

Lupus Eritematoso Sistémico en una Zona Austral de Chile

XIMENA VELÁSQUEZ ⁽¹⁻²⁾, CAROLINA WITTEW ⁽³⁾, ALEXIS VIDAL ⁽⁴⁾, LUZ BERTOLOTT ⁽⁴⁾, KAREN VELÁSQUEZ ⁽³⁾.

⁽¹⁾ Sección de Reumatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Puerto Montt, Servicio de Salud Reloncaví, Chile.

⁽²⁾ Depto. de Reumatología, Universidad San Sebastián, Sede de la Patagonia, Puerto Montt, Chile.

⁽³⁾ Médico Becario en Medicina Interna, Universidad San Sebastián, Sede de la Patagonia, Puerto Montt, Chile.

⁽⁴⁾ Internos de la Escuela de Medicina, Universidad San Sebastián, Sede de la Patagonia, Puerto Montt, Chile.

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico
Epidemiología
Pacientes chilenos.

RESUMEN

Introducción. El lupus eritematoso sistémico (LES) se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas y serológicas. La última serie de enfermos chilenos fue publicada el año 1994 y contempló un total de 218 pacientes.

Objetivo. Contribuir con nuevos datos epidemiológicos en una cohorte de 67 enfermos con LES en una zona austral de nuestro país.

Pacientes y métodos. De forma retrospectiva se revisaron 100 fichas de pacientes con diagnóstico de LES realizado por médico reumatólogo del Hospital de Puerto Montt (HPM), identificados a través de registros obtenidos a contar de julio de 2013 cuando esta patología se incluyó dentro de las Garantías Explícitas en Salud (GES). 67 cumplían al menos cuatro criterios Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 y los datos obtenidos fueron sometidos a análisis estadístico utilizando el programa SPSS versión 15.0.

Resultados: 63 (94%) son mujeres. La edad promedio al momento del diagnóstico fue 38,1 años y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas fue 12,3 meses. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron sinovitis (65.7%), alopecia (47.8%), compromiso renal (43.3%) y alteraciones cutáneas (38.8%). Sesenta (90%) tenían ANA positivo, 34 (50.7%) anti-DNA positivo y 45 (67.2%) hipocomplementemia. Se identificaron 29 (43.3%) pacientes con compromiso clínico y/o histológico renal, de los cuales a 13 se les realizó biopsia renal, correspondiente en el 69% de los casos a nefritis lúpica membrano-proliferativa.

Conclusiones. Nuestra cohorte no difiere sustantivamente de otras, salvo por la baja prevalencia de manifestaciones cutáneas.

Se detectó la falta de acceso a biopsia renal y exámenes serológicos autoinmunes

→

Correspondencia a: Dra. Ximena Velásquez Gómez.

Los Aromos 65, Puerto Montt y Bellavista 123, Of 302, Clínica Universitaria de Puerto Montt.

Teléfonos: 56-52289331 y 56-994191397

Mail: xime122@hotmail.com

Financiamiento: No

dado principalmente por falta de profesionales idóneos en nuestra zona que permitan el acceso universal a estos procedimientos.

Este estudio permite proporcionar información actualizada de pacientes con LES en una zona austral de Chile.

Systemic Lupus Erythematosus in a Southern Zone of Chile

Key Words:

Systemic lupus erythematosus
Epidemiology
Chilean patients.

SUMMARY

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is characterized by a broad spectrum of clinical and serological manifestations. The last series of Chilean patients was published in 1994 and included a total of 218 patients.

Objective. To contribute with new epidemiological data in a cohort of 67 patients with SLE in a Southern area of our country.

Patients and methods. In a retrospective way, 100 records of patients diagnosed with SLE were reviewed by a rheumatologist at the Hospital de Puerto Montt (HPM), identified through records obtained as of July 2013 when this pathology was included in the Explicit Health Guarantees. (GES) 67 met at least four criteria Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 and the data obtained were subjected to statistical analysis using the SPSS program version 15.0.

Results: 63 (94%) are women. The average age at diagnosis was 38.1 years and the time elapsed since the onset of symptoms was 12.3 months. The most frequent clinical manifestations were synovitis (65.7%), alopecia (47.8%), renal involvement (43.3%) and skin alterations (38.8%). Sixty (90%) had positive ANA, 34 (50.7%) positive anti-DNA and 45 (67.2%) hypocomplementemia. We identified 29 (43.3%) patients with clinical and / or renal histological involvement, of whom 13 were undergoing a renal biopsy corresponding to 69% of the cases of membranous proliferative lupus nephritis.

Conclusions. Our cohort does not differ substantively from others, except for the low prevalence of cutaneous manifestations.

The lack of access to renal biopsy and self-immune serological tests was detected, mainly due to the lack of qualified professionals in our area that allow universal access to these procedures.

This study allows us to provide updated information on patients with SLE in a Southern zone of Chile.

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multifactorial. La incidencia y prevalencia de las distintas series varían considerablemente entre un país y otro, lo que es atribuible a factores genéticos y ambientales, disparidad en la selección de los pacientes así como influencias en la expresión de la enfermedad^(1,2).

Desde el año 1997 se inició la cohorte Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL), siendo sus principales objetivos obtener datos epidemiológicos en pacientes latinoamericanos y mejorar el entendimiento de esta patología en la comunidad latina⁽³⁾.

En cuanto a la experiencia epidemiológica de pacientes con LES en Chile, en el año 1958 el Dr. Armas-Cruz publicó la primera serie clínica que incluyó 108 pacientes concluyen-

do que la caída de cabello era uno de los primeros signos clínicos sugerentes de LES^(4,5).

Posteriormente, en el año 1972 se inició el seguimiento de una cohorte que incluyó pacientes con LES del Hospital Dr. Sótero del Río y del Hospital de la Pontificia Universidad Católica (PUC) de Chile, publicándose posteriormente un estudio de nefritis lúpica que incluyó descripción de la histología renal, tasas de sobrevida y factores de mal pronóstico⁽⁵⁻⁷⁾.

La última publicación que permite conocer la epidemiología de pacientes chilenos con LES fue publicada en agosto de 1994 por la Dra. Loreto Massardo en la revista *Seminars in Arthritis and Rheumatism* e incluyó un total de 218 pacientes⁽²⁾.

En un esfuerzo para contribuir con nuevos datos chilenos, en una región Austral de nuestro país, es que estudiamos las principales características de 100 pacientes con LES del Hospital de Puerto Montt.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio de cohorte, observacional y retrospectivo.

La población estudiada fue de 100 pacientes mayores de 15 años con LES del Hospital de Puerto Montt.

Los pacientes fueron identificados a través del registro obtenido desde julio de 2013, cuando el tratamiento del LES fue incluido dentro de las Garantías Explícitas en Salud (GES)⁽⁸⁾.

De forma retrospectiva se revisaron las fichas de estos enfermos consignando las características epidemiológicas, antecedentes de familiares de primer grado con cualquier enfermedad del tejido conectivo, las manifestaciones clínicas descritas dentro de los criterios SLICC 2012⁽⁹⁾, serología autoinmune e histología renal.

En cuanto a las características serológicas los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron procesados por técnica de inmunofluorescencia (IFI) siendo un valor positivo títulos iguales o mayores a 1/80. El anticuerpo anti-DNA también fue estudiado por IFI siendo un valor (+) títulos iguales o mayores a 1/20. La determinación de complemento se realizó por nefelometría considerándose como valor normal un C3 entre 0.83-1.77 g/L y un C4 entre 0.16-0.47 g/L.

Se consignó el tratamiento farmacológico al momento de revisar la ficha clínica y no se registraron las terapias anteriores a esa fecha, ya que previo a julio de 2013 la mayoría de los pacientes se encontraban con esquemas sub-

terapéuticos dadas las limitaciones económicas de nuestro centro hospitalario.

Además, se identificó un subgrupo de 29 pacientes con compromiso renal clínico según criterios SLICC 2012 (9) y/o histológico (10), revisándose las biopsias en los casos que disponían de ésta.

De los 100 pacientes con diagnóstico de LES realizado por al menos un reumatólogo del Hospital Puerto Montt (HPM), 67 de ellos cumplían con cuatro o más criterios Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012⁽⁹⁾.

Estos 67 pacientes fueron sometidos a análisis estadístico utilizando el programa SPSS versión 15.0 para Windows.

De los 33 enfermos excluidos, cinco fue por datos insuficientes en la ficha clínica o pérdida de ésta, y los otros 28 restantes, por reunir menos de cuatro criterios SLICC 2012 para la clasificación de LES.

Resultados

De los 67 pacientes analizados, 63 (94%) eran mujeres, siendo el radio femenino-masculino de 9:1. El promedio de edad al momento del diagnóstico del LES fue 38.1 años y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas referidos por el paciente y el diagnóstico realizado por reumatólogo fue de 12.3 meses.

Las manifestaciones clínicas, según los criterios SLICC 2012, de nuestra cohorte se describen en la Tabla 1.

Tabla 1.
Características clínicas y serológicas de 67 pacientes con LES del HPM según criterios SLICC 212

Parámetro	Número	Porcentaje (%)
Sexo femenino	63	94
Sinovitis	44	65.7
Alopecia	32	47.8
Compromiso renal	29	43.3
Compromiso cutáneo	26	38.8
ANA (+) por IFI	60	90
anti-DNA (+) por IFI	34	50.7
Hipocomplementemia	45	67.2

En cuanto a las características serológicas los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron (+) en 60 (90%) pacientes, el anti-DNA por IFI en 34 (50,7%), y se detectó hipocomplementemia en 45 (67,2%) enfermos de nuestra serie.

El tratamiento farmacológico al momento de la revisión de la ficha clínica se describe en la Tabla 2.

Desde julio de 2013 hasta julio de 2015, seis pacientes (9%) habían recibido terapia de rescate con Rituximab. Las indicaciones fueron: compromiso renal en tres casos, compromiso hematológico refractario en dos y vasculitis en un paciente.

De la población estudiada, 29 (43.3%) de los enfermos presentaban compromiso renal clínico y/o histológico. A 13 (44.8%) de ellos se les realizó biopsia renal y el 69% de éstas correspondieron a nefritis lúpica tipo IV de la OMS ⁽¹⁰⁾.

Tabla 2.
Tratamiento farmacológico actual en 67 pacientes con LES en HPM.

Fármaco	Número	Porcentaje (%)
Corticoides	54	80,5
Antimaláricos	32	47,7
Azatioprina	12	17,9
Micofenolato Mofetil	7	10,4
Ciclofosfamida	5	7,4

Discusión

En la actualidad existen varias cohortes prospectivas multicéntricas de pacientes con LES. Dentro de éstas destacan Euro-lupus Cohort, compuesta por 1.000 pacientes de países europeos que han sido seguidos prospectivamente desde el año 1991 y que ha proporcionado información actualizada de las manifestaciones clínicas de morbimortalidad en las últimas décadas y que, además, ha permitido definir factores pronósticos clínicos e inmunológicos ^(12, 13).

Otra serie relevante es GLADEL ⁽¹¹⁾, que incluye 34 centros de nueve países latinoamericanos con un total de 1.480 pacientes seguidos desde 1997 y que ha permitido obtener datos multiétnicos y realistas en pacientes latinoamericanos con LES.

En Chile la única cohorte existente es la de Massardo *et al*, en PUC y que incluye 218 pacientes de dos centros de la capital de nuestro país.

Nuestra serie clínica no difiere significativamente de otras cohortes de pacientes con LES.

Todos los estudios clínicos son consistentes en demostrar que alrededor del 90% de los casos de LES corresponden a mujeres y que el *peak* de inicio de edad de la enfermedad ocurre en la tercera década de la vida.

Desde el punto de vista serológico los ANA por IFI resultaron (+) en el 90% de los casos siendo la prevalencia actual de 95%.

La presencia de anti-DNA (51%) en nuestra cohorte es bastante inferior a otras, como la chilena PUC ⁽²⁾ que alcanzó un 72% de anti-DNA (+), la latinoamericana GLADEL con 67-71% ^(3, 11) y Euro- Lupus Cohort ⁽¹²⁻¹⁴⁾ con un 78% de anti-DNA (+). Este bajo porcentaje puede explicarse porque hasta el año 2014 no disponíamos de forma continua al acceso a este examen, dado por la falta de personal entrenado en la lectura de IFI, y también, por la carencia presupuestaria de nuestro hospital que permitieran acceder a este examen de forma continua.

Respecto a la hipocomplementemia el porcentaje es claramente superior a las otras series, siendo de 67% para HPM, 48% para PUC, 42- 54% en cohorte GLADEL y 59% para Euro-Lupus Cohort. Este hallazgo pudiese traducir una mayor actividad del LES en nuestros pacientes, pero por tratarse de un estudio retrospectivo no disponíamos de la aplicación del score de actividad SLEDAI para poder confirmar esta hipótesis.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, se decidió comparar a nuestros pacientes sólo con la serie chilena PUC del año 1994 ⁽²⁾, para eliminar las potenciales diferencias genéticas y socioeconómicas respecto a las cohortes GLADEL y Euro-Lupus.

Hay que considerar que los criterios de clasificación del LES se han ido modificando en el tiempo con el objetivo de lograr una detección cada vez más precoz de la enfermedad e incluir los avances de la inmunología con la detección de nuevos auto-anticuerpos ⁽¹⁵⁾.

La serie de Massardo *et al* ⁽²⁾ consideró como criterios de inclusión a pacientes con LES según criterios ACR 1982 ⁽¹⁶⁾ y nuestra cohorte consideró los criterios SLICC 2012 ⁽⁹⁾.

En la Tabla 3 se describen las principales características de ambas series nacionales.

Dentro de las manifestaciones clínicas es llamativo el bajo porcentaje de compromiso cutáneo en los pacientes de Puerto Montt.

Una posible explicación pudiese ser la escasa exposición solar por lo que las lesiones fotosensibles propias del LES

Tabla 3.
Características generales de dos series chilenas de pacientes con LES

Variable	PUC 1994 n: 218	Puerto Montt 2015 n: 67
Cohorte	2 centros. 1970-1991	1 centro. 2013-2015
Tipo de estudio		De cohorte, retrospectivo
Criterios de clasificación	ACR 1982	SLICC 2012
Número de pacientes	218	67
Sexo femenino (%)	84	94
Edad inicio LES (años)	31	38
Tiempo inicio síntomas-diagnóstico (meses)	ND	12
Antecedentes familiares (%)	ND	25
ANA (+) (%)	82	90
anti-DNA (%)	72	51
C3 y/o C4 disminuido (%)	48	67
Compromiso Renal	57	43
Compromiso Cutáneo	64	39

ND: no disponible

tienen menos posibilidades de presentarse. Otro punto a considerar es la condensación de manifestaciones cutáneas entre los criterios ACR 1982 utilizados por Massardo y los SLICC 2012 utilizados en la cohorte HPM.

Respecto al compromiso renal es similar al evidenciado en serie PUC, sin embargo, sólo al 44.8% de nuestros pacientes se les realizó biopsia renal. Esta situación obedece a dos hechos principales. La primera es la falta de nefrólogos con la experiencia necesaria para realizar este procedimiento. Y por otro lado, si bien en los últimos años se ha incrementado el número de biopsias realizadas en nuestro centro, aún deben ser derivadas a otra región (Valdivia, Región de Los Ríos) para poder realizarse el estudio histológico por patólogo entrenado.

En cuanto al tratamiento, el uso de corticoides es alto (81%) pero no difiere sustantivamente de lo descrito a nivel mundial.

Es preocupante que a pesar de las múltiples evidencias del beneficio del uso de antimaláricos en LES⁽¹⁸⁻²⁰⁾, menos de la mitad (48%) de nuestros pacientes tienen indicado este fármaco por su reumatólogo tratante.

Una de las principales debilidades de nuestra cohorte de pacientes con LES es que se trata de un estudio retrospectivo con las limitantes propias de este modelo, especialmente en lo referido a la falta de consignación de datos o la pérdida de las fichas clínicas.

Otra falencia es que el número de pacientes analizados fue elegido de forma arbitraria sin considerar la población total a la que teníamos acceso según los registros del GES.

Conclusiones

Consideramos que nuestro cohorte cumple con el objetivo de aportar datos clínicos actualizados en un serie de

enfermos chilenos con LES en una zona Austral de nuestro país.

A nivel local, nos permitió detectar falencias importantes para el manejo de nuestros pacientes, como las deficiencias en el acceso a exámenes como el anti-DNA, anti-SM y serología para síndrome antifosfolípidos, también nuestras limitaciones en el acceso a biopsia renal y el bajo porcentaje de pacientes en tratamiento con antimaláricos.

Considerando que en la actualidad la población con LES es fácilmente identificable a través de los registros de ingreso al GES para el tratamiento de esta enfermedad, en todos los centros hospitalarios públicos deberían incrementarse los esfuerzos para realizar cohortes prospectivas a nivel nacional, que permitan identificar las características propias de nuestros enfermos en las distintas regiones de Chile.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atisha-Fregoso Y, Jakez-Ocampo J, Llorente L. Systemic lupus erythematosus in Hispanics. *Autoimmunity* 2011; 44(7):555-61.
2. Massardo L, Martínez ME, Jacobelli S, Villarroel L, Rosenberg H, Rivero S. Survival of Chilean Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1994; 24(1):1-11.
3. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, Bonfa E, Caeiro F, Sato E, Massardo L, *et al.* Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus* 2015 (24):536-45.
4. Massardo L, Jacobelli S. Occasional Series: Lupus around the world. The Chilean experience of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5: 175-7.
5. Armas-Cruz R, Harnecker J, Duchá G, Jalil J, González F. Clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1958; 25: 409-19.
6. Rosenberg H, Jacobelli S, Vaccarezza A, Sorensen R. Nefropatía lúpica. Correlación clínico morfológica. *Rev Med Chil* 1976; 104:425-32.
7. Jacobelli S, Massardo L, Rodríguez G, Rosenberg H, Rivero S. Análisis de la sobrevida en enfermos con lupus eritematoso generalizado. *Rev Med Chil* 1985; 113: 744-50.
8. Ministerio de Salud. Guía clínica AUGÉ Lupus Eritematoso Sistémico. Santiago: MINSAL, 2013.
9. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, *et al.* Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012. Aug; 64(8): 2677-86.
10. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2):241-50.
11. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, *et al.* The GLADEL Multinational Latin American Prospective inception cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Ethnic and Disease Heterogeneity Among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)* 2004 83(1):1-17.
12. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovic D, *et al.* Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmun Rev* 2006; 5:180-6.
13. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Labilla P, *et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113-24.
14. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus Project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009; 18 (10) : 869-74.
15. Ighe A, Dahlström Ö, Skogh T, Sjöwall C. Application of the 2012 Lupus International Collaborating Clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register. *Arthritis Res Ther* 2015 Jan 10; 17: 3.
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
17. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR, Pons-Estel BA; Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus Eritematoso (GLADEL). Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Other Autoimmune Diseases in 1,177 Lupus Patients From the GLADEL Cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (4): 1138-47.
18. Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13(1):77-80.
19. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006; 54(11):3640-7.
20. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus* 2006;15(6):366-70.