



Lupus eritematoso sistémico

ROSA MERINO MUÑOZ, AGUSTÍN REMESAL CAMBA Y SARA MURIAS LOZA
 Sección de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.
 rmerino.hulp@salud.madrid.org; agusremesal@hotmail.com; saraipo@yahoo.es

Puntos clave

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica con afectación multisistémica y presencia de autoanticuerpos.

El diagnóstico es improbable si los anticuerpos antinucleares son negativos.

Los síntomas constitucionales, la artritis y el exantema malar son habituales al debut en niños y jóvenes.

La afectación renal y neurológica inicial o acumulada se consideran más frecuentes en el LES de inicio pediátrico que en el del adulto, aunque es posible que factores socioeconómicos y casos leves no diagnosticados actúen como factores de confusión en los estudios.

El daño orgánico lo favorecen la enfermedad y los fármacos.

Tiene una evolución impredecible con recaídas y remisiones.

Para optimizar el tratamiento es preciso conocer las diferentes opciones terapéuticas y las necesidades específicas de la adolescencia.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con morbilidad y mortalidad significativas, que se caracteriza por afectar a cualquier sistema del organismo y por la presencia de autoanticuerpos. El diagnóstico debe ser considerado en los pacientes con enfermedad multisistémica y anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. Su forma de comienzo es variable desde casos leves con exantema facial y artritis, a casos muy graves en los que existe riesgo para la vida. Tiene un curso intermitente, con periodos de actividad seguidos por otros de remisión. El objetivo del

tratamiento es controlar el trastorno inmunológico y evitar la actividad y el subsiguiente daño orgánico, del que son responsables tanto los fármacos como la propia enfermedad¹.

Criterios de clasificación

En 1971 la *American College of Rheumatology* (ACR) definió un sistema de clasificación para el LES, que posteriormente ha sido modificado (tabla 1)^{2,3}. Para clasificar a un paciente son necesarios 4 de los 11 criterios y, aunque no se trata de criterios diagnósticos, más del 90% de los casos los cumplen al ser diagnosticados.

Tabla 1. Criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico

Criterio	Definición
Exantema malar	Eritema fijo en área malar que respeta el surco nasogeniano
Lupus discoide	Placas eritematosas, descamativas o hiperqueratósicas con tendencia a la cronicidad y a dejar cicatrices
Fotosensibilidad	Exantema tras la exposición al sol, recogido en la historia clínica u observado por el médico
Úlceras orales	Ulceraciones orales o nasofaríngeas generalmente no dolorosas
Artritis	Inflamación dolorosa de al menos 2 articulaciones
Serositis	Pleuritis o pericarditis documentadas
Afectación renal	Proteinuria > 0,5 g/día o cilindros celulares o hemáticos en el sedimento
Afectación neurológica	Convulsiones/psicosis en ausencia de alteraciones metabólicas o de fármacos posibles responsables de esta afectación
Alteración hematológica	Anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia < 4.000/mm ³ en 2 o más ocasiones o linfopenia < 1.500/mm ³ en 2 o más ocasiones o trombopenia < 100.000/mm ³
Alteración inmunológica	1. Ac anti-ADN positivos o 2. Ac anti-Sm positivos o 3. Ac antifosfolípido positivos Ac anticardiolipina IgG o IgM o Anticoagulante lúpico o Serología lúetica falsamente positiva
Anticuerpos antinucleares positivos	Determinados por inmunofluorescencia o técnica equivalente

Ac: anticuerpos; Ig: inmunoglobulina.

Lectura rápida

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por afectar a cualquier sistema orgánico y por la presencia de autoanticuerpos. Cursa con periodos de actividad seguidos por otros de remisión y puede ser leve o muy grave.

Se trata de una inflamación de los vasos sanguíneos y el tejido conectivo, atribuida a una combinación de susceptibilidad genética y factores ambientales.

El mecanismo patogénico lo desencadenan anomalías en el aclaramiento del material de deshecho tras la apoptosis. Este material contiene autoantígenos, ausentes en los individuos sanos, que inducen la producción de autoanticuerpos. La diversidad de alteraciones inmunológicas ha permitido identificar nuevas dianas terapéuticas, entre ellas se encuentran las células B.

Etiología y patogenia

El LES es una inflamación de los vasos sanguíneos y del tejido conectivo, atribuida a la combinación de susceptibilidad genética y factores ambientales. Estos últimos incluyen la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta), el fenotipo hormonal (mayor frecuencia en sexo femenino) y algunas infecciones víricas (virus herpes y virus de Epstein-Barr). No hay evidencia de que el parvovirus B19 predisponga a la enfermedad; en cambio, mimetiza sus manifestaciones clínicas. Además, algunos fármacos (hidralacina e isoniazida, entre otros) y productos químicos, como la L-canavanina, están relacionados con el comienzo.

Se considera que el mecanismo patogénico lo desencadenan anomalías en el aclaramiento del material de deshecho tras la apoptosis. Ese material contiene autoantígenos, ausentes en los individuos sanos, que inducen la producción de autoanticuerpos, el depósito de inmunocomplejos y el daño orgánico⁴. Los trabajos de laboratorio en modelos animales han demostrado alteraciones inmunológicas diversas, lo que ha permitido la identificación de nuevas dianas terapéuticas, entre las que se encuentran las células B⁵.

Epidemiología

La incidencia del LES pediátrico (LESp) oscila de 0,3 a 0,9 por 100.000 niños al año y la prevalencia es de aproximadamente 3,5 por cada 100.000 niños⁶. Supone el 20% del total de los lupus y la edad media de comienzo ronda los 12 años, siendo excepcional en menores de 5 años. Tiene preferencia por el sexo femenino, comprometiendo a unas 5 niñas por cada varón, mientras que en el LES adulto la relación entre mujeres y hombres es de 10:1. Por otra parte, en el LESp se ha descrito un curso más severo⁷ y en las razas no caucásicas mayor gravedad⁸.

Manifestaciones clínicas

La variabilidad clínica se explica por la posible afectación de cualquier órgano o sistema. En un estudio en 256 niños las manifestaciones más frecuentes al comienzo de la enfermedad fueron: artritis, exantema malar, cefalea, alteración hematológica, cansancio y glomerulonefritis (GN)⁹. A su vez, los resultados de una serie de pacientes seguidos una media de 4,5 años mostraron afectación hematológica acumulada en el 91% de los casos, musculoesquelética en el 82%, renal en el 80% y neurológica en el 26%¹⁰.

Síntomas constitucionales

Consisten en fiebre, pérdida de peso, cansancio y anorexia. Se observan en al menos la mitad de los LESp al inicio. La hepatoesplenomegalia y las adenomegalias ocurren en alrededor de la tercera parte de los pacientes con enfermedad activa.

Alteraciones mucocutáneas

La tabla 2 especifica las más habituales. El exantema en la cara «en alas de mariposa» es característico y lo presentan más del 60%. Es un eritema fijo y fotosensible, que suele incluir las prominencias malares, el puente nasal e incluso los pabellones auriculares y la barbilla, respetando el surco nasogeniano. Cura sin secuelas, a diferencia del lupus discoide, que deja cicatrices atróficas, y, aunque infrecuente en la infancia, se debe reconocer y diferenciar de la tiña en el cuero cabelludo. Las manifestaciones mucosas son úlceras orales y nasales, en general indoloras.

Alteraciones musculoesqueléticas

La artritis, sobre todo en rodillas y en articulaciones pequeñas de las manos, así como las artralgias (dolor articular sin signos inflamatorios) son frecuentes. Las artralgias podrían ser secundarias a un síndrome de amplificación del dolor¹¹. En cuanto a la osteoporosis y la necrosis avascular, son afecciones tardías relacionadas con los glucocorticoides (GC). La miositis cursa con dolor, debilidad muscular y aumento de la creatinina y es signo de actividad.

Afectación renal

Incluye desde mínima proteinuria hasta proteinuria en rango nefrótico, hematuria, cilindruria, insuficiencia renal e hipertensión arterial. La clasificación estandarizada de la

Tabla 2. Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico

Exantema

En alas de mariposa
Lupus discoide
Eritema anular

Fotosensibilidad

Alopecia

Fenómeno de Raynaud

Livedo reticularis

Vasculitis

Petequias
Púrpura palpable (leucocitoclástica)
Úlceras digitales



GN lúpica se muestra en la tabla 3¹². Las GN de clases III y IV se han subdividido en función del grado de actividad (hipercelularidad, trombos hialinos e infiltrado intersticial) y de cronicidad (atrofia, fibrosis, esclerosis glomerular y esclerosis intersticial), lo que tiene interés pronóstico y terapéutico. La mayoría de los LESp con participación renal presentan GN de clase IV y un riesgo elevado de progresión a insuficiencia renal terminal (IRT)¹³.

Alteración neuropsiquiátrica

Afecta al sistema nervioso central y al sistema nervioso periférico (tabla 4). La frecuencia del neurolupus en las series es desigual, oscilando entre el 10 y el 90%, lo que se atribuye a que síntomas como la cefalea, el trastorno del carácter o la ansiedad, a veces se consideran secundarias al LES y otras no. El problema persiste a pesar de que la ACR propuso unas definiciones de los síndromes neuropsiquiátricos para facilitar la investigación clínica y ser una guía práctica¹⁴. La alteración neurológica hay que distinguirla de las infecciones, la meningitis aséptica y de los procesos psiquiátricos primarios.

Afectación cardiopulmonar

La serositis (pericarditis y/o pleuritis) aparece en menos de un tercio de los casos y asocia un aumento importante de la proteína C reactiva (PCR). La miocarditis, la endocarditis, la neumonía intersticial, la hemorragia pulmonar y el pulmón menguante son infrecuentes.

Afectación digestiva

El dolor abdominal casi siempre es la consecuencia de una serositis abdominal y menos veces de pancreatitis¹⁵.

Manifestaciones vasculares

En la piel se observa vasculitis en forma de pequeños nódulos dolorosos en los dedos o como púrpura palpable por vasculitis leucocitoclástica. La vasculitis retiniana se manifiesta con exudados algodonosos y/o hemorragias. Por último, aunque la *livedo reticularis* y el fenómeno de Raynaud no son propiamente vasculíticos; están relacionados y se atribuyen a vasoespasmo.

Datos complementarios

Citopenia

Ocurre en la mayoría de los pacientes pediátricos¹⁶. La leucopenia por linfopenia (< 1.500 células/mm³) es frecuente; en cambio, la neutropenia suele ser provocada por los inmunosupresores. La anemia tiene varias etiologías: trastorno crónico, déficit de hierro, déficit de eritropoyetina en la insuficiencia renal y hemólisis con test de Coombs positivo. La trombopenia puede ser discreta (< 150.000 plaquetas/mm³) o intensa (< 100.000 plaquetas/mm³).

Anticuerpos

Los anticuerpos antifosfolípido (AAF), que incluyen el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina, están presentes en el 40% de los LESp e incrementan el riesgo de trombosis. No obstante, el síndrome antifosfolípido (SAF) secundario a LES no es habitual en edades pediátricas. Cuando aparece, suele manifestar trombosis venosa en miembros inferiores, cerebro o pulmón y con menos frecuencia arterial cerebral. A su vez, el denominado SAF catastrófico es una mi-

Lectura rápida

La American College of Rheumatology (ACR) definió un sistema de clasificación, que incluye los siguientes criterios: exantema malar, lupus discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, serositis, citopenia, afectación renal, neurológica o inmunológica, y anticuerpos antinucleares positivos. Para clasificar a un paciente son necesarios 4 de los 11 criterios. Se ha comprobado que la mayoría los reúnen al diagnóstico.

La incidencia de LES pediátrico (LESp) es inferior a 1/100.000/niños/año y la prevalencia de unos 3,5/100.000/niños. Tiene preferencia por el sexo femenino (5 niñas por cada varón).

Tabla 3. Clasificación de la nefritis lúpica

Clase	Descripción y subclases	Histología
Clase I	Nefritis mesangial mínima	Glomérulos normales en el microscopio de luz y depósitos inmunes por IF
Clase II	Nefritis mesangial proliferativa	Hipercelularidad mesangial o expansión de la matriz mesangial en el microscopio de luz y depósitos inmunitarios por IF
Clase III	Nefritis focal	Nefritis focal y segmentaria o nefritis global en < 50% de los glomérulos y depósitos difusos subendoteliales inmunes
Clase IV	Nefritis difusa	Nefritis en > 50% de los glomérulos y depósitos difusos subendoteliales inmunes
Clase V	Nefritis membranosa	Depósitos difusos subendoteliales inmunes por IF o microscopía electrónica
Clase VI	Nefritis esclerosante	Más del 90% de los glomérulos esclerosados, sin actividad residual

IF: inmunofluorescencia.



Lectura rápida

Al comienzo de la enfermedad las más frecuentes son: artritis, exantema malar, cefalea, alteración hematológica, cansancio y glomerulonefritis. A su vez, la afectación acumulada hematológica, musculoesquelética, renal y neurológica alcanza el 91, el 82, el 80 y el 26% a los 5 años de evolución.

Se realiza con las infecciones víricas, las infecciones bacterianas, los procesos malignos y algunas enfermedades inflamatorias.

Las descritas con mayor frecuencia son las infecciones, el síndrome de activación del macrófago y la aterosclerosis prematura.

Tabla 4. Alteraciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico

Sistema nervioso central	
Cefalea	
Meningitis aséptica	
Enfermedad cerebrovascular	
Accidente cerebrovascular	
Ataque isquémico transitorio	
Hemorragia	
Trombosis	
Enfermedad desmielinizante	
Mielitis transversa	
Movimientos anómalos	
Corea	
Convulsiones	
Manifestaciones psiquiátricas	
Ansiedad	
Psicosis	
Deterioro cognitivo (memoria, atención)	
Trastorno del carácter (depresión, manía)	
Confusión (delirio, encefalopatía)	
Sistema nervioso periférico	
Mononeuritis simple/múltiple	
Polineuritis sensorial/motora	
Guillain-Barré	
Miastenia gravis	

croangiopatía que se caracteriza por púrpura trombótica trombocitopénica (trombopenia, insuficiencia renal y afectación neurológica central) con AAF positivos¹⁷.

Autoanticuerpos

La sensibilidad de los ANA para el diagnóstico de LES supera el 95%, aunque su especificidad es inferior al 36%. De hecho el test es positivo en más del 20% de niños sanos o con trastornos banales¹⁸. Por el contrario, los anti-ADN de doble cadena (anti-dsADN) y los anti-Smith (anti-Sm) son muy específicos. El antiproteína ribonuclear (anti-RNP), el anti-Ro (también conocido como anti-SSA) y el anti-La (o anti-SSB), que muestran menos del 30% de los casos, se asocian con lupus neonatal¹⁹.

Otras alteraciones

La disminución del complemento, sobre todo de C3 y C4, sugiere actividad de la enfermedad. En las exacerbaciones contrasta la velocidad de sedimentación globular elevada con la PCR casi normal, salvo que la agudización curse con serositis y/o poliartritis, se trata de una infección o exista un síndrome

de activación del macrófago. Las enzimas hepáticas aumentados pueden indicar actividad y el análisis de orina mostrar proteinuria de diferente cuantía, hematuria y cilindria. La creatinina y su aclaramiento indican el estado de la función del riñón. En casos de neurolupus, y dependiendo de los síntomas, se valora efectuar: punción lumbar, electroencefalograma, anticuerpos anti-P-ribosomales y AAF, así como las técnicas de imagen correspondientes. Pero todas estas pruebas son poco específicas y, con cierta frecuencia, aun existiendo patología neurológica no es posible objetivarla.

El diagnóstico y la monitorización de la enfermedad se realizan con los datos clínicos y de laboratorio, junto a los estudios histológicos y de imagen hasta aquí mencionados²⁰.

Diferencias según la edad

Numerosos estudios han comparado el LES infantil con el del adulto. Un metanálisis reciente concluye que en el LESp son más frecuentes el exantema malar, las úlceras mucocutáneas, la afectación renal, las convulsiones, la trombopenia, la anemia hemolítica, la fiebre y la linfadenopatía, mientras que el fenómeno de Raynaud, la pleuritis y el síndrome seco predominan en el adulto²¹. En cuanto al pronóstico a largo plazo, una cohorte de pacientes puso de manifiesto que la mortalidad de los niños y jóvenes casi duplicaba la de sus controles adultos²².

Por otra parte, se han buscado diferencias en LESp antes y después de la pubertad. Un trabajo canadiense revela que los más pequeños necesitaron más ingresos en Cuidados Intensivos²³; otro europeo, que el riesgo de daño orgánico se incrementa cuanto menor es la edad al debut²⁴ y en un tercero realizado en China, el grupo preescolar tuvo más manifestaciones neurológicas y peor pronóstico²⁵.

Diagnóstico

En general, el diagnóstico de sospecha se establece en un adolescente con síntomas constitucionales, leucopenia por linfopenia, exantema malar y artritis o artralgiás, máxime si asocia hematuria o proteinuria, úlceras orales, adenomegalias, serositis o algún trastorno neurológico.

Las principales entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son las infecciones víricas (parvovirus B19, citomegalovirus, infección por



el virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr), las infecciones bacterianas (sepsis por *Salmonella*), los procesos malignos (leucemia, linfoma) y algunas enfermedades inflamatorias (artritis idiopática juvenil, dermatomiositis juvenil, vasculitis sistémicas).

Determinadas afecciones a menudo indican un LES concomitante o subyacente, caso del hipotiroidismo de Hashimoto, la hepatitis autoinmune, la pericarditis autoinmune, la anemia hemolítica autoinmune, la púrpura trombopénica idiopática, la vasculitis primaria del sistema nervioso central, la esquizofrenia y la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto¹¹.

Complicaciones

Infecciones

Son el resultado del estado de inmunosupresión intrínseco de la enfermedad y extrínseco por el tratamiento. Forman parte del diagnóstico diferencial al comienzo y en las agudizaciones. Los pacientes se defienden mal de las bacterias encapsuladas, como *Pneumococcus*, *Meningococcus*, *Haemophilus influenzae* tipo B y *Salmonella*. Además, los virus pueden simular una exacerbación, concretamente la reactivación del citomegalovirus se ha descrito como muy grave. El riesgo de herpes zóster es alto, con independencia de que los pacientes hayan presentado o sido vacunados de la varicela. La infección oportunista por *Pneumocystis* es otra posibilidad que se debe tener en cuenta.

Síndrome de activación del macrófago

Se trata de una complicación potencialmente fatal de diferentes enfermedades reumáticas, entre ellas el LES. Cuando surge, el paciente empeora con fiebre persistente, tendencia a la citopenia, hepatoesplenomegalia, alteración de la función hepática y coagulopatía. Hallazgos que se asemejan a los de una exacerbación lúpica, de la que hay que distinguirlo. Este síndrome es una forma secundaria de linfocitosis hemofagocítica y parece debido a la proliferación incontrolada de las células T, que secretan grandes cantidades de citocinas proinflamatorias y a la activación exagerada de los macrófagos que da lugar a una hemofagocitosis desmedida. La hiperferritinemia es característica²⁶.

Aterosclerosis

El riesgo de aterosclerosis prematura y sus consecuencias clínicas, convulsiones o infarto de miocardio a edades tempranas, es una complicación emergente que preocupa a los facultativos responsables de los niños y jóvenes con LES²⁷.

Pronóstico

Para monitorizar la actividad del lupus, se dispone de diversos índices, que se han utilizado en LESp, entre ellos el *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*⁸ y el *British Isles Lupus Assessment Group Index*²⁸. Sin embargo, para cuantificar el daño, el más aceptado es el *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus, SLICC/ACR (SDI)*²⁴, que se muestra en la tabla 5. El SDI se aplicó en 1.015 LESp y resultó que el 58% de los casos presentaba algún tipo de daño a partir de los 5 años de evolución. Los autores del trabajo propusieron añadir 2 dominios a la versión pediátrica, el fallo de crecimiento y el retraso de la pubertad observados en el 15 y el 11% de los pacientes, respectivamente²⁹. Este índice se relaciona con el riesgo de mortalidad³⁰ y los corticoides son responsables de su incremento³¹.

La supervivencia a los 10 años de un grupo de pacientes seguidos desde 1969 a 1980 fue del 40%, mientras que en los controlados entre 1980 y 2000 alcanzó el 90%³². La mejoría de la supervivencia en los años ochenta y noventa se atribuye a la asociación de los inmunosupresores (ciclofosfamida y azatioprina) al tratamiento corticoideo. Posteriormente la supervivencia se ha estabilizado, no ha seguido mejorando. Las causas fundamentales de muerte en el primer año de enfermedad son la actividad lúpica y las infecciones, mientras que la mortalidad tardía se debe a las infecciones, la enfermedad cardiovascular por aterosclerosis, el fracaso renal y los tumores, sobre todo el linfoma.

El análisis de 12.344 casos de insuficiencia renal terminal por nefritis lúpica en EE. UU. puso de manifiesto un aumento significativo de la misma entre los más jóvenes, la raza afroamericana y la residencia en el sureste del país. La proporción de trasplantes renales en los 3 primeros años, cuando el pronóstico es mejor, había disminuido. Asimismo, más pacientes recibían hemodiálisis que diálisis peritoneal, con la que se ha comprobado mejor supervivencia del injerto. No obstante, la mortalidad se mantenía estable³³. Estos hechos sugieren que el nivel socioeconómico puede actuar como factor de confusión en las publicaciones relativas al curso del LES. Además, en lo que se refiere al LESp, cabe que casos leves no diagnosticados queden excluidos de los estudios.

Por último, no se han encontrado diferencias en los aspectos psíquicos y sociales entre sanos y enfermos cuando la enfermedad está inactiva³⁴, pero la actividad y el tratamiento repercuten desfavorablemente en el rendimiento escolar³⁵.

Lectura rápida

Desde los años noventa es del 90% a los 10 años de evolución. Se ha observado que el LESp tiene un curso más agresivo que el de comienzo en adultos, aunque el nivel socioeconómico y la posibilidad de que casos leves no diagnosticados queden excluidos de los estudios, pueden actuar como factores de confusión.

En el primer año, las causas de defunción se relacionan con la actividad lúpica y las infecciones, mientras que la mortalidad tardía lo hace con las infecciones, el fracaso renal, la enfermedad cardiovascular por aterosclerosis y los tumores, sobre todo con el linfoma.



Lectura rápida

El objetivo es controlar el trastorno inmunológico y evitar el daño orgánico. Consta de 2 fases: a) inducción de la remisión, y b) mantenimiento de la misma. La aproximación clásica utiliza: antimaláricos, glucocorticoides e inmunosupresores. La ciclofosfamida fue durante años de elección para la inducción de remisión en las manifestaciones más graves, aunque hoy algunos autores prefieren administrar micofenolato mofetilo (MMF). El mantenimiento se realiza con azatioprina o MMF.

Recientemente, se han incorporado rituximab y belimumab, que se usan asociados a los anteriores y cuya diana terapéutica es la célula B.

Tabla 5. Índice de daño en el lupus eritematoso sistémico. *Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus (SDI)*

Daño no reversible durante al menos 6 meses	Puntuación
Ocular (cada ojo independiente)	
Catarata	1
Cambios en la retina o atrofia óptica	1
Neuropsiquiátrico	
Trastorno cognitivo (p. ej., dificultad para el cálculo, para hablar o escribir, psicosis, etc.)	1
Convulsiones que requieren tratamiento más de 6 meses	1
Accidente cerebrovascular (puntuar 2 si > de 1 localización)	1 (2)
Mielitis transversal	1
Neuropatía excluida la del nervio óptico	1
Renal	
Filtrado glomerular < al 50%	1
Proteinuria ≥ 3,5 g/24 h	1
Insuficiencia renal terminal en diálisis o trasplante	3
Pulmonar	
Hipertensión	1
Fibrosis	1
Pulmón menguante	1
Infarto pulmonar	1
Cardiovascular	
Angina o bypass de arteria coronaria	1
Infarto de miocardio (puntuar 2 si > 1)	1 (2)
Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1
Enfermedad valvular	1
Pericarditis o pericardiectomía	1
Vascular periférico	
Claudicación durante 6 meses	1
Pérdida de tejido pequeña	1
Pérdida de tejido importante (puntuar 2 si > 1)	1 (2)
Trombosis venosa con inflamación y ulceración	1
Gastrointestinal	
Infarto/resección de intestino delgado o a otro nivel (puntuar 2 si > 1)	1 (2)
Insuficiencia mesentérica	1
Peritonitis crónica	1
Musculoesquelético	
Atrofia muscular	1
Artritis erosiva o deformante	1
Osteoporosis con fractura vertebral	1
Necrosis avascular (puntuar 2 si > 1)	1 (2)
Cutáneo	
Alopecia crónica	1
Ulceración > 6 meses	1
Fallo gonadal primario	1
Diabetes	1
Enfermedad maligna (puntuar 2 si > 1)	1 (2)



Manejo del lupus eritematoso sistémico

Tratamiento farmacológico

La mayoría de los fármacos se utilizan fuera de ficha técnica porque, exceptuando los GC, las agencias reguladoras no han aprobado su uso pediátrico. El referente es la experiencia en adultos³⁶.

Puesto que todos los agentes tienen efectos adversos, la primera consideración del reumatólogo es valorar el riesgo-beneficio de cada uno de ellos. Asimismo, según el órgano afectado requerirá la colaboración del nefrólogo, cardiólogo, neurólogo, psiquiatra, dermatólogo u otro. El tratamiento suele ser agresivo y depende de la intensidad de las manifestaciones. Consta de 2 fases: a) inducción de la remisión, y b) mantenimiento. La aproximación terapéutica estándar o clásica incluye³⁷:

– Los antimaláricos, que se administran en exantemas y artritis leves o moderadas y como terapia de mantenimiento. A veces con aspirina a dosis antiagregante, cuando los AAF son positivos.

– Los glucocorticoides orales o en bolos por vía intravenosa (10-30 mg/kg/dosis, máximo 1 g) son fármacos muy eficaces en el control de la actividad y los reciben casi todos los pacientes, a pesar de sus numerosos efectos no deseables²⁰. La dosis y el tiempo de administración han de ser individualizados.

– En cuanto a los inmunosupresores, se indican según la gravedad del cuadro clínico. La ciclofosfamida (CF) en pulsos intravenosos ha sido de elección en las manifestaciones más graves, caso de la GN proliferativa difusa o la psicosis, y en la resistencia o dependencia de GC en citopenias y serositis. En la actualidad algunos autores prefieren el micofenolato mofetilo (MMF)³⁸. La primera serie de LESp tratados con MMF fue publicada en el año 2000 y en ese trabajo se concluyó que era similar a CF en el porcentaje de pacientes que alcanzaba la remisión³⁹. Posteriormente, otros autores encontraron menor eficacia de MMF para prevenir la progresión a IRT de la GN clase IV⁴⁰. Una revisión sistemática de la literatura no ha demostrado su superioridad sobre CF. Si bien es cierto que disminuyeron la alopecia y la amenorrea, no había diferencias en la incidencia de infecciones, de insuficiencia renal terminal, ni en el riesgo de muerte⁴¹.

El tratamiento de mantenimiento del LES se suele realizar con azatioprina o MMF. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antidepresivos, los anticomiciales y los anticoagulantes pueden ser necesarios. Las

inmunoglobulinas por vía intravenosa y la plasmáferesis se emplean en situaciones puntuales. Hasta el momento no ha sido establecida la indicación de las estatinas⁴² y los bifosfonatos.

En los últimos años, se han incorporado nuevos agentes farmacológicos, cuya diana terapéutica es la célula B⁴³. Se administran junto al tratamiento estándar. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, que produce depleción de las células B. Hay experiencia en series pediátricas⁴⁴. No obstante, el resultado de los estudios controlados con este fármaco en adultos fue decepcionante para la comunidad científica. El fracaso parece ser una consecuencia del diseño, porque el grupo placebo recibía el tratamiento clásico, que controla la enfermedad en un gran número de pacientes. A pesar de ello, su eficacia en LES refractarios ha determinado que la mayoría de los autores lo indiquen en situaciones de falta de respuesta a los fármacos tradicionales. Por otra parte, belimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que inhibe la actividad de BLyS (estimulador de la supervivencia y la diferenciación del linfocito B). Ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento del LES. Sin embargo, algunas cuestiones continúan pendientes de resolución con belimumab, por ejemplo su papel en la nefritis lúpica o en *neurolypus* activos (específicamente excluidos de los ensayos) o si será más útil como inductor de remisión o en la fase de mantenimiento. Un análisis retrospectivo de más de 1.000 pacientes sugiere que belimumab mejora al tratamiento clásico en los casos con mayor actividad serológica⁴⁵. Recientemente, se ha puesto en marcha un estudio controlado en LESp, del que se esperan conclusiones relevantes. Otras moléculas implicadas en la patogenia de la enfermedad están en distintas fases de investigación y es muy posible que, en un futuro cercano, las opciones terapéuticas aumenten.

Por último, para estandarizar el seguimiento de los pacientes *The Pediatric Rheumatology International Trials Organization* y la ACR propusieron unos criterios provisionales que valoran la respuesta al tratamiento^{46,47} y se ha alcanzado un consenso internacional para definir enfermedad inactiva y remisión clínica⁴⁸.

Tratamiento no farmacológico

El caso típico de LESp es una adolescente que, además de los cambios y retos propios de la edad, presenta una enfermedad crónica y grave. Es necesario ofrecerle toda la información que le permita aprender a convivir con ella. La apariencia física, importante en cualquier época de la vida, lo es más en la adolescencia, y no sorprende que la actividad escolar y las relaciones familiares se acaben resintiéndose. Tampoco

Lectura rápida

Incluye recomendaciones variadas: protección solar, hábitos de vida saludables, adecuada nutrición, suplementos de calcio y vitamina D, ejercicio y reposo equilibrados, administración de vacunas recombinantes o de virus muertos, incluida la anual de la gripe y seguimiento en un centro especializado. Asimismo es de interés evitar un embarazo no deseado y conocer los posibles riesgos de agudización de la enfermedad durante la gestación y de LES neonatal. La gestación en una paciente con LES debe ser rigurosamente controlada. Por último, la transición a un servicio de adultos tiene que ser cuidadosa y evitar la sensación de desamparo.

Bibliografía recomendada

McGhee JL, Kickingbird LM, Jarvis JN. Clinical utility of antinuclear antibody tests in children. *BMC Pediatrics* 2004. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/4/13>.

Estudio epidemiológico que demuestra una vez más, como los anticuerpos antinucleares son positivos en niños sanos o con patología banal.

Watson L, Leone V, Pilkington C, Tullus K, Rangaraj S, McDonagh JE et al. Disease activity, severity and damage in the UK juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2356-65.

Estudio epidemiológico en 232 pacientes procedentes de 14 centros, en el que se describe un elevado porcentaje de afectación orgánica acumulada.

Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus* 2011; 20:1345-55.

Metaanálisis que incluye a 5.993 pacientes adultos y 905 niños con lupus eritematoso sistémico de diferentes razas. Tiene algunas limitaciones, como variabilidad en el tamaño de las muestras, diferentes tiempos de evolución y datos recogidos al comienzo o en un corte transversal. Aun así, observan que las manifestaciones clínicas son diferentes en función de la edad de comienzo.

es infrecuente que rechace fármacos como los GC y que la adherencia general al tratamiento sea pobre. Nuestro objetivo es convencerla de que lograr la remisión y mantener la enfermedad inactiva es el mejor camino para una vida normalizada e independiente⁴⁰.

El manejo del LES incluye algunas recomendaciones: protección solar, hábitos de vida saludables, adecuada nutrición, suplementos de calcio y vitamina D, ejercicio y reposo equilibrados, y seguimiento en un centro especializado. También es importante administrar las vacunas recombinantes o de virus muertos, incluida la anual de la gripe, sin que se haya logrado acuerdo sobre las vacunas neumocócica y meningocócica. Interesa evitar un embarazo no deseado y la colaboración con un ginecólogo interesado en estos aspectos resulta esencial. Las píldoras contraceptivas con estrógenos aumentan el riesgo de trombosis, sobre todo si los AAF son positivos y el preservativo es aconsejable por la ventaja añadida de protección frente a las enfermedades de transmisión sexual. Igualmente, conviene ofrecer información sobre 2 riesgos potenciales, la agudización de la enfermedad durante la gestación y el LES neonatal en las portadoras de los anticuerpos antes mencionados. En cualquier caso, la gestación en una paciente con LES precisa de un estrecho control médico. Para terminar, y como en las demás enfermedades crónicas, la transición a un servicio de adultos ha de ser cuidadosa y evitar la sensación de desamparo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía



- Importante
- Muy importante
- Epidemiología
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Silverman E, Eddy A. Systemic lupus erythematosus. En: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editor. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 315-43.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271-1277.
3. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
4. Marks SD, Tullus K. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:1855-68.
5. Ramos-Casals M, Sanz I, Bosch X, Stone JH, Khamashta MA. B-cell-depleting therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2012;125:327-36.
6. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:538-46.
7. Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus –are there differences in presentation, genetics, response to therapy and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin N Am*. 2010;36:53-80.
8. Levy DM, Peschken CA, Tucker LB, Chédeville G, Huber AM, Pope JE, et al. The 1000 Canadian faces of lupus: Influence of ethnicity on disease in the pediatric cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012. doi: 10.1002/acr.21779.
9. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2008;152:550-6.
10. ● Watson L, Leone V, Pilkington C, Tullus K, Rangaraj S, McDonagh JE, et al. Disease activity, severity and damage in the UK juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2356-65. ● Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am*. 2012;59:345-64.
11. ●● Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am*. 2012;59:345-64.
12. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:241-50.
13. Pereira T, Abitbol CL, Secherunvong W, Katsoufis C, Chandar J, Freundlich M, et al. Three decades of progress in treating childhood-onset lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2192-9.
14. American College of Rheumatology (ACR). The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599-608.
15. Wang CH, Yao TC, Huang YL, Ou LS, Yeh KW, Huang JL. Acute pancreatitis in pediatric and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparison and review of the literature. *Lupus*. 2011;20:443-52.
16. Gokce M, Bilginer Y, Besbas N, Ozaltin F, Cetin M, Gumruk F, et al. Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggesting management strategies in children. *Lupus*. 2012;21:878-84.
17. Myones BL. Update on antiphospholipid syndrome in children. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:86-9.
18. ● McGhee JL, Kickingbird LM, Jarvis JN. Clinical utility of antinuclear antibody tests in children. *BMC Pediatrics* 2004. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/4/13>.
19. Buyon JP, Lindsley CB, Silverman ED. Neonatal lupus erythematosus. Systemic Lupus Erythematosus. En: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editores. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 361-74.
20. Weiss JE. Pediatric systemic lupus erythematosus: more than a positive antinuclear antibody. *Pediatr Rev*. 2012;33:62-7.
21. ●● Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus*. 2011;20:1345-55.
22. Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008;17:314. Doi: 10.1177/0961203307087875.
23. Hui-Yuen JS, Imundo LF, Avitabile C, Kahn PJ, Eichenfield AH, Levy DM. Early versus later onset childhood-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, treatment and outcome. *Lupus*. 2011;20:952-9.
24. Descloux E, Durieu I, Cochat P, Vital-Durand D, Ninet J, Fabien N, et al. Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2009;48:779-84.
25. Zhu J, Wu F, Huang X. Age-related differences in the clinical characteristics of systemic lupus erythematosus in children. *Rheumatol Int*. 2012. Doi: 10.1007/s00296-011-2354-4.
26. Parodi A, Davi S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus. A multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3388-99.

27. Von Scheven E, Bakkaloglu A. What's new in paediatric SLE? Best Practice Res Clin Rheumatol. 2009;23:699-708.
28. Marks DS, Pilkington C, Woo P, Dillon MJ. The use of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index as a valid tool in assessing disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2004;43:1186-9.
29. Gutiérrez-Suárez R, Ruperto N, Gastaldi R, Pistorio A, Felici E, Burgos-Vargas R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2006;54:2989-96.
30. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. Rheumatology. 2009;48:673-5.
31. Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the hopkins' lupus cohort. Arthritis Rheum. 2012. Doi:10.1002/art.34672.
32. González B, Hernández P, Olgún H, Miranda M, Lira L, Toso M, et al. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. Lupus. 2005;14:918-23.
33. Costenbader KH, Desai A, Alarcón GS, Hiraki LT, Shaykevich T, Brookhart MA, et al. Trends in the incidence, demographics and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. Arthritis Rheum. 2011;63:1681-8.
34. Louthrenoo O, Krairojananan J, Chartapisak W, Opastirakul S. Psychosocial functioning of children with systemic lupus erythematosus. J Paediatr Child Health. Doi 10.1111/j.1440-1754.2012.02499.x.
35. Zelko F, Beebe D, Baker A, Nelson SM, Ali A, Cedeno A, et al. Academic outcomes in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res. 2012. Doi 10.1002/acr.21681.
36. Tullus K. New developments in the treatment of systemic lupus erythematosus. Pediatr Nephrol. 2012;27:727-32.
37. Ranchin B, Fargue S. New treatment strategies for proliferative lupus nephritis: keep children in mind! Lupus. 2007;16:684-91.
38. Marks SD, Tullus K. Modern therapeutics strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Acta Paediatr. 2010;99:967-74.
39. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med. 2000;343:1156-62.
40. Buratti S, Szer IS, Spencer CH, Bartosh S, Reiff A. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2001;28:2103-8.
41. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah P. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol. 2011;38:69-78.
42. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, Ardoin SP, Yow E, Ewans GW, et al. Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents. Arthritis Rheum. 2012;64:285-96.
43. ● ● Dall'Era M, Chakravarty EF. Treatment of mild, moderate, and severe lupus erythematosus: focus on new therapies. Curr Rheumatol Rep. 2011;13:308-16.
44. Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, Seeherunvong W, Zilleruelo G. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Pediatr Nephrol. 2008;23:413-9.
45. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis. 2012;71:1343-9.
46. Ruperto N, Ravelli A, Cuttica R, Espada G, Ozen S, Porras O, et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the disease activity core set. Arthritis Rheum. 2005;52:2854-64.
47. Ruperto N, Ravelli A, Oliveira S, Alessio M, Mihaylova D, Pasic S, et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization/American College of Rheumatology provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the definition of improvement. Arthritis Rheum. 2006;55:355-63.
48. Mina R, Klein-Gitelman MS, Ravelli A, Beresford MW, Avcin T, Espada G, et al. Inactive disease and remission in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64:683-93.

Bibliografía recomendada

Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. Pediatr Clin N Am 2012; 59:345-64.

Artículo de revisión, que tiene en cuenta aspectos médicos, psíquicos y sociales. Resalta: a) la dificultad para el diagnóstico por la variabilidad clínica; b) el riesgo de mortalidad y morbilidad; c) el curso con remisiones y recaídas en una época especial de la vida, la adolescencia, y d) la necesidad de estudios en cohortes de pacientes pediátricos que alcanzan la edad adulta, para optimizar su manejo.

Dall'Era M, Chakravarty EF. Treatment of mild, moderate, and severe lupus erythematosus: focus on new therapies. Curr Rheumatol Rep. 2011;13:308-16.

Artículo resumen de los datos que se conocen sobre el mecanismo de actuación de los nuevos fármacos biológicos y de otros considerados tradicionales. Entre las dianas terapéuticas se destacan: la célula B, la célula T, el interferón y determinadas citocinas.

Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64:2677-86.

Nuevos criterios de clasificación del LES. Han sido validados y entre otras modificaciones incluyen la disminución del complemento.