

# Lupus eritematoso sistémico pediátrico

Alina Boteanu

Unidad de Reumatología Pediátrica y Transición. Servicio de Reumatología.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Boteanu A. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:115-128.



## RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) con debut en la infancia representa aproximadamente el 20% de todos los pacientes con LES.

Los pacientes pediátricos suelen tener las mismas manifestaciones clínicas que los adultos, pero un grado de actividad más alta, con una mayor frecuencia de manifestaciones graves renales y neuropsiquiátricas.

Hasta la fecha no se dispone de criterios diagnósticos o de clasificación específicamente diseñados para la población pediátrica, empleándose en la práctica clínica los criterios utilizados en adultos. El diagnóstico puede ser difícil, sobre todo en la fase inicial de la enfermedad, si predominan las manifestaciones sistémicas, inespecíficas, siendo necesario un amplio diagnóstico diferencial.

La posible gravedad de la enfermedad hace que el uso de tratamientos inmunosupresores y dosis altas de glucocorticoides sea más frecuente en la infancia. El tratamiento del LES pediátrico (LESp) es complejo y va a depender del órgano o sistema afectado. Existe un escaso número de ensayos que tengan como población diana los niños con lupus, basándose la mayoría de las recomendaciones de tratamiento en la evidencia existente en adultos y en series de casos.

El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión/inactividad clínica, prevenir el daño y las complicaciones a largo plazo y disminuir la morbilidad y mortalidad. Es necesario un abordaje multidisciplinar para conseguir un buen control de la enfermedad y un desarrollo físico y psíquico adecuado. Un tratamiento precoz y adecuado a la gravedad de las manifestaciones clínicas, iniciando fármacos ahorradores de corticoides precozmente, puede ser el determinante

para conseguir los objetivos terapéuticos. Se recomienda un control estrecho de la actividad empleando medidas estandarizadas para detectar cambios en la actividad o aparición de daño o respuesta al tratamiento.

**Palabras clave:** lupus eritematoso sistémico infantil; lupus eritematoso sistémico con debut en la infancia; lupus eritematoso sistémico juvenil.

## Systemic lupus erythematosus

### ABSTRACT

Childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE) corresponds to approximately 20% of the total patients with SLE.

Disease activity tends to be greater in paediatric patients, leading to increased morbidity and earlier damage. Renal and neurologic involvement are more frequent in childhood-onset SLE compared to SLE with onset in adulthood.

At present, there are no diagnostic or classification criteria specifically developed for the paediatric population, and therefore adult criteria are applied in paediatric clinical practice.

The diagnosis may be challenging, especially in the early stages of disease if there is a predominance of systemic manifestations, and it may require an extensive differential diagnosis.

Due to the potential severity of disease, the use of immunosuppressive agents and high-dose corticosteroids is more frequent in paediatric patients. The treatment of childhood-onset SLE is complex and depends on the affected organs or systems. Few clinical trials have been conducted in children with SLE, and most treatment recommendations are based on evidence from studies in adults and case series.

The goal of treatment is to achieve clinical remission/inactive disease, prevent long-term complications and damage and reduce morbidity and mortality. A multidisciplinary approach is required to achieve good control of the disease and adequate physical development and mental health. Early treatment fitting the severity of disease with early initiation of steroid-sparing drugs can be the key to achieving the goals of treatment. We recommend close monitoring of disease activity using standardised instruments for the detection of changes in activity or development of damage or to assess the response to treatment.

**Key words:** childhood systemic lupus erythematosus; childhood-onset systemic lupus erythematosus; juvenile systemic lupus erythematosus.

## 1. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune crónica, multisistémica, de curso variable, potencialmente mortal. Es más frecuente en mujeres y suele debutar en la edad fértil, pero aproximadamente un 20% de los pacientes van a debutar en la edad infantil, con un pico de incidencia a los 12 años, siendo infrecuente antes de los 5 años de edad (<5%). Se estima una incidencia de 0,36-0,9/100 000 niños/año<sup>1</sup>.

La distribución por géneros varía en función de la edad de debut, siendo casi igual en el LES con debut precoz (<5 años) y llegando a una ratio mujer: varón de 9-10:1 en adolescentes >16 años. Uno de los factores que ha demostrado su implicación en la incidencia, la prevalencia y la gravedad de las manifestaciones clínicas es la raza, siendo las razas negra, asiática e hispánicas los pacientes con un peor pronóstico.

La etiopatogenia es desconocida, similar a otras enfermedades autoinmunes, probablemente multifactorial, con implicación de factores genéticos, epigenéticos y ambientales exógenos o endógenos. En el caso del debut de la enfermedad en la edad pediátrica, parece que los factores genéticos tienen una mayor contribución que en los adultos. La presencia de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anti-Sm, etc.) es una de las características de la enfermedad y responsables de parte de la inflamación y el daño mediante la formación de inmunocomplejos. En estudios recientes se ha observado que los autoanticuerpos están más frecuentemente presentes en niños con LES, comparando con el debut en la edad adulta.

Los fármacos empleados para el tratamiento del LES pediátrico (LESp) tienen escasa evidencia basada en ensayos clínicos específicamente diseñados para la población pediátrica. Las recomendaciones del tratamiento para el LESp se suelen basar en las recomendaciones para el LES en adultos. La incorporación de varios tratamientos inmunosupresores en el manejo del LES (azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetilo, o tratamientos biológicos como el belimumab, recientemente aprobado para el tratamiento de una subpoblación de niños y adultos con LES) ha significado un gran avance, con un mejor control a corto y largo plazo y una disminución del daño orgánico. El mayor conocimiento en cuanto a la patogenia y curso de la enfermedad, el empleo en la práctica clínica de nuevos índices de actividad y la aparición de estos nuevos fármacos ha llevado al desarrollo de estrategias terapéuticas con un objetivo mejor definido (remisión o mínima actividad en caso de que la remisión sea un objetivo no alcanzable). Estas estrategias terapéuticas han mejorado de forma importante la supervivencia de la enfermedad (>90% a 10 años). Sin embargo y a pesar de la mejoría significativa, la mortalidad sigue siendo 4 veces mayor que la de la población general<sup>1</sup>.

## 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del LES son similares en niños y en la edad adulta, con la diferencia de que suelen presentar con mayor frecuencia la afectación de un órgano mayor (Tabla 1). Según las series estudiadas, hasta un 50-80% de los niños con LES van a presentar afectación renal<sup>2</sup>, manifestación que condiciona el pronóstico a corto y largo plazo, junto con otras manifestaciones graves, como la afectación neu-

rológica o cardiorrespiratoria. La intensidad de las manifestaciones clínicas es variable inter- e intrapaciente, siendo el LES una enfermedad que cursa con brotes de gravedad variable. A lo largo de la evolución se puede afectar cualquier órgano o sistema, siendo más frecuente la afectación cutánea, articular, renal, hematológica, cardiorrespiratoria y neurológica.

Las **lesiones mucocutáneas** en el LES son muy variables, algunas específicas, con dermatitis de interfase en la microscopía: LES agudo (**Figura 1**), LES subagudo (**Figura 2**) o crónico; y otras lesiones inespecíficas (vasculopatía, ampollas, perniosis, etc.). En varias cohortes se ha observado una mayor frecuencia de *rash* malar (70% de los niños) y úlceras orales (**Figura 3**) en niños que en adultos con LES<sup>1</sup>.

Las **manifestaciones musculoesqueléticas** son frecuentes y varían en intensidad, desde manifestaciones leves (artralgias o mialgias leves y transitorias) hasta manifestaciones graves, como artritis con impotencia funcional. Habitualmente la artritis puede afectar a

**Figura 1.** Lupus agudo en región malar



**Figura 2.** Lesiones de lupus subagudo



**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas y hematológicas en pacientes con LES pediátrico y LES adulto en el registro RELESSER<sup>1</sup>

Variables	LES pediátrico (n = 484)	LES adulto (n = 3428)
Fiebre	26 (5,4%)	117 (3,5%)
Rash malar	327 (68,3%)	1656 (49%)
Úlceras orales	245 (52,4%)	1388 (41,2%)
Miositis	26 (5,6%)	113 (3,4%)
Pericarditis	94 (19,9%)	486 (15,5%)
Pleuritis	134 (28,3%)	693 (20,7%)
Raynaud	172 (37,5%)	1068 (32,2%)
Nefritis lúpica	216 (45,8%)	867 (25,9%)
Nefritis lúpica recurrente	76 (25,1%)	237 (12,7%)
Crisis convulsivas	65 (13,6%)	178 (5,3%)
Psicosis	19 (4%)	61 (0,8%)
Trombocitopenia	136 (29,4%)	717 (21,8)
Anemia hemolítica	70 (14,9%)	257 (7,8%)
Hemoglobina <8 g/dl	40 (9%)	145 (4,4%)
Purpura trombótica trombocitopénica	17 (3,7%)	72 (2,2%)

**Figura 3.** Úlceras orales en paciente con LES



grandes y pequeñas articulaciones y no suele producir erosiones. La tenosinovitis puede ser ocasional y transitoria o persistente, con consecuencias importantes como la aparición de deformidades.

La **afectación renal** es una de las manifestaciones más graves y más frecuentes en el LESp (50-80%), por lo cual se recomienda realizar un despistaje activo durante el seguimiento y sobre todo en los primeros años tras el debut de la enfermedad. Puede ser recurrente en el 25% de los casos en algunas series, alcanzando fallo renal en el 5% de los casos. Se puede presentar con hematuria microscópica, proteinuria, síndrome nefrótico, hipertensión arterial o deterioro de la función renal.

Las **manifestaciones neuropsiquiátricas** pueden incluir afectación del sistema nervioso central (SNC) o sistema nervioso periférico (SNP): cefalea, crisis epilépticas, trastorno del ánimo, enfermedad cerebral vascular, corea, meningitis aséptica, neuropatía de nervios centrales o periféricos. Algunos de los cuadros neuropsiquiátricos son de difícil diagnóstico, requiriendo un exhaustivo diagnóstico diferencial con infecciones, efectos secundarios a fármacos, etc.

**Manifestaciones cardiorrespiratorias.** La pleuropericarditis es la manifestación cardiorrespiratoria más frecuentemente observada en los niños con LESp (30%). Otras manifestaciones menos frecuentes son: miocarditis, endocarditis aséptica, enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia alveolar, neumonitis, pulmón encogido.

Las **manifestaciones gastrointestinales** son relativamente frecuentes en los niños con LES e incluyen dolor abdominal (inespecífico o se-

cundario a serositis o pancreatitis), hepatoesplenomegalia, colitis, hepatitis autoinmune, disfunción esofágica, etc.

**Manifestaciones hematológicas.** La leucopenia, linfopenia y trombopenia son manifestaciones frecuentemente observadas y pueden persistir durante periodos prolongados de tiempo, incluso en ausencia de actividad inflamatoria. La anemia se encuentra en más del 50% de los pacientes. Puede ser una anemia de trastornos crónicos (en la mayoría de los casos) o una anemia hemolítica, o más raramente anemia hemolítica microangiopática (test de Coombs directo negativo, trombopenia, aumento de dímero D, esquistocitos en sangre periférica y ocasionalmente afectación renal o neurológica).

### 3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Para la confirmación diagnóstica se realizan varias pruebas analíticas (bioquímica completa, hemograma, coagulación, perfil tiroideo, determinación de proteinuria y sedimento urinario, pruebas inmunológicas: ANA, anti-DNA, anti-ENA, incluyendo anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, anticuerpos antifosfolípidicos (AAF), complemento (C3, C4, CH50), inmunoglobulinas, reactantes de fase aguda (RFA) como velocidad de sedimentación (VSG), proteína C reactiva (PCR), serología viral, estudio de anemia si precisa y otras pruebas específicas según el órgano o sistema afectado (pruebas de imagen, electrocardiografía [ECG], ecocardiograma, biopsia cutánea o renal, etc.). Recientemente se han publicado las recomendaciones Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) para el manejo de los pacientes con lupus pediátrico, siendo una de las recomendaciones realizar

*screening* de afectación cardiaca o pulmonar al debut de la enfermedad<sup>3,4</sup>.

Se recomienda realizar biopsia renal en caso de proteinuria >0,5 mg/24 h o índice proteína/creatinina en orina (muestra única) >50 mg/mmol y filtrado glomerular <80 ml/min/h. Según la clasificación propuesta por la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) de 2003, la nefritis lúpica se clasifica en 6 clases, siendo la más frecuentemente observada la clase IV (Tabla 2)<sup>5</sup>.

#### 4. DIAGNÓSTICO. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

El LES es un síndrome con una gran variabilidad clínica y analítica, tanto en la combinación de los síntomas y alteraciones analíticas como en la intensidad de las mismas. Esto hace que el diagnóstico sea un reto en muchas ocasiones. No existe una única prueba diagnóstica para el LES, lo que hace que el diagnóstico se base en criterios de clasificación, tras realizar un amplio diagnóstico diferencial. Dada la falta de criterios de clasificación específicos para el LES infantil, se usan los propuestos para adultos.

Los criterios más usados en la literatura médica son los criterios de clasificación establecidos

**Tabla 2.** Clasificación abreviada de la nefritis lúpica. ISN/RPS 2003

Clase I	Nefritis lúpica mesangial con cambios mínimos
Clase II	Nefritis lúpica mesangial proliferativa
Clase III	Nefritis lúpica focal
Clase IV	Nefritis lúpica difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G)
Clase V	Nefritis lúpica membranosa
Clase VI	Nefritis lúpica con esclerosis avanzada

por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1982 y revisados en 1997 (Tabla 3), precisando para el diagnóstico la presencia de 4 de los 11 criterios<sup>6</sup>. En el año 2012 se publicaron los criterios Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), que incluyen manifestaciones clínicas y analíticas. Se requiere la presencia de 4 criterios, de los cuales al menos uno debe ser clínico y uno inmunológico o presentar nefritis lúpica (demostrada mediante biopsia) en presencia de ANA o de anti-DNAs (Tabla 4)<sup>7</sup>. Más recientemente, la European League Against Rheumatism (EULAR) en colaboración con ACR han propuesto unos nuevos criterios de clasificación basados en una puntuación obtenida tanto de criterios clínicos como analíticos. Se requiere una puntuación  $\geq 10$  puntos y por lo menos un criterio clínico (Tabla 5)<sup>8</sup>.

Tanto los criterios ACR 1997 como los SLICC 2012 han mostrado en varios estudios que son adecuados para su uso en el LESp. Los criterios SLICC tienen una especificidad algo menor, pero mayor sensibilidad tanto en población adulta como infantil. El uso de los criterios SLICC se ha recomendado para mejorar la derivación y favorecer el diagnóstico precoz<sup>4</sup>. Se recomienda remitir al paciente a las consultas de Reumatología Pediátrica en caso de cumplir >4 criterios SLICC, presencia de anticuerpos ANA positivos y por lo menos 2 criterios SLICC, o bien ANA positivos y por lo menos un criterio SLICC clínico y uno inmunológico<sup>4</sup>.

El **diagnóstico diferencial** se va a realizar en función de las manifestaciones clínicas y según el órgano o sistema afectado: proceso infeccioso, otras enfermedades autoinmunes como la artritis idiopática juvenil ANA+, síndro-

**Tabla 3.** Criterios revisados para la clasificación del LES de ACR 1997<sup>6</sup> (≥4 criterios)

Criterio	Definición
1. Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, respetando los pliegues naso-labiales (Figura 1)
2. Rash discoide	Zonas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica
3. Fotosensibilidad	Erupción cutánea desproporcionada tras exposición a la luz solar, por historia u observada por el médico
4. Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras, observadas por el médico (Figura 2)
5. Artritis	Artritis no erosiva en 2 o más articulaciones periféricas, con inflamación, derrame sinovial o dolor a la palpación
6. Serositis	Pleuritis: historia clínica convincente, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pleural o Pericarditis: documentada por ECG, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pericárdico
7. Nefropatía	Proteinuria persistente superior a 0,5 g/día o >3+ si no se ha cuantificado o Cilindruria: de hematíes o hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixtos
8. Afectación neurológica	Convulsiones o psicosis, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de fármacos que la pueda producir
9. Afectación hematológica	Anemia hemolítica con reticulocitosis o Leucopenia <4000/mm <sup>3</sup> en 2 ocasiones o Linfopenia <1500/mm <sup>3</sup> en 2 ocasiones o Trombopenia <100 000/mm <sup>3</sup> no secundaria a fármacos
10. Alteraciones inmunológicas	Anti-DNA positivo o Anti-Sm positivo o Anticuerpos antifosfolípidos positivos basado en: 1. Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM (+) a títulos medios o altos 2. Anticoagulante lúpico (+) o Serología luética falsamente (+) durante al menos 6 meses
11. ANA	Título anormal de ANA por inmunofluorescencia o por otro test equivalente en ausencia de fármacos capaces de producir lupus inducido por los mismos

**ANA:** anticuerpos antinucleares; **ECG:** electrocardiograma; **LES:** lupus eritematoso sistémico.

me de Sjogren o vasculitis, lupus inducido por fármacos, enfermedad tiroidea, procesos linfoproliferativos, anomalías metabólicas, efectos secundarios de la medicación, etc.

En presencia de fiebre prolongada, alteraciones en el perfil hepático, alteraciones de la coagulación y elevación de ferritina se debe planear la presencia de una de las complicaciones



**Tabla 4.** Criterios de clasificación SLICC 2012<sup>7</sup>

<b>A. Criterios clínicos</b>	
1. Lupus cutáneo agudo o subagudo	Rash malar lúpico Lupus bulloso Variante lúpica de la necrolisis epidérmica tóxica Rash lúpico maculopapular Rash lúpico fotosensible Lupus subagudo ( <b>Figura 3</b> )
2. Lupus cutáneo crónico	Rash discoide clásico (localizado encima del cuello o generalizado tanto encima como debajo del cuello) Lupus hipertrófico verrucoso Paniculitis lúpica profunda Lupus mucoso Lupus eritematoso <i>tumidus</i> Sabañones lúpicos <i>Overlap</i> entre el lupus discoide y liquen plano
3. Úlceras orales/nasales	
4. Alopecia no cicatricial	Adelgazamiento difuso Fragilidad capilar con pelos rotos visibles
5. Sinovitis	Inflamación de >2 articulaciones Artralgias de >2 articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina
6. Serositis	Dolor pleurítico típico de más de 1 día/liquido pleural/roce pleural Dolor pericárdico típico más de 1 día/ liquido pericárdico/ roce pericárdico/pericarditis en el ECG
7. Nefropatía lúpica	Índice albumina/creatinina en orina (u orina de 24 h) equivalente a >500 mg/24 h Cilindros hemáticos en orina
8. Afectación del SNC	Convulsiones Psicosis Mononeuritis múltiple Mielitis Neuropatía periférica o craneal Estado confusional agudo
9. Anemia hemolítica	
10. Leuco-/linfopenia	Leucopenia <4000/mm <sup>3</sup> Linfopenia <1000/mm <sup>3</sup>
11. Trombocitopenia	Trombocitopenia <100 000/mm <sup>3</sup>
<b>B. Criterios inmunológicos</b>	
1. ANA (+)	
2. Anti-DNA (+)	
3. Anti-Sm (+)	
4. Anticuerpos antifosfolípidos positivos	Anticoagulante lúpico positivo RPR luético falso positivo Niveles de anticuerpos anticardiolipina medios o altos (IgA, IgG, IgM) Niveles de anticuerpos anti-β <sub>2</sub> -glicoproteína 1 medios o altos (IgA, IgG, IgM)
5. Hipocomplementemia	C3 bajo C4 bajo CH50 bajo
6. Test de Coombs directo (+)	En ausencia de anemia hemolítica

**ANA:** anticuerpos antinucleares; **ECG:** electrocardiograma; **SNC:** sistema nervioso central.

El paciente debe reunir **4 criterios** de los cuales al menos **1 debe ser clínico** y **otro inmunológico** o presentar nefritis lúpica demostrada mediante biopsia en presencia de ANA o de anti-DNAs.



**Tabla 5.** Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico según EULAR/ACR 2019<sup>8</sup>

≥10 puntos (p) y por lo menos un criterio clínico	
Criterio de sospecha: ANA ≥1:80 (HEp-2 o test similar), en cualquier momento	
<b>Dominios clínicos y criterios</b>	
<b>Constitucional</b>	
Fiebre (>38,3 °C)	2 p
<b>Hematológico</b>	
Leucopenia (<4,0 × 10 <sup>9</sup> /l)	3 p
Trombocitopenia (<100 × 10 <sup>9</sup> /l)	4 p
Hemólisis autoinmune	4 p
<b>Neuropsiquiátrico</b>	
Delirio	2 p
Psicosis	3 p
Crisis epilépticas	5 p
<b>Mucocutáneo (observado por el médico)</b>	
Alopecia no cicatricial	2 p
Úlceras orales	2 p
Lupus subcutáneo o discoide	4 p
Lupus agudo	6 p
<b>Serositis</b>	
Derrame pleural o pericárdico (evidenciado en prueba de imagen)	5 p
Pericarditis aguda (≥2 episodios de dolor típico)	6 p
<b>Musculoesquelético</b>	
Afectación articular (sinovitis en ≥2 articulaciones o dolor en ≥2 articulaciones y rigidez matutina de más de 30 minutos)	6 p
<b>Renal</b>	
Proteinuria ≥0,5 g/24 horas	4 p
Biopsia renal con datos de nefritis lúpica clase II y V	8 p
Biopsia renal con datos de nefritis lúpica clase III o IV	10 p
<b>Dominios inmunológicos y criterios</b>	
<b>Anticuerpos antifosfolípidicos positivos</b>	
Anticuerpo anticardiolipina	2 p
o	
Anticuerpo anti-β2GP1	
o	2 p
Anticoagulante lúpico	
<b>Complemento</b>	
Disminución C3 o C4	3 p
Disminución C3 y C4	4 p
<b>Anticuerpos específicos para LES</b>	
Anticuerpos anti-DNAc	6 p
Anticuerpos anti-Sm	

más graves del LESy y con una alta mortalidad en ausencia de un tratamiento adecuado, **el síndrome de activación macrofágica (SAM)**.

## 5. MONITORIZACIÓN

Para la monitorización de la evolución y tratamiento se van realizar las determinaciones necesarias para detectar de forma precoz cambios en la actividad de la enfermedad (anti-DNA, complemento, determinación de función renal, perfil hepático, proteinuria, etc.)

Se recomienda usar índices de actividad como el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI-2k), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R) o el British Isles Lupus Assessment Group Scale (pBILAG 2004) o los índices compuestos, más frecuentemente utilizados en ensayos clínicos: Systemic lupus erythematosus responder Index (SRI) y respuesta ACR/PRINTO en todas las visitas, para detectar cambios en la actividad de la enfermedad. Como índice de daño orgánico irreversible y acumulado se puede utilizar el Pediatric Systemic Disease Index (Ped-SDI) o el SLICC/ACR por lo menos una vez al año<sup>6</sup>.

El calendario de las visitas de seguimiento va a depender de la actividad de la enfermedad, medida por índices de actividad y encuestas al paciente, siendo necesario un seguimiento muy estrecho (cada 2-4 semanas) al debut de la enfermedad o en momentos de actividad moderada/alta o tras brotes y cada 3 o 4 meses en caso de estabilidad clínica. Recientemente se ha propuesto una herramienta para valorar

la mejoría clínica: Childhood Lupus Improvement Index (CHILI). Valores >15, 68 o 92 reflejan una mejoría leve, moderada o importante respectivamente<sup>[4]</sup>.

## 6. MANEJO TERAPÉUTICO

El objetivo principal del tratamiento es la remisión o baja actividad de la enfermedad y la prevención de brotes y daño acumulado. El tratamiento es complejo y tiene que tener en cuenta el patrón habitual multisistémico de la enfermedad, adaptando las recomendaciones a cada fase evolutiva. Se recomienda el uso de un tratamiento intensivo en fases agudas de la enfermedad, para conseguir la remisión y posteriormente un tratamiento de mantenimiento.

### 6.1. Medidas generales

Dentro de las medidas generales, se debe recomendar evitar la exposición solar, usar fotoprotección (índice de protección solar >50), una correcta inmunización según calendario vacunal (a ser posible antes de iniciar tratamiento inmunosupresor), evitar el uso de tabaco, alcohol y drogas, hacer ejercicio físico regular y adaptado a la actividad de la enfermedad, etc.

### 6.2. Tratamiento farmacológico

#### 6.2.1. Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina (HCQ) es un fármaco indicado para todos los pacientes con LESy en una dosis menor a 5-6 mg/kg/día, salvo efectos adversos o contraindicaciones. Es un fármaco bien tolerado, especialmente eficaz para las manifestaciones cutáneas y articulares. Aunque sus mecanismos de acción no se conocen

en su totalidad, se ha demostrado que su uso reduce la frecuencia de los brotes, retrasa la aparición de nuevos síntomas en la enfermedad temprana y previene los eventos trombóticos. Se recomienda exploración oftalmológica para el seguimiento del tratamiento con HCQ.

### 6.2.2. Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) son la primera línea de tratamiento en la fase aguda. Múltiples estudios han demostrado una mejoría de la supervivencia, sin embargo, se recomienda limitar su uso por sus efectos secundarios. Las dosis y forma de administración varían en función de la gravedad de las manifestaciones:

- Corticoides tópicos en manifestaciones cutáneas. Se recomienda evitar el uso prolongado.
- Prednisona <0,5 mg/kg/día en dosis única matutina en manifestaciones no graves.
- Prednisona 1-2 mg/kg/día en 1-3 dosis en caso de manifestaciones graves, pero sin riesgo vital inmediato.
- Pulsos de metilprednisolona intravenosa 10-30 mg/kg (máximo 1 g/día) durante 3-5 días consecutivos y posteriormente prednisona oral 1-2 mg/kg/día en 1-3 dosis en caso de manifestaciones con riesgo vital (hemorragia pulmonar, afectación neurológica o renal grave, SAM).

### 6.2.3. Fármacos modificadores de la enfermedad clásicos (FAME sintéticos)

- **Metotrexato (MTX)** (10-15 mg/m<sup>2</sup>/semana), administrado por vía oral o subcutánea. Su

uso principal es para el tratamiento de la artritis, manifestaciones cutáneas y afectación del SNC leve-moderado.

- **Azatioprina (AZA)** (1-3 mg/kg/día). Es uno de los fármacos más utilizado como tratamiento de primera línea y como ahorrador de corticoides en casos leves-moderados o graves de lupus extrarrenal o como tratamiento de mantenimiento en caso de nefritis lúpica. Como tratamiento de inducción en la nefritis lúpica, la AZA se ha mostrado inferior al micofenolato mofetilo (MMF) y la ciclofosfamida (CF). Actualmente no se recomienda su uso en primera línea en caso de nefritis lúpica de clase III o IV.
- **Micofenolato mofetilo (MMF)** (600 mg/m<sup>2</sup>/dosis o 500-1000 mg/dosis cada 12 h). Es un fármaco relativamente bien tolerado, siendo las manifestaciones digestivas uno de los principales efectos secundarios leves. Se ha mostrado su eficacia en ensayos clínicos para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la nefritis lúpica. Se recomienda su uso también para otras manifestaciones graves neurológicas, hematológicas, etc. En estudios de seguridad ha mostrado tener menos efectos secundarios que la ciclofosfamida. Esto hace que en la edad pediátrica sea el fármaco de primera elección en el tratamiento de las manifestaciones clínicas graves.
- **Ciclofosfamida (CF)**. Se utiliza en manifestaciones graves con riesgo vital o en enfermedad renal, vasculitis o afectación del SNC, en caso de fallo a MMF o en caso de presencia de factores de mal pronóstico. Se recomienda usar los pulsos intravenosos (dosis bajas, pauta EUROLUPUS<sup>9</sup> o el régimen de dosis

altas, 750 mg/m<sup>2</sup> mensual, en caso de presencia de factores de mal pronóstico) para evitar los posibles efectos secundarios de la vía oral. Se debe de considerar el riesgo de fallo ovárico prematuro en las pacientes en edad puberal y valorar administrar protección ovárica concomitante.

#### 6.2.4. Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEs biológicos)

- **Rituximab** (750 mg/m<sup>2</sup>/dosis con máximo 1000 mg los días 1 y 15 cada 6 meses o 375 mg/m<sup>2</sup>/dosis 1 vez a la semana durante 4 semanas). A pesar de no estar aprobado como tratamiento del LES, en estudios *post hoc* y series de casos ha demostrado ser eficaz en casos refractarios de nefritis lúpica, afectación hematológica o neurológica. Actualmente se considera un tratamiento de segunda línea en casos refractarios. Se puede asociar a otro tratamiento inmunosupresor.
- **Belimumab (10mg/kg iv cada 4 semanas)**. Es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe al estimulador del linfocito B (BLyS). Es el primer fármaco biológico aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y EMA (European Medicines Agency) para el tratamiento del LESp con manifestaciones moderadas en ausencia de afectación renal o neurológica grave. Ha mostrado eficacia en un ensayo clínico controlado con placebo en la reducción de los índices de actividad (SELENA-SLEDAI y SRI4), reducción de nuevos brotes y ahorrador de corticoides. Las lesiones cutáneas, artritis y manifestaciones hematológicas han sido los dominios que han registrado una mejoría más importante.

- Otros fármacos biológicos como el bloqueo de interleuquina 6 (IL-6) con tocilizumab (TCZ) ha demostrado mejoría de los índices de actividades en series de pacientes.

Los inhibidores de las JAK-kinasas, stat fosforilación y syk-kinasas se encuentran en fase de estudios preclínicos

Para un **grado de afectación leve** (síntomas constitucionales, artralgiar/artritis leve transitoria, *rash* en <9% superficie corporal, SLEDAI <6, BILAG C o <1 BILAG B), sin afectación de órgano mayor, los expertos recomiendan el uso de HCQ y GC en dosis bajas. En caso de no mejoría se puede plantear emplear un FAME como MTX o AZA.

Para una **afectación moderada** (artritis persistente, *rash* en el 9-18% de la superficie corporal, vasculitis cutánea moderada, trombocitopenia, serositis, SLEDAI 7-12 o BILAG B en 2 de los dominios, etc.), se recomienda, aparte del uso de los fármacos indicados para la afectación leve, el uso de dosis medias de GC (vía oral o intravenosa), belimumab para manifestaciones extrarrenales, MMF o anticalcineurínicos.

En caso de **afectación grave** (nefritis lúpica, afectación neurológica grave, mielitis transversa, neumonitis lúpica, trombocitopenia (<20 × 10<sup>3</sup>), SLEDAI >12 o más de 1 BILAG A en por lo menos uno de los dominios, se debe plantear el uso de GC a dosis altas, CF o, en casos refractarios, rituximab. Además, se debe valorar usar terapia combinada en casos refractarios.

En caso de **afectación renal**, los últimos estudios establecen que la utilización de diferentes combinaciones de fármacos (GC, MMF o CF, HCQ, inhibidores de la enzima convertidora

de la angiotensina y agentes bloqueantes del receptor de la angiotensina) ha mejorado el pronóstico y la supervivencia renal.

El uso de anticoagulantes está recomendado en caso de **síndrome antifosfolipídico (SAF) asociado**. La evidencia científica sobre el tratamiento del SAF asociado al LESp es escasa, por la baja prevalencia de la enfermedad, y se basa en la opinión de expertos y series de casos. Según las recomendaciones SHARE publicadas en 2017<sup>10</sup>, en pacientes con LESp y AAF:

- Se debe considerar añadir tratamiento antiagregante e HC, como prevención primaria de la trombosis.
- En caso de trombosis venosas relacionado y AAF, los expertos recomiendan el uso de tratamiento anticoagulante, que puede ser prolongado en caso de persistencia de los AAF.
- Si el paciente presenta un evento trombotico arterial, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado o tratamiento combinado anticoagulante y antiagregante.
- Cuando un paciente presenta un evento trombotico recurrente asociado a AAF persistentemente positivos, a pesar de anticoagulación oral con INR 2,0-3,0, está indicado tratamiento anticoagulante prolongado para alcanzar INR 3,0-4,0 o tratamientos alternativos, como heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Torrente-Segarra V, Salman Monte TC, Rúa-Figueroa I, Sánchez-Alonso F, López-Longo FJ, Galindo-

Izquierdo M, *et al.* Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(6):1047-55.

2. Brunner HI, Gladman DD, Ibáñez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):556-62.
3. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, *et al.* European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1788-96.
4. Smith EMD, Sen ES, Pain CE. Diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus (European evidence-based recommendations from the SHARE initiative). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2019;104(5):259-64.
5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65:521-30.
6. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
7. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, *et al.* Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
8. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, *et al.* 2019 European

- League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2019;71(9):1400-12.
9. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E de R, Danieli MG, *et al*. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2121-31.
  10. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, *et al*. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1637-41.