste en una cohorte retrospectiva desarrollada con el objetivo de identificar los factores y manifestaciones que caracterizan el desarrollo de daño a órgano blanco en pacientes colombianos con lupus en la ciudad de Medellín. Todos los pacientes cumplen con al menos 4 criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico establecidos por el ACR y el diagnóstico fue de novo, lo cual permite durante el seguimiento identificar el desarrollo de compromiso de órgano blanco. Para medir la actividad de la enfermedad se utilizó SELENA-SLEDAI y para determinar el compromiso de órgano blanco fue el SDI. Las variables que incluyeron fueron de carácter demográfico (edad al diagnóstico, sexo), clínico (tiempo de seguimiento, presencia de nefritis lúpica, presencia de hipertensión arterial, actividad de la enfermedad por SELENA-SLEDAI inicial y durante el seguimiento, recaídas), de laboratorio (anticuerpos anti-fosfolípidos: cardiolipinas, β2- glicoproteína-1, anticoagulante lúpico, anti Rho, anti- DNA) y farmacológicas (dosis de prednisolona, uso de pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, azatioprina y micofenolato).

Como resultados muestran que la mayoría de pacientes fueron diagnosticados con la enfermedad entre los 16 y 50 años de edad (85%), mientras el 14% fue luego de los 50 años. El compromiso de órgano blanco fue registrado en 29,8% de los pacientes y en 14% de los casos fue compromiso grave. La proporción de pacientes con daño de órgano blanco se fue incrementando progresivamente durante el periodo de seguimiento. El principal compromiso orgánico fue a nivel neuropsiquiátrico (13%), seguido por compromiso renal (6,8%), vascular (5,6%) y pulmonar (4,3%). Los principales determinantes del desarrollo de daño orgánico según el estudio fueron la presencia de 2 o más recaídas (OR ajustado: 2,72), dosis promedio de prednisolona mayor a 12,5 mg/día (OR ajustado: 5,15) y la presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos (OR ajustado: 10,9).

Este estudio es de gran valor académico tomando en cuenta que realiza una buena caracterización de la población con lupus en Colombia (en este caso Medellín). Realiza una adecuada selección de variables significativas con el desarrollo y curso de la enfermedad. Los resultados mostrados fueron consistentes con el estudio previo que había sido realizado por Medina et al., en 2013 en la ciudad de Bogotá. Una ventaja del presente estudio respecto al de 2013, es que contó con una mayor cantidad de pacientes y el tipo de estudio, ya que al ser una cohorte permite una mejor determinación de factores que predisponen al desarrollo de daño orgánico. Ambos estudios demostraron que, en población colombiana, el principal compromiso de órgano blanco es a nivel neuropsiquiátrico, seguido por el compromiso renal. Comparando con la literatura en otras poblaciones, se observan cambios en el comportamiento ya que por ejemplo en las cohortes coreanas e italianas, el principal compromiso de órgano blanco fue a nivel musculoesquelético.

Otro de los grandes valores de este estudio se enfoca en el papel de la presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos en los pacientes con lupus. Esta es una fortaleza al comparar con el estudio de Medina, ya que en ese no fue medida esta variable. El aporte del estudio respecto a los anticuerpos anti-fosfolípidos es que su presencia fue la de mayor asociación con el desarrollo de daño de órgano. Tomando en cuenta los resultados de los estudios de Taraborelli en donde se asocia la presencia de anti-fosfolípidos con desarrollo de compromiso neuropsiquiátrico, los resultados de Pinto et al., son consistentes en la principal asociación, entre la presencia de anti-fosfolípidos y el compromiso más común, como es el desarrollo de compromiso neuropsiquiátrico en población colombiana.

Una posible desventaja es que, preferiblemente, se debió realizar una estratificación sobre la presencia o no de anti-fosfolípidos en los pacientes que presentaron compromiso neurospiquiátrico, para así determinar si los resultados son consistentes realmente con la literatura de estudios en otras poblaciones.

Otro gran aporte de este estudio y que muestra consistencia del comportamiento de la población colombiana con la de otros países, es la relación establecida entre la presencia de recaídas y el uso de corticoides, con un mayor riesgo de compromiso de órgano blanco. Sin embargo, otro aporte de este estudio es que toma en cuenta la dosis utilizada en promedio por cada paciente como determinante del compromiso orgánico.

Este estudio representa un avance en relación con el objetivo de caracterizar la población colombiana con lupus eritematoso sistémico y la identificación de los factores que pueden predisponer al desarrollo de complicaciones de la enfermedad secundarias al daño de órgano blanco. A pesar de que el estudio solo fue realizado en un solo centro de salud y no se cuenta con mucha información respecto a estudios en otras poblaciones, es un primer paso para la determinación del comportamiento de la enfermedad en el país. Es de resaltar que los mismos autores son conscientes de estas limitaciones y del requerimiento de replicar este tipo de estudios en cohortes de otros centros de salud del país con el objetivo de tener datos con mayor significancia estadística y más representativa, o que muestre variaciones entre regiones respecto a este comportamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Kaul A, Gordon C, Crow M, Touma Z, Urowitz M, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. Nature Reviews Disease Primers. 2016;2:16039.
2. Kyttaris V. Systemic Lupus Erythematosus: From Genes to Organ Damage. Methods in Molecular Biology. 2010:265–83.
3. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/american college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Athritis Rheum. 1996;39:363–9.

4. Petri M, Purvey S, Fang H, Magder L. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: The Hopkins Lupus Cohort. Arthritis & Rheumatism. 2012;64:4021–8.
5. Joo Y, Bae S. Assessment of clinical manifestations, disease activity and organ damage in 996 Korean patients with systemic lupus erythematosus: comparison with other Asian populations. International Journal of Rheumatic Diseases. 2014;18:117–28.
6. Kim S, Choe J, Lee S. Charlson Comorbidity Index Is Related to Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus: Data from KORean lupus Network (KORNET) Registry. The Journal of Rheumatology. 2017:160900, jrheum.
7. Taraborelli M, Leuenberger L, Lazzaroni M, Martinazzi N, Zhang W, Franceschini F, et al. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2016;25:1365–8.
8. Taraborelli M, Cavazzana I, Martinazzi N, Lazzaroni M, Fredi M, Andreoli L, et al. Organ damage accrual and distribution in systemic lupus erythematosus patients followed-up for more than 10 years. Lupus. 2017;26:1197–204.
9. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, Leccese I, Massaro L, Pacucci V, et al. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. Lupus. 2016;25:719–26.
10. Medina J, Mora C, Jaimes D, Arbeláez A, Valencia Toro P, Salazar R, et al. Valoración de la actividad, del daño crónico y alteración de la calidad de vida en una cohorte de pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico por medio de SELENA-SLEDAI, BILAG 2004, SLICC/ACR y SF-36. Revista Colombiana de Reumatología. 2013;20:211–7.