Reumatología

VASCULITIS *pág.* 131 INFECCIONES OSTEOARTICULARES *pág.* 139

Puntos clave

- La heterogeneidad en las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico (LES) refleja la complejidad de la patogenia de la enfermedad. El descubrimiento de células diferentes de los linfocitos implicadas en la pérdida de la tolerancia y el desarrollo de la autoinmunidad ha contribuido a su mejor comprensión.
- En los niños, la enfermedad afecta a un mayor número de órganos y sistemas, y presenta un curso clínico más agresiva, con una mayor frecuencia de afectación renal. El diagnóstico de LES se puede realizar cuando están presentes 4 criterios, o más, de los indicados en la guía del Colegio Americano de Reumatología.
- El objetivo del tratamiento es obtener el máximo control de la enfermedad con la menor morbilidad debida a efectos tóxicos de la medicación. Debe individualizarse en cada paciente, en función de las manifestaciones clínicas. El espectro es muy amplio, desde antiinflamatorios no esteroideos hasta agentes citotóxicos.
- En los últimos años, ha mejorado espectacularmente la supervivencia gracias al diagnóstico temprano, al reconocimiento de la enfermedad leve y a la mejora de los tratamientos utilizados.

Lupus eritematoso sistémico

M. Soledad Camacho[a] y M. José Lirola[b]
[a]Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. España.
[b]Instituto Hispalense de Pediatría. Sevilla. España.
marisolcl@supercable.es; mjlirola@dpyl.com

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmunitaria y multisistémica que se caracteriza por una gran variabilidad en sus manifestaciones y un curso clínico impredecible. La etiología de la enfermedad permanece desconocida, aunque se cree que es multifactorial, resultado de la interacción compleja de factores genéticos, hormonales y ambientales.

En los niños, la enfermedad se inicia, con más frecuencia, con formas clínicas más graves. La supervivencia ha mejorado considerablemente en las últimas 2 décadas, y han pasado a un primer plano otros aspectos en relación con su morbilidad[1].

Epidemiología

La incidencia y la prevalencia de la enfermedad varían en función del grupo étnico y la zona geográfica estudiados, y significativamente es más frecuente en los grupos de población no caucásica. En Europa, encontramos una incidencia de 2,2-5/100.000 habitantes y una prevalencia de 25-71/100.000 habitantes. En España, se ha descrito una incidencia de 2,2/100.000 habitantes en la población caucásica, y alcanza una prevalencia de 91/100.000 habitantes si se consideran todas las razas[2-4].

Un 15-20% de los pacientes con LES desarrolla la enfermedad durante la edad pediátrica[1,5]. Los estudios disponibles sobre incidencia media anual del LES pediátrico (LESp) la sitúan en un rango de 0,36-0,9/100.000 habitantes con una edad media de presentación de 12 años y una relación varón: mujer de 1:5[3,4,6].

Etiopatogenia

La heterogeneidad clínica de los pacientes con LES refleja, probablemente, la complejidad de la patogenia de la enfermedad.

Tanto los factores genéticos como ambientales desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. Desde la perspectiva genética, las mutaciones en los inhibidores de los receptores de las células T pueden contribuir a la hiperactividad de éstas y a la pérdida de la tolerancia. El aclaramiento deficiente de las células apoptóticas puede proporcionar células dendríticas con una carga de antígenos nucleares excesiva que presentan a las células T. Éstas y otras alteraciones genéticas pueden contribuir a una pérdida progresiva de la tolerancia a los antígenos nucleares, lo cual se ha demostrado que, secuencialmente, precede al desarrollo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Estos y otros autoanticuerpos pueden formar complejos capaces de activar tanto las células B como las células dendríticas plasmocitoides, las cuales son las productoras más importantes de interferón alfa (IFN-α). Esta citocina, junto con la interleucina (IL) 6, promueve la diferenciación de las células B maduras a células plasmáticas, las cuales volverán a incrementar la secreción de autoanticuerpos y la formación de complejos inmunitarios, cerrando el círculo de autoperpetuación. El IFN-α también activará los monocitos y otros precursores de las células dendríticas mieloides, lo que favorecerá la capacidad inmunogénica de las células dendríticas para activar las células T y B. Los virus y otros factores ambientales pueden activar la secreción de IFN-α por parte de las células dendríticas plasmocitoides y precipitar el desarrollo de la enfermedad clínica[5,7].

Lectura rápida

Definición

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmunitaria y multisistémica.

Etiopatogenia

La etiología es multifactorial y resultado de la interacción compleja de factores genéticos, hormonales y ambientales.

Epidemiología

Un 15-20% de los pacientes con LES desarrolla la enfermedad antes de los 16 años de edad, y la incidencia media anual del LES pediátrico (LESp) se sitúa en el 0,3-0,9 por 100.000 habitantes, con una relación varón:mujer de 1:5.

Figura 1. *Eritema malar.*

Figura 2. *Lupus discoide.*

Manifestaciones clínicas

Aunque la presentación y los hallazgos clínicos e inmunológicos del LESp son similares a los de los pacientes adultos, los niños presentan un número mayor de órganos y sistemas afectados y un curso clínico más agresivo[1,6,8].
La fiebre es una de las manifestaciones más frecuentes del LES activo, sin que haya un patrón característico. Cuando ésta es alta y con escalofríos, debe descartarse una infección intercurrente. Igualmente podemos encontrar otros síntomas generales, como astenia, anorexia, malestar general y pérdida de peso.

Manifestaciones mucocutáneas

Se describen en el 50-80% de los pacientes al diagnóstico de la enfermedad y hasta en el 85% durante el curso de ésta. El eritema malar (fig. 1) es característico, y aparece tras la exposición solar en la tercera parte de los pacientes. Otras áreas expuestas al sol también pueden presentar eritema por fotosensibilidad. Las lesiones vasculíticas cutáneas incluyen úlceras, nódulos y púrpura palpable. Podemos encontrar hiperemia, exantema petequial en paladar duro o úlceras dolorosas en la mucosa oral o nasal. El fenómeno de Raynaud y el lupus discoide (fig. 2) son menos frecuentes en los niños[8,9].

Manifestaciones musculoesqueléticas

Hasta el 95% de los pacientes con LESp presenta artralgias y/o artritis en algún momento de la evolución de la enfermedad, que se puede acompañar de sensación subjetiva de rigidez. La artritis intermitente no deformante es la forma más habitual, en ocasiones con dolor desproporcionado al grado de inflamación, suele ser simétrica y afecta con mayor frecuencia a las pequeñas articulaciones de las manos. En un porcentaje pequeño de pacientes, la artritis puede ser poliarticular y persistente (más de 6 semanas)[8].
Un 20-30% de los pacientes presenta mialgias, siendo el desarrollo de una verdadera miositis menos frecuente.
Se han descrito complicaciones musculoesqueléticas derivadas del tratamiento, como necrosis avascular, osteoporosis[10,11] y retraso en el crecimiento. La miopatía inducida por corticoides es poco frecuente.

Manifestaciones hematológicas

La anemia, la trombocitopenia y la leucopenia se encuentran en el 50-75% de los pacientes con LESp.
En la patogenia de la anemia intervienen diversos mecanismos: inflamación, insuficiencia renal, pérdidas sanguíneas y hemólisis. El test de Coombs es positivo hasta en el 40% de los pacientes, y en menos del 10% de los casos se desarrolla hemólisis[8].
Un 27-52% de los pacientes pediátricos presenta leucopenia[12] habitualmente en relación con la disminución del número de linfocitos totales, la granulocitopenia es menos frecuente. Cuando la linfopenia es grave (menor de 500/µl), debemos buscar activamente una infección subyacente por virus de la familia herpes[13]. La aparición de leucocitosis debe hacer pensar en la existencia de una infección intercurrente.
La trombocitopenia autoinmunitaria es la manifestación inicial en el 15% de los pacientes pediátricos[8,12], y puede preceder en varios años a la aparición del LES. Hasta el 30% de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y anticuerpos antinucleares (ANA) positivos desarrollan posteriormente un LES.
Los trastornos en la coagulación son frecuentes en el LESp. El anticoagulante lúpico es positivo en el 20-30% de los pacientes, y se relaciona con la presencia de tromboembolia en la mitad de ellos. En el 75% de los pacientes encontramos anticuerpos antifosfolipídicos[6], que se pueden relacionar con la presentación de un síndrome antifosfolipídico catastrófico, caracterizado por cambios microangiopáticos trombóticos y trombosis en múltiples órganos.

Manifestaciones cardiovasculares

La enfermedad cardíaca se reconoce hoy día como una causa importante de morbilidad y mortalidad en el niño con LES[5,8,12,14,15].

Cualquiera de las estructuras cardíacas puede estar afectada. La lesión más frecuente es la pericarditis asociada o no con derrame, que es sintomática en el 15-25% de los casos, y hasta en el 68% de los pacientes pueden presentarse hallazgos ecocardiográficos anormales. Podemos encontrar endocarditis y miocarditis, y en estudios ecocardiográficos es relativamente frecuente la endocarditis aséptica y la disfunción valvular.

Aunque los niños y los adolescentes con LES raramente presentan complicaciones cardiovasculares antes de la edad adulta, es un hecho que la dislipoproteinemia y la aterosclerosis ocurren de forma temprana. La aterogenia acelerada en el LES es de origen multifactorial, y refleja los cambios vasculares, inmunitarios e inflamatorios, así como efectos de la medicación[16,17].

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Comprenden unas de las más comunes y graves manifestaciones del LESp, a las que se asocian una morbilidad y mortalidad altas. Según las series revisadas, la frecuencia de aparición oscila entre el 20 y el 70% de los niños y adolescentes. En la mayoría de estos pacientes se manifestarán durante el primer año de la enfermedad[5,8,18,19].

El diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico continúa siendo difícil. A la ambigüedad de los síntomas clínicos, se suma la carencia de estudios serológicos específicos y la falta de hallazgos, en ocasiones, en las pruebas complementarias (estudio de líquido cefalorraquídeo, electroencefalograma, tomografía computarizada o resonancia magnética)[20,21].

La cefalea es la manifestación más frecuente y puede ser el único síntoma o ser síntoma acompañante de la mayoría de las entidades neuropsiquiátricas definidas[8,18].

Encontramos psicosis en el 30-50% de los pacientes pediátricos con lupus neuropsiquiátrico (LESp-NP). En la mayoría de estos pacientes, los parámetros de actividad de la enfermedad y las pruebas de neuroimagen son normales.

Se sabe poco acerca de la disfunción neurocognitiva subclínica de estos niños. Se ha demostrado que estos pacientes presentan un déficit específico en estas áreas, así como una tendencia a los síntomas depresivos y enfermedades somáticas.

La enfermedad cerebrovascular ocurre en el 12-30% de los casos, y normalmente afecta a la microcirculación. Los síntomas más frecuentes son la cefalea y las convulsiones, normalmente los marcadores inflamatorios están elevados, y hay una asociación fuerte con la presencia de anticoagulante lúpico.

Las convulsiones se presentan en el 10-40% de los casos, habitualmente son generalizadas, y se encuentran alteraciones en el parénquima cerebral hasta en el 80% de los casos.

La corea es el trastorno del movimiento más frecuente en el LESp-NP (5-10%), que en la mayoría de los casos se asocia a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos[8,18,22].

La presencia de neuropatía craneal y periférica y disfunción autonómica es poco frecuente en pediatría.

Manifestaciones pulmonares

La afectación pulmonar es muy variable en niños (5-77%). La gravedad varía desde formas subclínicas con afectación de las pruebas de función pulmonar, hasta formas graves, como la hemorragia pulmonar, que pueden llevar a la muerte[8,12]. La manifestación más frecuente es la pleuritis asociada o no a pericarditis. Hasta el 40% de los pacientes con LESp, y sin evidencia clínica o radiológica de afectación pulmonar, presentan pruebas de función pulmonar alteradas. El patrón funcional que se encuentra con más frecuencia es el restrictivo[23,24].

Manifestaciones renales

No sólo es una de las formas de presentación más frecuente de la enfermedad (60-80%), sino que, además, determina su curso y pronóstico[5,8,12,25-29].

La nefropatía lúpica se puede presentar con cualquiera de los síndromes renales y todos los componentes anatómicos del riñón pueden estar afectados. De ellos destaca el daño glomerular. La Organización Mundial de la Salud elaboró una clasificación en la que se describen 6 formas anatomopatológicas de afectación renal en el LES[30]. La nefropatía clase 4 es la más frecuentemente entre los pacientes biopsiados. Además, hay formas mixtas, y también es posible la transformación y/o la evolución de un tipo histológico a otro, de forma espontánea o inducida por el tratamiento. En 2003, la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal revisaron esta clasificación e incorporaron la definición de actividad (grado de inflamación) y cronicidad (cantidad de cicatrices)[31] (tabla 1). En niños, hay pocos estudios en los que se haya evaluado la capacidad predictiva de estos índices. Las manifestaciones clínicas renales no siempre se correlacionan con los hallazgos patológicos, por lo que se recomienda hacer una biopsia renal a todos los pacientes con alteración en el sedimento de orina o disminución de la función renal.

Manifestaciones gastrointestinales

Las podemos encontrar en el 20-40% de los pacientes[8,32]. La enteritis del lupus se puede

Lectura rápida

Manifestaciones clínicas

La fiebre es una manifestación común en el LESp. El eritema malar y la fotosensibilidad son característicos, y se encuentra alguna manifestación mucocutánea hasta en el 85% de los pacientes. Las artralgias/artritis las encontramos en el 95% de los casos, y normalmente son no deformantes y muy dolorosas.

La leucopenia generalmente está en relación con la disminución de los linfocitos totales. La etiología de la anemia es multifactorial. Hasta el 30% de los pacientes con una púrpura trombocitopénica idiopática y anticuerpos antinucleares positivos desarrollarán posteriormente un LESp. El anticoagulante lúpico es positivo en el 20-30% de los pacientes con LESp, y el 54% de ellos se relaciona con procesos tromboembólicos. Los anticuerpos antifosfolipídicos son positivos en el 75% de los casos.

Lectura rápida

La pericarditis asociada o no a derrame es la manifestación cardíaca más frecuente. La dislipoproteinemia y la ateroesclerosis acelerada ocurren de forma temprana en el paciente con LES de inicio pediátrico.

El diagnóstico del LESp neuropsiquiátrico (LESp-NP) suele ser difícil. Ocurre en el 20-70% de los pacientes pediátricos, generalmente durante el primer año de la enfermedad, y se asocia a una alta mortalidad y morbilidad.

La manifestación pulmonar más frecuente es la pleuritis. Hasta el 40% de los pacientes sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad pulmonar presenta pruebas de función pulmonar alteradas.

Las manifestaciones renales son unas de las más frecuentes de la enfermedad y determinan el curso y el pronóstico de ésta. Ante un niño con alteraciones en el sedimento urinario o en la función renal, es recomendable realizar una biopsia renal.

Encontramos espleno y/o hepatomegalia hasta en el 50% de los pacientes pediátricos. Otras manifestaciones gastrointestinales son menos frecuentes.

presentar como una enteritis isquémica aguda o como una enteropatía con pérdida proteínas. Los pacientes con vasculitis gastrointestinal presentan riesgo de perforación. La pancreatitis es una manifestación rara (menos del 5%). La esplenomegalia aparece en el 20-30% de los pacientes, y es frecuente la asplenia funcional con el consiguiente aumento del riesgo de infección. Encontramos hepatomegalia en el 40-50% de los casos, con alteración de las pruebas de función hepática en más del 25%.

Tabla 1. *Clasificación de la nefritis lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología/Patología Renal (2003)*

Clase I: nefritis lúpica mesangial mínima
- Normal al microscopio óptico
- Microscopio electrónico (ME): depósitos mesangiales

Clase II: nefritis lúpica mesangioproliferativa
- Hipercelularidad mesangial o aumento de matriz mesangial con depósitos mesangiales
- ME: algunos depósitos subepiteliales o subendoteliales

Clase III: nefritis lúpica focal
- Afecta a menos del 50% de los glomérulos. Depósitos subendoteliales
  - A: lesión activa. Nefritis lúpica focal proliferativa
  - A/C: lesiones activas y crónicas. Nefritis lúpica focal proliferativa y esclerosante
  - C: lesiones crónicas inactivas con cicatrices glomerulares
  - Glomeruloesclerosis focal

Clase IV: nefritis lúpica difusa
- Afecta a más del 50% de los glomérulos. Depósitos subendoteliales
  - S: cuando más del 50% de los glomérulos afectados tienen lesiones segmentarias
  - G: cuando más del 50% de los glomérulos afectados tienen lesiones globales
- Estas 2 pueden ser a su vez activas, crónicas o una combinación de ambas

Clase V: nefritis lúpica membranosa
- Depósitos subepiteliales globales o segmentarios con o sin cambios mesangiales. Puede darse en combinación con la clase III, IV o VI

Clase VI: nefritis lúpica con esclerosis avanzada
- Más del 90% de glomérulos esclerosados totalmente sin actividad residual

Manifestaciones oculares
Puede estar afectada cualquiera de las estructuras oculares. En una serie reciente se describen en el 34,6% de los pacientes. Los hallazgos más frecuentes fueron alteración del test de Shirmer y lesiones vasculares retinianas[33].

Diagnóstico

La variabilidad de las manifestaciones clínicas en el LES puede suponer un reto diagnóstico para el pediatra. En 1982, el Colegio Americano de Reumatología creó unas guías (revisadas en 1997) para adultos que posteriormente se han validado en niños, en las que se combinan 11 criterios clínicos y de laboratorio. El diagnóstico de LES requiere la presencia de 4 criterios o más[12] (tabla 2). Algunos pacientes pueden tardar años en desarrollar criterios suficientes para el diagnóstico. Para contribuir a que éste sea más certero y temprano, se está trabajando en una serie de biomarcadores que pueden ser útiles en un futuro cercano[34].

Los ANA son negativos en el 3-5% de los pacientes con LES. En adultos, su ausencia se asocia con mayor frecuencia de aparición de lesión cutánea discoide y trombosis, y menor de artritis. Sin embargo, encontramos ANA positivos hasta en el 33% de niños sanos. Por lo tanto, la probabilidad de que un paciente menor de 13 años con ANA positivo tenga un LES es baja. Depende fundamentalmente del título de anticuerpos. Si éste es bajo (menor de 1:160), el valor predictivo negativo es prácticamente de 1, mientras que si es elevado (superior a 1:1.080), la probabilidad de que se trate de un LES es muy alta. Los anti ADN están elevados en el 85-95% de los pacientes con LES de inicio en la infancia, y son más frecuentes en niños que en adultos. Los anti Sm tienen una alta especificidad, pero poca sensibilidad[6,35].

Tratamiento

El manejo terapéutico de niños con LES es aún controvertido, ya que hay muy pocos estudios controlados en estos pacientes. En muchas ocasiones son similares a los utilizados en adultos. El objetivo es mejorar el control de la enfermedad y disminuir la morbilidad en relación con los efectos tóxicos del tratamiento. Se individualizará en función de las manifestaciones clínicas y el grado de afectación de los órganos. Las manifestaciones que ponen en peligro la vida requieren tratamientos tempranos y más agresivos[5].

Medidas generales

- Información a los padres y al paciente.
- Cremas fotoprotectoras.
- Inmunizaciones reglamentarias. No se debe administrar vacunas de virus vivos si el paciente recibe tratamiento con corticoides a dosis altas o inmunodepresores.
- Inmunización frente al virus de la gripe.
- Tratamiento temprano y adecuado de infecciones.
- Control de factores de riesgo cardiovascular.
- Tratamiento de las complicaciones, incluida la osteoporosis[12].

Tratamiento farmacológico

- *Antiinflamtorios no esteroideos*: en manifestaciones musculoesqueléticas o serositis leves.
- *Cloroquina e hidroxicloroquina*: se han utilizado en manifestaciones leves/moderadas, como fatiga, artritis y afectación cutánea. Sin embargo, estudios recientes demuestran que podrían tener efecto en la actividad global de la enfermedad. También mejoran la densidad mineral ósea y disminuyen los valores de lípidos en sangre, con lo cual contribuirían a disminuir el riesgo de arteriosclerosis temprana. La toxicidad retiniana, menor con la hidroxicloroquina, es uno de los efectos secundarios típicos y más graves, aunque poco frecuente si no se excede de la dosis adecuada. Los más comunes son la erupción cutánea y los síntomas gastrointestinales[36].
- *Corticoides*: a pesar de representar una de las causas más importantes de morbimortalidad en el LES, continúan siendo uno de los pilares fundamentales del tratamiento debido a su impacto drástico y rápido en la actividad de la enfermedad. Como efectos secundarios destacan la necrosis avascular, la osteoporosis, el retraso del crecimiento y la aparición temprana de arterosclerosis. Otros efectos colaterales, como el aumento de peso, hirsutismo, facies cushingoide, aparición de estrías y acné, aunque menos graves, son peor tolerados por estos pacientes, la mayoría mujeres en la etapa de la adolescencia[36].
- *Inmunodepresores*: en general, hay acuerdo para iniciar tratamiento con inmunodepresores de forma temprana en situaciones donde el riesgo de daño grave es claro y bien definido (glomerulonefritis proliferativa difusa comprobada mediante biopsia, afectación del sistema nervioso central [SNC], hemorragia pulmonar). No se ha consensuado la actuación en los casos en los que hay enfermedad activa, pero con afectación leve de órganos. Se acepta que se deben añadir cuando hay riesgo de toxicidad por corticoides (si no se pueden disminuir o bien no se consigue el control de los síntomas con dosis altas). Si se decide iniciarlos, tampoco está establecido qué fármaco elegir, ya que

Tabla 2. *Criterios de clasificación según el Colegio Americano de Reumatología*[12]

1. Eritema malar: eritema fijo, plano o elevado, sobre las prominencias malares, sin afectación de los pliegues nasolabiales
2. Erupción discoide: placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente; en lesiones antiguas, puede ocurrir cicatrización atrófica
3. Fotosensibilidad: erupción cutánea como resultado de una reacción inusual a los rayos solares, por historia u observación del médico
4. Úlceras orales: ulceración oral o nasofaríngea, usualmente indolora, observada por el médico
5. Artritis: no erosiva, que afecta a 2 articulaciones periféricas o más, caracterizado por dolor, tumefacción o derrame
6. Serositis
   a) Pleuritis: historia de dolor pleurítico, roce auscultado por el médico o evidencia de derrame pleural
   b) Pericarditis: documentada por electrocardiograma, roce o evidencia de derrame pericárdico
7. Alteraciones renales
   a) Proteinuria de más de 0,5 g/24 h o 3 cruces, persistente
   b) Cilindros celulares: glóbulos rojos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Afectación neurológica
   a) Convulsiones: en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas
   b) Psicosis: en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas
9. Alteración hematológica
   a) Anemia hemolítica
   b) Leucopenia inferior a 4.000/µl en 2 o más ocasiones
   c) Linfopenia inferior a 1.500/µl en 2 o más ocasiones
   d) Trombocitopenia inferior a 100.000/µl en ausencia de fármacos expeditivos
10. Alteración inmunológica
    a) Anticuerpo anti ADN elevado
    b) Anticuerpo anti Sm positivo
    c) Anticuerpos antifosfolipídicos positivos basado en:
       - Anticardiolipina IgG/IgM
       - Anticoagulante lúpico
       - Prueba serológica de sífilis falsamente positiva, presente como mínimo durante 6 meses
11. Anticuerpos antinucleares positivos en ausencia de fármacos inductores

ADN: ácido desoxirribonucleico; Ig: inmunoglobulina.

Lectura rápida

Diagnóstico

La variabilidad de las manifestaciones clínicas puede suponer un reto diagnóstico para el pediatra. Algunos pacientes pueden tardar años en desarrollar criterios suficientes para el diagnóstico (4 o más).

Lectura rápida

Tratamiento

El manejo terapéutico de niños con LES es aún controvertido, ya que hay muy pocos estudios controlados en estos pacientes. Las manifestaciones graves que ponen en peligro la vida requieren tratamientos tempranos y más agresivos.

La mayoría de los pacientes recibirá tratamiento con hidroxicloroquina y corticoides. Las adolescentes toleran mal los efectos secundarios estéticos y el retraso del crecimiento.

hay muy pocos estudios de calidad realizados en niños que los comparen entre sí. En los casos de afectación leve de órganos, se suele elegir un inmunodepresor diferente de la ciclofosfamida, con menos efectos secundarios y de administración oral[36].

- *Metotrexato*: se ha sugerido que mejora la afectación cutánea y articular en adultos, aunque algunos estudios en niños muestran que esta mejoría es mínima.
- *Azatioprina*: a pesar de haberse usado ampliamente en los últimos 30 años, su eficacia en niños y adolescentes es controvertida. En la práctica diaria se usa para intentar un control serológico y de la actividad rápido, para facilitar la disminución de corticoides y para el mantenimiento después del tratamiento de inducción con ciclofosfamida[36].
- *Ciclofosfamida*: la pauta clásica de utilización consiste en bolos mensuales durante 6 meses y, si hay buena respuesta, se continúa con dosis trimestrales durante 2 años. En los últimos estudios parece que serían suficientes ciclos más cortos para inducir la remisión. Se usa fundamentalmente en la enfermedad renal proliferativa (clases III y IV)[37,38]. También se utiliza en la afectación grave del SNC, aunque no hay evidencias de que sea más eficaz que el tratamiento con metilprednisolona[39]. Su toxicidad es importante, aunque los niños y adolescentes suelen tolerarla mejor. Entre sus efectos secundarios destaca la mielodepresión, la alopecia reversible, las náuseas, los vómitos y la cistitis hemorrágica. Los pacientes que reciben ciclofosfamida y corticoides a dosis altas deben recibir trimetropím-sulfametoxazol como profilaxis de la neumonía por *Pneumocistis jirovecii*[12]. Hay riesgo de fallo ovárico prematuro, que es menor en mujeres que lo reciben antes de los 20 años (13%). En cualquier caso, se debe usar la dosis más baja efectiva y la duración más corta posible del tratamiento para disminuir la toxicidad gonadal sin comprometer su eficacia[36].
- *Ciclosporina:* se ha utilizado excepcionalmente. Su uso está limitado por los efectos secundarios (nefrotoxicidad, hirsutismo, hipertrofia gingival, etc.)[36].
- *Micofenolato mofetil:* es un inmunodepresor potente con menos efectos secundarios que la ciclofosfamida. Aunque hay pocos estudios realizados en niños, se han obtenido buenos resultados, fundamentalmente en pacientes con nefritis membranosa (clase V). Es una alternativa prometedora tanto para la inducción en pacientes que no responden a altas dosis de ciclofosfamida o azatioprina, como para el tratamiento de mantenimiento[5,36,38].
- *Inmunoglobulinas:* el tratamiento con inmunoglobulinas es aún controvertido, a pesar de las numerosas publicaciones existentes.
- *Tratamientos biológicos*: el propósito de estos nuevos tratamientos es desarrollar una inmunodepresión específica, más efectiva y con menos efectos secundarios que los inmunodepresores clásicos. Sus mecanismos de acción están basados en la patogenia de la enfermedad[38,40]. Ninguno de ellos se ha aprobado aún para su uso en el LES. El más estudiado es el rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico ratón/humano dirigido contra el CD20. Hay estudios prometedores en pacientes con LES refractario. Los anti TNF (factor de necrosis tumoral) no se han probado para LES en estudios controlados. Anakinra, un antagonista recombinante del receptor de la IL-1, se ha probado en casos aislados de LES, y se ha producido una mejora en la artritis. Otros tratamientos aún en desarrollo en el LES son: LJP 394 o abetimus sódico, anticuerpos monoclonales anti CD40L, lymphostat B, anticuerpos anti IL-10, IL-18, IL-6, IL-15 e IFN-α[41,42].
- *Trasplante autólogo de células madres:* puede proponerse en pacientes con LES grave que no responde a ningún tratamiento, aunque actualmente la mortalidad es del 12% y la curación menor del 50%.

Los niños y los adolescentes con anticuerpos antifosfolipídicos reciben tratamiento profiláctico con aspirina a dosis bajas, aunque no hay estudios de calidad que demuestren su eficacia[36].

Evolución y pronóstico

El curso de la enfermedad se caracteriza por exacerbaciones y remisiones. En muchas ocasiones, es difícil diferenciar la inflamación activa de los síntomas por daño acumulado o de los efectos secundarios del tratamiento. En cada visita debe realizarse una detallada historia clínica y un examen físico exhaustivo. La determinación de la actividad de la enfermedad es crucial para la toma de decisiones terapéuticas. La velocidad de sedimentación globular se suele encontrar elevada, mientras que la proteína C reactiva es normal o se eleva de forma moderado, limitando su uso como marcador de actividad, si bien puede ser útil para diferenciar infecciones intercurrentes de exacerbación del LES (excepto en presencia de serositis y vasculitis necrotizante grave)[43]. Los títulos de anticuerpos anti ADN de doble cadena se correlacionan directamente con el riesgo de afectación renal y con la actividad de la enfermedad. Disminuir sus valores puede ser un objetivo terapéutico. La actividad se correlaciona inversamente con los valores de C3[44,45] (tabla 3).

Tabla 3. *Pruebas complementarias recomendadas al diagnóstico*

ANA[a], anticuerpos anti ADN nativo[a,b], anti Sm
CH50, C3 y C4[a,b]
Hemograma[b] y haptoglobina en caso de anemia
VSG[a,b], PCR[b]
Elemental de orina[b]
Proteinuria de 24 h o índice proteína/creatinina en una micción[c]
Aclaramiento de creatinina
Albuminemia[b]
Ionograma, urea y creatinina[b]
Pruebas de función hepática[b]
TP y TPTa[b]
Anticuerpos antifosfolipídicos: anticardiolipina IgG e IgM, anticoagulante lúpico y B2 glucoproteína[b]
Inmunoglobulinas
Presión arterial[b]
Perfil lipídico[c]
Examen oftalmológico[c]
Radiografía de tórax y ECG (problemas de conducción si toma hidroxicloroquina)

ADN: ácido desoxirribonucleico; ANA: anticuerpo antinuclear; ECG: electrocardiograma; Ig: inmunoglobulina; PCR: proteína C reactiva; TP: tiempo de tromboplastina; TPTa: tiempo de tromboplastina parcial activa; VSG: velocidad de sedimentación globular.
[a]Pruebas complementarias a repetir según el curso de la enfermedad para evaluación de la actividad.
[b]Control en cada visita.
[c]Control cada 6 meses.
El resto de pruebas complementarias se realizarán en función de la clínica y los tratamientos empleados (tomografía computarizada pulmonar, resonancia magnética cerebral, prueba de función pulmonar, densitometría ósea, ecocardiograma, etc.).

Tabla 4. *Factores asociados a mal pronóstico en niños con nefritis lúpica*[5]

Varón
Raza negra
Edad de inicio antes de la pubertad
Anemia
Hipertensión arterial persistente
Afectación de la función renal
Síndrome nefrótico
Nefritis lúpica clase IV
Aumento del índice de afectación histológica

Para una evaluación mejor de la actividad clínica y el daño orgánico, se han desarrollado unos índices que no sólo ayudan a un seguimiento mejor del proceso, sino que además son una herramienta útil para poder comparar diferentes estudios. La mayoría de los que se utilizan en adultos se han validado en niños (ECLAM, SLEDAI, BILAG, SLAM)[12].

En los últimos años, la supervivencia de los pacientes con LES ha mejorado espectacularmente gracias al diagnóstico temprano, al reconocimiento de la enfermedad leve y a la mejora de los tratamientos utilizados. La nefritis lúpica es el determinante principal de la mortalidad (tabla 4). En 1968 la supervivencia a los 10 años de niños con nefritis lúpica era del 20%, mientras que en la última década la supervivencia a los 5 años oscila entre el 78 y el 94%. A pesar de todo, el pronóstico continúa siendo grave, especialmente en niños que no responden o responden parcialmente a los tratamientos, y la mortalidad de los pacientes con LES es de 2 a 5 veces mayor que la de la población general.

La morbilidad, causada por las secuelas de la enfermedad y los efectos secundarios de la medicación, está aumentando en estos niños y adolescentes a consecuencia de haber mejorado su expectativa de vida. Su calidad de vida está afectada a medio y largo plazo y están emergiendo problemas en relación con la adaptación física y psicológica a esta enfermedad crónica[5,46-48].

Agradecimiento
Al Dr. Sánchez Román, jefe de la unidad de colagenosis del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, por su colaboración y disposición.

Lectura rápida

El tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa con ciclofosfamida ha mejorado enormemente la supervivencia. En niños y adolescentes suele tolerarse bien.

Los nuevos tratamientos, como el micofenolato mofetil y los tratamientos biológicos, buscan disminuir los efectos secundarios de los inmunodepresores empleados.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

Epidemiología
Metaanálisis
Ensayo clínico controlado

1. Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2005;17:568-73.
2. Danchenco N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparation of worldwide disease burder. Lupus. 2006;15:308-18.
3. Huang JL, Yao TC, See LC. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in Chinese population: a nation- wide prospective population- based study in Taiwan. Clin Exp Rheumatol. 2004;22:776-80.
4. Houston KM, Page J, Cabral DA, et al. Systemic lupus erythematosus in the pediatric North American Native population of British Columbia. J Rheumatol. 2005;33:161-3.
5. ●● **Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2004; 16:577-87.**

Bibliografía recomendada

Stichweh D, Pascual V. Systemic lupus erythematosus in children. An Pediatr (Barc). 2005;63:321–9.

Estupenda revisión reciente y en español en la que se explican claramente las bases de la etiopatogenia y las manifestaciones clínicas más importantes.

Danchenco N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparation of worldwide disease burder. Lupus. 2006;15:308-18.

Amplia revisión sobre los datos epidemiológicos del lupus eritematoso sistémico recogidos en Europa, América y Asia.

Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. Pediatr Clin North Am. 2005;52:443-67.

Recopilación de datos epidemiológicos, manifestaciones clínicas, avances en investigación y tratamiento, y datos recientes sobre pronóstico del lupus eritematoso sistémico infantil.

Anolik JH, Aringer M. New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005;19:859-78.

Revisión de los tratamientos más novedosos aún en estudio.

Ruperto N, Ravelli A, Oliveira 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.

Criterios provisionales de la definición de mejoría en el lupus eritematoso sistémico en niños y adolescentes.

6. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deshens G, Kone- Paut I, et al. Initial presentation of chilhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. J Pediatr. 2005;146:648-53.
7. ●● **Stichweh D, Pascual V. Autoimmune mechanisms in children with systemic lupus erythematosus. Curr Rheumatol Rep. 2005;7:421-6.**
8. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. Pediatr Clin North Am. 2005;52:443-67.
9. Bodemer C. Cutaneus manifestations of lupus in children. Arch Pediatr. 2004;11:509-11.
10. Alsufyani KA, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, Tucker LB, Petty RE, Nadel H, et al. Bone mineral density in children and adolescents with systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis and systemic vasculitis: relationship to disease duration, cumulative corticosteroid dose, calcium intake, and exercise. J Rheumatol. 2005;32:729-33.
11. Lilleby V, Lien G, Frey Froslie K, Haugen M, Flato B, Forre O. Frequency of osteopenia in children and young adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005;52:2051-9.
12. Stichweb D, Pascual V. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. An Pediatr (Barc). 2005;63:321-9.
13. Lee PP, Lee TL, Ho MH, et al. Herpes zoster in juvenile- onset systemic lupus erythematosus: incidence, clinical characteristics and risk factors. Pediatr Infect Dis. 2006;25:728-32.
14. Beresford MW, Cleary AG, Sills JA, et al. Cardio-pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. Lupus. 2005;14:152-8.
15. Panchal L, Divate S, Vaideeswar P, Pandit SP. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus: an autopsy study of 27 patients in India. J Postgrad Med. 2006;52:5-10.
16. Schanberg LE, Sandborg C. Dyslipoproteinemia and premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus. Curr Rheumatol Rep. 2004;6:425-33.
17. Soep JB, Mietus-Snyder M, Mallory MJ, et al. Assessment of atherosclerotic risk factors and endothelial function in children and young adults with pediatric- onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2004;51:451-7.
18. John G, Hanly MD. Management of neuropsychiatric lupus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005;19:799–821.
19. Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA. Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2004;23:395-9.
20. Rodríguez-Valdés R, Aguilar-Fabre L, et al. Spectral analysis of the electroencephalogram in children with systemic lupus erythematosus. Rev Neurol. 2005;40:265-8.
21. Tatsukawa H, Ishii K, Haranaka M, Kumagi M, Hino I, Yoshimatsu H. Evaluation of average amount of cerebral blood flow measured by brain perfusion index in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Lupus. 2005;14:445-9.
22. Ghosh JB, Gupta D. Chorea and microphonia as presenting feature of SLE. Indian J Pediatr. 2005;72:85.
23. Ciftci E, Yalcinkaya F, Ince E, Ekin M, Lleri M, Orgerin Z, et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a report of five cases. Rheumatology (Oxford). 2004;43:587-91.
24. Paran D, Fireman E, Elkayam O. Pulmonary disease in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev. 2004;3:70-5.
25. Perfumo F, Martini A. Lupus nephritis in children. Lupus. 2005;14:83-8.
26. Lau KK, Jones DP, Hastings MC, et al. Short-term outcomes of severe lupus nephritis in a cohort of predominantly African-American children. Pediatr Nephrolog. 2006;21:655-62.
27. Wong SN, Tse KC, Lee TL, Lee KW, Chim S, Lee KP, et al. Lupus nephritis in Chinese children, a territory cohort study in Hong Kong. Pediatr Nephrol. 2006;21:1104-12.
28. Marks SD, Shah V, PilKington C, et al. Renal tubular disfuncion in children with systemic lupus erythematosus. Pediatr Nephrol. 2005;20:141-8.
29. Bogdanovic R, Nikolic V, Pasis S, Dimitrijevic J, Lipkovska-Markovic J, Eric-Marinkovic J, et al. N: Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed al a single center. Pediatr Nephrol. 2004;19:36-44.
30. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Apple GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol. 2004;15:241-50.
31. Zappitelli M, Duffy C, Bernard C, Scuccimarri R, Watanabe Duffy K, Kagan R, et al. Clinicopathological study of the WHO classification in childhood lupus nephritis. Pediatr Nephrol. 2004;19:503-10.
32. Richer O, Ulinski T, Lemelle I, Ranchin B, Loirat C, Piette JC, et al. Abdominal manifestation in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2007;66:174-8.
33. Al-Mayouf SM, Al-Hemidan AI, Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus in children. Saudi Med J. 2003;24:964-6.
34. Liua CC, Manzi S, Ahearna JM. Biomarkers for systemic lupus erythematosus: a review and perspective. Curr Opin Rheumatol. 2005;17:543-9.
35. McGhee JL, Kickingbird LM, Jarvis JN. Clinical utility of antinuclear antibody tests in children. BMC Pediatr. 2004;4:13.
36. ● **Tucker LB. Controversies and advances in the management of systemic lupus erythematosus in children and adolescent. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002;16:471-80.**
37. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Tratamiento de la nefritis lúpica. Biblioteca Cochrane Plus. 2004;1:CD002922.
38. Cross J, Jayne D. Diagnosis and treatment of Kidney disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005;19:785–98.
39. Trevisani VFM, Castro AA, Neves Neto JF, et al. Ciclofosfamida versus metilprednisolona para el tratamiento de la implicación neuropsiquiátrica en el lupus eritematoso sistémico. Biblioteca Cochrane Plus. 2006;2:CD002265.
40. ● **Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of aarly and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore). 2003;82:299-308.**
41. Anolik JH, Aringer M. New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005;19:859-78.
42. Sfikakisa PP, Boletisb JN, Tsokosc GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. Curr Opin Rheumatol. 2005;17:550-7.
43. Brunner HI, Silverman ED, To T, et al. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2002;46:436–44.
44. Linnik M, Hu J, Heilbrunn K, Strand V, Hurley F, Joh T. Relationship between anti–double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005;52:1129–37.
45. Bader-Meunie B, Haddad E, Niaudet P, Loirat C, Leblanc T, Amoura Z, et al. Lupus érythémateux disséminé chez l'enfant: recommandations concernant les examens à effectuer lors de l'évaluation initiale et du suivi. Arch Pediat. 2004;11:941-4.
46. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, Reiff A, Bernstein B, Maldonado-Velázquez MR, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic. Lupus erythematosus: a multicenter cohort study. Arthritis Rheum. 2003;49:501–7.
47. Costenbader KH, Karlson EW, Gall V, De Pablo P, Finckh A, Lynch M, et al. Barriers to a trial of atherosclerosis prevention in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005;53:718–23.
48. Karassa FB, Tatsioni A, Ioannidis JP. Design, quality, and bias in randomized controlled trials of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2003;30:979-84.