

## Lupus eritematoso sistémico en niños, una revisión de la supervivencia

Dra. Lizbeth Blancas,\* Dra. Martha Guevara,\*\* Dr. Francisco Espinosa\*\*\*

### RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, crónica, que afecta predominantemente a mujeres en edad reproductiva. Sin embargo 10-20% de los pacientes son diagnosticados en la infancia. Durante las últimas décadas el pronóstico ha mejorado significativamente, debido al diagnóstico temprano y al uso apropiado de inmunosupresores. Algunas series reportan una supervivencia a 5 años de 100%, sin embargo otras todavía presentan mal pronóstico. La presencia de actividad lúpica que afecta a ciertos órganos, como el riñón y el sistema nervioso central, impactan negativamente la supervivencia. El estatus socioeconómico, la edad al inicio de la enfermedad y la raza han sido implicados negativamente también con el pronóstico. En la mayoría de los estudios las tres principales causas de muerte son la actividad lúpica asociada a la insuficiencia de algún órgano, infecciones y enfermedad cardiovascular. El propósito de esta revisión es resumir los factores pronósticos asociados a una menor supervivencia en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, niños, supervivencia.

### ABSTRACT

*Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease, predominantly affects young women of reproductive age; however, in 10-20% of the patients the diagnosis is made for the first time in childhood. During the last decades, prognosis has significantly improved, mostly due to early diagnosis and more appropriate immunosuppressive therapies. Studies report five-year survival rates of more than 100% in some patient cohorts, whereas in other settings poor prognosis is still observed. Specific disease features which result in impaired organ function, influence outcome and survival, specifically lupic nephritis and central nervous system affection. Socioeconomic status, age at onset, race and gender has been also implicated in prognosis. In almost all studies, the three most commonly reported causes of death are active SLE or associated organ failure, infection, and cardiovascular diseases. The purpose of this review is to summarize the major prognosis factor for a minor survival.*

**Key words:** Systemic lupus erythematosus, childhood, survival.

\* Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.

\*\* Fisiología de la Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

\*\*\* Subdirección de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y multisistémica, afecta principalmente a mujeres jóvenes, sin embargo, 10-20% de los pacientes debutan en la infancia. Es una de las enfermedades reumáticas más frecuentes en la infancia. Las investigaciones revelan que la edad de inicio de la enfermedad puede modificar la expresión clínica de la misma.<sup>1</sup>

Los estudios internacionales de LES en niños muestran que la supervivencia ha ido mejorando de forma progresiva. En los años 50 y 60 se reportaron cifras a 5 años entre el 17.5% y 69% y, en los últimos 6 años hasta de un 100% (*Cuadro I*).<sup>2,3</sup> Los factores que han contribuido a esta progresión son diversos, como un reconocimiento más temprano de la enfermedad, uso cuidadoso de esteroides, tratamientos más agresivos como la ciclofosfamida intravenosa, uso de nuevos fármacos inmunosupresores, disposición de mejores cuidados de apoyo en terapia intensiva, tratamientos más efectivos para la enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial, disponibilidad de diálisis y trasplante renal, etc.<sup>1-4</sup>

Por otra parte, al incrementarse la esperanza de vida en los pacientes con LES (incremento en la supervivencia a 5 años) surgen complicaciones secundarias a la cronicidad de la enfermedad y al tratamiento, como, hipertensión, retardo en el crecimiento, enfermedad pulmonar crónica, alteraciones gonadales y daño renal.<sup>2</sup>

El LES que inicia en la infancia y adolescencia tiene un peor pronóstico, en comparación con el de inicio en edad adulta. En general los niños tienen una enfermedad más activa al inicio y durante el seguimiento. Además, cursan con una mayor incidencia de daño renal que progresa rápidamente como lo muestra un estudio en Tailandia, con una incidencia de afección renal de un 80% vs 53% en niños, comparado con lo que sucede en adultos.<sup>1,5</sup> Esto explica el uso de tratamientos más agresivos y el mayor daño acumulativo asociado a dosis altas de esteroides en este grupo de edad. El pronóstico mejora cuando se usan racionalmente tratamientos más agresivos, como lo es el caso de una cohorte chilena, en donde se compara el tratamiento de dos cohortes de niños con LES, una con uso de ciclofosfamida intravenosa, y otra sólo con esteroides, el último grupo tuvo una supervivencia más baja.<sup>2</sup> La mayor actividad en la adolescencia se puede explicar por los cambios hormonales que se presentan en esta etapa y la falta de balance en el sistema inmune.<sup>1,4</sup>

Los factores socioeconómicos tienen impacto en el pronóstico del LES. La accesibilidad a un seguro médico se relaciona con la calidad de vida de los ciudadanos de un país y tienen impacto en el diagnóstico oportuno y tratamiento óptimo. Se ha repor-

tado que los pacientes con LES que ingresan a hospitales de alta especialidad tienen una menor mortalidad. Actualmente, la expectativa de vida a 5 años en niños con LES es mayor en países desarrollados. Miettunen, en Canadá, reportó una supervivencia a 5 años de 100% (2004).<sup>3</sup> Algunos países en vías de desarrollo presentan una tendencia al incremento de la supervivencia, como en Chile (2005), donde se mostró un incremento de la supervivencia de 68% a 95% entre 1964-1980 y 1984-2000.<sup>2,6</sup>

El pronóstico de niños con LES en una población, va asociado no sólo a los factores socioeconómicos, sino también a factores étnicos. Existen evidencias claras de que los pacientes caucásicos presentan menor actividad de la enfermedad lúpica y por tanto mejor pronóstico,<sup>5,6</sup> en comparación con los no caucásicos. En un estudio realizado por *GLADEL* (Grupo Latinoamericano de Lupus) se observó que los latinos mestizos en comparación con los caucásicos tienen una mayor mortalidad, que se asoció a un menor nivel de educación, falta de seguro médico y un seguimiento médico corto, sin descartar factores genéticos.<sup>7</sup>

Los factores ambientales se han asociado al pronóstico de la enfermedad. Los individuos de raza negra que habitan en África tropical por debajo del desierto del Sahara, presentan una incidencia muy baja de LES. Sin embargo, los Africanos fuera de esta área cuando presentan LES, tienen un pronóstico pobre.<sup>8</sup>

El impacto del género en la supervivencia en niños y niñas con LES no es concluyente hasta la fecha. Sólo por mencionar unos ejemplos, una cohorte brasileña reportó una menor supervivencia en pacientes con LES de género masculino.<sup>1</sup> En Taiwán, al contrario, se encontró que el género femenino se asocia a una menor supervivencia.<sup>4</sup> En otros estudios, el género no es factor de riesgo asociado con la posibilidad de supervivencia a largo plazo.<sup>2</sup>

Dentro de los factores clínicos asociados a una menor supervivencia están el daño renal y el daño neurológico. A pesar de que la supervivencia en niños ha mejorado, aquéllos con daño renal por lo general tienen una menor expectativa de vida hasta de un 50% menor que aquéllos que no cursan con este daño, considerado como una de las complicaciones más serias del LES.

En la infancia se ha observado una mayor incidencia y progresión de la nefritis lúpica. Los pacientes que la desarrollan están en constante riesgo de desarrollar insuficiencia renal terminal.<sup>1-4</sup> Wang reporta una supervivencia a 5 y 10 años con daño renal de 63% y 53%, comparada con la de aquellos pacientes sin daño renal que es de 87% y 81%. Se han descrito como factores de riesgo para enfermedad renal en fase terminal, y por tanto una menor super-

vivencia: la proteinuria, nefritis lúpica por histología clase IV-V (clasificación de la *World Health Organization*, I-V), hipertensión al inicio de la enfermedad, falta de remisión completa en el primer año de tratamiento, nivel de C3 bajo asociado a una creatinina alta y origen étnico no caucásico, así como el hecho de no recibir ciclofosfamida intravenosa.<sup>2,9</sup>

Las manifestaciones neuropsiquiátricas en niños con LES se presentan con una incidencia de entre un 20 y 30%. Los síntomas y signos son diversos, como cefalea, accidente cerebral vascular, corea, crisis convulsivas, papiledema, alteraciones psiquiátricas y de la médula espinal, entre otros. Debido a que se han encontrado como factor de riesgo para muerte, aquellos niños con daño neurológico se clasifican como casos graves y deben recibir tratamiento agresivo como con ciclofosfamida IV. En una cohorte Brasileña (2005) se reportó que la afección en el sistema nervioso influía en la supervivencia en las fases tardías de la enfermedad.<sup>1,2,6,10</sup>

La supervivencia a 10 años en niños con LES no ha mejorado tan importantemente como lo es a 5 años, según diversas series a nivel mundial (*Cuadro I*). Desde 1980 ha presentado una meseta, lo cual puede ser explicado por falta de tratamientos suficientemente efectivos para la morbilidad de la enfermedad en fase tardía.<sup>11</sup>

La mayor supervivencia condiciona que los pacientes pediátricos inicien la etapa de vida adulta con una enfermedad crónica, y morbilidad secundaria a las secuelas de la actividad lúpica, a efectos colaterales de los medicamentos y a condiciones de co-morbilidad, como son infecciones recurrentes,

aterosclerosis acelerada, osteoporosis e hipertensión arterial. Esta morbilidad puede afectar la calidad de vida, e incrementar los problemas relacionados a la adaptación física y psicológica de la enfermedad. Por tanto, el tratamiento del LES que inicia en la infancia, debe estar encaminado no solamente a prevenir la muerte, sino también a reducir y prevenir el daño permanente en diversos órganos que puede ser ocasionado por esta enfermedad.<sup>11</sup>

Dentro de las principales causas de muerte en pacientes pediátricos con LES están las infecciones. Sin embargo, en los países industrializados se presenta un patrón bimodal en las causas de muerte, es decir, en los primeros 5 años después del diagnóstico, la muerte por lo general se relaciona con actividad lúpica, y en etapas tardías, por enfermedades cardiovasculares. En los países en vías de desarrollo, las principales causas de muerte son las infecciones que pueden además asociarse a un recrudescimiento de la actividad y la mayoría de las muertes ocurren dentro del primer año después del diagnóstico.<sup>11</sup>

## CONCLUSIÓN

Es un hecho que la supervivencia a 5 años en pacientes con LES ha incrementado en últimos años, sin embargo, existen factores de riesgo asociados con un mal pronóstico como son la afección renal y neurológica, el origen étnico y la falta de accesibilidad a servicios médicos adecuados. El tratamiento debe estar encaminado no sólo a prevenir la muerte sino a reducir el daño permanente en diversos órganos vitales. La principal causa de muerte en pacientes con LES

Cuadro I. Porcentajes de supervivencia en series publicadas en lupus eritematoso sistémico en niños.

Autores Año	Pacientes, <i>n</i>	5 años	10 años	15 años	20 años
Meislin and Rothfield, 1968 <sup>12</sup>	42	42/72 <sup>a</sup>	—	—	—
Walravens and Chase, 1976 <sup>13</sup>	50	—	60-70	—	—
Abeles et al., 1980 <sup>14</sup>	67	89/100 <sup>a</sup>	—	—	—
Careiro et al., 1981 <sup>15</sup>	42	59/83 <sup>a</sup>	48/76 <sup>a</sup>	—	—
Platt et al., 1982 <sup>16</sup>	70	90	85	77	—
Glidden et al., 1983 <sup>17</sup>	55	92	85	77	—
Lacks and White, 1990 <sup>18</sup>	32	85	—	—	—
Yang et al., 1994 <sup>19</sup>	167 <sup>b</sup>	91	—	—	—
Wang L et al., 2003 <sup>4</sup>	153 <sup>b</sup>	75	63	—	—
Candel Chalom et al., 2004 <sup>20</sup>	64	94	87	79	—
Miettunen et al., 2004 <sup>21</sup>	51	100	86	—	—
Appenzeller et al., 2005 <sup>1</sup>	61	80	—	—	48
Gozález B et al., 2005 <sup>2</sup>	50	95	90	—	—

<sup>a</sup> Porcentaje con enfermedad renal/porcentaje sin enfermedad renal

<sup>b</sup> Todos los pacientes tienen nefritis lúpica

que habitan en países en vías de desarrollo siguen siendo las infecciones, por lo cual el uso de esteroides e inmunosupresores debe ser cauteloso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Appenzeller S, Marini R, Costallat LT. Damage did not independently influence mortality in childhood systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2005; 25(8): 619-24.
2. González B, Hernández P, Olguín H, Miranda M, Lira L, Toso M, Quezada A, Norambuena X, Talesnik E, Méndez C, Navarrete C. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus* 2005; 14(11): 918-23.
3. Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(5): 568-73.
4. Wang LC, Yang YH, Lu MY, Chiang BL. Retrospective analysis of mortality and morbidity of pediatric systemic lupus erythematosus in the past two decades. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36(3): 203-8.
5. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez 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.
6. Drenkard C, Alarcón-Segovia D. The new prognosis of systemic lupus erythematosus: treatment-free remission and decreased mortality and morbidity. *Isr Med Assoc J* 2000; 2(5): 382-7.
7. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, Abadi I, Caeiro F, Alvarellos A, Alarcón-Segovia D. Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among «Hispanics». *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83(1): 1-17.
8. Wade S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(9): 1487-91.
9. Wang LC, Yang YH, Lu MY, Chiang BL. Retrospective analysis of the renal outcome of pediatric lupus nephritis. *Clin Rheumatol* 2004; 23(4): 318-23.
10. Arkachaisri T, Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus and related disorders of childhood. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(5): 384-92.
11. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(5): 847-58.
12. Meislin AG, Rothfield N. Systemic lupus erythematosus in childhood: analysis of 42 cases with comparative data in 200 adult cases followed concurrently. *Pediatrics* 1968; 42: 37-49.
13. Walravens PA, Chase PH. The prognosis of childhood systemic lupus erythematosus. *Am J Dis Child* 1976; 130: 929-933.
14. Abeles M, Urman JD, Weinstein A et al. Systemic lupus erythematosus in the younger patient: survival studies. *J Rheumatol* 1980; 7:515-522.
15. Caeiro F, Michielson FMC, Bernstein R et al. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 325-331.
16. Platt JL, Burke BA, Fish AJ et al. Systemic lupus erythematosus in the first two decades of life. *Am J Kidney Dis* 1982; 2(suppl 1): 212-222.
17. Glidden RS, Mantzouranis EC, Borel Y. Systemic lupus erythematosus in childhood: clinical manifestations and improved survival in 55 patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 29: 196-210.
18. Lacks S, White P. Morbidity associated with childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990; 17: 941-945.
19. McCurdy DK, Lehman TJ, Bernstein B et al. Lupus nephritis: prognostic factors in children. *Pediatrics* 1992; 89: 240-246.
20. Candell-Chalom E, Periera B, Rettig P et al. Educational, vocational and socioeconomic status and quality of life in adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* 2004; 2: 207-226.
21. Miettunen PM, Ortiz-Alvarez O, Petty RE, et al. Gender and ethnic origin have no effect on long-term outcome of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004; 31: 1650-1654.

Dirección para correspondencia:  
Dr. Francisco Espinosa,  
Insurgentes Sur Núm. 3700-C,  
col. Insurgentes-Cuicuilco  
Delg. Coyoacán, México, D.F.  
Teléfono: 10840900 ext. 1700