

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 génicas 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.



- i 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

Incidencia Pediátrica

Casos por 100.000
niños y adolescentes

20-70

Incidencia Adultos

Casos por 100.000
adultos

9:1

Relación Mujer- Hombre

Durante años fértiles

20%

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 fértiles, 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- α 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- α y otras citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-10, IL-17 y TNF- α .

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.



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.



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.



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.

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.

Criterios Diagnósticos y Evaluación de Laboratorio

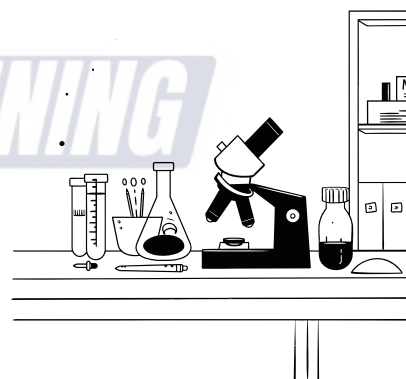
Criterios ACR 1997 vs SLICC 2012

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.

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

⚠ 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.



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/m² IV mensual) o micofenolato mofetilo (600 mg/m² 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- α

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.

1

2

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.

3

Prevención Infecciosa

Inmunización rutinaria incluyendo vacunación anual antigripal. Pacientes ≥ 6 años requieren vacuna antineumocócica 13-valente seguida de 23-valente. Contraindicación de vacunas vivas durante inmunosupresión.

4

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 Antifosfolípídico

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

Consideraciones Reproductivas

El embarazo puede exacerbar el LES, siendo frecuentes las



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

03

Intervención Terapéutica

Hidroxicloroquina preventiva, corticosteroides fluorados para hidropesía, IGIV en casos seleccionados.

02

Monitorización Fetal

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

04

Manejo Postnatal

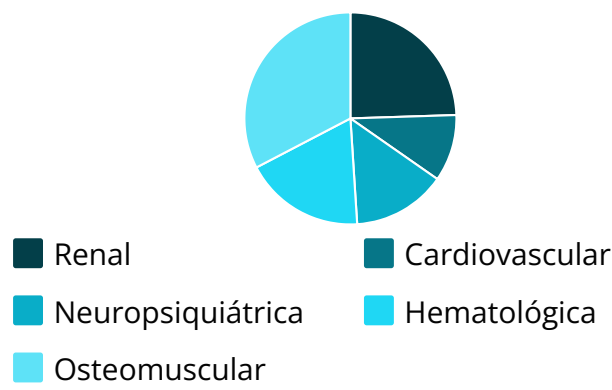
Estimulación cardíaca para defectos de conducción, tratamiento conservador para manifestaciones no cardíacas.

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