

# Lupus Eritematoso Sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) constituye una de las enfermedades autoinmunitarias más complejas y desafiantes en la práctica médica contemporánea. Esta patología crónica, caracterizada por su naturaleza multisistémica y la presencia de autoanticuerpos circulantes, requiere un enfoque diagnóstico y terapéutico integral que combine el conocimiento científico más actualizado con la experiencia clínica especializada.



# Fundamentos Etiopatogénicos del Lupus Eritematoso Sistémico

## Factores de Riesgo y Predisposición

La etiopatogenia del LES permanece parcialmente desconocida, pero diversos factores contribuyen significativamente al riesgo y gravedad de la enfermedad. La predisposición genética desempeña un papel fundamental, evidenciada por la asociación con anomalías genéticas específicas, incluyendo deficiencias congénitas de C1q, C2 y C4, así como polimorfismos del factor regulador del interferón 5 y tirosina-fosfatasa de proteína N22.

El agrupamiento familiar del LES representa otro indicador importante de susceptibilidad genética. Los antígenos leucocitarios humanos (HLA), particularmente HLA-B8, HLA-DR2 y HLA-DR3, aparecen con mayor frecuencia en pacientes con LES. La concordancia incompleta en gemelos monocigóticos (25-60%) sugiere la influencia crucial de factores epigenéticos y ambientales.

Los factores hormonales ejercen una influencia determinante, especialmente en mujeres durante la edad reproductiva. El predominio femenino del 90% convierte al sexo en el factor de riesgo más significativo, mientras que los estrógenos promueven la autorreactividad de los linfocitos B según estudios experimentales.



- Las exposiciones ambientales, incluyendo infecciones víricas por el virus de Epstein-Barr y la radiación ultravioleta, pueden desencadenar la actividad de la enfermedad en individuos susceptibles.

# Epidemiología y Características Poblacionales

**1-6**

**20-70**

**9:1**

**20%**

## **Incidencia Pediátrica**

Casos por 100.000  
niños y adolescentes

## **Incidencia Adultos**

Casos por 100.000  
adultos

## **Relación Mujer-Hombre**

Durante años fértils

## **Diagnóstico Pediátrico**

Pacientes  
diagnosticados antes  
de los 16 años

La distribución epidemiológica del LES presenta patrones distintivos según edad, sexo y etnia. La incidencia descrita en población pediátrica (1-6 casos por 100.000) resulta inferior a la observada en adultos (20-70 por 100.000), aunque la enfermedad en niños y adolescentes tiende a manifestar mayor gravedad y afectación multiorgánica.

Las disparidades étnicas son notables, con prevalencia significativamente mayor en poblaciones negra, asiática, hispana, nativo-americana y de las islas del Pacífico. Esta variabilidad étnica sugiere interacciones complejas entre factores genéticos, ambientales y socioeconómicos en la patogénesis de la enfermedad.

La edad de presentación muestra características específicas: el LES infantil es infrecuente antes de los 5 años, con diagnóstico típico durante la adolescencia y edad media al diagnóstico de 11-12 años. La relación mujer-hombre varía según la edad: 2-5:1 antes de la pubertad, 9:1 durante años fértils, y cercana a la relación prepuberal en el período posmenopáusico.

# Patogenia Molecular y Celular



## Apoptosis y Necrosis Celular

Liberación de antígenos intracelulares, especialmente ácidos nucleicos, tras daño celular por radiación UV o procesos inflamatorios.



## Producción de Autoanticuerpos

Reconocimiento inmunológico de antígenos nucleicos por linfocitos B, resultando en producción de autoanticuerpos específicos.



## Formación de Inmunocomplejos

Depósito tisular de complejos antígeno-anticuerpo, activación del complemento e inicio de cascada inflamatoria.



## Daño Orgánico

Lesión celular y disfunción orgánica secundaria a inflamación crónica y activación del sistema inmunitario.

La patogénesis del LES involucra alteraciones complejas en los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. La producción elevada de interferón- $\alpha$  por células dendríticas plasmacitoides promueve la expresión de citocinas proinflamatorias, maduración de monocitos en células dendríticas mielocíticas, y promoción de linfocitos B y T autorreactivos con pérdida de autotolerancia.

## Alteraciones de Linfocitos B

- Deterioro de tolerancia inmunológica
- Incremento de autorreactividad
- Producción anómala de autoanticuerpos
- Activación por BLyS/BAFF



## Disfunción de Linfocitos T

- Aumento de células T memoria
- Disminución de T reguladores
- Transmisión de señales anómala
- Resistencia a apoptosis

Aproximadamente el 85% de los pacientes con LES muestran el perfil citocínico conocido como "firma del interferón tipo I", caracterizado por sobreexpresión de interferón- $\alpha$  y otras citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-10, IL-17 y TNF- $\alpha$ .

# Manifestaciones Clínicas Sistémicas



## Manifestaciones Osteomusculares

La artritis constituye una presentación frecuente, típicamente como poliartritis simétrica afectando articulaciones grandes y pequeñas. Caracterizada por dolor, tumefacción indolora y rigidez matutina. La tenosinovitis es común, pero las erosiones articulares resultan infrecuentes, diferenciando el LES de la artritis reumatoide.



## Compromiso Renal

La nefritis lúpica puede ser asintomática inicialmente, requiriendo vigilancia estrecha. En adolescentes puede presentarse como síndrome nefrótico o insuficiencia renal con edema, astenia, cambios urinarios, náuseas y vómitos. La glomerulonefritis proliferativa difusa incrementa significativamente la morbilidad.

El LES suele caracterizarse por períodos de exacerbación e inactividad, con manifestaciones que pueden aparecer de forma seriada a lo largo de varios años, requiriendo seguimiento longitudinal para el diagnóstico definitivo.



## Afectación Dermatológica

El exantema malar representa la manifestación cutánea más característica, afectando mejillas y puente nasal con patrón en "alas de mariposa". El exantema discoide presenta lesiones anulares con hiperqueratosis y atrofia central. La fotosensibilidad es común y puede desencadenar brotes.



## Complicaciones Neuropsiquiátricas

Incluyen convulsiones, psicosis, encefalitis, ictus, mielitis transversa, depresión y deterioro cognitivo. Estas manifestaciones representan un desafío diagnóstico particular en adolescentes, quienes ya presentan riesgo elevado de alteraciones del estado anímico.

# Criterios Diagnósticos y Evaluación de Laboratorio

## Criterios ACR 1997 vs SLICC 2012

El diagnóstico del LES requiere evaluación clínica y de laboratorio exhaustiva para demostrar enfermedad multiorgánica característica y excluir otras causas. La presencia de 4 de los 11 criterios ACR de 1997, simultánea o acumulativamente, establece el diagnóstico.

Los criterios SLICC 2012 han sido validados para LES pediátrico, demostrando sensibilidad superior (93% vs 77%) pero menor especificidad (85% vs 99%) comparados con criterios ACR. Las diferencias incluyen adición de alopecia no cicatricial, manifestaciones cutáneas y neurológicas adicionales, y prueba de Coombs directa positiva sin anemia hemolítica.

⚠ Aunque no es requisito para el diagnóstico, el lupus sin ANA es extremadamente raro. Los ANA son altamente sensibles (95-99%) pero poco específicos (~50%) para LES.

Autoanticuerpo	Especificidad (%)
Anti-ADN bicatenario	~98
Anti-Smith	~98
ANA	~50
Anti-RNP	Variable
Anticardiolipina	Variable



### Anticuerpos Anti-ADN Bicatenario

Específicos del LES con correlación con actividad de enfermedad, particularmente en pacientes con nefritis significativa. Su monitorización resulta útil para seguimiento evolutivo.

### Complemento Sérico

Las concentraciones de CH50, C3 y C4 disminuyen característicamente durante enfermedad activa y mejoran con tratamiento, constituyendo marcadores útiles de actividad.

### Anticuerpos Antifosfolipídicos

Presentes en más del 66% de niños y adolescentes con LES, incrementan el riesgo de coagulación y pueden asociarse con síndrome antifosfolipídico.

# Estrategias Terapéuticas Contemporáneas

## Principios Fundamentales del Tratamiento

El tratamiento del LES debe individualizarse según manifestaciones específicas, gravedad de la enfermedad y tolerancia a medicamentos. La aproximación terapéutica contemporánea enfatiza el control de la actividad inflamatoria minimizando toxicidades a largo plazo.

### Medidas Generales

- Protección solar rigurosa
- Evitación radiación UV
- Hidroxicloroquina universal
- Vigilancia oftalmológica anual

### Corticosteroides

- Metilprednisolona IV para crisis
- Prednisona oral 1-2 mg/kg/día
- Reducción gradual progresiva
- Minimizar exposición acumulada

### Inmunosupresores

- Metotrexato para enfermedad moderada
- MMF para nefritis lúpica
- Ciclofosfamida para casos graves
- Rituximab para manifestaciones refractarias

## Protocolo CARRA para Nefritis Lúpica

El plan de tratamiento consensuado por Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance específico para población pediátrica establece 6 meses de tratamiento de inducción para nefritis lúpica proliferativa tipo IV. Las opciones incluyen ciclofosfamida según protocolo NIH (500-1.000 mg/m<sup>2</sup> IV mensual) o micofenolato mofetilo (600 mg/m<sup>2</sup> hasta 1.500 mg dos veces diarias), combinados con regímenes estandarizados de corticosteroides.

## Terapias Emergentes

- **Belimumab:** Anticuerpo anti-BLyS/BAFF aprobado por FDA
- **Rigerimod:** Polipéptido correspondiente a secuencia snRNP
- **Anifrolumab:** Anticuerpo anti-receptor IFN- $\alpha$

## Consideraciones Especiales

- Adherencia terapéutica en adolescentes
- Preservación de fertilidad
- Prevención de infecciones
- Manejo de comorbilidades

# Prevención y Manejo de Complicaciones a Largo Plazo

## Prevención Cardiovascular

Control riguroso de factores de riesgo tradicionales: colesterol, presión arterial, índice de masa corporal y cesación tabáquica. Consideración de estatinas para prevención primaria en pacientes puberales con PCR elevada.

## Prevención Infecciosa

Inmunización rutinaria incluyendo vacunación anual antígrupal. Pacientes  $\geq 6$  años requieren vacuna antineumocócica 13-valente seguida de 23-valente. Contraindicación de vacunas vivas durante inmunosupresión.

1

2

3

4

## Salud Ósea

Administración sistemática de calcio y vitamina D para prevención de osteoporosis, particularmente en pacientes con exposición prolongada a corticosteroides. Monitorización de niveles de vitamina D.

## Salud Mental

Cribado sistemático de depresión y ansiedad. Implementación de terapia cognitivo-conductual para reducir dolor y aumentar resiliencia. Apoyo psicológico especializado.

La atención óptima del LES pediátrico requiere enfoque multidisciplinario con acceso a pediatras subespecialistas, enfatizando prevención de complicaciones a largo plazo y mantenimiento de calidad de vida.

## Manejo del Síndrome Antifosfolipídico

Pacientes con LES y síndrome antifosfolipídico (anticuerpos positivos con antecedentes trombóticos) requieren anticoagulación a largo plazo. Para pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos sin eventos trombóticos, muchos reumatólogos pediátricos prescriben aspirina 81 mg diarios como profilaxis.

## Consideraciones Reproductivas

- La adherencia a medicación oral es particularmente deficiente en LES pediátrico, requiriendo consideración especial al evaluar beneficios de infusions intravenosas versus medicación oral.

# Lupus Neonatal: Entidad Clínica Distintiva

El lupus eritematoso neonatal (LEN) constituye una entidad clínica distinta del LES, resultante de autoinmunidad pasivamente adquirida cuando autoanticuerpos maternos IgG cruzan la placenta e ingresan a la circulación fetal. A diferencia del LES, no se caracteriza por desregulación inmune continua.

## Autoanticuerpos Asociados

Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, Anti-RNP maternos. Solo 2% de neonatos de madres con estos anticuerpos desarrollan LEN.

## Alteraciones Hematológicas

Citopenias y hepatitis en 25% de casos. Manifestaciones típicamente reversibles.



## Bloqueo Cardíaco

Complicación más temida: bloqueo auriculoventricular congénito permanente con mortalidad ~20%.

## Manifestaciones Cutáneas

Exantema anular o maculoso facial, especialmente periorbitario. Aparece tras exposición UV, dura 3-4 meses.

## Estrategias Preventivas y Terapéuticas

Los estudios retrospectivos sugieren que el tratamiento materno con hidroxicloroquina puede reducir la frecuencia y recurrencia del bloqueo cardíaco congénito. Un estudio de casos y controles demostró que el uso materno de hidroxicloroquina disminuyó la tasa de enfermedad cardíaca (odds ratio 0,28), confirmándose en estudios internacionales con reducción del 64% en la tasa de recurrencia.

01

### Identificación de Riesgo

Mujeres embarazadas con anti-Ro/La positivos o antecedentes de LEN requieren seguimiento especializado.

02

### Monitorización Fetal

Ecocardiografía fetal semanal semanas 16-26, luego bisemanal hasta semana 34. Período de mayor vulnerabilidad: 18-24 semanas.

03

### Intervención Terapéutica

Hidroxicloroquina preventiva, corticosteroides fluorados para hidropsia, IgIV en casos seleccionados.

04

### Manejo Postnatal

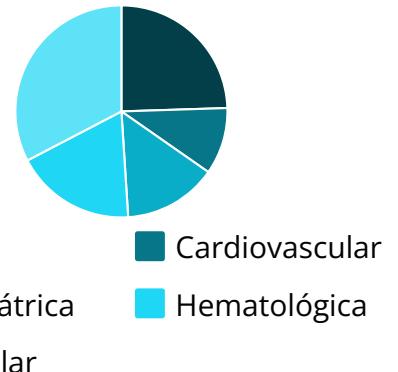
Estimulación cardíaca para defectos de conducción, tratamiento conservador para manifestaciones no cardíacas.

# Pronóstico y Perspectivas Futuras

## Evolución del Pronóstico

La gravedad del LES pediátrico supera notablemente al LES de inicio adulto, pero los avances diagnósticos y terapéuticos han mejorado espectacularmente la supervivencia durante los últimos 50 años. La supervivencia a 5 años alcanza aproximadamente 95%, aunque la supervivencia a 10 años se mantiene entre 80-90%.

Los niños y adolescentes afectados enfrentan riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad futura por la enfermedad, sus complicaciones y efectos secundarios medicamentosos. Las causas de muerte temprana incluyen infección y complicaciones de glomerulonefritis y enfermedad neuropsiquiátrica, mientras que a largo plazo predominan complicaciones ateroscleróticas y neoplasias malignas.



### Desafíos Actuales

Optimización de tratamientos inmunosupresores, minimización de toxicidades, mejora de adherencia terapéutica y desarrollo de biomarcadores predictivos de respuesta.

### Atención Integral

Equipos multidisciplinarios especializados, programas de transición a atención adulta, soporte psicosocial integral y educación familiar continuada.

### Innovaciones Terapéuticas

Terapias dirigidas contra interferón tipo I, moduladores de linfocitos