

# Lupus Eritematoso Sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) representa una de las enfermedades autoinmunitarias más complejas y desafiantes de la medicina moderna. Esta patología crónica se caracteriza por una inflamación multiorgánica generalizada y la presencia de autoanticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos propios del organismo.

Con particular prevalencia en mujeres durante su edad reproductiva, el LES puede afectar prácticamente cualquier sistema orgánico, siendo especialmente común su manifestación en piel, articulaciones, riñones, células hematopoyéticas, vasos sanguíneos y sistema nervioso central. Los signos de inflamación sistémica como fiebre y linfadenopatías completan frecuentemente el cuadro clínico.



# Epidemiología y Factores Demográficos

**1-6**

## **Incidencia pediátrica**

Casos por cada  
100.000 niños y  
adolescentes  
anualmente

**20-70**

## **Incidencia adultos**

Casos por cada  
100.000 adultos  
anualmente

**9:1**

## **Proporción mujer/hombre**

Durante los años  
reproductivos

**20%**

## **Diagnóstico pediátrico**

De todos los casos se  
diagnostican antes de  
los 16 años

La epidemiología del LES muestra patrones demográficos distintivos que reflejan la compleja interacción entre factores genéticos, hormonales y ambientales. La incidencia descrita en poblaciones pediátricas oscila entre 1-6 casos por cada 100.000 individuos, significativamente inferior a las cifras observadas en adultos.

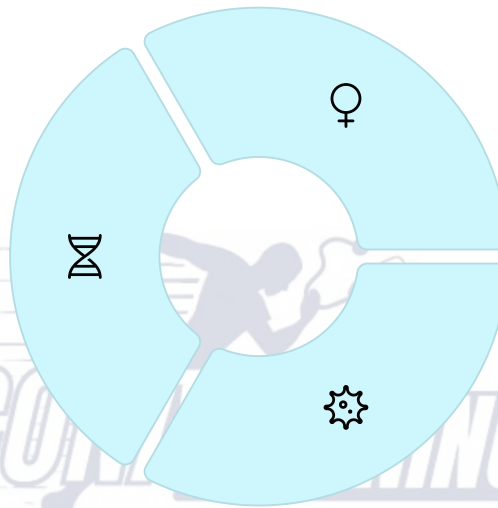
Las diferencias étnicas son particularmente pronunciadas, con mayor prevalencia en población negra, asiática, hispana, nativo-americana y procedente de las islas del Pacífico. La edad media de diagnóstico en población pediátrica se sitúa entre los 11-12 años, siendo infrecuente antes de los 5 años y más común durante la adolescencia.

# Etiología: Un Modelo Multifactorial

## Predisposición Genética

Deficiencias congénitas de complemento, polimorfismos específicos y asociaciones con tipos HLA particulares

- Deficiencias de C1q, C2 y C4
- Polimorfismos del factor regulador del interferón 5
- Asociaciones con HLA-B8, HLA-DR2 y HLA-DR3



## Factores Hormonales

La predominancia en mujeres sugiere un papel crucial de los estrógenos en la patogenia

- 90% de afectados son mujeres
- Pico durante años reproductivos
- Los estrógenos promueven autorreactividad de linfocitos B

## Exposiciones Ambientales

Diversos factores externos pueden desencadenar la enfermedad en individuos susceptibles

- Infecciones virales (virus de Epstein-Barr)
- Exposición a radiación ultravioleta
- Modificaciones epigenéticas del ADN

La patogenia del LES ilustra perfectamente el concepto de enfermedad multifactorial, donde la interacción compleja entre susceptibilidad genética, influencias hormonales y factores ambientales determina tanto el riesgo como la gravedad de la enfermedad. La concordancia incompleta en gemelos monocigóticos (25-60%) confirma que los factores genéticos, aunque importantes, no constituyen la única explicación para el desarrollo de la enfermedad.

# Fisiopatología: Ruptura de la Autotolerancia

El desarrollo del LES implica una cascada compleja de eventos inmunológicos que resultan en la pérdida de la autotolerancia normal. El proceso se inicia con la exposición de antígenos intracelulares, normalmente ocultos, debido a procesos de apoptosis o necrosis celular aumentados o a una eliminación deficiente de los restos celulares.

01

## Liberación de Antígenos

Las células, especialmente las cutáneas sensibles a radiación UV, sufren muerte celular liberando contenido nuclear incluyendo ácidos nucleicos

02

## Reconocimiento Inmunitario

Las células del sistema inmunitario reconocen estos antígenos como extraños, iniciando la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B

03

## Formación de Inmunocomplejos

Los autoanticuerpos circulantes se combinan con antígenos formando inmunocomplejos que se depositan en tejidos

04

## Activación del Complemento

El depósito de inmunocomplejos activa la cascada del complemento, iniciando procesos inflamatorios locales

05

## Daño Tisular

La inflamación sostenida resulta en daño celular y disfunción orgánica característica del LES

La "firma del interferón tipo I" presente en aproximadamente 85% de los pacientes refleja la activación anormal de las células dendríticas plasmacitoides, que producen cantidades elevadas de interferón- $\alpha$ , perpetuando así la respuesta autoinmunitaria y promoviendo la pérdida de tolerancia inmunológica.

# Manifestaciones Cutáneas: La Cara Visible del Lupus

## Características Dermatológicas

Las manifestaciones cutáneas del LES constituyen frecuentemente los primeros signos visibles de la enfermedad y aparecen en el 60-90% de los pacientes pediátricos. El clásico **exantema malar** en "alas de mariposa" representa la manifestación más icónica, aunque no la única.

La **fotosensibilidad** constituye una característica distintiva, donde la exposición a radiación ultravioleta desencadena o empeora las lesiones cutáneas. Esta sensibilidad especial se debe a que las células cutáneas del LES son particularmente vulnerables al daño provocado por la luz UV.



*El exantema malar característico del LES presenta un patrón en "alas de mariposa" que afecta las mejillas y el puente nasal, respetando típicamente el surco nasolabial.*

- **Exantema malar:** eritema facial característico que respeta el surco nasolabial
- **Lesiones discoides:** placas eritematosas con hiperqueratosis y cicatrización
- **Vasculitis cutánea:** petequias, púrpura palpable, úlceras digitales
- **Alopecia:** pérdida de cabello focal o difusa
- **Aftas orales:** úlceras en mucosa oral y nasal

La biopsia cutánea de las lesiones discoides revela hallazgos histopatológicos específicos, incluyendo hiperqueratosis, formación de tapones foliculares e infiltración de células mononucleares en la unión dermoepidérmica. La **prueba de la banda lúpica**, que demuestra depósitos de inmunocomplejos mediante inmunofluorescencia, proporciona evidencia diagnóstica específica del LES.

# Manifestaciones Articulares y Musculoesqueléticas



## Artritis No Erosiva

Poliartritis simétrica que afecta articulaciones grandes y pequeñas, típicamente con tumefacción indolora y rigidez matutina. A diferencia de la artritis reumatoide, raramente produce erosiones o deformidades permanentes.



## Tenosinovitis

Inflamación de las vainas tendinosas que puede acompañar a la artritis. Contribuye a la limitación funcional pero generalmente responde bien al tratamiento antiinflamatorio.



## Complicaciones Óseas

Necrosis avascular y osteoporosis, especialmente relacionadas con el uso prolongado de corticosteroides. Requieren monitorización y manejo preventivo específico.

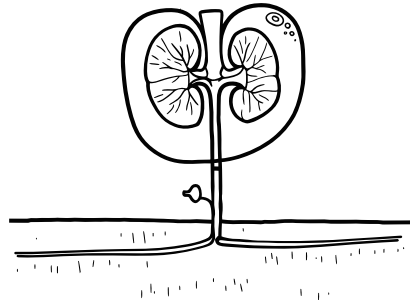
Las manifestaciones articulares aparecen en el 60-90% de los pacientes pediátricos con LES, constituyendo frecuentemente uno de los síntomas de presentación. La artritis lúpica se caracteriza por ser **no erosiva**, lo que la distingue fundamentalmente de otras artropatías inflamatorias como la artritis reumatoide.

La distribución típicamente simétrica afecta tanto articulaciones grandes (rodillas, tobillos, muñecas) como pequeñas (metacarpofalángicas, interfalángicas). Los pacientes frecuentemente reportan rigidez matutina prolongada y dolor articular que puede ser desproporcionado a los hallazgos clínicos objetivos. La ausencia de cambios radiológicos erosivos, incluso en casos de larga evolución, constituye una característica distintiva importante para el diagnóstico diferencial.

# Nefropatía Lúpica: Complicación Crítica

## Clasificación Histológica

La nefropatía lúpica se clasifica según los criterios de la International Society of Nephrology, siendo la **glomerulonefritis proliferativa difusa (Clase IV)** la que conlleva mayor riesgo de morbilidad renal significativa.



La enfermedad renal en el LES suele ser asintomática inicialmente, subrayando la importancia crucial de la vigilancia sistemática mediante análisis de orina y monitorización de la presión arterial.

La biopsia renal revela típicamente depósitos "completos" de inmunoglobulinas y complemento, proporcionando información crucial para el diagnóstico y estadificación de la nefropatía lúpica.

- **Clase I:** Cambios mesangiales mínimos
- **Clase II:** Glomerulonefritis mesangial proliferativa
- **Clase III:** Glomerulonefritis focal (< 50% de glomérulos)
- **Clase IV:** Glomerulonefritis difusa ( $\geq$  50% de glomérulos)
- **Clase V:** Glomerulonefritis membranosa
- **Clase VI:** Esclerosis glomerular avanzada

En adolescentes, la presentación puede manifestarse dramáticamente como síndrome nefrótico o insuficiencia renal franca, con síntomas predominantes de edema, astenia, cambios en el color de la orina, náuseas y vómitos. La detección temprana mediante proteinuria persistente o presencia de cilindros renales en el sedimento urinario permite intervenciones terapéuticas oportunas que pueden prevenir el daño renal irreversible.

Los anticuerpos contra el **ADN bicatenario** muestran particular correlación con la actividad de la nefropatía lúpica, sirviendo como biomarcador útil para el seguimiento de la respuesta terapéutica y la detección de recaídas renales.

# Manifestaciones Neuropsiquiátricas

## Convulsiones

Presentes en 5-47% de pacientes, pueden ser focales o generalizadas y requieren evaluación neurológica urgente

## Estado Confusional

Alteración aguda del estado mental que requiere evaluación emergente



## Psicosis

Manifestación grave que requiere diferenciación entre actividad lúpica y efectos medicamentosos

## Cefalea

Reportada hasta en 95% de pacientes, desde cefalea tensional hasta migrañas refractarias

## Disfunción Cognitiva

Alteraciones sutiles en memoria, concentración y función ejecutiva

Las complicaciones neuropsiquiátricas representan uno de los aspectos más desafiantes del LES pediátrico, apareciendo en 15-95% de los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad. Estas manifestaciones pueden presentarse con o sin evidencia de actividad lúpica sistémica, constituyendo un desafío diagnóstico particularmente complejo en adolescentes.

La **superposición de síntomas** es común, con muchos pacientes presentando múltiples manifestaciones neuropsiquiátricas simultáneamente. La diferenciación entre síntomas primarios del LES, efectos secundarios de medicamentos, infecciones del sistema nervioso central o trastornos psiquiátricos primarios requiere una evaluación multidisciplinaria cuidadosa.

Los adolescentes con LES presentan riesgo elevado de desarrollar ansiedad y depresión, haciendo esencial la detección sistemática de alteraciones del estado anímico y el acceso a intervenciones de apoyo psicológico especializadas.



# Criterios Diagnósticos: ACR vs SLICC

## Criterios ACR 1997

- ❗ Requiere 4 de 11 criterios para el diagnóstico

1. Exantema malar
2. Exantema discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras orales o nasales
5. Artritis no erosiva ( $\geq 2$  articulaciones)
6. Serositis (pleuritis, pericarditis, peritonitis)
7. Manifestaciones renales
8. Convulsiones o psicosis
9. Manifestaciones hematológicas
10. Anormalidades inmunológicas
11. Anticuerpos antinucleares positivos

## Criterios SLICC 2012

- ✅ Mayor sensibilidad (93% vs 77%) en población pediátrica

### Adiciones importantes:

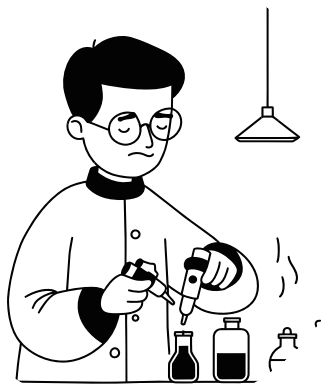
- Hipocomplementemia (C3, C4, CH50 bajos)
- Alopecia no cicatricial
- Manifestaciones cutáneas adicionales
- Manifestaciones neurológicas expandidas
- Coombs directo positivo sin anemia hemolítica

**Criterio especial:** Nefritis lúpica confirmada por biopsia con anti-ADN bicatenario o ANA positivos satisface el diagnóstico independientemente.

Los criterios SLICC han demostrado mayor sensibilidad diagnóstica en población pediátrica, detectando casos que podrían pasar inadvertidos con los criterios ACR tradicionales. Sin embargo, presentan especificidad ligeramente menor (85% vs 99%), requiriendo interpretación clínica cuidadosa para evitar sobrediagnóstico.

Es fundamental recordar que estos criterios se desarrollaron para clasificación en ensayos clínicos, no para diagnóstico clínico rutinario. La evaluación clínica integral debe considerar el contexto individual del paciente y la evolución temporal de las manifestaciones.

# Biomarcadores de Laboratorio

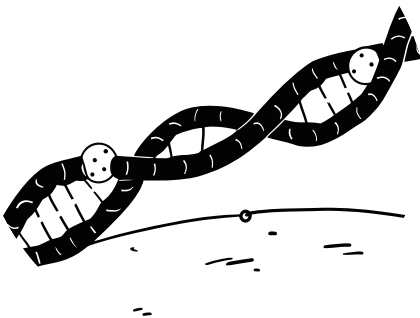


## Anticuerpos Antinucleares (ANA)

Sensibilidad: 95-99%

Especificidad: ~50%

Presentes en prácticamente todos los pacientes con LES, pero también en >20% de individuos sanos. Los títulos no se correlacionan con actividad de enfermedad.

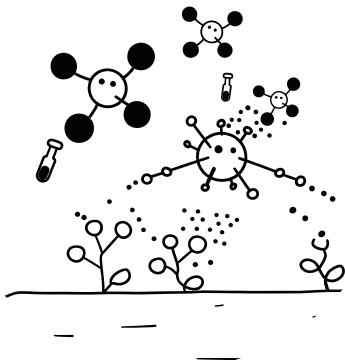


## Anti-ADN Bicatenario

Especificidad: ~98%

Sensibilidad: 40-65%

Específicos del LES y se correlacionan con actividad de enfermedad, especialmente nefropatía lúpica. Útiles para monitorización.



## Complemento (C3, C4, CH50)

Hipocomplementemia característica

Los niveles disminuyen durante enfermedad activa y se normalizan con tratamiento efectivo. Marcador útil de actividad sistémica.

Anticuerpo	Asociación Clínica	Frecuencia
Anti-Smith	Específico del LES, no correlaciona con actividad	25-30%
Anti-RNP	Fenómeno de Raynaud, enfermedad pulmonar	30-40%
Anti-Ro/SSA	Síndrome seco, lupus neonatal	40-50%
Anti-La/SSB	Lupus neonatal, bloqueo cardíaco congénito	15-20%
Antifosfolípidos	Trombosis arterial y venosa	>66%

La **hipergammaglobulinemia** constituye un hallazgo común pero inespecífico. Los marcadores de inflamación como la velocidad de sedimentación globular se elevan característicamente durante la enfermedad activa, mientras que la proteína C reactiva se correlaciona menos consistentemente,

# Enfoque Terapéutico Integral

01

## Medidas Generales y Preventivas

Protección solar rigurosa, uso de cremas con factor de protección elevado y evitación de exposición UV directa. Educación del paciente y familia sobre factores desencadenantes.

02

## Hidroxicloroquina Universal

Recomendada en todos los pacientes que la toleren. Previene exacerbaciones, mejora perfiles lipídicos y puede mejorar mortalidad. Dosis máxima: 4-5 mg/kg/día.

03

## Corticosteroides para Control Agudo

Piedra angular para manifestaciones significativas. Metilprednisolona IV para enfermedad grave, seguida de prednisona oral con reducción gradual.

04

## Inmunosupresores Ahorradores de Esteroides

Metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetilo, tacrolímús según manifestaciones específicas. Ciclofosfamida para enfermedad amenazante para la vida.

05

## Terapias Biológicas Emergentes

Rituximab para manifestaciones hematológicas refractarias. Belimumab aprobado en adultos con resultados prometedores.

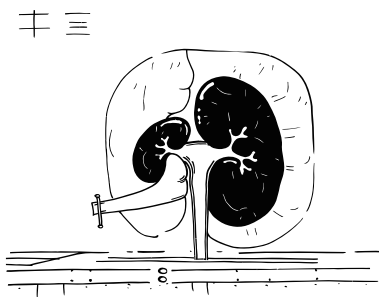


### Consideraciones Especiales en Pediatría

La adherencia a medicación oral es particularmente pobre en LES pediátrico. Las terapias IV pueden ofrecer ventajas en términos de cumplimiento terapéutico, especialmente en adolescentes.

El tratamiento del LES pediátrico requiere un enfoque individualizado que considere las manifestaciones específicas, la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente y la tolerancia a medicamentos. Las **posibles toxicidades de los corticosteroides** en población pediátrica incluyen alteraciones del crecimiento, aumento de peso, estrías, acné, hiperglucemia, hipertensión, cataratas, necrosis avascular y osteoporosis, haciendo esencial limitar su exposición.

# Protocolo CARRA para Nefropatía Lúpica



## Terapia de Inducción (6 meses)

El protocolo de la Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA) ofrece opciones terapéuticas estandarizadas específicamente validadas para población pediátrica:



### Opciones de Inducción:

- Ciclofosfamida IV: 500-1.000 mg/m<sup>2</sup> mensual
- Micofenolato mofetilo: 600 mg/m<sup>2</sup> BID (máximo 1.500 mg BID)
- Combinado con uno de tres regímenes estandarizados de corticosteroides

## Protocolo Euro-Lupus Modificado

Para adolescentes de peso adulto, se puede considerar el régimen de dosis fija de ciclofosfamida (500 mg cada 2 semanas durante 3 meses) para reducir toxicidad manteniendo eficacia comparable.

### Meses 0-6: Inducción

Ciclofosfamida IV mensual o micofenolato oral diario, combinado con corticosteroides según protocolo estandarizado

### Meses 6-42: Mantenimiento

Ciclofosfamida trimestral, micofenolato mofetilo o azatioprina durante 36 meses adicionales

1

2

3

### Evaluación 6 meses

Valoración de respuesta parcial. Si no se alcanza, cambio de medicación indicado

La selección entre ciclofosfamida IV versus micofenolato oral debe considerar factores como adherencia esperada, acceso venoso, preferencias familiares y perfil de efectos adversos. La **adherencia subóptima** es particularmente problemática con medicación oral en adolescentes, favoreciendo en muchos casos las opciones intravenosas.

# Complicaciones y Manejo a Largo Plazo

## Riesgo Cardiovascular Acelerado

Los pacientes con LES desarrollan aterosclerosis prematura independientemente de factores de riesgo tradicionales. Requiere monitorización de colesterol, presión arterial, índice de masa corporal y prevención del tabaquismo.

## Síndrome Antifosfolipídico

Presente en >66% de pacientes pediátricos. Aumenta significativamente el riesgo de eventos trombóticos arteriales y venosos. Requiere anticoagulación a largo plazo si se desarrolla trombosis.

## Salud Ósea

Osteoporosis y necrosis avascular, especialmente relacionadas con corticosteroides. Suplementación con calcio y vitamina D esencial. Niveles bajos de vitamina D correlacionan con mayor actividad de enfermedad.

## Riesgo Infeccioso

Infecciones complican frecuentemente el LES, especialmente neumocócica. Vacunación rutinaria incluyendo gripe anual y esquemas antineumocócicos ampliados recomendados.

Las **consideraciones de salud reproductiva** son particularmente importantes en adolescentes femeninas. El embarazo puede exacerbar el LES y muchos medicamentos utilizados son teratogénicos, haciendo esencial el asesoramiento anticonceptivo apropiado y la planificación familiar

# Lupus Neonatal: Manifestación Única

## Patogenia Distintiva

El lupus eritematoso neonatal (LEN) representa una entidad completamente distinta del LES, resultado de autoinmunidad adquirida pasivamente cuando autoanticuerpos maternos IgG cruzan la placenta y entran en circulación fetal.

La gran mayoría de casos se asocian con autoanticuerpos maternos **anti-Ro (SSA)**, **anti-La (SSB)** o **anti-RNP**. Sin embargo, solo el 2% de neonatos nacidos de madres con estos anticuerpos desarrollan LEN, indicando que la presencia anticuerpos maternos es necesaria pero no suficiente.



*El exantema anular característico del lupus neonatal típicamente afecta cara, especialmente región periorbitaria, tronco y cuero cabelludo.*

El 50% de los bebés con LEN nacen de madres con enfermedad reumática definida, mientras que la otra mitad nace de madres asintomáticas en quienes los anticuerpos se detectan solo tras el diagnóstico neonatal.

1

### Manifestaciones Cutáneas

Exantema anular o maculoso que puede estar presente al nacimiento o aparecer en las primeras 6-8 semanas tras exposición UV. Típicamente dura 3-4 meses y se resuelve espontáneamente.

2

### Alteraciones Hematológicas

Citopenias presentes en 25% de casos. Generalmente transitorias y se resuelven conforme se eliminan los anticuerpos maternos durante los primeros 6 meses de vida.

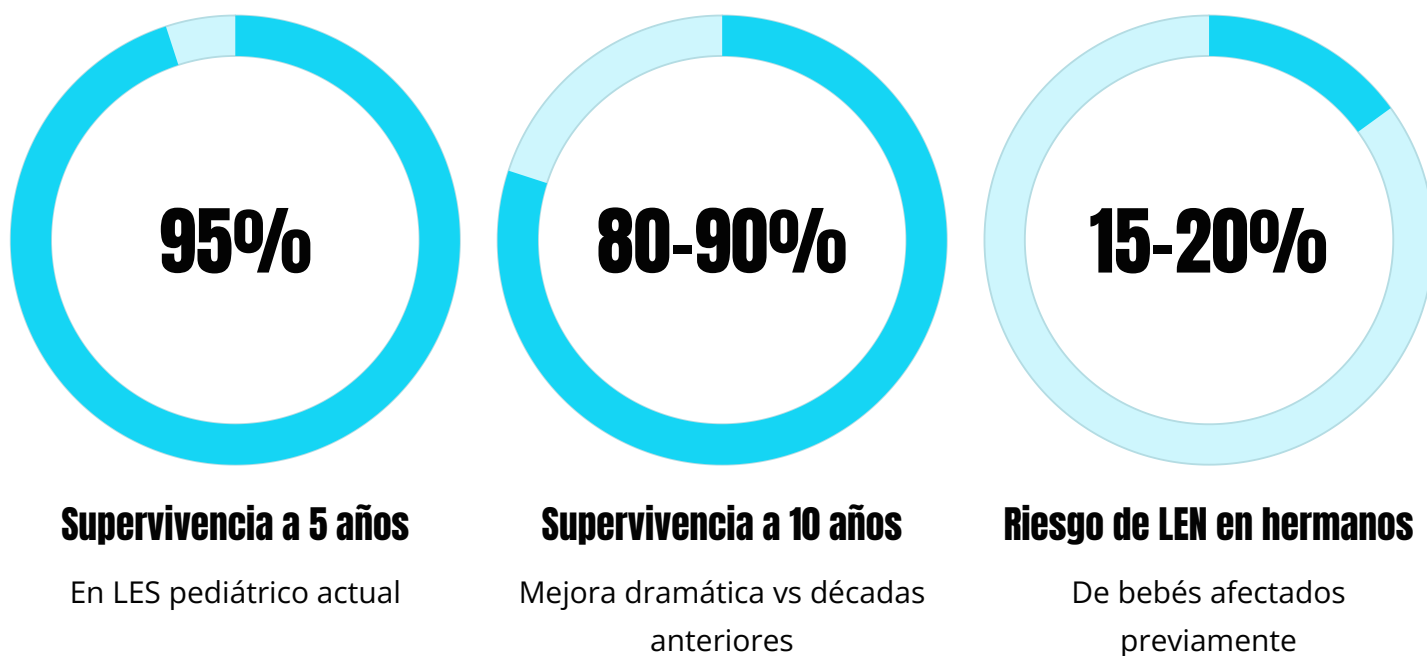
3

### Bloqueo Cardíaco Congénito

Complicación más temida. Puede variar desde prolongación del intervalo PR hasta bloqueo auriculoventricular completo con mortalidad del 20%. Permanente e irreversible.

El período de mayor vulnerabilidad para desarrollar bloqueo cardíaco fetal ocurre entre las 18-24 semanas de gestación, cuando los antígenos Ro y La se expresan en células cardíacas próximas al

# Pronóstico y Perspectivas Futuras



El pronóstico del LES pediátrico ha experimentado mejoras espectaculares durante las últimas cinco décadas, resultado directo de los avances en comprensión fisiopatológica, diagnóstico temprano y estrategias terapéuticas más sofisticadas. Sin embargo, la gravedad del LES pediátrico sigue siendo notablemente superior a la observada en casos de inicio en vida adulta.

Las causas de mortalidad han evolucionado significativamente: mientras que en fases tempranas del diagnóstico predominan las infecciones y complicaciones de glomerulonefritis o enfermedad neuropsiquiátrica, a largo plazo las principales causas incluyen complicaciones de aterosclerosis prematura y neoplasias malignas.

## ✓ Manejo Multidisciplinario Ideal

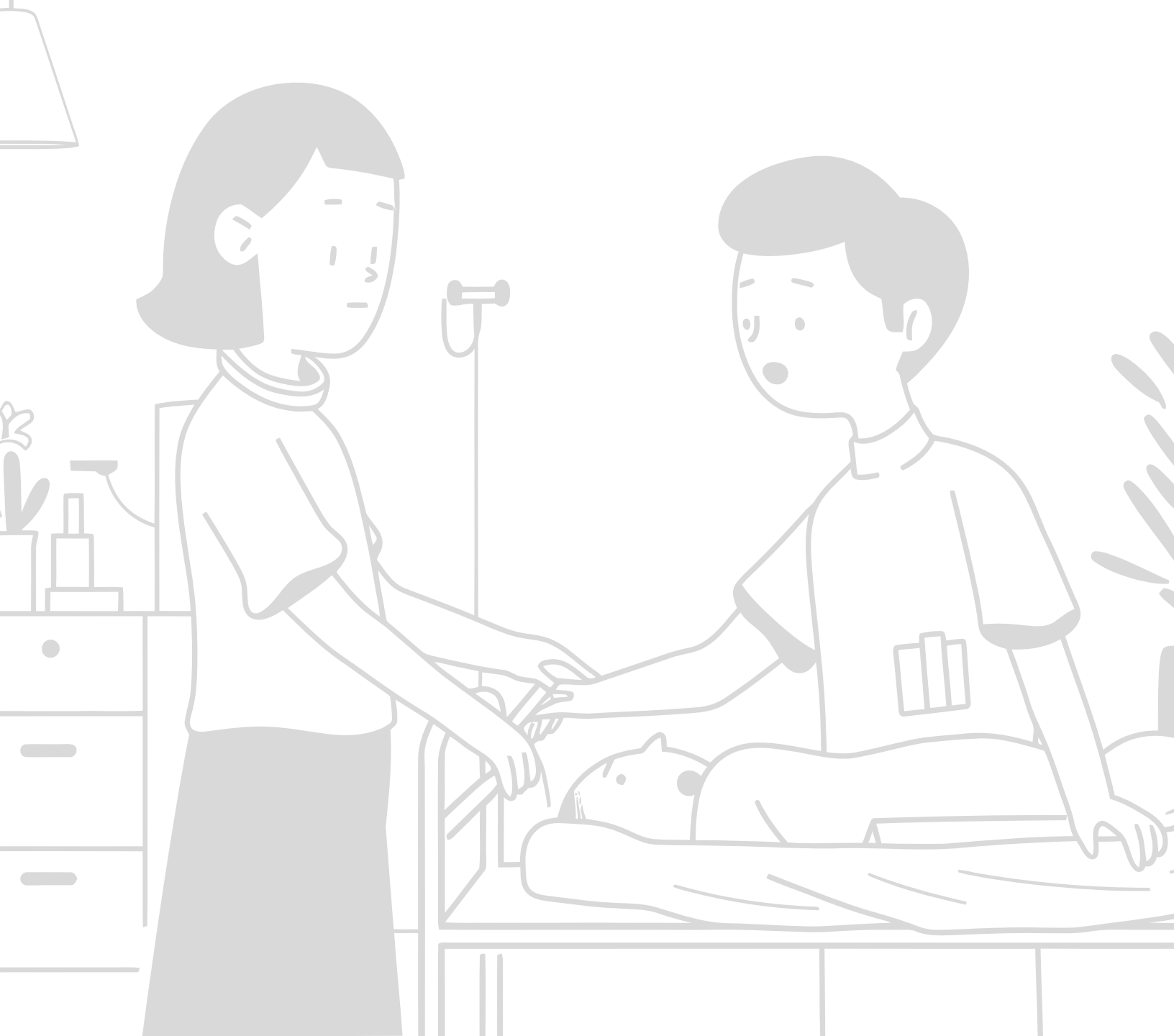
Los niños y adolescentes con LES requieren seguimiento por reumatólogos pediátricos en clínicas multidisciplinarias con acceso completo a subespecialistas pediátricos, incluyendo nefrología, neurología, cardiología, dermatología y salud mental.

Las **terapias emergentes** como anifrolumab (anticuerpo monoclonal contra receptor de interferón- $\alpha$ ) y rigerimod (polipéptido correspondiente a secuencia de proteína snRNP) están siendo investigadas activamente, ofreciendo esperanza para opciones terapéuticas más específicas y con menor toxicidad.

La carga prolongada de enfermedad en población pediátrica enfatiza la importancia crucial de estrategias preventivas integrales, incluyendo manejo proactivo de factores de riesgo cardiovascular, salud ósea, función reproductiva y bienestar psicosocial, asegurando no solo supervivencia sino calidad de vida óptima a largo plazo.

# Artritis Idiopática Juvenil

La artritis idiopática juvenil (AIJ) representa la enfermedad reumática más frecuente en la infancia y una de las patologías crónicas más prevalentes en pediatría. Este documento proporciona una guía clínica integral sobre el diagnóstico, tratamiento y manejo de la AIJ, dirigida a profesionales sanitarios especializados en reumatología pediátrica.





# Definición y Clasificación

## Concepto Principal

La AIJ representa un grupo heterogéneo de trastornos que comparten la manifestación clínica de artritis crónica en menores de 16 años, con duración mínima de 6 semanas.

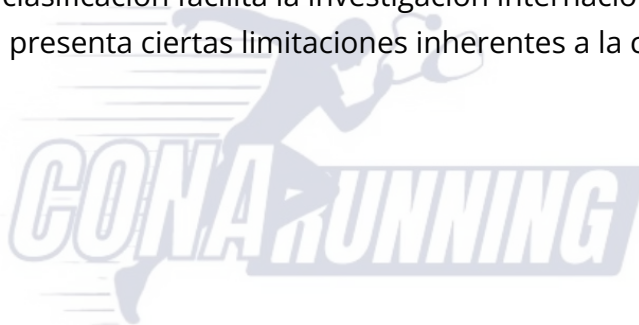
## Etiología Desconocida

Se desconoce en gran medida el origen y la patogenia de la AIJ. El componente genético es complejo, lo que dificulta la distinción entre diferentes subtipos.

## Sistemas de Clasificación

Existen diversos esquemas de clasificación, siendo los más relevantes los criterios del ACR (artritis reumatoide juvenil) y los de la ILAR (artritis idiopática juvenil).

La clasificación de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR) ha establecido el término "artritis idiopática juvenil" como nomenclatura estándar, incluyendo todos los subtipos de artritis juvenil crónica. Esta clasificación facilita la investigación internacional y mejora la comunicación entre especialistas, aunque presenta ciertas limitaciones inherentes a la complejidad de la enfermedad.

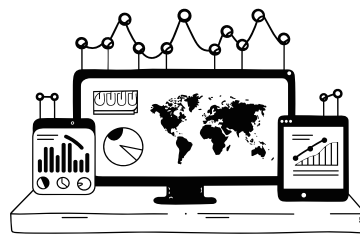


# Epidemiología Mundial

## Incidencia y Prevalencia Global

La incidencia mundial de la AIJ oscila entre 0,8-22,6 por 100.000 niños anualmente, con una prevalencia aproximada de 7-401 por 100.000. Este amplio rango refleja diferencias poblacionales, exposiciones ambientales, predisposición inmunogenética y variaciones en criterios diagnósticos.

En Estados Unidos, se estima que 300.000 niños padecen artritis, de los cuales 100.000 sufren AIJ específicamente. La falta de datos poblacionales uniformes representa un desafío significativo para establecer cifras precisas a nivel mundial.



# 300K

**Niños en EE.UU.**

Con artritis

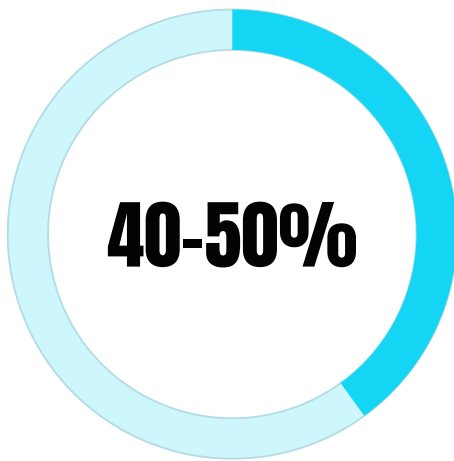
# 100K

**Casos de AIJ**

En Estados Unidos

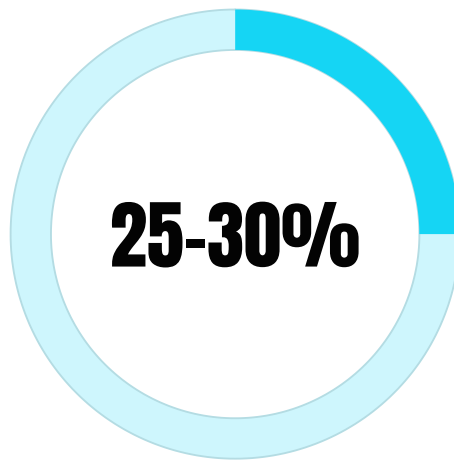


# Distribución por Subtipos y Demografía



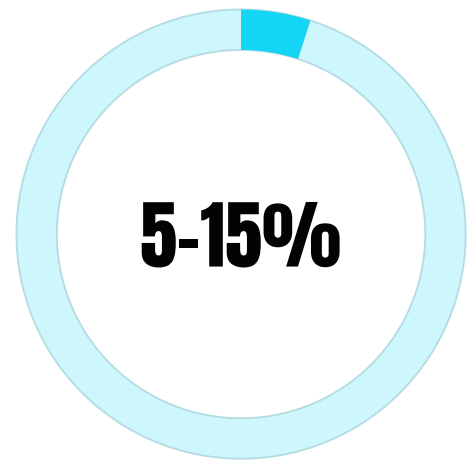
## Oligoartritis

Subtipo más frecuente,  
predominio femenino 3:1



## Poliartritis

Segundo más común,  
predominio femenino 5:1



## AIJ Sistémica

Menos frecuente, sin  
predominio de sexo

La distribución etaria presenta patrones característicos según el subtipo. La oligoartritis muestra una edad máxima de inicio entre los 2-4 años, mientras que la poliartritis presenta distribución bimodal con picos a los 2-4 años y 10-14 años. La AIJ sistémica puede aparecer durante toda la infancia, con máxima incidencia entre 1-5 años. Estas diferencias demográficas tienen implicaciones importantes para el diagnóstico temprano y el manejo terapéutico.

# Etiología y Factores Genéticos



## Predisposición Genética

Estudios en gemelos y familias confirman la importancia de factores genéticos. Las variantes en regiones HLA clase I y II se asocian a diversos subtipos de AIJ.



## Desencadenantes Externos

Infecciones bacterianas y víricas, respuestas inmunitarias anómalas a proteínas del shock térmico, alteraciones hormonales y traumatismos articulares.



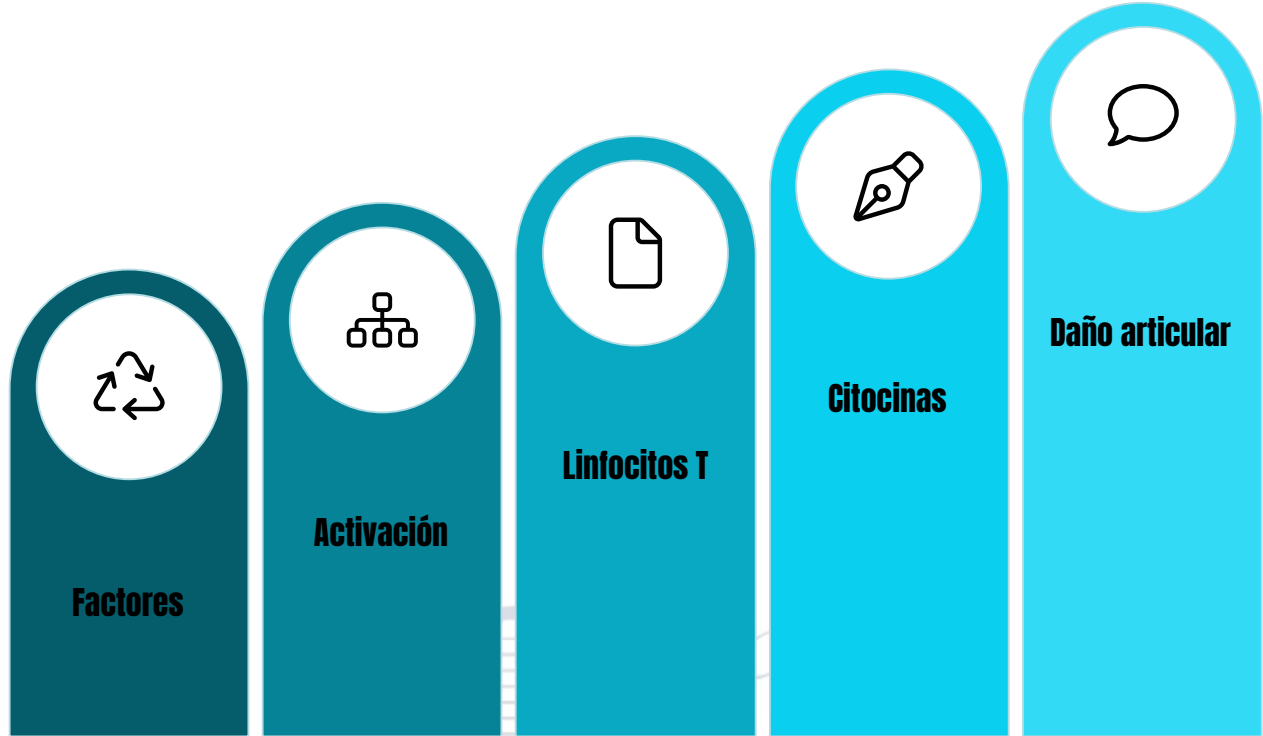
## Interacción Compleja

La enfermedad surge de la interacción entre susceptibilidad genética múltiple y factores ambientales desencadenantes específicos.

Los loci candidatos diferentes al HLA incluyen polimorfismos en genes codificantes para PTPN22, TNF- $\alpha$ , IL-6 y su receptor, e IL-1. Esta complejidad genética explica la heterogeneidad clínica de la AIJ y sugiere la necesidad de enfoques terapéuticos personalizados basados en perfiles genéticos específicos.



# Patogenia: Mecanismos Inmunológicos



La AIJ constituye una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por alteraciones significativas de las inmunidades humoral y celular. Los linfocitos T desempeñan un papel central mediante la liberación de citocinas proinflamatorias que favorecen una respuesta del linfocito T cooperador tipo 1.

La activación del linfocito B, formación de inmunocomplejos y activación del complemento contribuyen activamente al proceso inflamatorio. La herencia de alelos específicos de citocinas puede predisponer al aumento de redes inflamatorias, produciendo enfermedad sistémica o articular más grave. En contraste, la AIJ sistémica se caracteriza por alteración del sistema inmunitario innato, clasificándose como trastorno autoinflamatorio similar a la fiebre mediterránea familiar.

# Anatomía Patológica de la Sinovitis

## Cambios Histopatológicos Tempranos

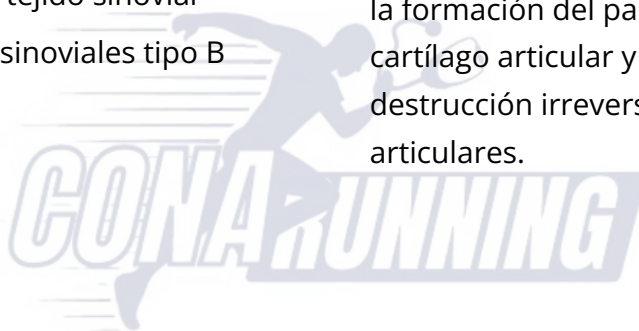
La sinovitis inflamatoria se caracteriza histológicamente por hipertrofia de vellosidades e hiperplasia con hiperemia y edema del tejido sinovial. La hiperplasia endotelial vascular es prominente, con infiltración predominante de células mononucleares y plasmáticas.



- Predominio de linfocitos T en la infiltración celular
- Hiperplasia endotelial vascular marcada
- Edema y congestión del tejido sinovial
- Proliferación de células sinoviales tipo B

## Progresión a Enfermedad Avanzada

La enfermedad avanzada sin control conduce a la formación del paño y erosión progresiva del cartílago articular y hueso contiguo, con destrucción irreversible de estructuras articulares.



# Manifestaciones Clínicas Generales

## Criterios Diagnósticos Fundamentales

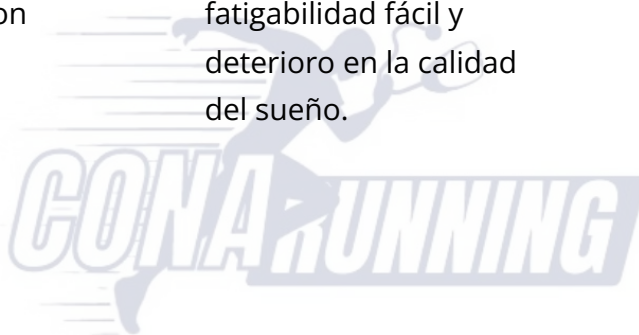
Es necesaria la presencia de artritis durante más de 6 semanas para diagnosticar cualquier subtipo de AIJ. La artritis se caracteriza por edema intraarticular o presencia de  $\geq 2$  síntomas: limitación de amplitud de movimiento, sensibilidad/dolor con movimiento, y calor local.

## Manifestaciones Iniciales Sutiles

Los síntomas iniciales pueden presentarse de forma sutil o aguda, manifestándose frecuentemente como rigidez matutina con cojera o gelificación tras inactividad. Los pacientes pueden experimentar fatigabilidad fácil y deterioro en la calidad del sueño.

## Características de las Articulaciones Afectadas

Las articulaciones comprometidas suelen estar tumefactas, calientes al tacto e incómodas con el movimiento, con amplitud de movimiento reducida, pero raramente eritematosas. La palpación revela sensibilidad variable según la actividad inflamatoria.



# Oligoartritis: Características Específicas

## Definición y Patrones de Afectación

La oligoartritis se caracteriza por afectación de  $\leq 4$  articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad, frecuentemente limitada a una articulación. Afecta predominantemente articulaciones grandes de extremidades inferiores, especialmente rodillas y tobillos.



Se clasifica como oligoartritis persistente si nunca supera 4 articulaciones, o extendida si evoluciona a  $>4$  articulaciones después de 6 meses, asociándose esta última a pronóstico más desfavorable.

### Factores de Riesgo para Uveítis

ANA positivos confieren riesgo incrementado de uveítis anterior asintomática, requiriendo examen periódico con lámpara de hendidura según protocolos establecidos.

### Correlaciones Clínicas

ANA positivos se correlacionan con edad menor de inicio, sexo femenino, artritis asimétrica y menor número de articulaciones afectadas a largo plazo.



# Poliartritis: Presentación y Complicaciones

La poliartritis se define por inflamación de  $\geq 5$  articulaciones en extremidades superiores e inferiores durante los primeros 6 meses. La poliartritis con factor reumatoide (FR) positivo presenta características similares a la artritis reumatoide adulta, con patrón simétrico característico.

01

## Nódulos Reumatoides

Aparecen en superficies extensoras, columna y tendones de Aquiles. Aunque inusuales, se asocian a evoluciones más graves, ocurriendo exclusivamente en individuos con FR positivo.

02

## Afectación Temporomandibular

La micrognatia manifiesta afectación crónica de la articulación temporomandibular, pudiendo impactar significativamente en la función masticatoria y desarrollo facial.

03

## Compromiso Cervical

La afectación vertebral cervical se presenta como disminución de extensión del cuello, conllevando riesgo de subluxación atlantoaxial y secuelas neurológicas.

04

## Enfermedad de Cadera

Puede ser sutil en presentación inicial, siendo la exploración física crucial para detectar amplitud de movimiento disminuida o dolorosa.

# AIJ Sistémica: Manifestaciones Extraarticulares

## Fiebre Característica

Picos febriles  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  diarios o cada 2 días durante  $\geq 2$  semanas, con retorno rápido a temperaturas normales o hipotérmicas. Patrón patognomónico de la enfermedad.

## Exantema Típico

Lesiones maculares eritematosas de color salmón, evanescentes, lineales o circulares. Distribución preferente en tronco y extremidades proximales, no pruriginosas y transitorias ( $< 1$  hora).

## Organomegalia

Hepatoesplenomegalia y linfadenopatía presentes en  $> 70\%$  de casos. Pueden preceder a la artritis, complicando el diagnóstico diferencial inicial.

## Serositis

Pericarditis como manifestación más común, ocasionalmente pleuritis y peritonitis. Requiere monitorización cardiológica estrecha en fases activas.

El fenómeno de Koebner representa una hipersensibilidad cutánea característica, donde traumatismos superficiales o calor pueden provocar las lesiones típicas. Sin artritis concomitante, el diagnóstico diferencial abarca múltiples entidades, incluyendo infecciones, neoplasias y otros trastornos reumáticos.

# Síndrome de Activación de Macrófago (SAM)

## Definición y Epidemiología

Complicación rara pero potencialmente mortal de la AIJ sistémica, también denominada síndrome hemofagocítico secundario o linfohistiocitosis hemofagocítica. Comparte defectos funcionales similares en la actividad del linfocito citotóxico dependiente de gránulos.

## Manifestaciones Clínicas

Inicio agudo de fiebre alta, linfadenopatía, esplenomegalia y encefalopatía. Los pacientes pueden presentar púrpura, hemorragias mucosas y coagulopatía significativa con prolongación de tiempos de coagulación.

## Criterios Diagnósticos

Hiperferritinemia ( $>684$  ng/ml) y dos de: trombocitopenia ( $<181 \times 10^9/l$ ), enzimas hepáticas elevadas (AST  $>48$  U/l), hipertrigliceridemia ( $>156$  mg/dl), hipofibrinogenemia ( $<360$  mg/dl).

La VSG disminuye debido a hipofibrinogenemia y disfunción hepática, característica útil para distinguir SAM de exacerbación sistémica. El tratamiento urgente incluye metilprednisolona intravenosa, ciclosporina o anakinra, siendo los casos graves tributarios de protocolos similares a LHH primaria.

# Métodos Diagnósticos y Evaluación

- **Diagnóstico Clínico**

La AIJ es un diagnóstico eminentemente clínico sin pruebas diagnósticas específicas.

- **Exclusión Diferencial**

Exclusión escrupulosa de otras enfermedades y múltiples imitadoras mediante evaluación sistemática.

- **Pruebas de Laboratorio**

ANA y FR son marcadores de apoyo o pronósticos, pudiendo ser normales en pacientes con AIJ.



Parámetro	Utilidad Clínica
ANA positivos	Riesgo incrementado uveítis
FR positivo	Pronóstico más grave
VSG/PCR elevadas	Actividad inflamatoria
Ferritina muy alta	Sospecha de SAM

Las anomalías hematológicas reflejan el grado de inflamación sistémica, con elevación de leucocitos y plaquetas, y anemia microcítica. Los cambios radiográficos tempranos incluyen edema tisular, osteopenia periarticular y aposición ósea perióstica. La RM demuestra mayor sensibilidad que la radiografía convencional para detectar cambios inflamatorios precoces.

# Estrategias Terapéuticas Contemporáneas

## Primera Línea: AINE

1

Antiinflamatorios no esteroideos para oligoartritis con respuesta parcial.

Naproxeno e ibuprofeno como opciones principales con perfiles de seguridad establecidos en pediatría.

2

## Segunda Línea: Corticoides Intraarticulares

Hexacetónido de triamcinolona para casos no responsivos a AINE o con limitaciones funcionales. Proporciona respuesta prolongada con mínimos efectos sistémicos.

## Tercera Línea: FARME

3

Metotrexato como FARME de elección, seguido de terapias biológicas anti-TNF (etanercept, adalimumab) para casos refractarios o con factores de mal pronóstico.

4

## Terapias Dirigidas

Inhibidores de IL-1 (anakinra, canakinumab) e IL-6 (tocilizumab) para AIJ sistémica. Abatacept como alternativa para poliartritis refractaria a anti-TNF.

Los objetivos terapéuticos incluyen lograr remisión de enfermedad, prevenir daño articular e impulsar crecimiento normal. Los planes de tratamiento requieren individualización según subtipo, gravedad y factores pronósticos. Los corticoides sistémicos se reservan para manifestaciones sistémicas graves debido a efectos adversos significativos a largo plazo.

# Pronóstico y Perspectivas Futuras



## Oligoartritis Persistente

Evolución generalmente favorable con mayoría alcanzando remisión. La oligoartritis extendida presenta pronóstico menos optimista, requiriendo manejo más intensivo y seguimiento prolongado.



## Vigilancia de Uveítis

Niñas con ANA positivos y onset precoz requieren seguimiento oftalmológico estricto. La uveítis anterior persistente puede causar complicaciones graves incluyendo ceguera si no se detecta tempranamente.



## Impacto Psicosocial

La AIJ puede afectar significativamente la adaptación psicosocial. Estudios demuestran problemas persistentes con adaptación y empleo en la vida adulta, requiriendo apoyo multidisciplinario integral.

Los avances en terapias biológicas han transformado el pronóstico de la AIJ, permitiendo que muchos pacientes alcancen remisión sostenida. Sin embargo, aproximadamente 20% de pacientes continúa con incapacidad funcional y síndromes dolorosos crónicos en la edad adulta. La detección temprana, tratamiento intensivo precoz y manejo multidisciplinario integral son fundamentales para optimizar los resultados a largo plazo. Las futuras direcciones incluyen medicina personalizada basada en perfiles genéticos y biomarcadores predictivos de respuesta terapéutica.