

Universidad De Costa Rica

Sistema De Estudios De Posgrado

Programa De Posgrado En Especialidades Médicas

“Descripción De 10 Años De Seguimiento De Nefritis Lúpica
Pediátrica En Costa Rica”

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de
la Especialidad en Pediatría para optar por el grado y título de
Especialista en Pediatría

Elaborado por: Dr. Ian Lachner Malavasi

2021

Agradecimientos:

A mis tutoras académicas: la Dra. Sara Fernández y la Dra. Gabriela Ivankovich por su asesoría y tiempo.

Al Dr. Soto Martínez y a la Dra. Loria por su guía.

A mis compañeros residentes del grupo C por ser como una segunda familia.

Dedicatoria:

A mi esposa y a mi familia por todo su apoyo incondicional.

Este trabajo final de Graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Pediatría del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de especialidad en pediatría



Dra. Lydiana Ávila de Benedictis, Pediatra Neumóloga

Directora del Programa de posgrado en especialidades medicas



Dr. Roberto Bogarín Solano, Pediatra Endocrinólogo

Coordinador programa de posgrado en Pediatría

Dra. Sara Fernández, pediatra nefróloga

Jefatura servicio Nefrología y tutora de investigación

Dra. Natalia Víquez, pediatra

Lectora del trabajo final de graduación



Dr. Ian Lachner Malavasi

Sustentante

Tabla de contenidos:

Agradecimientos:	<i>II</i>
Dedicatoria:	<i>III</i>
<i>Aprobación de tesis:</i>	<i>IV</i>
Resumen:	1
Introducción:	2
Materiales y métodos:	4
Resultados:	6
Discusión:	13
Limitaciones /Fortalezas del estudio:	19
Conclusión:	19
Agradecimientos:	20
Bibliografía:	21
Índice de figuras y tablas:	25

Descripción de 10 años de seguimiento de nefritis lúpica pediátrica en Costa Rica

Ian Lachner Malavasi¹, Gabriela Ivankovich Escoto², Sara Fernández Rojas³

¹Posgrado de Pediatría, Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica. ²Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Carlos Sáenz Herrera. ³ Departamento de Nefrología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Carlos Sáenz Herrera.

Resumen:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que produce un estado crónico de inflamación, que puede afectar cualquier órgano; dentro de lo cual se debe prestar especial atención al compromiso renal dado su alta prevalencia e impacto en morbilidad.(1)

Objetivo: Caracterizar los pacientes con LES en Costa Rica, y se comparará la clínica, histología y tratamiento en los casos de pacientes con nefritis lúpica.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional de pacientes con diagnóstico de LES según criterios del American College of Rheumatology (ACR), menores de 18 años, valorados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” de San José, Costa Rica, del año 2009 al 2019.

Resultados: En Costa Rica, el LES se presenta en una proporción hombres: mujeres 1:3.2, con incidencia de 0.36 por 100,000 habitantes anualmente y prevalencia de 5.3 casos por 100,000 habitantes. La edad promedio al diagnóstico es de 121 ± 30 meses. La prevalencia de nefritis es de un 56% en los pacientes lúpicos. En nuestro medio, las clases IV y III son las que se encontraron con mayor frecuencia en las biopsias renales (56% y 18% respectivamente) El uso de terapia de reemplazo renal (6%) y trasplante (4%) se correlacionan al grado de severidad de la nefritis. La mortalidad en los 10 años de estudio es de 4 pacientes. (5%)

Discusión y conclusiones: Desde la perspectiva epidemiológica, Costa Rica, en la mayoría de los casos, se comporta como el resto del mundo (incidencia, prevalencia, proporción entre sexos, intervalo entre síntomas y el diagnóstico, mortalidad); con la salvedad que la edad de presentación de nuestros pacientes es mucho menor comparado con otros estudios.

En cuanto a la enfermedad renal se comporta de manera similar a otros países. El mismo caso sucede con la proporción de las clases de nefritis. Se evidencian hallazgos universales para las distintas clases y como se presentan al diagnóstico, recalcando aquí el menor compromiso cutáneo, el compromiso hematológico casi universal, mayor afección de Creatinina (Cr) y tasa de filtración glomerular (TFG) en clases III y IV. En cuanto al tratamiento se evidencia el cumplimiento de las guías internacionales según “SHARE” con la salvedad que nuestro centro inicia con ciclofosfamida para clases mayores a la III, por una cuestión de disponibilidad según el seguro social. (2)

Palabras clave: Nefritis Lúpica, lúpus eritematoso sistémico pediátrico, Costa Rica

Introducción:

El LES es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, multisistémica que puede cursar desde una enfermedad leve hasta una que sea amenazante para la vida. El curso normalmente es impredecible y se basa en periodos de remisión y reactivación.(3) La enfermedad puede potencialmente afectar cualquier órgano o sistema; con lo que el curso de la enfermedad y el desenlace puede variar significativamente entre individuos, etnias y grupos etarios. Aproximadamente 15-20% de los pacientes desarrollan síntomas antes de cumplir los 18 años, lo que confiere la característica de LES juvenil (LESj).(4)

En general, afecta más al sexo femenino, en una proporción de 8-9: 1.(5) La distribución entre géneros varía con la edad, por ejemplo, en edades menores a 5 años el riesgo es igual para niños y niñas, sin embargo, luego pasan a tener de 4-5 veces más riesgo las mujeres (hasta los 16 años) y por último en la etapa adulta habrá una proporción de 10:1. Esta distribución de la enfermedad demuestra que los factores hormonales son contribuyentes centrales en la expresión del LES. (6)

La raza es otro factor determinante en el pronóstico de la enfermedad, las personas de ascendencia hispana/latina, asiática, negra e indígena norteamericana, tienden a tener una mayor incidencia y una afección más severa.(7) Las personas negras e hispanas desarrollan nefritis lúpica de manera más temprana y con una evolución más tórpida que su contraparte caucásica.(1)

Con respecto a la edad: el LES es raro que se presente en menores de 5 años, de ser así, toma la nomenclatura de LES de comienzo temprano (LESct).(8) Tanto el LESj como el LESct se caracterizan por un curso clínico más severo, alta prevalencia de daño a órgano blanco preexistente, más complicaciones y pronóstico más desfavorable cuando se compara con el LES de inicio en la adultez.(LESa) Este hallazgo evidencia predisposición genética, condición que juega un papel importante. (6)

El lupus pediátrico representa 20% de los casos de LES y exhibe mayor frecuencia de manifestaciones atípicas, más severas, con mayores tasas de actividad y daño acumulativo que su contraparte adulta.(9) En particular existe una mayor incidencia de compromiso renal y del sistema nervioso central (SNC).(10) Las terapias inmunosupresoras son ampliamente utilizadas sin embargo estas tienen una eficacia discreta contra las formas severas de la enfermedad. Hasta un 50-75% de los pacientes pediátricos con LES desarrollarán algún tipo de enfermedad renal al cabo del primer año de su diagnóstico y más del 90% desarrollará nefritis lúpica (NL) en los próximos 2 años. Individuos entre las edades de 10-13 años tendrán predilección por la NL y presentarán una incidencia de 0.72/100,000 habitantes por año.(11) El hallazgo de afección renal en promedio se da en los primeros 6-36 meses luego del diagnóstico. Existe una alta incidencia de enfermedad renal en LES, con un curso variado de lesiones patológicas y de manifestaciones clínicas.

Normalmente la NL tiene una clínica inespecífica ya sea de: hematuria, proteinuria, cilindros patológicos en el sedimento urinario (hemáticos, granulares o hialinos), hipertensión arterial (HTA), edemas periféricos, lesión renal aguda o crónica.(12) Ante esta clínica la biopsia renal examinada por medio de microscopía de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica contribuyen en el diagnóstico, pronóstico y guía el tratamiento.

La NL se divide en 6 clases, esto basado en las lesiones morfológicas, extensión, severidad del compromiso, depósito de inmunocomplejos y actividad o cronicidad. Se da énfasis en la descripción cuantitativa de la histología, más que la cualitativa. Es imperativo describir compromiso tubulointersticial y si se acompaña de lesiones vasculares (todo ello tiene valor pronóstico y es de significancia terapéutica). El fin de esta clasificación es facilitar la reproducibilidad lo que resulta en mejor cuidado del paciente y más efectiva la investigación clínica al respecto.

Existen hallazgos clínicos que correlacionan con el estadiaje histológico de nefritis lúpica, entre ellos el grado de proteinuria. Las lesiones inflamatorias más difusas afectan con mayor intensidad y extensión a las nefronas lo que interfiere con su función y estructura de barrera de ultrafiltración (mayor nivel de proteinuria en clases III y IV). Asimismo, hay correlación entre el aumento de la creatinina sérica (Cr) y mayor grado de cambios proliferativos glomerulares. Por consiguiente, en estadios superiores a la clase III se espera mayor grado de lesión renal, que se explica por la disminución progresiva de funcionalidad de las nefronas con lo que cae la tasa de filtración glomerular y conlleva a un aumento de la Cr.(13)

El compromiso renal sucede en aproximadamente 60% de los pacientes con LES y de estos 10-20% progresan a enfermedad renal terminal (ERT). Esta última y la enfermedad renal crónica (ERC) causada por la NL son de las mayores causas de mortalidad en LES.(14)

Se dice que un 50% de los pacientes con nefritis lúpica tendrán una nefritis proliferativa (Clases III o IV, según clasificación de WHO y RPS/ISN). Cabe destacar que las lesiones que generan son más severas y requieren terapia de inmunosupresión intensiva; además de que son más propensas a progresar y derivar en ERT.(15)

Basado en lo anterior, surge la necesidad de un estudio nacional para determinar la epidemiología de los pacientes lúpicos en la edad pediátrica con enfermedad renal, dado que no se cuenta con datos nacionales hasta el momento.

El objetivo del estudio es caracterizar los pacientes con LES en Costa Rica, y se comparará la clínica, histología y tratamiento en los casos de pacientes con nefritis lúpica.

Materiales y métodos:

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, basado en la revisión de expedientes clínicos de pacientes. Como criterios de inclusión: hombres y mujeres con diagnóstico de LES, según criterios del American College of Rheumatology (ACR) de 1997 (16), antes de 18 años de edad, entre el periodo del 1 enero de 2009 al 31 de diciembre de 2019, valorados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Se excluyeron los pacientes con más de 30% de los datos del expediente clínico faltantes y aquellos donde se realizó un cambio en el diagnóstico a lo largo del seguimiento. Con respecto a los aspectos éticos del estudio, este fue

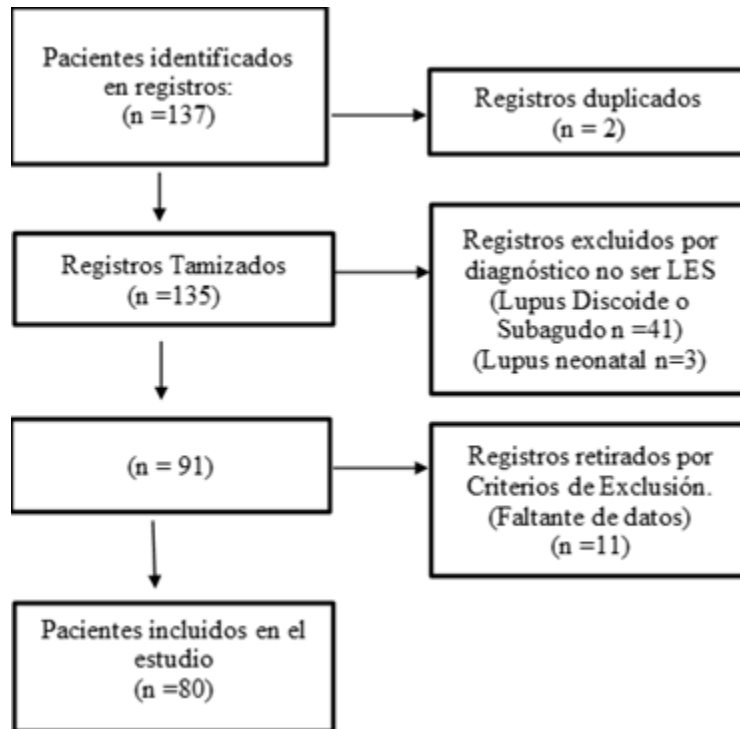
aprobado por el Comité Ético Científico del hospital con el número CEC-HNN-029-2020, lo que conlleva al apego de las guías de buenas prácticas clínicas, haciendo énfasis a la confidencialidad por la estirpe de nuestro estudio.

La recolección de datos se basó en lo proporcionado por el área de registros médicos del hospital de todo paciente con el diagnóstico de “Lupus”. Se realiza una búsqueda en el Expediente Digital Único en Salud (EDUS) y el expediente electrónico Medisys para así completar la hoja de recolección de datos. Se utilizó el sistema Labcore para recolectar los datos de laboratorio. Se tomaron los resultados de biopsias y autopsias realizadas por el Servicio de Patología. Como variables se utilizaron: género, edad al diagnóstico, procedencia, edad de inicio de los síntomas, antecedentes personales de enfermedades inmunológicas, antecedentes heredofamiliares de enfermedades inmunológicas, criterios de LES al diagnóstico según el ACR (brote malar, fotosensibilidad, brote discoide, úlceras orales, artritis, enfermedad renal, enfermedad neurológica, enfermedad hematológica, ANA positivo, criterios inmunoserológicos), niveles de complemento al diagnóstico, presencia de HTA (Grado I si mayor al percentil 95 o Grado II si mayor al percentil 95+12 mmhg), Creatinina sérica, Tasa de filtración glomerular (estimada según fórmula de “Schwartz”), sedimento urinario activo (presencia de cilindros hemáticos, granulosos o hialinos), presencia de hematuria (>5 eritrocitos por campo), grado de proteinuria (rango nefrótico >40 mg/m²/h, significativo no nefrótico: 4-40 mg/m²/h, sin proteinuria significativa <4 mg/m²/h), lesión renal aguda (aumento de Cr ≥0.3 mg/dL en últimas 48 horas, aumento de ≥1.5 veces del basal en últimos 7 días, o gasto urinario menor a ≤0.5 mL/kg/h por 6 horas), clase histológica de la biopsia renal (clasificación según WHO y RPS/ISN), hallazgos a la inmunofluorescencia en la biopsia renal (IgG, IgA, IgM, C3, C1q), tratamiento utilizado a lo largo de la enfermedad y la mortalidad (si fue el caso, se examinó su causa directa)

Se registran 137 pacientes con el diagnóstico de “Lupus”. Se detalla el proceso de inclusión-exclusión al estudio en la *figura 1*.

Para el análisis estadístico se utilizan programas *Epidata versión 3.1* para recolectar datos y *Office Excel versión 365* para el análisis estadístico. En el caso de tasas por provincias se calculan basado en las proyecciones para el año 2019, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) en el censo del 2011 para la población menor de edad de Costa Rica. (15)

Figura 1: Resumen de proceso de inclusión/exclusión de pacientes al estudio:



Resultados:

Se logra identificar 137 pacientes con el diagnóstico de “Lupus” con lo cual luego de aplicar tanto criterios de inclusión y exclusión quedan un total de 80 pacientes para el análisis correspondiente. Se evidencia predominio en la frecuencia del sexo femenino $n=61$ (76%). La edad promedio del diagnóstico ronda los 10 años (121 meses) con un intervalo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico de alrededor de 4.3 meses. La incidencia anual promedio es de 0.36 por 100,000 habitantes por año y la prevalencia de 5.3 por 100,000 habitantes. Las cuatro provincias de mayor peso respecto a tasas de incidencia por distribución geográfica son: San José con 8.6 casos por 100,000 habitantes (48%), Alajuela 5.5 por 100,000 habitantes (21%), Cartago 5.2 por 100,000 habitantes (10%), Heredia 4.6 por 100,000 habitantes (9%). Mientras tanto Guanacaste fue la provincia con menor reporte de casos, con una tasa de 1.6 por 100,000 habitantes. (2%) Se reportan cuatro pacientes fallecidos (5%). (cuadro 1)

Cuadro 1 Características Generales de pacientes con LES en Costa Rica:

	<i>n (%)</i>	<i>Tasa (por 100,000) *</i>
Sexo Masculino	19 (24%)	
Sexo Femenino	61 (76%)	
Ambos sexos	80(100%)	
Proporción masculino: femenina	1:3.2	
Intervalo inicio de síntomas al diagnóstico de LES:	4.3 meses	
Intervalo diagnóstico de LES y desarrollo de enfermedad renal	14 meses	
Incidencia anual promedio:		0.36
Prevalencia de LES del periodo 2009-2019:		5.3
Mortalidad en el periodo del estudio:	4 (5%)	

LES: Lupus eritematoso sistémico.

Respecto a los hallazgos clínicos al diagnóstico predominan las manifestaciones mucocutáneas 51% (n=41) y de ellos el más frecuente fue el eritema malar con 31% (n=25) , seguido de úlceras orales con 24% (n=19). Las manifestaciones articulares se presentan en una proporción similar (51%, n=41).

Los criterios de laboratorio predominantes son el compromiso renal (50%, n=40), hematológico (78%, n=62), el anticuerpo anti-núcleo (ANA) positivo (88%, n=70), y el criterio inmunoserológico n=68 (85%). El promedio de criterios de ACR presentes en el diagnóstico es de 5 ± 1 . (*cuadro 2*)

Cuadro 2 Comparación de criterios clínicos y diagnósticos de LES entre sexo masculino y femenino:

	Masculino (n=19)	Femenino (n=61)	Ambos (n=80)
Edad al diagnóstico	123 ± 33 meses	120 ± 29 meses	121 ± 30 meses
Manifestaciones Mucocutáneas:	7 (37%)	34 (56%)	41 (51%)
Rash malar	1 (5%)	24 (39%)	25 (31%)
Lupus discoide	1 (5%)	3 (5%)	4 (5%)
Fotosensibilidad	1 (5%)	16 (26%)	17 (21%)
Ulceras orales	6 (32%)	13 (21%)	19 (24%)
Manifestaciones Articulares:	9 (47%)	32 (52%)	41 (51%)
Manifestaciones Serositis:	3 (16%)	11 (18%)	14 (18%)
Manifestaciones Renales:	10 (53%)	30 (49%)	40 (50%)
Manifestaciones Neuropsiquiátricas:	0 (0%)	3 (5%)	3 (4%)
Manifestaciones Hematológicas:	15 (79%)	47 (77%)	62 (78%)
Anemia	13 (68%)	39 (64%)	52 (65%)
Hemoglobina promedio (mg/dl)	10.1 ± 2	9.9 ± 2	9.9 ± 2
Leucopenia	7 (37%)	15 (25%)	22 (28%)
Leucocitos promedio	6149 ± 3346	7907 ± 5537	7508 ± 5153
Linfopenia	4 (21%)	20 (33%)	24 (30%)
Linfocitos promedio	1994 ± 792	2012 ± 234	2008 ± 1143
Neutropenia	4 (21%)	4 (7%)	8 (10%)
Neutrófilos promedio	3091 ± 2349	5209 ± 4928	4728 ± 4546
Trombocitopenia	4 (21%)	12 (20%)	16 (20%)
Plaquetas promedio	273,867 ± 155,056	239,157 ± 113,567	247,045 ± 123,751
Criterio ANA+:	17 (89%)	53 (87%)	70 (88%)
Criterio Inmunoserológico:	17 (89%)	51 (84%)	68 (85%)
Número de Criterios ACR:	4 ± 1	5 ± 1	5 ± 1
C3 promedio (mg/dl)	50 ± 38	48 ± 31	49 ± 33
C4 promedio(mg/dl)	8 ± 6	7 ± 8	7 ± 7
Presencia de Anticardiolipina IgM	7 (37%)	19 (31%)	26 (33%)
Presencia de Anticardiolipina IgG	8 (42%)	24 (39%)	32(40 %)

Respecto al compromiso renal, 35% (n=28) de los pacientes lúpicos en Costa Rica se presentan con un síndrome nefrótico al diagnóstico y un 50% lo desarrollan en algún punto del curso de la enfermedad. Como complicación, la hipertensión arterial (HTA) está presente en un 59% (n=47) de los pacientes en algún momento de la enfermedad. El 26% (n=21) de los pacientes recién diagnosticados de LES presentarán algún grado de lesión renal aguda. A lo largo de la enfermedad 34% (n=27) presentarán hematuria y 38% (n=30) sedimento urinario activo. La hipocomplementemia es casi universal: valores promedios de C3 al diagnóstico son de 49 mg/dl y C4 de 7.3 mg/dl

Se realiza una comparación entre pacientes con LES *con* y *sin* enfermedad renal en el *cuadro 3*.

Cuadro 3 Comparación epidemiológica y clínica de pacientes lúpicos con y sin enfermedad renal:

	<i>LES Sin Compromiso Renal</i>	<i>LES Con Enfermedad Renal</i>	<i>Ambos</i>
Sexo Masculino	4 (21%)	15 (79%)	19 (100%)
Sexo Femenino	18 (30%)	43 (70%)	61 (100%)
Proporción M: F	1: 4.5	1: 2.9	1:3.2
Ambos sexos	22 (27%)	58 (73%)	80 (100%)
Edad Al Diagnóstico (meses):	122 ± 33	121 ± 29	121 ± 30
Criterio ACR Mucocutáneo	13 (59%)	28 (48%)	41 (51%)
Eritema malar	8 (36%)	17 (29%)	25 (31%)
Lupus discoide	3 (14%)	1 (2%)	4 (5%)
Fotosensibilidad	6 (27%)	11 (19%)	17 (21%)
Úlceras orales	6 (27%)	13 (22%)	19 (24%)
Criterio ACR Articular	14 (64%)	27 (47%)	41 (51%)
Criterio ACR Serositis	4 (18%)	10 (17%)	14 (18%)
Criterio ACR Neuropsiquiátrico	1 (5%)	2 (3%)	3 (4%)
Criterio ACR Hematológico	16 (73%)	46 (79%)	62 (78%)
Anemia	13 (59%)	39 (67%)	52 (65%)
Leucopenia	7 (32%)	15 (26%)	22 (28%)
Linfopenia	6 (27%)	18 (31%)	24 (30%)
Neutropenia	5 (23%)	3 (5%)	8 (10%)
Trombocitopenia	4 (18%)	12 (21%)	16 (20%)
Criterio ACR ANA+	19 (86%)	51 (88%)	70 (88%)
Criterio ACR Inmunoserológico	18 (82%)	50 (86%)	68 (85%)
Criterio ACR Renal	0	40 (68%)	40 (50%)
Puntaje ACR	4 ± 2	5 ± 1	5 ± 1
Síndrome Nefrótico al diagnóstico	0 (0%)	28 (48%)	28 (35%)
Síndrome Nefrótico en algún punto de la enfermedad	0 (0%)	38 (66%)	40 (50%)
HTA en algún punto de la enfermedad	2 (9%)	45 (78%)	47 (59%)
Lesión Renal Aguda al diagnóstico:	0 (0%)	21 (36%)	21 (26%)
Hematuria glomerular	6 (27%)	21 (36%)	27 (34%)
Sedimento urinario con Cilindros	3 (14%)	27 (47%)	30 (38%)
Proteinuria significativa sin rango Nefrótico			
Diagnostico	3 (14%)	14 (24%)	17 (21%)
Algún punto de la enfermedad:	2 (9%)	9 (16%)	11 (14%)
Proteinuria en rango nefrótico			
Diagnostico	1 (5%)	28 (48%)	29 (36%)
Algún punto de la enfermedad:	2 (9%)	45 (78%)	47 (59%)
C3 promedio al diagnóstico (mg/dl)	59	45	49
Aclaramiento Cr promedio al diagnóstico (cc/min/1.73m2)	119 ± 32	87 ± 47	95 ± 46
Mortalidad: (n=4)	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)

*HTA: Hipertensión arterial

En cuanto a la caracterización, según clase de nefritis lúpica, se realizó biopsia en 48 pacientes (60%); sin embargo, se cuenta con 45 resultados histológicos concluyentes (*cuadro 4*). Se determina que la clase más frecuente es la clase IV (56%, n=25), segundo la clase III (18%, n=8), tercera la clase II (15%, n=7) y cuarta la clase V (11%, n=5). La edad promedio de presentación es similar entre ellas. La gran mayoría presentan proteinuria en rango nefrótico al diagnóstico y síndrome nefrótico secundario (rango entre 88-100%). Las clases III y IV presentan más afección a nivel de lesión renal aguda dado que el promedio de creatinina Cr y de tasa de filtración glomerular (TFG) es respectivamente de 1.3 mg/dl con 79 ± 51 cc/min/1.73m² para la clase III y 1.7 mg/dl con 72 ± 46 cc/min/1.73m² para la clase IV.

Cuadro 4 Comparación epidemiológica, clínica, tratamiento y mortalidad entre las clases de nefritis lúpica:

	<i>Clase II</i> (n=7)	<i>Clase III</i> (n=8)	<i>Clase IV</i> (n=25)	<i>Clase V</i> (n=5)
Sexo Masculino	1 (2%)	1 (2%)	5 (11%)	2 (4%)
Sexo Femenino	6 (13%)	7 (16%)	20 (45%)	3 (7%)
Ambos sexos	7 (15%)	8 (18%)	25 (56%)	5 (11%)
Edad promedio al diagnóstico (meses)	122 ± 32	130 ± 21	121 ± 27	105 ± 36
Sedimento urinario activo al diagnóstico	5 (71%)	8 (100%)	20 (80%)	4 (80%)
Proteinuria al diagnóstico: Rango No nefrótico	0	3 (38%)	5 (20%)	0
Proteinuria al diagnóstico: Rango Nefrótico	7 (100%)	5 (62%)	16 (64%)*	4 (80%)**
Síndrome Nefrótico II en algún momento de la enfermedad:	7 (100%)	7 (88%)	22 (88%)	5 (100%)
Promedio de Cr al diagnóstico (mg/dl):	0.6	1.3	1.7	0.5
Promedio TFG al diagnóstico (ml/min/1.73m ²):	103 ± 33	79 ± 51	72 ± 46	118 ± 34
HTA grado I	4 (57%)	6 (75%)	14 (56%)	2 (40%)
HTA Grado II	0	1 (13%)	9 (36%)	1 (20%)
Eritema malar	3 (43%)	2 (25%)	6 (24%)	2 (40%)
Lupus discoide	0	0	0	1 (20%)
Fotosensibilidad	1 (14%)	1 (13%)	4 (16%)	2 (40%)
Úlceras orales	2 (29%)	3 (38%)	3 (12%)	2 (40%)
Articular	4 (57%)	4 (50%)	11 (44%)	4 (80%)
Serositis	1 (14%)	2 (25%)	3 (12%)	0
Neuropsiquiátrico	0	1 (13%)	0	0
Hematológico	6 (86%)	6 (75%)	25 (100%)	2 (40%)
Anemia	4 (57%)	4 (50%)	24 (96%)	2 (40%)
Leucopenia	2 (29%)	1 (13%)	8 (32%)	1 (20%)
Linfopenia	3 (43%)	4 (50%)	9 (36%)	1 (20%)
Neutropenia	0	8 (100%)	3 (12%)	0
Trombocitopenia	0	2 (25%)	5 (20%)	1 (20%)
Renal	4 (57%)	7 (88%)	21 (84%)	3 (60%)
ANA+	7 (100%)	8 (100%)	21 (84%)	5 (100%)
Inmunoserológico	7 (100%)	8 (100%)	21 (84%)	4 (80%)
Puntaje ACR	5 ± 1	5 ± 1	5 ± 1	5 ± 1
Tratamiento utilizado:				
Prednisolona	7 (100%)	8 (100%)	25 (100%)	5 (100%)
Metilprednisolona	2 (29%)	5 (63%)	24 (96%)	5 (100%)
Hidroxicloroquina	7 (100%)	8 (100%)	22 (88%)	5 (100%)
Metrotexato	2 (29%)	2 (25%)	4 (16%)	1 (20%)
Micofenolato	3 (43%)	4 (50%)	10 (40%)	3 (60%)
Azatioprina	6 (86%)	5 (63%)	15 (60%)	4 (80%)
Ciclofosfamida	3 (43%)	5 (63%)	24 (96%)	5 (100%)
Tacrolimus	0	0	6 (24%)	0
Rituximab	0	0	3 (12%)	0
Diálisis:	0	1 (2%)	2 (4%)	0
Trasplante:	0	0	2 (4%)	0
Mortalidad:	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	0

HTA: Hipertensión arterial. (grado I: mayor al percentil 95, grado II mayor al percentil 95+12 mmhg) *4 N/a (16%) **1 N/a (20%)

Discusión:

En el presente estudio se documenta una predominancia del sexo femenino 1:3.2, similar a lo reportado en la literatura internacional. Así descrito por Mackie et al (Australia) con una proporción de 1:4.(17) No obstante existe un espectro amplio de dicha proporción. Por ejemplo, Bortolini et al (Brasil) reporta una proporción de hasta 1:5.(18) Massias et al (Reino Unido) documenta una proporción de 1:5 en la población general, pero lo desglosa en 1:6.8 en caucásicos, 1:3.2 en asiáticos y 1:10.5 en población negra.(4) En estudios latinoamericanos, Ramírez et al evidenciaron una proporción de 1:9.(19) Cabe destacar que múltiples variables asociadas a genes y a etnias, pueden modificar esta proporción, así como lo puede también hacer la proporción de género de cada país. Respecto a la edad es igualmente raro encontrar un diagnóstico antes de los 5 años en toda la bibliografía revisada y en nuestro estudio sucede lo mismo. Solo se documentó un paciente debajo de este grupo etario. ($n=1/80$ o 1%)

La edad promedio de nuestro estudio fue de 121 ± 30 meses, ergo 10 ± 2.5 años. La edad promedio en la población brasileña fue de 13 ± 2 años.(18) En el estudio australiano, 12.6 años.(17) En el estudio inglés 12.2 años y el latinoamericano de 16.4 años. La población latinoamericana presenta inicio de enfermedad más temprano, así como enfermedad más severa y con mayor afección renal.(7) Dentro de variables a considerar para explicar el inicio a edades más tempranas, corresponde destacar predisposición genética, etnia y la exposición a rayos UV, dado que nuestro país se encuentra más cercano al ecuador planetario. Es oportuno indicar aquí que existen hipótesis de que la de exposición UV acumulativa, puede ser causante de LES.(17)

Cabe subrayar que en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera se ve la población de menores de 13 años. De esta manera, si el diagnóstico es efectuado fuera de este grupo etario, es probable que el paciente haya sido visto en otro hospital, lo que induce a que se pueda dar un sesgo.

No obstante, el dato sí es de importancia, dado que al menos en nuestro centro, una edad de diagnóstico menor conlleva a mayor probabilidad de enfermedad más severa y peor pronóstico a largo plazo.

Para efectos de nuestro estudio no se tomó en cuenta la etnia, pero sí sería una variable llamativa a tomar en consideración para un estudio futuro o la continuación de este. La raza caucásica presenta un inicio de la enfermedad más tardío respecto a la raza negra y la latina.(4)

Incidencia anual promedio de nuestro estudio es de 0.36 por 100,000 habitantes, acorde a lo presentado en el estudio australiano de 0.32 por 100,000 habitantes

El intervalo entre síntomas y el diagnóstico en nuestro estudio fue de 4.3 meses que corresponde a 0.36 de un año y es sumamente similar a lo plasmado en el estudio latinoamericano por Ramírez et al con un promedio de 0.35 de un año.(19)

Se presenta una mortalidad de 4 pacientes (5%) en el transcurso de 10 años siendo 3/4 (75%) por causas infecciosas y 1/4 por causa cardiovascular. De manera comparativa, hallazgos sumamente similares se evidencian en el estudio elaborado por Mak et al (China), donde en un periodo de 12 años se presentaron 3 muertes por LES pediátrico: uno por infección, uno por infarto agudo al miocardio y otro por enfermedad renal exclusivamente.(20) Es difícil recabar información sobre mortalidad por LES pediátrica. Se encuentran estudios de mayor antigüedad desarrollados por Glidden et al (Estados Unidos), que concluyen con una tasa de supervivencia a los 5 y a los 10 años de 92% y 85%, respectivamente. Las tasas encontradas en nuestro estudio son aún mejores: cercanas al 95% en 10 años. Es importante destacar la época en las cuales se está comparando estas supervivencias (1983 vs 2019). Este mismo estudio presenta causas de mortalidad relacionadas con infecciones 3/8 (37.5%) y aquellas relacionadas a ICC por HTA secundaria 2/8 (25%). Empero 4 de estos 8 pacientes fallecidos presentan dentro de las causas de muerte algún tipo de afección renal (enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico secundario, “enfermedad multisistémica severa”).(21) Pese a que nuestro estudio no presenta causa de muerte directa, la enfermedad renal, si representa morbilidad importante.

Entre las manifestaciones presentes al diagnóstico, las cutáneas se presentan en el 51% de los pacientes (malar 31%, discoide 5%, fotosensibilidad 21%, úlceras orales 24%). Algo similar reporta el estudio australiano (malar 47%, discoide 10%, fotosensibilidad 31%, úlceras orales 17%). Ellos documentan más rash malar y menor úlceras orales.(17) El estudio brasileño casi duplica la presencia de rash malar (65%) y triplica la fotosensibilidad (76%).(18) Los ingleses, por su parte, describen que las manifestaciones cutáneas son menores en la raza negra (26%) o menos

evidentes, desde el punto de vista clínico.(4) El estudio latinoamericano presenta mayor rash malar (70%), mayor fotosensibilidad (53%) y mayor compromiso por úlceras orales (49%).(19)

Cuando comparamos estas manifestaciones cutáneas, proporcionalmente, son más evidentes en el sexo femenino especialmente el rash malar (5% vs 39%) y fotosensibilidad (5% vs 26%). Mientras que las manifestaciones de mucosas son más frecuentes en hombres (32% vs 21%). Llama la atención que el estudio elaborado por Ng et al (Canadá) encuentra lo opuesto: mayor incidencia de manifestaciones cutáneas en los hombres 76.9% vs 70.8% y para ambos sexos en 71% de los pacientes.(22) Como hipótesis se puede plantear que Canadá es un país receptor de mucha inmigración. Se conoce que la población asiática presenta mayor afección por manifestaciones cutáneas, sin embargo, sería hacer una asunción que no corresponde, dado que este estudio no divide a su población por etnias. (4) Otra hipótesis es que la exposición a los rayos UV difiere entre Costa Rica y Canadá, donde se presentan inviernos más largos con menor exposición a dichos rayos.

Con respecto a las manifestaciones neuro-psiquiátricas, todas ellas fueron convulsiones no provocadas (todas en el sexo femenino). Estas representan 3% de los pacientes. No se encuentra el criterio de psicosis en nuestro estudio. En el estudio australiano tampoco evidenciaron psicosis y solo 1/30 (3%) presentó el criterio de convulsiones no provocadas. Eso es exactamente lo mismo que nosotros encontramos en nuestro estudio.(17) En contraste el estudio brasileño que denota hasta un 10% con psicosis y 22% con convulsiones.(18) El inglés se asemeja y hace la distinción de que la raza asiática presenta más esta afección (11% asiáticos, 8% negros, 8% caucásicos). En el estudio canadiense documentan este criterio en el 11% de sus pacientes (contrario a lo reportado en nuestro estudio, ellos narran que es más frecuente en el sexo masculino 23.1% vs 10% sexo femenino).(22) En el estudio latinoamericano, 11.3% de sus pacientes presentaron convulsiones.(19) El compromiso neuropsiquiátrico se limita mucho en los criterios según la ACR y por eso ha sido objeto de discusión. Dentro de tal contexto, se considera utilizar otros criterios, especialmente para LES pediátrico como sería utilizar los criterios de SLICC, que parecen ser mucho más sensibles que ACR y no se limita a psicosis y convulsiones.(17,23) Empero en el caso de Costa Rica se debe buscar activamente por presencia de psicosis y añadir al diagnóstico diferencial de LES en caso de convulsiones no provocadas, más si presenta otros criterios clínicos.

En relación con las manifestaciones articulares nuestro estudio revela que el 51% de los pacientes las presenta. El estudio brasileño presenta mayor afección articular (77%) (18) y el latinoamericano encuentra aún más (83%).(19) En el inglés más bien se presenta menos compromiso articular en asiáticos y negros (27% y 20% respectivamente) pero más cercano a nuestro estudio en caucásicos 35.6%.(4)

Con respecto a la manifestación hematológica, nuestro estudio (78%) se asemeja a los hallazgos del estudio australiano (77%).(17) Los ingleses presentan menor afección (23-30%), al igual que los canadienses(44%).(4,22)

En cuanto a la afectación renal, nuestro estudio documenta que el 50% de los pacientes al diagnóstico presentaron enfermedad renal.

El estudio latinoamericano es similar (49%). En el caso de Australia, se presenta menos afección (27%).(17) Al igual que el Reino Unido (asiáticos 35.8%, negros 31.9%, caucásicos 28.8%) y Canadá (33.6% pero ellos si tienen una distinción más marcada respecto al sexo: masculino 61% vs 30% femenino). Es en este criterio donde se evidencia la importancia de nuestro estudio y se validan nuestros hallazgos con el estudio latinoamericano.

Al comparar criterios de diagnóstico entre pacientes que desarrollaron enfermedad renal y aquellos que no la desarrollaron, observamos que es más frecuente en el sexo femenino, pero porcentualmente los hombres son más afectados. Dicha relación de mayor compromiso renal en hombres en la edad pediátrica se ha documentado en la literatura mundial (masculino 61.5% VS 30.8% femenino).(22,24)

La edad al realizar el diagnóstico es similar en ambos grupos. Se comportan de manera similar respecto a criterios mucocutáneos, serositis, neuropsiquiátricos, hematológicos, ANA positivo, inmunoserológico. Difieren en que porcentualmente presentan menor compromiso articular. A nivel de criterios de ACR, aquellos con enfermedad renal tienden a tener un puntaje mayor (5 ± 1 VS 4 ± 2) porque la afección renal conlleva a un criterio más.

Por definición ningún paciente sin enfermedad renal presentó síndrome nefrótico al diagnóstico o en algún punto de la enfermedad. Mayoritariamente la HTA se presentó en pacientes con enfermedad renal, lo que está a favor de la hipótesis de que la injuria vascular del glomérulo es la

causante principal de la HTA, mientras que los esteroides y sus efectos secundarios juegan un papel secundario.(11)

Se evidencia el alto impacto a la morbimortalidad del paciente cuando se añade compromiso renal, ya que el 75% de los pacientes que murieron durante el estudio presentan dicha afección. Es importante destacar que, pese a que las causas directas de muerte son mayoritariamente infecciosas o cardiovasculares, por el periodo de duración del estudio el impacto en la mortalidad por afección renal se verá más en el periodo de adolescencia y adultez.

Aquellos con enfermedad renal presentan una hipocomplementemia más marcada (45 mg/dl VS 59mg/dl). Esto se explica por la fisiopatología de la enfermedad renal ya que existe mayor consumo del complemento debido a la inflamación y depósito de inmunocomplejos glomerulares.(11)

Aquellos con enfermedad renal presentan mayor tasa de lesión renal aguda y por consiguiente menor TFG al diagnóstico (87 vs 119 cc/min/1.73m²). Esperable y descrito en la literatura internacional, todo secundario a un menor número de nefronas funcionales, caída en la tasa de filtración y con ello la TFG.(13)

El estudio chino es muy similar con respecto a nuestro estudio con lo que se refiere a la edad del diagnóstico de enfermedad renal (13+-2.4 años), intervalo de tiempo entre diagnóstico de LES y diagnóstico de la enfermedad renal (10.4 +-20 meses) y presencia de síndrome nefrótico al debut (43%).(20)

En cuanto al diagnóstico de nefritis lúpica de nuestros pacientes, un 56% presentan manifestaciones renales que llevaron a una biopsia y esta fue concluyente. En el estudio australiano describen 37% de los pacientes. Nuevamente refuerza el factor de riesgo étnico para el desarrollo de enfermedad renal.

En cuanto a las clases histológicas: es más prevalente la clase IV(Australia vs Costa Rica: 72% vs 56%), seguido por la clase III (18% VS 18%) y luego menos frecuente las clases V y I/II.(17)

El estudio brasileño describe que el 60% presentó nefritis. La mayoría son clase IV 25/46 (54%) seguido por la clase V (15%), luego clase III (11%).(18)

Por último, el principio del cuadro 4 es ver si existe alguna relación clínica-histológica de la nefritis lúpica con respecto a los signos, síntomas y estudios de laboratorio al diagnóstico. No se encuentra bibliografía que documente esta relación clínica-histológica de las distintas clases. He ahí el valor de este cuadro.

Los hallazgos se resumen en que la edad, sedimento activo y rango de proteinuria al diagnóstico, es similar sin importar la clase. Al tratarse de una enfermedad severa a partir de la clase III en adelante es evidente cómo afecta la Cr al diagnóstico y por consiguiente como cae la tasa de filtración glomerular, siendo la más baja en la clase IV. Como es de esperar: entre mayor grado de NL presentan mayor incidencia de HTA grado II.

Las clases III y IV desarrollan menos compromiso en la piel. En la clase V se nota un importante componente de fotosensibilidad y más compromiso articular que en otras clases.

El 100% de la clase IV presentó compromiso hematológico, por lo que es valioso ver: si al diagnóstico nuevo de un paciente, este no presenta este hallazgo, es menos probable que se trate de una Clase IV.

Por otro lado, la clase III en su totalidad presentó neutropenia. Quiere decir que, si no se presenta al diagnóstico, esto hace menos probable que se trate de una Clase III.

Como regla general por encima del 80% de pacientes con nefritis lúpica sin importar su clase, presentarán tanto ANA positivo, así como el criterio inmunoserológico.

Por ser una enfermedad más severa y con ello, más florida, la clase IV por lo general requiere menos criterios ACR al diagnóstico. Es importante recalcar que en las guías de tratamiento de nefritis para clase III en adelante recomiendan ya sea el uso de Ciclofosfamida o Micofenolato de mofetilo. En nuestro centro se utiliza en primera instancia la Ciclofosfamida, aunque se sabe que se prefiere el uso de Micofenolato de mofetilo por probada efectividad, así como menores efectos adversos (particularmente, el relacionado con la fertilidad).

En nuestro sistema de seguridad social solo está permitido su uso en casos refractarios como terapia de segunda línea. Consecuentemente se ve en nuestro estudio en clases de mayor grado.(2) La única clase en la cual se utiliza Rituximab (anti CD-20) y Tacrolimus (inhibidor de

calcineurina) es en la clase IV, nuevamente por su severidad y al ser esta más frecuente, encontramos que es la que tiene mayor tasa de refractariedad. La terapia de reemplazo renal se utilizó en las clases más frecuentes y severas (clase III y IV). El promedio de días de diálisis es de 278 días en clase III y 387 días para la clase IV (aunque la muestra es muy pequeña como para generalizar sobre duración de esta terapia). El trasplante renal se realizó únicamente en dos pacientes de clase IV a la edad promedio de 176 meses (14.7 años). En el periodo de estudio clases II, III y IV presentaron 1 deceso (eso corresponde a 2% de los pacientes en cada una de las clases mencionadas). Los tres se determinaron son por causa principal: infecciosa. Nuevamente hacer hincapié que el 75% de muertes durante el estudio presentaban NL.

Limitaciones /Fortalezas del estudio:

Las propias de un estudio retrospectivo, observacional. Puede existir un sesgo en la información previamente recolectada del expediente digital. Su número discreto de pacientes a estudiar (por lo que el poder estadístico va a ser bajo). El análisis de un único centro (aún y cuando este sea el centro de referencia nacional) puesto que además para el periodo del estudio el grupo etario por excelencia a manejar, son aquellos menores de 13 años (induce a sesgo a la hora de excluir pacientes adolescentes).

Conclusión:

Encontramos que la incidencia, prevalencia y criterios diagnósticos de LES pediátrico en Costa Rica es similar a lo reportado en estudios internacionales. Se evidencia edad de diagnóstico menor al resto del mundo, así como mayor compromiso renal en Latinoamérica. Este dato es importante en nuestro centro, ya que una edad de diagnóstico menor conlleva a mayor probabilidad de enfermedad más severa y peor pronóstico a largo plazo. Como posibles hipótesis que expliquen este hallazgo cabe destacar: la predisposición genética, etnia y la exposición acumulativa a rayos UV(por nuestra localización con respecto al ecuador planetario).

En Costa Rica se respeta las proporciones respecto a las clases de nefritis lúpica de los estudios internacionales. Al realizar la comparación clínico-histológica de cada clase, se encuentra que, a mayor estadiaje, mayor grado de proteinuria y Cr con menor TFG. Existen además posibles pistas diagnósticas que orientarán previo a la biopsia de qué clase se pudiese tratar, estas se deben explorar más a fondo en estudios por venir. Ejemplo de ello es: que la neutropenia se encontró en

todos los pacientes con NL clase III y el criterio hematológico según ACR se encontró en **todos** los pacientes con NL clase IV.

El estudio además evidencia el alto impacto a la morbimortalidad del paciente cuando se añade compromiso renal, ya que el 75% de los pacientes que murieron durante el estudio presentan dicha afección.

Agradecimientos:

Ishtar Saborío Cervantes, Pilar Duran Monge, Catalina Vega Granados

Bibliografia:

1. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. CJASN [Internet]. 2017 May 8 [cited 2021 Nov 18];12(5):825–35. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.05780616>
2. Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis [Internet]. 2017 Dec [cited 2021 Nov 21];76(12):1965–73. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-211898>
3. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. Clinical Immunology [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Nov 24];209:108274. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521661619305182>
4. Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. Lupus [Internet]. 2020 Apr [cited 2021 Nov 22];29(5):474–81. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203320909156>
5. Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. The New England Journal of Medicine. 2011;12.
6. Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) – Pathophysiological concepts and treatment options. Best Practice & Research Clinical Rheumatology [Internet]. 2017 Aug [cited 2021 Nov 22];31(4):488–504. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694218300032>
7. Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. Expert Review of Clinical Immunology [Internet]. 2016 Sep [cited 2021 Nov 18];12(9):907–10. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2016.1195685>

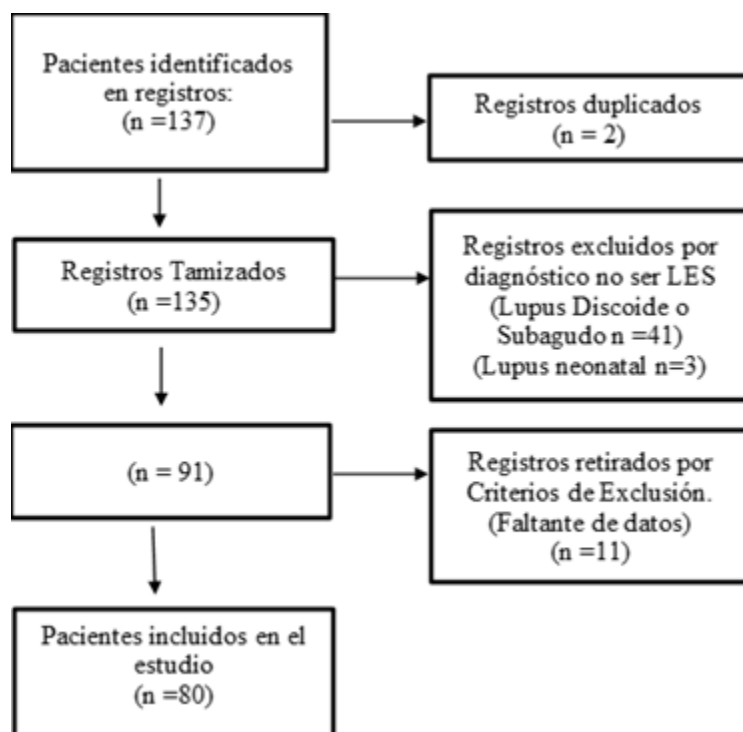
8. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. 2018 May [cited 2021 Nov 22];196:22-30.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347618300696>
9. Rodrigues Fonseca A, Felix Rodrigues MC, Sztajnbok FR, Gerardin Poirot Land M, Knupp Feitosa de Oliveira S. Comparison among ACR1997, SLICC and the new EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Adv Rheumatol* [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Nov 22];59(1):20. Available from: <https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42358-019-0062-z>
10. Gómez VJ, Carrión-Barberá I, Salman Monte TC, Acosta A, Torrente-Segarra V, Monfort J. Effectiveness and safety of rituximab in systemic lupus erythematosus: A case series describing the experience of 2 centres. *Reumatología Clínica (English Edition)* [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Nov 24];16(5):391–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173574320301064>
11. Pinheiro SVB, Dias RF, Fabiano RCG, Araujo S de A, Silva ACS e. Pediatric lupus nephritis. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2019 Jun [cited 2021 Nov 24];41(2):252–65. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019000200252&tlng=en
12. Wenderfer SE, Eldin KW. Lupus Nephritis. *Pediatric Clinics of North America* [Internet]. 2019 Feb [cited 2021 Dec 1];66(1):87–99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395518301317>
13. Brevis L, Vargas S, Oddó D, Méndez GP. Correlación anátomo-clínica entre clases y subclases proliferativas de nefritis lúpica en biopsias renales: experiencia de un centro único. *Rev Med Chile.* :8.
14. Choi HS, Han K-D, Jung J-H, Kim CS, Bae EH, Ma SK, et al. The risk of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus: A nationwide population-based study in Korea. *Medicine* [Internet]. 2019 Jul [cited 2021 Nov 22];98(28):e16420. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201907120-00073>

15. Weening JJ. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2021 Nov 18];15(2):241–50. Available from:
<http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1097/01.ASN.0000108969.21691.5D>
16. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. 1997 Sep [cited 2021 Nov 24];40(9):1725–1725. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780400928>
17. Mackie FE, Kainer G, Adib N, Boros C, Elliott EJ, Fahy R, et al. The national incidence and clinical picture of SLE in children in Australia – a report from the Australian Paediatric Surveillance Unit. *Lupus* [Internet]. 2015 Jan [cited 2021 Nov 20];24(1):66–73. Available from:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203314552118>
18. Bortolini MFF, Pereira VP, Gomes Dos Santos TA, Nisihara R, Skare TL. Systemic lupus erythematosus in children and adults: A retrospective study in Brazilian patients. *Lupus* [Internet]. 2021 Jun [cited 2021 Nov 20];30(7):1197–202. Available from:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09612033211010330>
19. Ramírez Gómez L, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel M, Wojdyla D, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* [Internet]. 2008 Jun [cited 2021 Nov 20];17(6):596–604. Available from:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203307088006>
20. Mak A, Mok CC, Chu WP, To CH, Wong SN, Au TC. Renal damage in systemic lupus erythematosus: a comparative analysis of different age groups. *Lupus* [Internet]. 2007 Jan [cited 2021 Nov 18];16(1):28–34. Available from:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203306074469>
21. Glidden RS, Mantzouranis EC, Borel Y. Systemic lupus erythematosus in childhood: Clinical manifestations and improved survival in fifty-five patients. *Clinical Immunology and Immunopathology* [Internet]. 1983 Nov [cited 2021 Nov 21];29(2):196–210. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0090122983900247>

22. Ng R, Bernatsky S, Rahme E. Disease characterization of systemic lupus erythematosus (SLE) patients in Quebec. *Lupus* [Internet]. 2017 Aug [cited 2021 Nov 21];26(9):1005–11. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203317692435>
23. Tao JJ, Hiraki LT, Levy DM, Silverman ED. Comparison of Sensitivities of American College of Rheumatology and Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* [Internet]. 2019 Jul [cited 2021 Nov 21];46(7):731–8. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.180337>
24. Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, Berden JHM, Swaak TJG. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis: analysis of 116 patients. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. 1990 Jul [cited 2021 Dec 1];33(7):970–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780330708>

Índice de figuras y tablas:

Figura 1: Resumen de proceso de inclusión/exclusión de pacientes al estudio:



Cuadro 1 Características Generales de pacientes con LES en Costa Rica:

	<i>n (%)</i>	<i>Tasa (por 100,000) *</i>
Sexo Masculino	19 (24%)	
Sexo Femenino	61 (76%)	
Ambos sexos	80(100%)	
Proporción masculino: femenina	1:3.2	
Intervalo inicio de síntomas al diagnóstico de LES:	4.3 meses	
Intervalo diagnóstico de LES y desarrollo de enfermedad renal	14 meses	
Incidencia anual promedio:		0.36
Prevalencia de LES del periodo 2009-2019:		5.3
Mortalidad en el periodo del estudio:	4 (5%)	

LES: Lupus eritematoso sistémico.

Cuadro 2 Comparación de criterios clínicos y diagnósticos de LES entre sexo masculino y femenino:

	<i>Masculino (n=19)</i>	<i>Femenino (n=61)</i>	<i>Ambos (n=80)</i>
Edad al diagnóstico	123 ± 33 meses	120 ± 29 meses	121 ± 30 meses
Manifestaciones Mucocutáneas:	7 (37%)	34 (56%)	41 (51%)
Rash malar	1 (5%)	24 (39%)	25 (31%)
Lupus discoide	1 (5%)	3 (5%)	4 (5%)
Fotosensibilidad	1 (5%)	16 (26%)	17 (21%)
Ulceras orales	6 (32%)	13 (21%)	19 (24%)
Manifestaciones Articulares:	9 (47%)	32 (52%)	41 (51%)
Manifestaciones Serositis:	3 (16%)	11 (18%)	14 (18%)
Manifestaciones Renales:	10 (53%)	30 (49%)	40 (50%)
Manifestaciones Neuropsiquiátricas:	0 (0%)	3 (5%)	3 (4%)
Manifestaciones Hematológicas:	15 (79%)	47 (77%)	62 (78%)
Anemia	13 (68%)	39 (64%)	52 (65%)
Hemoglobina promedio (mg/dl)	10.1 ± 2	9.9 ± 2	9.9 ± 2
Leucopenia	7 (37%)	15 (25%)	22 (28%)
Leucocitos promedio	6149 ± 3346	7907 ± 5537	7508 ± 5153
Linfopenia	4 (21%)	20 (33%)	24 (30%)
Linfocitos promedio	1994 ± 792	2012 ± 234	2008 ± 1143
Neutropenia	4 (21%)	4 (7%)	8 (10%)
Neutrófilos promedio	3091 ± 2349	5209 ± 4928	4728 ± 4546
Trombocitopenia	4 (21%)	12 (20%)	16 (20%)
Plaquetas promedio	273,867 ± 155,056	239,157 ± 113,567	247,045 ± 123,751
Criterio ANA+:	17 (89%)	53 (87%)	70 (88%)
Criterio Inmunoserológico:	17 (89%)	51 (84%)	68 (85%)
Número de Criterios ACR:	4 ± 1	5 ± 1	5 ± 1
C3 promedio (mg/dl)	50 ± 38	48 ± 31	49 ± 33
C4 promedio(mg/dl)	8 ± 6	7 ± 8	7 ± 7
Presencia de Anticardiolipina IgM	7 (37%)	19 (31%)	26 (33%)
Presencia de Anticardiolipina IgG	8 (42%)	24 (39%)	32(40 %)

Cuadro 3 Comparación epidemiológica y clínica de pacientes lúpicos con y sin enfermedad renal:

	<i>LES Sin Compromiso Renal</i>	<i>LES Con Enfermedad Renal</i>	<i>Ambos</i>
Sexo Masculino	4 (21%)	15 (79%)	19 (100%)
Sexo Femenino	18 (30%)	43 (70%)	61 (100%)
Proporción M: F	1: 4.5	1: 2.9	1:3.2
Ambos sexos	22 (27%)	58 (73%)	80 (100%)
Edad Al Diagnóstico (meses):	122 ± 33	121 ± 29	121 ± 30
Criterio ACR Mucocutáneo	13 (59%)	28 (48%)	41 (51%)
Eritema malar	8 (36%)	17 (29%)	25 (31%)
Lupus discoide	3 (14%)	1 (2%)	4 (5%)
Fotosensibilidad	6 (27%)	11 (19%)	17 (21%)
Úlceras orales	6 (27%)	13 (22%)	19 (24%)
Criterio ACR Articular	14 (64%)	27 (47%)	41 (51%)
Criterio ACR Serositis	4 (18%)	10 (17%)	14 (18%)
Criterio ACR Neuropsiquiátrico	1 (5%)	2 (3%)	3 (4%)
Criterio ACR Hematológico	16 (73%)	46 (79%)	62 (78%)
Anemia	13 (59%)	39 (67%)	52 (65%)
Leucopenia	7 (32%)	15 (26%)	22 (28%)
Linfopenia	6 (27%)	18 (31%)	24 (30%)
Neutropenia	5 (23%)	3 (5%)	8 (10%)
Trombocitopenia	4 (18%)	12 (21%)	16 (20%)
Criterio ACR ANA+	19 (86%)	51 (88%)	70 (88%)
Criterio ACR Inmunoserológico	18 (82%)	50 (86%)	68 (85%)
Criterio ACR Renal	0	40 (68%)	40 (50%)
Puntaje ACR	4 ± 2	5 ± 1	5 ± 1
Síndrome Nefrótico al diagnóstico	0 (0%)	28 (48%)	28 (35%)
Síndrome Nefrótico en algún punto de la enfermedad	0 (0%)	38 (66%)	40 (50%)
HTA en algún punto de la enfermedad	2 (9%)	45 (78%)	47 (59%)
Lesión Renal Aguda al diagnóstico:	0 (0%)	21 (36%)	21 (26%)
Hematuria glomerular	6 (27%)	21 (36%)	27 (34%)
Sedimento urinario con Cilindros	3 (14%)	27 (47%)	30 (38%)
Proteinuria significativa sin rango Nefrótico			
Diagnostico	3 (14%)	14 (24%)	17 (21%)
Algún punto de la enfermedad:	2 (9%)	9 (16%)	11 (14%)
Proteinuria en rango nefrótico			
Diagnostico	1 (5%)	28 (48%)	29 (36%)
Algún punto de la enfermedad:	2 (9%)	45 (78%)	47 (59%)
C3 promedio al diagnóstico (mg/dl)	59	45	49
Aclaramiento Cr promedio al diagnóstico (cc/min/1.73m2)	119 ± 32	87 ± 47	95 ± 46
Mortalidad: (n=4)	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)

*HTA: Hipertensión arterial

Cuadro 4 Comparación epidemiológica, clínica, tratamiento y mortalidad entre las clases de nefritis lúpica:

	<i>Clase II</i> (n=7)	<i>Clase III</i> (n=8)	<i>Clase IV</i> (n=25)	<i>Clase V</i> (n=5)
Sexo Masculino	1 (2%)	1 (2%)	5 (11%)	2 (4%)
Sexo Femenino	6 (13%)	7 (16%)	20 (45%)	3 (7%)
Ambos sexos	7 (15%)	8 (18%)	25 (56%)	5 (11%)
Edad promedio al diagnóstico (meses)	122 ± 32	130 ± 21	121 ± 27	105 ± 36
Sedimento urinario activo al diagnóstico	5 (71%)	8 (100%)	20 (80%)	4 (80%)
Proteinuria al diagnóstico: Rango No nefrótico	0	3 (38%)	5 (20%)	0
Proteinuria al diagnóstico: Rango Nefrótico	7 (100%)	5 (62%)	16 (64%)*	4 (80%)**
Síndrome Nefrótico II en algún momento de la enfermedad:	7 (100%)	7 (88%)	22 (88%)	5 (100%)
Promedio de Cr al diagnóstico (mg/dl):	0.6	1.3	1.7	0.5
Promedio TFG al diagnóstico (ml/min/1.73m ²):	103 ± 33	79 ± 51	72 ± 46	118 ± 34
HTA grado I	4 (57%)	6 (75%)	14 (56%)	2 (40%)
HTA Grado II	0	1 (13%)	9 (36%)	1 (20%)
Eritema malar	3 (43%)	2 (25%)	6 (24%)	2 (40%)
Lupus discoide	0	0	0	1 (20%)
Fotosensibilidad	1 (14%)	1 (13%)	4 (16%)	2 (40%)
Úlceras orales	2 (29%)	3 (38%)	3 (12%)	2 (40%)
Articular	4 (57%)	4 (50%)	11 (44%)	4 (80%)
Serositis	1 (14%)	2 (25%)	3 (12%)	0
Neuropsiquiátrico	0	1 (13%)	0	0
Hematológico	6 (86%)	6 (75%)	25 (100%)	2 (40%)
Anemia	4 (57%)	4 (50%)	24 (96%)	2 (40%)
Leucopenia	2 (29%)	1 (13%)	8 (32%)	1 (20%)
Linfopenia	3 (43%)	4 (50%)	9 (36%)	1 (20%)
Neutropenia	0	8 (100%)	3 (12%)	0
Trombocitopenia	0	2 (25%)	5 (20%)	1 (20%)
Renal	4 (57%)	7 (88%)	21 (84%)	3 (60%)
ANA+	7 (100%)	8 (100%)	21 (84%)	5 (100%)
Inmunoserológico	7 (100%)	8 (100%)	21 (84%)	4 (80%)
Puntaje ACR	5 ± 1	5 ± 1	5 ± 1	5 ± 1
Tratamiento utilizado:				
Prednisolona	7 (100%)	8 (100%)	25 (100%)	5 (100%)
Metilprednisolona	2 (29%)	5 (63%)	24 (96%)	5 (100%)
Hidroxicloroquina	7 (100%)	8 (100%)	22 (88%)	5 (100%)
Metrotexato	2 (29%)	2 (25%)	4 (16%)	1 (20%)
Micofenolato	3 (43%)	4 (50%)	10 (40%)	3 (60%)
Azatioprina	6 (86%)	5 (63%)	15 (60%)	4 (80%)
Ciclofosfamida	3 (43%)	5 (63%)	24 (96%)	5 (100%)
Tacrolimus	0	0	6 (24%)	0
Rituximab	0	0	3 (12%)	0
Diálisis:	0	1 (2%)	2 (4%)	0
Trasplante:	0	0	2 (4%)	0
Mortalidad:	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	0

HTA: Hipertensión arterial. (grado I: mayor al percentil 95, grado II mayor al percentil 95+12 mmhg) *4 N/a (16%) **1 N/a (20%)

