

**TIPO DE DEBUT EN UN GRUPO DE PACIENTES CON LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO JUVENIL Y SU RELACIÓN CON EL CURSO  
CLÍNICO**

**Angela Catalina Mosquera Pongutá**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACION EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**2011**

Tipo de debut en un grupo de pacientes con  
lupus eritematoso sistémico juvenil y su  
relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

TITULO DEL ESTUDIO:

TIPO DE DEBUT EN UN GRUPO DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO  
JUVENIL Y SU RELACIÓN CON EL CURSO CLÍNICO

INSTITUCIONES PARTICIPANTES:

Fundación Cardio Infantil

Hospital Simón Bolívar

Consulta privada doctora Clara Malagón

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Angela Catalina Mosquera Pongutá

ASESORA CLÍNICA: Doctora Clara Malagón Gutierrez.

ASESOR METODOLÓGICO: Doctor Daniel Toledo.

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Acuerdo 017 de 14 de Diciembre de 1989

## AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer en primer lugar a Dios por la oportunidad de vivir y estudiar. A mi mamá y mi esposo por su valiosa colaboración y paciencia. A Martín por su sonrisa y alegría.

Especial agradecimiento a la Doctora Clara Malagón por su permanente asesoría en todo el proceso.

A las Instituciones: Hospital Simón Bolívar y Fundación Cardio Infantil.

A los niños y niñas con Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil a los que espero servir con el conocimiento adquirido.

## GUIA DE CONTENIDO

Página 11. Introducción

Página 13. Marco teórico

Página 32. Problema

Página 33. Justificación

Página 34. Objetivos general y específicos

Página 35. Aspectos metodológicos

Página 35. Tipo de estudio

Página 35. Población de referencia y muestra

Página 36 Matriz de variables

Página 41. Técnica de recolección de información

Página 42. Plan de análisis

Página 44. Aspectos éticos

Página 45. Organigrama

Página 46. Cronograma

Página 47. Presupuesto

Página 48. Resultados

Página 63. Discusión

Página 72. Conclusiones

Tipo de debut en un grupo de pacientes con  
lupus eritematoso sistémico juvenil y su  
relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

Página 73. Referencias

Página 78. Anexos

## LISTA DE TABLAS Y GRAFICAS

### TABLAS

Página 29. Tabla 1. *Daño orgánico en pacientes con LES juvenil:*

Página 48. Tabla 2. *Características demográficas de la población de estudio (N=66)*

Página 49. Tabla 3. *Diagnósticos previos a la confirmación de LESJ*

Página 50. Tabla 4. *Frecuencia de compromiso por órganos/sistemas al inicio y seguimiento según criterios AC*

Página 51. Tabla 5. *Otras manifestaciones clínicas al inicio y seguimiento*

Página 51. Tabla 6. *Asociaciones de órganos/sistemas más frecuentes al diagnóstico de LESJ.*

Página 52. Tabla 7. *Manifestaciones clínicas del compromiso renal al diagnóstico según clasificación histológica.*

Página 55. Tabla 8. *Perfil de autoanticuerpos positivos al inicio y seguimiento.*

Página 55. Tabla 9. *Frecuencia de autoanticuerpos y nefritis lúpica al diagnóstico.*

Página 56. Tabla 10. *Frecuencia de hipocomplementemia en pacientes con nefropatía lúpica al diagnóstico*

Página 57. Tabla 11. *Tiempo en meses a cada reactivación.*

Página 58. Tabla 12. *Daño orgánico en pacientes con LESJ*

Página 58. Tabla 13. *Daño orgánico en pacientes con seguimiento mayor vs menor a 2 años*

Página 61. Tabla 14. *Relación debut de LESJ y curso.*

Página 62. Tabla 15. *ORs daño vs variables de interés*

Página 62. Tabla 16. *ORs tipo de curso y variables de interés*

## FIGURAS

Página 53. Figura 1. *Compromiso renal al diagnóstico de LESJ*

Página 54. Figura 2. *Compromiso renal al seguimiento de LESJ.*

Página 56. Figura 3. *SLEDAI al diagnóstico de LESJ*

Página 60. Figura 4. *Frecuencia por órganos/sistemas daño orgánico en LESJ*

El lupus eritematoso sistémico juvenil (LESJ) es una enfermedad autoinmune, multisistémica, episódica y multifactorial. El debut es polimorfo y el curso puede tener diferentes patrones. El objetivo de este estudio es describir el tipo de debut en un grupo de pacientes con LESJ y determinar su relación con el curso clínico en tres centros de referencia en reumatología pediátrica en Bogotá, Colombia. Es un estudio descriptivo tipo serie de casos. Se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado de LESJ entre 2000 y 2011 con mínimo 6 meses de seguimiento. Se diligenció un formulario único de recolección. Se realizó análisis descriptivo y análisis de correlación entre variables cuantitativas. Se obtuvieron ORs entre curso y variables de interés. El grupo de estudio fue de 66 pacientes. 81,8% de sexo femenino con edad media al diagnóstico de 11.4 años. El debut de la enfermedad fue oligosistémico en 53% de los pacientes, multisistémico en 42.4%, 3% síndrome antifosfolípido y 1.5% atípico. Las manifestaciones clínicas más frecuentes al inicio de la enfermedad fueron artritis (62,1%), citopenias(60,6%), compromiso renal(51,5%), fotosensibilidad(45,5%), síntomas constitucionales(31,8%) y eritema malar(30,3%). El curso clínico más común fue recaída remisión (69,7%). 18,2% desarrollaron curso de remisión sostenida y 12,1% crónicamente activo. 43,9% de los pacientes tienen daño orgánico en la última consulta. Los tipos de daño más frecuentes son: alteraciones de crecimiento y compromiso renal. Los pacientes con LESJ de inicio temprano, enfermedad de larga evolución, debut multisistémico y alta actividad al inicio tienen frecuencias más altas de daño orgánico.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico juvenil-debut-curso

Juvenile systemic lupus erythematosus (jSLE) is an autoimmune, multisystemic, episodic and multifactorial disease. jSLE debut is polymorphic and the course may have different patterns. The aim of this study is to describe the kind of debut in a group of patients with jSLE and determine its relationship with the clinical course in three pediatric rheumatology reference centers in Bogota, Colombia. This is a descriptive case series study. We reviewed the medical records confirmed jSLE patients between 2000 and 2011 with at least 6 months follow up. We used a single collection form. We performed descriptive analysis and correlation analysis between quantitative variables. ORs were obtained between course and interest variables. The study group: 66 patients. 81.8% female with mean age at diagnosis of 11.4 years. Disease debut: oligosystemic 53%, multisystemic 42.4%, antiphospholipid syndrome 3% and atypical 1.5%. The most frequent clinical manifestations at illness onset were arthritis (62.1%), cytopenias (60.6%), renal impairment (51.5%), photosensitivity (45.5%), constitutional symptoms (31.8%) and malar rash (30.3%). The most common clinical course was relapsing remission (69.7%). 18.2% developed sustained remission and 12.1% chronically active disease pattern. 43.9% of patients have organ damage in the last medical consultation. The most common types of damage were: impaired growth and renal involvement. jSLE patients with early-onset, long-standing disease, multisystem debut and high activity at the beginning have higher frequencies of organ damage.

MesH: Lupus Erythematosus, systemic-diagnosis-prognosis

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica, episódica y multifactorial. El 10-20%(1) de los casos inician en la edad pediátrica, la incidencia es variable dependiendo de la localización geográfica, el sexo y la raza, va de 0.36- 0.9 casos por 100000 (2) a 20-30 por 100000 en niñas de raza negra (3). Se han reportado diferencias en la presentación clínica y la severidad de la enfermedad al comparar los grupos pediátricos entre sí y con población adulta (4, 5, 6).

El diagnóstico y clasificación de la enfermedad se hacen con base en los criterios revisados del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (7) que incluye parámetros clínicos y paraclínicos. El tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico definitivo es variable. Los pacientes pueden debutar con compromiso oligosistémico, multisistémico o de manera catastrófica. El curso de la enfermedad no se relaciona necesariamente con el tipo de debut. Se han identificado al debut formas atípicas de la enfermedad o no incluidas en los criterios ACR lo que retrasa el diagnóstico y en estudios como el de Taddio y colaboradores se asoció a peor pronóstico (8, 9, 10).

El lupus eritematoso sistémico juvenil se presenta con índices de actividad más elevados al diagnóstico y durante el seguimiento, los pacientes requieren dosis mayores y por más tiempo de corticoesteroides e inmunosupresores. En las evaluaciones a largo plazo, aunque las escalas que se utilizan para la valoración de daño orgánico, incluyen varios elementos relacionados con el envejecimiento, los pacientes con LES cuya enfermedad inició antes de los 16 años desarrollan mayores índices de daño que los adultos. Las causas de lo anterior no se conocen en su totalidad, pero pueden estar relacionadas con cambios hormonales e inmadurez del sistema inmune (11, 12). Lo

mencionado tiene implicaciones directas en el pronóstico de los pacientes y en la calidad de vida de los niños y sus familias.

El tratamiento de la enfermedad y de sus complicaciones depende de la severidad, órganos blanco comprometidos, respuesta clínica alcanzada y efectos secundarios. Existen varias opciones reportadas en la literatura sin embargo no hay ensayos clínicos para todas ellas y los datos sobre la respuesta clínica alcanzada son variables (13,14).

En nuestro medio son escasas las publicaciones en relación a tipo de debut y curso de la enfermedad. Se busca describir las características clínicas y paraclínicas al inicio de la enfermedad y relacionarlas con el curso clínico de un grupo de pacientes con LES juvenil diagnosticados en la consulta de reumatología pediátrica de tres centros de referencia en Bogotá durante los años 2000 a 2011.

### **Marco teórico**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica con una gran variabilidad en su presentación y curso. Se define como LES juvenil (LESJ) el que inicia antes de los 16 años de edad. La prevalencia varía según población y raza; hay reportadas incidencias de 0.36/100000 en niños canadienses (2), 0,9/100000 en finlandeses (1), hasta 20-30/100000 en niñas de raza negra (3). Se encuentran diferencias en la incidencia y características clínicas dependiendo del grupo étnico al que pertenecen los pacientes, siendo más frecuente la enfermedad, el compromiso renal y neuro-psiquiátrico en pacientes de raza negra e hispanos (15,16).

El LESJ tiene una distribución variable por sexos dependiendo de la edad de los pacientes, inicia con similar proporción en niños y niñas en la primera década de la vida (pre-puberal) y predomina en el sexo femenino en la segunda década de la vida (post-puberales) (4).

El diagnóstico de la enfermedad se basa en los criterios validados del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology-ACR). Se acepta de manera generalizada y se reporta en la mayoría de los estudios clínicos que los pacientes deben cumplir cuatro de los once criterios. En un estudio multicéntrico en población pediátrica se encontró que estos criterios también son aplicables con una sensibilidad de 96% y especificidad del 100%(7,17).

Las manifestaciones clínicas incluidas dentro de los criterios ACR son:

-Eritema malar (en alas de mariposa): cuando se presenta hace sospechar la enfermedad. Se reporta en un 39-52% de los pacientes con LESJ (10,14)

Tipo de debut en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil y su relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

-Lupus discoide: su frecuencia es baja (10-20%) pero se observa una mayor evolución hacia lupus sistémico en pacientes juveniles que presentan este tipo de lesiones 23-26% versus 5-20% en adultos (18).

- Fotosensibilidad: su frecuencia fluctúa entre el 13-40% de los pacientes con LESJ (10,14)

-Ulceras orales o nasales: Por su carácter indoloro puede existir sub-reporte por parte de los pacientes, su frecuencia fluctúa entre 10-48% (10,14).

-Artritis no erosiva: manifestación muy frecuente en LESJ (74-90%). Puede ser oligo o poliarticular y es muy dolorosa (14).

-Nefritis: Se define por la presencia de proteinuria mayor a 0.5 gramos/día y/o cilindros celulares en el análisis del sedimento urinario. La nefropatía lúpica es más frecuente en LESJ que en el LES que inicia en edad adulta; constituye el problema clínico cardinal al debut de la enfermedad en muchos pacientes, ya sea en formas oligo o multisistémicas. La prevalencia de nefritis es mayor si el inicio de la enfermedad ocurrió en edad pre-puberal. El compromiso renal ensombrece el pronóstico de los pacientes y tiene implicaciones terapéuticas ya que demanda un mayor consumo de corticoides y el uso de inmunosupresores (4, 5, 15).

En la actualidad, se utilizan los criterios de clasificación de la International Society of Nephrology and Renal Pathology Society Working Group que divide la nefritis en: clase I nefritis lúpica mesangial mínima, clase II nefritis lúpica proliferativa mesangial, clase III nefritis lúpica focal, clase IV nefritis lúpica difusa, clase V nefritis lúpica membranosa y VI nefritis lúpica esclerótica avanzada. En relación

Tipo de debut en un grupo de pacientes con  
lupus eritematoso sistémico juvenil y su  
relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

a la clasificación de la OMS, esta nueva clasificación permite una clara e inequívoca descripción de varias lesiones y tipos de nefritis por lupus, con lo que se logra una mejor estandarización (19).

La nefritis lúpica puede fluctuar desde casos subclínicos hasta formas severas de debut como la insuficiencia renal aguda. La correlación clínico patológica no siempre es adecuada e idealmente se debe realizar biopsia renal a los pacientes que presenten evidencia clínica o paraclínica que sugiera compromiso renal (1, 14,15).

Las nefritis con componente proliferativo (III y IV) son las más frecuentes en pacientes juveniles, lo que constituye un factor de riesgo para una evolución desfavorable y es indicación de tratamiento inmunosupresor intensivo (20).

-Encefalopatía: Las convulsiones y la psicosis son las manifestaciones incluidas en los criterios ACR. Sin embargo, la expresión clínica del compromiso neurológico es mucho más amplia, la severidad es variable y su frecuencia es similar a la reportada en adultos (20-95%). Otros estudios indican una mayor frecuencia de compromiso neurológico en niños con LES y afección neurológica más temprana durante el curso de la enfermedad que en los adultos (6,15, 21).

-Pleuritis o pericarditis: la pleuritis es la manifestación pulmonar más frecuente (40-60%). La pericarditis tiene una frecuencia que fluctúa entre el 5-26% y es la forma más común de compromiso cardiaco. La serositis puede ser subclínica o determinar complicaciones tan severas como taponamiento cardiaco o síndrome de dificultad respiratoria aguda. En algunos pacientes pueden adoptar un curso recurrente (1, 14, 15).

Además de criterios clínicos se utilizan criterios paraclínicos:

Las manifestaciones hematológicas varían dependiendo de la serie, la anemia se encuentra en 72-84%, la trombocitopenia en 8-74%, la leucopenia 27-52% y la linfopenia en un 30-59% de los pacientes (14). Siempre que se documenta la presencia de anemia se debe determinar si esta es hemolítica o no por las implicaciones pronósticas y terapéuticas. No existen diferencias en la frecuencia de leucopenia, neutropenia y linfopenia entre los pacientes juveniles pre o post puberales (15,17).

La detección de múltiples auto anticuerpos es característico en LES. Su presencia hace parte de los criterios diagnósticos. Los anticuerpos antinucleares (AAN) son los más frecuentes ya que se detectan prácticamente en el 100% de los pacientes (1,17). Los anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo (ENAS) tienen positividad variable: anti-Ro (33%), anti-La(15%), anti RNP(37%). Más específico para LESJ es el anti- Sm(Smith). Se ha encontrado que en presencia de anti-Sm positivo hay mayor frecuencia de alteración renal y neurológica y que anti-Ro y anti-La se asocian a compromiso dermatológico severo, lupus neonatal y a síndrome SICCA. El anti- DNA de doble cadena tiene alta especificidad para el diagnóstico del LESJ, es además un marcador de actividad y su positividad fluctúa entre 61- 93% en los pacientes con LES juvenil mientras que en adultos es del 25-78%(15, 25).

Los pacientes con LES pueden tener positividad de anticuerpos antifosfolípidos y de anticoagulante lúpico y también son criterios paraclínicos diagnósticos. Una serología falsamente positiva para sífilis realizada en dos ocasiones separadas por lo menos 6 meses y confirmada con un FTABS sugiere la presencia de anticuerpos anti fosfolípidos. Los anticuerpos anticardiolipinas dependiendo de la serie se encuentran con igual o mayor frecuencia en LES juvenil versus lupus del adulto. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son trombofilia y síndrome de Evans (15.17).

El Lupus puede afectar cualquier órgano y la presentación clínica de la enfermedad puede ser muy polimorfa. Se exponen a continuación otras características clínicas descritas por órganos y sistemas:

- Síntomas constitucionales: los pacientes pueden tener al inicio de la enfermedad o presentar durante las agudizaciones síndrome febril, pérdida de peso y/o fatiga. Se ha reportado mayor frecuencia de fiebre al debut en los pacientes pediátricos. (1, 14)
- Mucocutáneo: otras manifestaciones reportadas son fenómeno de Raynaud, alopecia ya sea generalizada o localizada, lesiones vasculíticas, eritema palmoplantar, livedo reticularis y úlceras genitales(1,14)
- Ocular: conjuntivitis, uveítis, escleritis/epiescleritis, queratitis, neuritis óptica, enfermedad retiniana, neuropatía óptica isquémica, oftalmoplejía (14).
- Cardíaco: miocarditis, endocarditis de Libman-Sacks(1).
- Músculo esquelético: tenosinovitis, miositis y artralgias. El compromiso articular con deformidades se reporta con mayor frecuencia en la población adulta (15).
- Pulmonar: neumonitis, hipertensión pulmonar, enfermedad intersticial difusa, hemorragia pulmonar y “pulmón encogido” (14,15). La presencia de infiltrados pulmonares en pacientes con LES obliga a descartar procesos infecciosos como primera posibilidad. El “pulmón encogido” es la manifestación menos frecuente de las mencionadas en los pacientes con LESJ.
- Linfadenopatía y visceromegalias. La frecuencia varía dependiendo de la serie. Se reporta la ocurrencia de linfadenopatías en un 15-30% de los pacientes y de visceromegalias en un 15-74%. Estas manifestaciones son importantes sobre todo en el diagnóstico diferencial del LESJ, puesto que la leucemia es un diagnóstico más frecuente en pediatría (1,14).

- **Gastrointestinales:** las manifestaciones gastrointestinales no hacen parte de los criterios diagnósticos de LES, pero se reporta como la manifestación atípica más frecuente (9,10). La expresión clínica puede ser variada: dolor abdominal secundario a serositis, vasculitis, pancreatitis, pseudo-obstrucción, íleo paralítico, sangrado gastrointestinal o compromiso directo de la pared. La enteropatía lúpica puede ser de origen isquémico o una enteropatía perdedora de proteínas. En cuanto al hígado cerca del 25% de los pacientes pueden tener pruebas de función hepática anormales; la hepatitis lupoide es menos frecuente en niños que en adultos y se caracteriza por la presencia de valores muy altos en las pruebas de función hepática (3).
- **Endocrinológicas:** la enfermedad tiroidea autoinmune ha sido reportada con mayor frecuencia en pacientes con LESJ. Existe la presencia de autoanticuerpos antitiroideos, ya sea con función tiroidea conservada o hipotiroidismo. Las alteraciones tiroideas pueden preceder por meses a años el inicio del LES (1,3). El estudio de Parente Costa reportó menor frecuencia de compromiso hematológico, renal y en sistema nervioso central en los pacientes con LES juvenil que cursaron con hipotiroidismo y/o anticuerpos antitiroideos positivos, este hallazgo es similar a lo reportado en estudios de pacientes adultos con la asociación (22).
- **Síndrome sicca:** la queratoconjuntivitis sicca se presenta menos en niños que en adultos con LES; la inflamación de las glándulas salivares que se puede manifestar como parotiditis recurrente es un hallazgo importante y se debe incluir el LESJ en el diagnóstico diferencial. En un estudio Latinoamericano se encontró una frecuencia de 3.9% de síndrome sicca en los pacientes con LESJ (1,5).
- **Síndrome antifosfolípido(SAF):** puede preceder a otras manifestaciones de LESJ u observarse durante el curso de la enfermedad. El diagnóstico se basa en el criterio clínico en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (23):

- Clínico: trombosis vascular arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano confirmado por criterios validados (imágenes o histopatología). La biopsia no debe identificar inflamación significativa de la pared vascular, ya que esta condiciona hipercoagulabilidad.

- Paraclínicos:

- Anticuerpos anticardiolipina isotipo IgG y/o IgM en plasma o suero, el título debe ser igual o mayor a 40 unidades GPL o MPL ó mayores a percentil 99 en 2 ocasiones separadas por 12 semanas. La técnica que se debe utilizar es ELISA.

- Anticuerpos anti-  $\beta$ 2 glicoproteína 1 IgG o IgM mayores a percentil 99, cuantificados por técnica estandarizada de ELISA en suero o plasma en 2 ocasiones con intervalo mínimo de 12 semanas.

- Anticoagulante lúpico en plasma, debe ser medido en dos ocasiones, separadas 12 semanas y ser realizado bajo las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

En los pacientes con LESJ la frecuencia de anticuerpos antifosfolípido es variable, siendo para anticardiolipinas de 19-87% y para anticoagulante lúpico de 10-62%, se atribuye esta variabilidad a la técnica utilizada para su medición (24).

En pacientes con o sin LES, la presencia de anticuerpos antifosfolípido se asocia a otras manifestaciones clínicas además de las trombóticas como enfermedad valvular cardíaca, livedo reticularis, trombocitopenia, nefropatía y alteraciones neurológicas (24).

Al inicio de la enfermedad, no todos los pacientes cumplen los criterios mínimos requeridos. En pacientes de edad juvenil tres criterios clínicos en presencia de los autoanticuerpos indicadores de disfunción inmune son suficientes para confirmar el diagnóstico (1). Los síntomas indicativos de compromiso de órganos blanco pueden presentarse de manera asincrónica y los síntomas atípicos pueden predominar al inicio de la enfermedad lo que puede favorecer el diagnóstico tardío. Se pueden identificar diferentes formas de debut acorde al número de órganos comprometidos al momento del diagnóstico (8):

-Multisistémica: es la forma más común. Los pacientes presentan síntomas constitucionales, 4 o más órganos comprometidos y perfil de autoanticuerpos positivo. En algunos pacientes el daño puede ser severo y progresar rápidamente pudiéndose agregar el término de catastrófico. A pesar del compromiso de varios órganos el diagnóstico puede ser difícil. Se debe sospechar la presencia de LES en niños gravemente enfermos sin diagnóstico claro que ingresan a las unidades de cuidado intensivo. Teniendo en cuenta que los órganos afectados no siempre dan síntomas hay que realizar de manera sistemática un rastreo con paraclínicos de manera periódica y tener un alto índice de sospecha (ejemplo: renal, hematológico).

-Oligo-sistémica: los pacientes pueden presentar al inicio solo nefritis, compromiso hematológico (anemia hemolítica y/o trombocitopenia autoinmunes), neurológico o eventos tromboembólicos asociado a la detección de múltiples autoanticuerpos y/o hipocomplementemia. Los hallazgos histológicos renales permiten hacer el diagnóstico (8).

-Atípico: cuando el cuadro clínico está dominado por las manifestaciones no clásicas de la enfermedad. La revisión retrospectiva de Bader-Meuner et al en un estudio multicéntrico en Francia

encontró que el 32% de los pacientes debutó con síntomas llamados atípicos (no incluidos en los criterios diagnósticos ACR) siendo los más frecuentes el compromiso abdominal (17%), seguido por el ocular y parotiditis. En el estudio de Taddio et al se introduce además el término lupus incompleto, para el 12% de la serie que al inicio de la enfermedad no cumplía los criterios del Colegio Americano de Reumatología, el 24% de los pacientes presentó al menos una manifestación atípica al inicio de la enfermedad y un 10% al debut tuvieron solamente manifestaciones atípicas, este grupo de pacientes tuvo además peor pronóstico durante el seguimiento. (9,10)

-Síndrome antifosfolípido: eventos trombóticos a diferente nivel (accidentes cerebro vasculares, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e.t.c) en presencia de anticuerpos antifosfolípidos, que son clasificados como síndrome antifosfolípido primario, pueden preceder por lapsos variables de tiempo el inicio de otras manifestaciones propias del lupus sistémico. Es fundamental la realización inicial y el seguimiento serológico y clínico de estos pacientes para poder establecer el diagnóstico definitivo (8).

El tratamiento de los pacientes con LES juvenil es complejo, incluye medidas no farmacológicas como educación, protección solar, programas de dieta y ejercicio. El objetivo inicial del tratamiento es lograr un rápido control de la enfermedad sobre todo en aquellos pacientes con compromiso severo de órganos como riñón, sistema nervioso central y hematológico, que pueden ser potencialmente fatales o dejar secuelas importantes a largo plazo. Después se continúa la terapia de mantenimiento que permita evitar la recurrencia procurando de manera simultánea, disminuir los efectos secundarios derivados de la medicación.

El tratamiento farmacológico del LES varía ampliamente dependiendo de aspectos como la manifestación clínica predominante, actividad de la enfermedad, complicaciones y la evaluación de los efectos secundarios. Los corticoides tópicos, orales y endovenosos dependiendo del estado clínico del paciente siguen siendo los pilares del tratamiento; sin embargo su uso prolongado y a dosis altas tiene una larga lista de efectos secundarios por lo que su uso racional con dosis ajustadas al momento clínico de la enfermedad permitirá disminuirlos (13,15).

La dosis de los corticoides sistémicos varía dependiendo de la severidad de la enfermedad y del órgano afectado. Vía oral se utiliza prednisona o prednisolona a dosis inicial de 0.5 a 2 mg/k/día, en dosis única o dividida dependiendo del efecto antiinflamatorio deseado. También se pueden iniciar megadosis (30 mg/k/día) de metilprednisolona endovenosa para rápido control del proceso inflamatorio potencialmente fatal sobre todo en riñón, sistema nervioso central, pulmón o hematológico. Los corticoesteroides fueron por largo tiempo la única terapia disponible para el tratamiento de la enfermedad, su manejo debe ser dinámico y combinado con el inmunosupresor adecuado que permita disminuir su dosis a la mínima útil y modificar el curso de la enfermedad (1, 13). Por su mejor perfil de seguridad para hueso se utiliza con frecuencia deflazacort en tratamientos a largo plazo de los pacientes pediátricos con LES (1). Los corticoesteroides producen efectos secundarios dependiendo de la dosis y el tiempo de uso; a corto plazo: hiperglicemia, hipertensión arterial, retención hidrosalina y a mediano y largo plazo: dislipidemia, síndrome de Cushing, cataratas, osteoporosis y alteraciones neuropsiquiátricas (1).

El tratamiento farmacológico convencional incluye antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) que contribuyen al manejo de las manifestaciones en piel y articulares. Tienen un efecto hipolipemiante

protector al igual que contribuyen al manejo de los pacientes con síndrome antifosfolípido. Se utilizan a dosis de 3 a 6 mg/kg/día, tienen el riesgo potencial de afectar retina por lo que el control oftalmológico frecuente es mandatorio durante el seguimiento (1,13).

Como inmunosupresores para control de manifestaciones moderadas a severas y como ahorradores de esteroides se utilizan la ciclofosfamida, el metotrexate, la azatioprina, la ciclosporina y el micofenolato mofetil.

La ciclofosfamida es el tratamiento de elección para el manejo de manifestaciones severas de la enfermedad sobre todo a nivel renal, sistema nervioso central y pulmón. El protocolo NIH (National Health Institute) que utiliza 7 dosis mensuales de ciclofosfamida a dosis de 500 a 1000 mg/m<sup>2</sup>/dosis y después dosis trimestrales hasta completar 36 meses de tratamiento, es el que ha mostrado mejor respuesta y disminución de riesgo de recaídas tanto en niños como adultos con formas severas de nefritis lúpica (proliferativas clase III y IV) (26,27). Su utilización para otros tipos de compromiso como sistema nervioso central o pulmón se hace con esquemas más cortos pero no hay acuerdo entre los diferentes autores (1).

La ciclofosfamida es un medicamento con efectos secundarios importantes a corto plazo como cistitis hemorrágica y leucopenia severa, a mediano plazo alopecia no permanente y a largo plazo se ha documentado alteración de la fertilidad sobre todo en mujeres de edad media y aumento en el riesgo de cáncer. Lo anterior ha motivado el diseño de protocolos con esquemas acortados, a menores dosis y en menor número como los estudios de EUROLUPUS (28) con buena respuesta. Estos protocolos no han sido validados en pacientes pediátricos con LESJ, no hay estudios controlados, solo reportes de casos

que muestran a corto plazo buena respuesta al aplicar solo 6 o 7 pulsos de ciclofosfamida a dosis habituales y hacer tratamiento de continuación con azatioprina o micofenolato mofetil(29).

La azatioprina es otro de los inmunosupresores más utilizados en pacientes con LES a dosis de 2-3 mg/k/día, se considera en general una medicación segura pero tiene efectos secundarios que deben vigilarse como leucopenia, trombocitopenia, toxicidad hepática y pancreatitis y a largo plazo malignidad. Los estudios son contradictorios en cuanto a su utilidad en el manejo de la nefritis lúpica, es poco efectivo para manifestaciones en sistema nervioso central y se reporta buena respuesta para las manifestaciones hematológicas de la enfermedad. (30)

El micofenolato mofetil se utiliza cada vez con mayor frecuencia para el tratamiento de la nefritis lúpica. En población adulta hay reportes de su efectividad para inducción y mantenimiento. En pediatría son pocos los reportes y la información ha sido contradictoria. Su efecto sobre manifestaciones hematológicas o de sistema nervioso central es mínimo, lo cual es un punto importante a tener en cuenta cuando se elija el inmunosupresor. Tiene algunas dificultades de adherencia tratamiento por los efectos gastrointestinales que son reportados por los pacientes con relativa frecuencia y preocupa el hecho que se documentó inicio de manifestaciones renales en pacientes que lo recibieron como inmunosupresor de primera elección (30,31).

Otros inmunosupresores que se utilizan en manejo de LES son el metotrexate, sobre todo en pacientes en donde predominan manifestaciones articulares y en dosis elevadas para tratamiento de rescate en nefritis lúpica (1,32). La ciclosporina tiene especial utilidad en pacientes con nefritis lúpica clase V y síndrome nefrótico refractario (1,13).

La terapia biológica se ha convertido en una opción terapéutica llamativa para el manejo de los pacientes con LES, no existen estudios controlados pero si reportes de casos en donde el Rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20, ha demostrado con un buen perfil de seguridad, tanto solo como en combinación con ciclofosfamida, ser efectivo para el tratamiento de formas refractarias de la enfermedad, sobre todo del compromiso renal (13,33).

Hay en el momento múltiples estudios en diferentes fases de desarrollo probando nuevas moléculas para su utilización en el tratamiento del LES como anticuerpos anti CD-22, análogos de nucleósidos, tratamientos dirigidos contra células T, anti complemento y anti-citocinas proinflamatorias (13).

La evaluación de la actividad de la enfermedad es fundamental para determinar ajustes en el tratamiento y para medir el impacto de la misma en la salud de los pacientes, se han realizado estudios de validación de las escalas utilizadas en adultos para su uso en pediatría, Brunner et al (34) encontraron que SLEDAI( Systemic, Lupus Erythematosus Disease Activity Index), BILAG(British Isles Lupus Assessment Group Index) y SLAM( Systemic Lupus Activity Measure) son lo suficientemente sensibles para medir actividad en LES juvenil. Ninguna de los tres parece superior para cumplir el objetivo de medición de actividad, pero SLEDAI es más rápida y sencilla de aplicar por lo que su uso es frecuente en los diferentes estudios clínicos.

SLEDAI es una escala que mide la actividad de la enfermedad en los últimos 10 días, está compuesta por 24 ítems que evalúan nueve órganos/sistemas. El puntaje se asigna de acuerdo a la severidad del

compromiso y puede ser de 0 a 105 puntos. Un puntaje de seis se considera clínicamente significativo e implica ajustes en el tratamiento (35).

En la práctica clínica, además de las escalas mencionadas se utilizan biomarcadores para evaluación de la actividad de la enfermedad (36). Los clásicos biomarcadores como anti-dsDNA han mostrado en estudios clínicos ser buenos predictores de recaídas sobre todo para nefritis lúpica, pero en otros no dan información lo suficientemente temprana como para ser útiles. Otros como los niveles de complemento C3 y C4 tienen baja sensibilidad y especificidad atribuida a que los valores plasmáticos resultan de un estado dinámico de síntesis y consumo de complemento que se producen durante la inflamación, por lo que la medición de productos derivados de la activación como C4d y Bb han mostrado ser mejores predictores de recaídas en algunos estudios. Hay en el momento un trabajo intenso con diferentes citocinas, no todas disponibles para uso clínico, que permitirán en un futuro predecir de manera temprana las recaídas en los pacientes con LES (36).

Se reconoce que el lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica en la que alternan periodos variables de actividad de enfermedad con otros en los que está controlada. Una reactivación se considera el aumento en la actividad de la enfermedad pero no existe una definición uniforme (37). Para objetivar las reactivaciones se han utilizado en población adulta y pediátrica varios parámetros clínicos y paraclínicos. Para este estudio se utiliza la propuesta de Otten et al (37), modificada de los trabajos en adultos para definir reactivación y tipos de curso clínico. Se define una reactivación como severa si el paciente requiere hospitalización por lupus y/o aumento en la dosis de prednisolona o medicamento equivalente a dosis alta (mayor a 1mg/k/día) y/o utilización de pulsos de metilprednisolona) y/o inicio de ciclofosfamida y/o medicación biológica. Una reactivación moderada

si fue necesario comenzar o aumentar la dosis de prednisona o medicamento equivalente (menor a 1mg/k/día) y/o comenzar o aumentar la dosis de la medicación inmunosupresora (no incluye ciclofosfamida ni biológicos). “Enfermedad inactiva” se define como un periodo en el cual no hay signos ni síntomas de compromiso de órganos/sistemas por el lupus en ausencia de prednisona o su equivalente o dosis bajas (menor a 0.3mg/k/día), cuadro hemático normal, eritrosedimentación normal (menor a 20 mm/h) y ausencia de proteinuria y hematuria. Otros estudios solamente tienen en cuenta los ajustes en el tratamiento y sobre todo en población adulta definen la reactivación por el aumento en la escala de SLEDAI y/o en la valoración general de la actividad de la enfermedad que hace el médico (38, 39).

La tasa de reactivación (reactivación por paciente por año) es el número total de recaídas por paciente dividido por el número de años de seguimiento (37).

Teniendo en cuenta el comportamiento de la enfermedad en el tiempo y el patrón de reactivación se propusieron tres tipos de curso: patrón de reactivación o reactivación-remisión (RR) caracterizado por periodos de actividad de la enfermedad alternando con periodos de remisión con una tasa de reactivación mayor o igual a 0.25, patrón crónicamente activo (CA) en donde la enfermedad está continuamente activa y patrón de remisión sostenida/larga estabilidad (RS) en el cual no hay actividad de la enfermedad por lo menos por 6 meses y una tasa de reactivación menor o igual a 0.25 (37).

En los pacientes con LESJ se han reportado tasas de reactivación promedio de 0.46 (37,38). Tanto en población juvenil como adulta predomina el patrón de enfermedad crónicamente activa (37, 39).

Durante el curso de la enfermedad se pueden presentar complicaciones en uno o más órganos/sistemas secundarias a la actividad en si misma o al tratamiento. El diagnóstico oportuno y el

manejo adecuado pueden evitar o retardar la aparición de daño. El daño independientemente de la causa se define como la persistencia de alteraciones por más de 6 meses en un órgano/sistema.

Para poder medir de manera objetiva el daño causado por la enfermedad se utiliza en adultos y niños la escala SLICC/ACR Damage Index (SDI). Esta escala valora la alteración por más de 6 meses a nivel ocular, neuropsiquiátrico, cardiovascular, vascular periférico, gastrointestinal, músculo-esquelético, piel, falla ovárica prematura, diabetes y malignidad con un puntaje de 0 sin daño a un máximo de 47. Al evaluar SDI en población con LES juvenil se encontró que el compromiso músculo esquelético, ocular, neuropsiquiátrico y renal son los más frecuentes. También que la actividad de la enfermedad, la presencia de anticuerpos antifosfolípido, la trombocitopenia aguda y el uso de corticoesteroides se asocian a mayor frecuencia de daño (40). Esta escala sin embargo no tiene en cuenta aspectos propios de la enfermedad en población juvenil como los efectos en el crecimiento y la pubertad retardada, por lo que después de la evaluación en 1015 pacientes con LES juvenil Gutierrez-Súarez et al realizaron una propuesta que permite una evaluación más completa en este grupo de pacientes (41).

Los cambios sugeridos precisan aspectos como la falla gonadal, ya que en su definición original solo incluye amenorrea por más de 6 meses y en niñas adolescentes se ha encontrado que una medida más precisa es la cuantificación de niveles de gonadotropinas para verificar daño ovárico. Otro ítem que se propone cambiar es el de diabetes ya que los estudios fueron realizados en población post transplantada y pueden no ser totalmente aplicables a pacientes con LES. El daño cognitivo es un aspecto muy importante y en pediatría una de las formas de medirlo es el desempeño escolar, pero es un problema poder objetivarlo y puede cambiar con el tiempo. Finalmente la osteonecrosis que se

supone es un daño irreversible, en niños se ha visto que con los ajustes terapéuticos y el control de la enfermedad puede tener una mejoría significativa (42)

Tabla 1. *Daño orgánico en pacientes con LES juvenil:*

Autor/año/número de pacientes/tiempo evaluación/porcentaje	Bruner et al 2002(34) N=66  Daño:3.2 años %	Ravelli et al 2003(43) N=387  Daño: 4.6 años %	Bandeira et al 2006(44) N=57  Daño: 3 años %	Gutierrez Suárez et al 2006(41) N=181  Daño:5 años %
Ocular	43.9	10.9	12.3	8.2
Neuropsiquiátrico	10.6	15.8	3.5	10.7
Renal	9	21.8	12.3	13
Pulmonar	3	2.3	0	1.8
Cardiovascular	1.5	3.1	5.3	3
Vascular periférico	3	6.2	0	4.8
Gastrointestinal	4.5	3.9	0	2.2
Musculoesquelético	25.7	11.7	5.3	10.7
Piel	6	9.6	5.3	7.6
Falla gonadal prematura	0	3.9	3.5	2.9
Diabetes	3	0.5	0	0.4
Malignidad	0	0	0	0
Falla de crecimiento	ND*	ND	ND	15.3
Retardo puberal	ND	ND	ND	11.3

\*ND: no nato

Las características de la enfermedad se relacionan con el curso clínico. Ravelli et al encontraron que la presencia de compromiso renal y de anticuerpos antifosfolípido son marcadores de daño a largo plazo (43). Así mismo, la positividad en los anticuerpos antifosfolípidos, puede empeorar el daño renal en los pacientes con nefritis lúpica y puede ser una causa independiente de compromiso renal (45).

El LESJ se caracteriza por tener mayores índices de actividad al inicio y durante el curso de la enfermedad. Se reporta peor pronóstico entre más temprano inicie la enfermedad aún dentro de los pacientes cuya enfermedad comienza antes de los 16 años (4). Se desconocen las razones por las cuales el LESJ es más agresivo, algunas de las propuestas son: el retraso en el diagnóstico, la mayor frecuencia y severidad del compromiso de órganos fundamentales como riñón y sistema nervioso central y en general un comportamiento con mayor actividad de la enfermedad (11).

La mortalidad de los pacientes con LES ha disminuido sustancialmente en los últimos años. En la década de los 50-60 se reportaba una supervivencia de 17,5-69% a cinco años y en lo 80-90 de 83-93%(43). Los últimos reportes hablan de supervivencia a 5 años en LESJ del orden de 95% y a los 10 años. En la serie Latinoamericana de 308 pacientes la mortalidad fue de 3,8% en niños y en la serie LUMINA fue dos veces mayor en las adolescentes que en los adultos (5,6).

Las principales causas de muerte en LES pediátrico son las reactivaciones severas de la enfermedad, infecciones y daño renal. Las reactivaciones están asociadas especialmente a mala adherencia al tratamiento independientemente del grupo de edad que se considere (15).

La disminución de la mortalidad ha hecho que los pacientes pediátricos con LES inicien la vida adulta con una morbilidad importante secundaria a la actividad de la enfermedad, efectos secundarios

de las medicaciones y comorbilidad asociada (especialmente cardiovascular y ósea). Estos problemas pueden afectar la calidad de vida de los pacientes y pueden aparecer dificultades relacionadas con la adaptación social y laboral. Por lo anterior el daño acumulativo, cada vez es más reconocido como un dominio independiente en el pronóstico de los pacientes.

El manejo adecuado del LES en pediatría debe incluir un tratamiento oportuno y adecuado y la monitorización cuidadosa de la actividad de la enfermedad y del daño acumulativo irreversible en los diferentes órganos y sistemas (46).

## **Problema**

El Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil(LESJ) es una enfermedad autoinmune con compromiso multisistémico que inicia antes de los 16 años en un 10-20% de los casos (1) tiene una incidencia variable dependiendo de la localización geográfica (2,3) y una mortalidad estimada en población pediátrica en América Latina de 3.8% (5).La supervivencia ha mejorado en los últimos años siendo del 30-40% en los años 50 a más del 90% después de los años 80, esto tiene que ver con un diagnóstico más temprano y aumento en las opciones terapéuticas (15)

Por la alta frecuencia de compromiso de órganos vitales requiere un pronto diagnóstico y tratamiento sobre todo en la población pediátrica teniendo en cuenta que se ha reportado mayor severidad en los niños y adolescentes en el mundo y en América Latina cuando se compara con la enfermedad diagnosticada en población adulta (5,6). Existe información creciente en la literatura sobre su comportamiento variable al momento del inicio y durante el curso, con implicaciones pronosticas. En nuestro medio no se conoce suficiente información sobre el tipo de debut de la enfermedad y la evolución posterior de estos pacientes en parámetros clínicos, paraclínicos, número y frecuencia de recaídas, así como del daño causado por la enfermedad y su tratamiento. Es importante reconocer si existen aspectos clínicos y paraclínicos durante el inicio de la enfermedad que puedan ser predictores del curso posterior y así el clínico logre realizar un seguimiento que permita prevenir o disminuir el daño (cambio permanente por más de 6 meses, que no mejora a pesar de cirugía en un paciente con LES independiente de la causa) causado por la enfermedad y/o su tratamiento.

Se desea conocer si existe relación entre la forma de debut de la enfermedad y el curso posterior de la misma.

## **Justificación**

El LES juvenil es una entidad con alta morbimortalidad, implica un alto costo de atención en los servicios de salud, además de afectar la calidad de vida de los niños que la padecen y de sus familias. Se sabe que la enfermedad se comporta de manera diferente dependiendo de aspectos como edad, sexo y raza. A pesar de existir criterios diagnósticos con alta sensibilidad y especificidad hay reportes crecientes en la literatura de su debut polimorfo, lo cual ocasiona dificultades diagnósticas. El curso de la enfermedad se relaciona con la probabilidad de complicaciones y daño a mediano y largo plazo. Es importante ampliar la información disponible en nuestro medio sobre la relación que pueda existir entre el tipo de debut de la enfermedad y el curso clínico y presentar una propuesta de seguimiento de los pacientes que permita vigilarlos de forma individualizada y dinámica a fin de prevenir y/o disminuir el daño tisular causado por la enfermedad y/o su tratamiento.

## Objetivos

### Objetivo general

Describir el tipo de debut de un grupo de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico juvenil y determinar su relación con el curso clínico en tres centros de consulta en Bogotá.

### Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y paraclínicas al inicio y seguimiento
2. Describir características demográficas: sitio de procedencia, sexo, edad
3. Clasificar el curso clínico de la enfermedad
4. Evaluar la escala de daño (SDI) en la última consulta registrada
5. Describir el tratamiento recibido por los pacientes durante el seguimiento

### **Aspectos metodológicos**

a. Tipo de estudio

Es un estudio descriptivo tipo serie de casos bidireccional

b. Población de referencia y muestra

a. Población de estudio: pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso juvenil entre 2000 y 2011, con tiempo mínimo de seguimiento de 6 meses, con historias clínicas disponibles en El Hospital Simón Bolívar, Fundación Cardio Infantil y consultorio de la Doctora Clara Malagón.

b. Criterios de selección: Pacientes con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico confirmado, inicio antes de los 16 años de edad entre los años 2000 y 2011, en seguimiento actual o que tuvieron un seguimiento mínimo de 6 meses durante este periodo y con acceso a los datos de historia clínica al inicio de la enfermedad y durante el seguimiento en el Hospital Simón Bolívar, Fundación Cardio Infantil y consulta privada de la Doctora Clara Malagón en Bogotá

c. Marco muestral: Se realizó un muestreo por conveniencia en el que solo se incluirán los pacientes cuyas historias clínicas estén disponibles en los centros del estudio, dentro del periodo de tiempo contemplado, con datos suficientes del debut de la enfermedad y que cumplan con el tiempo mínimo de seguimiento.

c. Variables. A continuación se presenta la matriz de variables empleada en el estudio.

<b>MATRIZ DE VARIABLES</b>			
Nombre	Definición conceptual de la variable	Definición operacional	Escala de medición
Edad actual	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Edad en años cumplidos en la última consulta registrada	Discreta, por años
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra	Hombre o mujer	Nominal, dicotómica
Lugar de procedencia	Lugar punto de salida de una persona	Urbano o rural	Nominal, dicotómica
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta el momento de diagnóstico definitivo de la enfermedad	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico de LES	Discreta, años
Duración de la enfermedad hasta el diagnóstico definitivo	Tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico definitivo de la enfermedad	Meses al diagnóstico definitivo	Continua, meses
Diagnóstico inicial	Nombre de la enfermedad diagnosticada previamente al diagnóstico definitivo de LESJ	Nombre de la enfermedad	Nominal
Antecedente familiar de enfermedad autoinmune	Familiar de primer y/o segundo grado con enfermedad autoinmune diagnosticada por médico	Si o No antecedente familiar de enfermedad autoinmune	Nominal(ej 1=si, 0=no,99=sin dato)
Tiempo de seguimiento	Tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico de LESJ y la última consulta médica registrada en la historia clínica en el intervalo entre 2000-2011	Meses de seguimiento	Continua, meses
Debut oligo-sistémico	Inicio de la enfermedad con compromiso de menos de 3 órganos y perfil inmunológico compatible.	Debut oligo-sistémico si o no	Nominal, dicotómica 0= no 1=si
Debut multisistémico	Inicio de la enfermedad con compromiso de 4 o más órganos y perfil inmunológico compatible	Debut multisistémico si o no	Nominal, dicotómica 0= no 1=si
Debut con SAF	Inicio de la enfermedad con compromiso trombotico, perfil de anticuerpos antifosfolípido positivo y perfil de otros autoanticuerpos compatible con LES	Debut SAF si o no	Nominal, dicotómica 0= no 1=si
Debut atípico	Inicio de la enfermedad dominado por manifestaciones clínicas que no corresponden a los criterios ACR	Debut atípico si o no	Nominal, dicotómica 0= no 1=si
Síntomas constitucionales	Presencia al diagnóstico o en el seguimiento de fiebre, pérdida de peso y/o fatiga	Fiebre, pérdida de peso o fatiga al inicio o al seguimiento	Nominal 0=no 1=si

Tipo de debut en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil y su relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

			99=sin dato
Erupción malar	Lesiones eritematosas que pueden ser o no levantadas sobre las prominencias malares y el dorso nasal respeta pliegues nasolabiales y puede ser desencadenad por la luz solar	Erupción malar si, no o sin dato al inicio y seguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Erupción discoide	Lesiones de bordes definidos papuloescamosas que son en ocasiones fotosensibles	Erupción discoide si, no o sin dato al inicio y seguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Fotosensibilidad	Aparición de lesiones secundarias a la exposición a la luz	Fotosensibilidad si, no o sin dato al inicio y seguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Alopecia	Pérdida del pelo parcial o total	Alopecia si, no o sin dato al inicio y seguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Fenómeno de Raynaud	Trastorno de los capilares de las extremidades caracterizado por coloración pálida, cianosis y eritema que ocurre espontáneamente o en respuesta al frio o el estrés	Raynaud si, no o sin dato al inicio y seguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Ulceraciones orales o nasales	Lesión que daña la mucosa de boca o nariz no dolorosa, irregular y superficial	Ulceras si, no o sin dato al inicio y seguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Nefritis	Compromiso renal dado por presencia de proteinuria mayor a 0.5g/día, presencia de cilindruria, hematuria, disminución de la filtración glomerular, hipertensión arterial. Síndrome nefrótico y/o nefrítico	Nefritis si, no o sin dato al inicio y eguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Biopsia renal	Procedimiento para obtener muestra del tejido renal y realizar análisis histológico completo en paciente con sospecha de nefritis lúpica.	Biopsia al inicio y/o seguimiento.	Nominal 0=no 1=si
Tipo nefritis lúpica	Clasificación de la nefritis lúpica según la International Society of Nephrology and Renal Pathology Society Working Group	Clasificación de la nefritis al diagnóstico de LES o durante el seguimiento	1=I 2=II 3=III 4=IV 5=V 6=VI 99=no clasificable
Compromiso neurológico	Presencia de convulsiones, psicosis, depresión, corea, eventos vasculares, manifestaciones sistema nervioso periférico	Síntomas, signos neurológicos si, no o sin dato al inicio de la enfermedad y al seguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato

Tipo de debut en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil y su relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

Pleuritis o pericarditis	Inflamación de la pleura y/o el pericardio	Pleuritis y/o pericarditis si, no, sin dato al inicio y al seguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Citopenia	Disminución por debajo de lo establecido para la edad en el valor de plaquetas, glóbulos rojos, linfocitos y/o neutrófilos	Citopenia si, no o sin dato al inicio y al seguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Anemia hemolítica	Disminución de los niveles de hemoglobina, hematocrito por debajo de lo normal para la edad en presencia de coombs positivo	Anemia hemolítica si, no o sin dato al inicio y el seguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Síndrome antifosfolípido	Trombosis arterial, venosa o de la microcirculación en presencia de anticuerpos anticardiolipina b2 glicoproteína 1 y/o anticoagulante lúpico. Inicio simultáneo o durante el curso del LES	Síndrome antifosfolípido si, no o sin dato al inicio y seguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Manifestaciones abdominales	Presencia de dolor abdominal, abdomen agudo, perforación intestinal, sangrado gastrointestinal, pancreatitis, hepatitis, colecistitis como parte del debut de la enfermedad o complicación	Manifestaciones abdominales si, no, sin dato al inicio y seguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Parotiditis	Inflamación de parótida no infecciosa o recurrente	Parotiditis si, no o sin dato al inicio y el seguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Síndrome sicca	Presencia de ojo seco-boca seca.	Sicca si, no o sin dato al inicio y seguimiento	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Hipotiroidismo	Aumento de TSH con o sin disminución de T3L y/o T4L. Con o sin presencia de anticuerpos antitiroideos. Presencia o ausencia de bocio asociado	Hipotiroidismo si, no sin dato. Antes, al momento o después del diagnóstico de LES	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
Otras manifestaciones clínicas	Síntomas o signos clínicos descritos en pacientes con LES que no son criterios ACR	Signos o síntomas al diagnóstico y seguimiento	Nominal
ANAS	Anticuerpos antinucleares. Técnica por IFI positividad dilución mayor 1:40	ANAS título al diagnóstico de la enfermedad	Ordinal 1= $\leq$ 1:40 2=1:80-1:320 3= $\geq$ 1:640 99=sin dato
Anti-DNA	Anticuerpos anti DNA de doble cadena. Técnica IFI. positivo mayor 1:10	Anti dsDNA al momento del diagnóstico. Positivo, negativo o sin dato	Nominal 0=negativo 1=positivo 99=sin dato
Anticuerpos	Anticuerpos frente a	Positividad de uno o de	Nominal

Tipo de debut en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil y su relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

Anticardiolipinas	fosfolipidos de timo IgG y/oIgM. Medidos por técnica de ELISA: positivos mayor de 20 unidades GPL o MPL	todos al momento del diagnóstico, seguimiento o sin dato	0=negativo 1=positivo 99=sin dato
Anticoagulante Lúpico	Test de laboratorio que mide la prolongación de TPT por la presencia de anticuerpos antifosfolipidos. Con o sin confirmación con veneno de víbora de Russell. Medido por la presencia o no de prolongación significativa	Positividad al momento del diagnóstico, seguimiento o sin dato	Nominal 0=negativo 1=positivo 99=sin dato
Anticuerpos anti-Sm	Anticuerpos contra en antígeno Sm. Medido por ELISA positivo mayor a 20	Positividad al diagnóstico y seguimiento o sin dato	Nominal 0=negativo 1=positivo 99=sin dato
Anticuerpos anti-RNP	Anticuerpos antiribonucleoproteína. Técnica ELISA positivo valor mayor a 20	Positividad al diagnóstico y seguimiento o sin dato	Nominal 0=negativo 1=positivo 99=sin dato
Anticuerpos anti-Ro	Anticuerpos anti antígeno Ro. Técnica ELISA valor positivo mayor a 20	Positividad al diagnóstico y seguimiento o sin dato	Nominal 0=negativo 1=positivo 99=sin dato
Anticuerpos anti-La	Anticuerpos anti antígeno La. Técnica ELISA valor positivo mayor a 20	Positividad al diagnóstico y seguimiento o sin dato	Nominal 0=negativo 1=positivo 99=sin dato
VDRL falsamente positivo	Prueba no treponémica para sífilis positiva en 2 ocasiones separadas 6 meses con prueba treponémica negativa(FTABS)	Presencia al diagnóstico o sin dato	Nominal 0=no 1=si 99=sin dato
C3	Proteína del complemento. Indicador de actividad de la enfermedad. Valores normales o bajos dependiendo de lo reportado por técnicas habituales de laboratorio	Niveles de complemento C3 al diagnóstico de LESJ	Ordinal 0=normal 1=bajo 2=alto 99=no dato
C4	Proteína del complemento. Indicador de actividad de la enfermedad. Valores normales o bajos dependiendo de lo reportado por técnicas habituales de laboratorio	Niveles de complemento C4 al diagnóstico de LESJ	Ordinal 0=normal 1=bajo 2=alto 99=no dato
SLEDAI	Escala de evaluación de actividad de enfermedad en LES	SLEDAI al momento del diagnóstico de LESJ	Discreta 0-105
REACTIVACION	Aparición de síntomas o signos clínicos que indican actividad de la enfermedad. Mayor: hospitalización por LES, incremento de dosis alta de prednisolona, inicio de ciclofosfamida o biológico Moderada: inicio o aumento de dosis de prednisolona no a	Tipo de reactivación de la enfermedad durante el curso: mayor, moderada, enfermedad inactiva, crónicamente activo	Nominal 0=enfermedad inactiva 1=reactivación moderada 2=reactivación mayor 3=crónicamente activo

Tipo de debut en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil y su relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

	dosis alta, aumento o inicio de inmunosupresor. Enfermedad inactiva: no signos de actividad de enfermedad, VSG normal, dosis menor a 0.3 mg/k/ día de prednisolona o sin corticoide, parcial de orina y cuadro hemático normal		
Reactivación tiempo	Tiempo en meses desde el diagnóstico de la enfermedad y cada reactivación	Meses	Continua
Reactivación causa	Causa probable de la reactivación de las manifestaciones clínicas causadas por la enfermedad	Causas probables: infecciones, cambio de tratamiento, no adherencia al tratamiento, no identificada (actividad lúpica)	Nominal 1=Infección 2=Cambio de tratamiento 3=no adherencia al tratamiento 4=Actividad lúpica
Curso de la enfermedad	Comportamiento de la enfermedad en el tiempo. Recaída remisión (RR) caracterizado por periodos de actividad de la enfermedad alternando con periodos de remisión con una tasa de recaída $\geq 0.25$ , patrón crónicamente activo (CA) en donde la enfermedad está continuamente activa y patrón de remisión sostenida/larga estabilidad (RS) en el cual no hay actividad de la enfermedad por lo menos por 6 meses y una tasa de recaída $\leq 0.25$ .	Tipos de curso del LESJ	Nominal 1=Larga estabilidad 2=Recaída-remisión 3=crónicamente activo
Edad de inicio de menarquia	Edad de la primera menstruación	Edad en años de la primera menstruación	Discreta Edad en años 0= no menarquia 99=sin dato
Amenorrea secundaria	Ausencia de menstruación en una mujer con menstruaciones normales previamente	Meses	Continua
Puntaje SDI	Escala diseñada para evaluar daño causado por la enfermedad. Puntaje de 0-47	SDI en la última consulta de seguimiento	Discreta 0-47
Tratamiento	Medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad solos o en combinación	Corticoides Azatioprina Ciclofosfamida Antimalarico Metotrexate Micofenolato mofetil Rituximab	Nominal

d. Técnica de recolección de la información.

Las historias clínicas en la Fundación Cardio Infantil se ubicaron por listado disponible de los pacientes con el diagnóstico de LES juvenil, después por nombre o número se seleccionaron las que cumplieron con el tiempo de seguimiento y con los datos completos al momento del diagnóstico de la enfermedad. Las historias se solicitaron al archivo, se revisaron y se diligenció el formato de recolección de datos para cada paciente. La escala SLEDAI se diligenció con los datos disponibles al momento del diagnóstico de la enfermedad y la escala SDI con los datos disponibles de la evaluación realizada en la última consulta.

En el Hospital Simón Bolívar se ubicaron las historias de los pacientes con diagnóstico de LES juvenil que han sido seguidos o diagnosticados por reumatología pediátrica en el periodo de estudio. Las historias se solicitaron al archivo y se diligenció el formato de recolección de datos con las mismas condiciones que en la Fundación Cardio Infantil. Las escalas SLEDAI y SDI se aplicaron con la información disponible al momento del diagnóstico y en la última consulta respectivamente.

En el consultorio de la Dra Malagón existe kardex de registro de los pacientes con diagnóstico de LES juvenil, se seleccionaron solamente las historias en el periodo del estudio, con datos del debut de la enfermedad y con el tiempo mínimo de seguimiento. Las historias fueron revisadas y se diligenció el formato de recolección de datos y las escalas SLEDAI y SDI con las mismas condiciones mencionadas para la Fundación Cardio Infantil y el Hospital Simón Bolívar.

En todos los lugares se diligenció una única hoja de recolección de datos contenida en el anexo 1, la escala SLEDAI en el anexo 2 SDI en el anexo 3.

### **Plan de análisis**

Se trata de un estudio descriptivo observacional tipo serie de casos, realizado a partir de un grupo significativo de pacientes con la patología, los cuales tienen características clínicas diversas; permitirá ampliar el conocimiento sobre el inicio y el curso clínico de la enfermedad. Como debilidad anoto que únicamente incluye historias disponibles de tres centros de referencia de la ciudad. Sin embargo, los pacientes que allí asisten son de todas las edades pediátricas, de zonas rurales y urbanas, con diferentes seguros médicos y accesos a los servicios de salud.

La recolección de los datos se realizará de forma prospectiva pero tomando los datos disponibles en las historias clínicas diligenciadas por lo que existe la posibilidad de pérdida de información.

Se realizó la recolección de los datos con un mismo formulario para las tres instituciones lo que permite homogenizar la información requerida. Los datos se ingresaron en Excel y dependiendo se realizó a través de técnica de números aleatorios y de tablas de frecuencia la revisión de los datos digitados para controlar los errores que se pudieron causar durante la digitación.

El análisis de los datos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 18 con licencia perteneciente a la Universidad el Bosque. Las variables cuantitativas se analizaron utilizando medias de tendencia central y desviaciones y las variables cualitativas razones y proporciones. Con los valores obtenidos se construyeron tablas descriptivas de las características demográficas, clínicas y paraclínicas al debut y durante el curso de la enfermedad y del tratamiento recibido por los pacientes. Se realizó análisis de correlación para variables cuantitativas. El curso clínico de la enfermedad y el tipo de debut se presentan en una tabla de 3 por 4, que muestra la frecuencia de cada uno de los tipos de

curso según tipo de debut. Al tener el tipo de curso más frecuente se realizaron tablas de 2 por 2, y se obtuvieron ORs para variables de interés.

De acuerdo al tipo de distribución de las variables cuantitativas se realizó análisis paramétrico o no paramétrico.

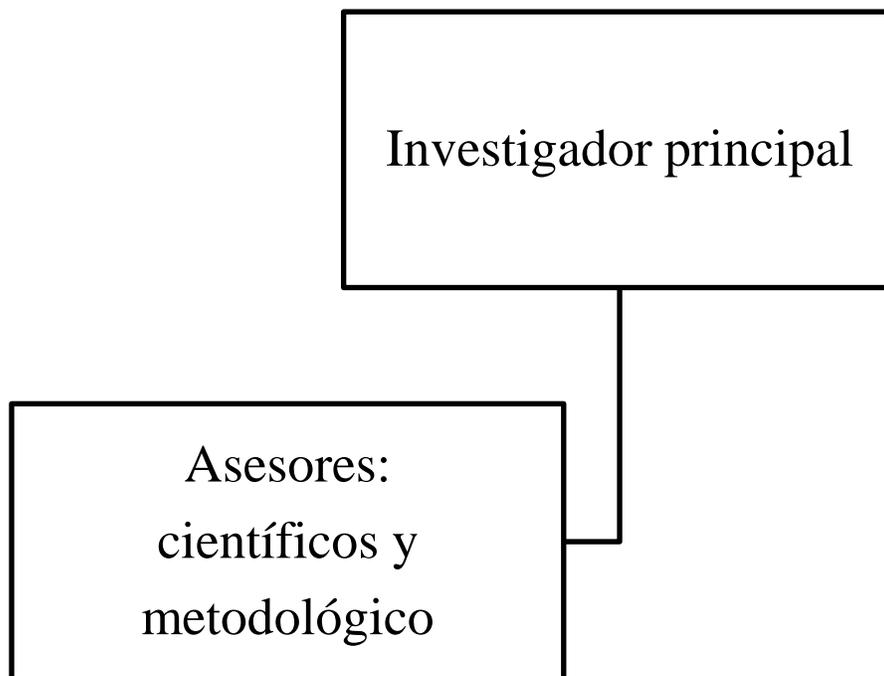
No se realizó análisis de las variables en donde haya más del 20% de datos perdidos. En el caso de la variable edad de menarquia y amenorrea secundaria, se utilizó para el análisis solo el número de pacientes que habían presentado menarquia.

### **Aspectos éticos**

Según la resolución 008430 de 1993 de Ministerio de Salud de Colombia en su artículo 11 se trata de una Investigación sin riesgo.

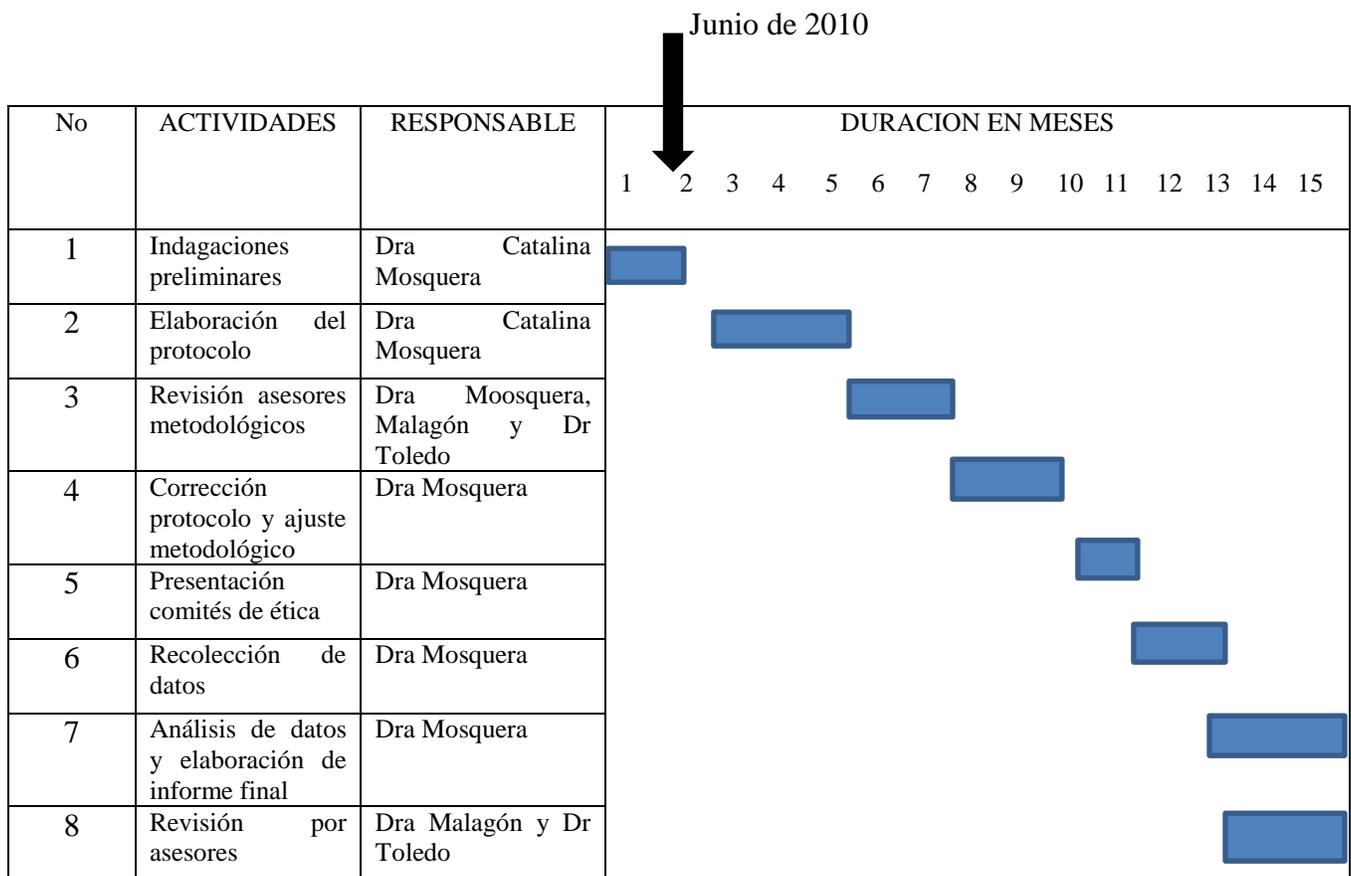
Se presentó el protocolo a los comités de investigaciones y ética de la Fundación Cardio Infantil y del Hospital Simón Bolívar. El protocolo fue aprobado y después se inició la recolección de la información.

### Organigrama



La investigadora principal elaboró el protocolo con la asesoría científica de la Doctora Clara Malagón y con la asesoría metodológica del Doctor Daniel Toledo. La investigadora principal realizó la recolección de los datos y la elaboración de la base de datos. El análisis de los datos fue revisado y modificado según las recomendaciones de los asesores. La investigadora principal elaboró el documento final.

### Cronograma



### Presupuesto

RECURSOS HUMANOS	MATERIALES	COMPUTACION Y ANALISIS
-Tiempo recolección y análisis de datos: Catalina Mosquera Residente reumatología pediátrica -Tiempo asesoría científica: Dra Clara Malagón y Dr Carlos Olmos -Tiempo de asesoría metodológica: Dr Toledo	Hojas de papel para recolección de datos: 2 resmas \$30.000 Hojas de papel para impresión de copias de protocolo y protocolo final: \$30.000 Esferos y lápices: \$30.000 Cartuchos de impresora: 200.000 Traslados a los sitios para recolección de datos: \$100.000	El análisis de datos será realizado por la Dra Catalina Mosquera con la asesoría de la Doctora Clara Malagón y el Doctor Daniel Toledo

## Resultados

La tabla 2 presenta las características clínicas y demográficas del grupo de estudio. Se incluyeron en total 66 pacientes con un tiempo de seguimiento promedio de 44.8 meses (6-108). Una paciente falleció a la edad de 15 años después de 91 meses de diagnóstico, se desconoce la causa exacta de muerte, pero presentó una enfermedad crónicamente activa y refractaria al tratamiento.

Tabla 2. *Características demográficas de la población de estudio(N=66)*

CARACTERÍSTICA		VALOR
Sexo (%)	Femenino	81,8
Relación	F:M	4.5:1
Historia familiar de enfermedad autoinmune (%)	Positiva cualquier enfermedad, hasta segundo grado	36,4
	Desconocido	4,5
Edad al diagnóstico(media,rango)	Todos	11,4(7-15)
	Femenino	11,3(7-15)
	Masculino	13,3(10-15)
Edad en la última consulta(media,rango)	Todos	15,2(11-21)
	Femenino	15,5(14-19)
	Masculino	15,2(11-21)
Procedencia (%)	Urbana	93,9

En el 68,2% de los pacientes la enfermedad inició después de los 10 años de edad con un promedio de edad de 11.4 años.

El tiempo promedio de síntomas, previo al diagnóstico definitivo de LESJ fue de 5.4 meses (0.5-36 meses). En solo 5 pacientes (7,9%) el diagnóstico clínico inicial de remisión fue LESJ. En la tabla 3 se presentan los diagnósticos previos a la confirmación de la enfermedad.

En 12/66 pacientes (18,2%) el LESJ fue precedido por otra enfermedad autoinmune. Las citopenias autoinmunes fueron las más frecuentes (6/12), seguidas por el hipotiroidismo autoinmune (4/12) y el lupus discoide (2/12).

Tabla 3. *Diagnósticos previos a la confirmación de LESJ*

Diagnóstico	Número	Porcentaje
<b>LESJ</b>	5	7,9
<b>Sin dato</b>	3	4,5
<b>Otra enfermedad reumatológica</b>	21	33,3
Trastornos hematológicos autoinmunes	6	9,5
Artritis idiopática juvenil	6	9,5
Púrpura de Henoch Schonlein	5	7,9
Enfermedad autoinmune a clasificar	2	3,2
Síndrome antifosfolípido	1	1,6
Lupus discoide	1	1,6
<b>Síndrome nefrótico</b>	5	7,9
<b>Infecciones</b>	4	6,3
<b>Otros</b>	28	44,4

Previo al diagnóstico de LESJ cuatro pacientes tenían hipotiroidismo autoinmune, una paciente tuvo diagnóstico simultáneo de LESJ e hipotiroidismo y en tres pacientes se documentó hipotiroidismo autoinmune durante el seguimiento. Un paciente masculino con hipotiroidismo y diabetes mellitus tipo 1 desarrolló a los dos años de seguimiento LESJ. Una de las pacientes después de dos años y medio de LESJ presentó lesión tipo placa en piel confirmándose por biopsia morfea.

Tipo de debut en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil y su relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

El debut de la enfermedad fue oligosistémico (menos de 3 órganos comprometidos y serología compatible) en más de la mitad de los pacientes (n=35/66, 53%) y multisistémico en segundo lugar 28/66(42,4%). Dos de 66 presentaron síndrome antifosfolípido al inicio (3%) y 1/66 (1,5%) presentó

síndrome de riñón pulmón con fibrosis e hipertensión pulmonar como manifestaciones cardinales clasificándose como debut atípico.

La manifestaciones clínicas más frecuentes al inicio de la enfermedad fueron artritis (62,1%) citopenias(60,6%),compromiso renal (51,5%), fotosensibilidad (45,5%), síntomas constitucionales(31,8%) y eritema malar(30,3%).

En la tabla 4, se presentan los tipos de compromiso por órganos/sistemas al inicio y durante el curso de la enfermedad según los criterios ACR.

En relación a los tipos de citopenias, los pacientes presentaron monocitopenia, bicitopenias o pancitopenias tanto al debut como al seguimiento. Otro tipo de manifestaciones clínicas al inicio y seguimiento se presentan en la tabla 5.

Tabla 4. *Frecuencia de compromiso por órganos/sistemas al inicio y seguimiento según criterios ACR.*

Manifestación clínica	Inicio (%)	Seguimiento (%)
Erupción malar	20(30,3)	9(13,6)
Erupción discoide	4(6,1)	4(6,1)
Fotosensibilidad	30(45,5)	20(30,3)
Úlceras orales o nasales	11(16,7)	6(9,1)
Artritis	41(62,1)	17(25,8)

Tipo de debut en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil y su relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

Renal	34(51,5)	43(65,2)
Encefalopatía	4(6,1)	12(18,2)
Serositis	12(18,2)	7(10,6)
Citopenia	40(60,6)	20(30,3)
Anemia	21(52,5)	6(30)
Anemia hemolítica	12(18,2)	6(9,1)
Leucopenia	20(50)	11(55)
Linfopenia	11(27,5)	5(25)
Trombocitopenia	8(20)	5(25)

Tabla 5. Otras manifestaciones clínicas al inicio y seguimiento.

Manifestación clínica	Inicio n (%)	Seguimiento n (%)
Síntomas constitucionales	21(31,8)	4(6,1)
Manifestaciones abdominales	11(16,7)	6(9,1)
Parotiditis	2(3)	1(1,5)
SICCA	1(1,5)	2(3)
Alopecia	8(12,1)	5(7,6)
Raynaud	4(6,1)	1(1,5)
Orquitis	0	1(1,5)
Uveítis	0	1(1,5)

La combinación de órganos/sistemas al debut sumada a la positividad serológica fue muy amplia pero se encontraron algunas asociaciones más frecuentes que se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Asociaciones de órganos/sistemas más frecuentes al diagnóstico de LESJ.

Órgano/sistema comprometido	Número de pacientes	Porcentaje
Articular/piel	8	12,1
Renal/articular/hematológico	6	9,1
Renal/Articular/piel/hematológico	5	7,5
Articular	5	7,5
Hematológico/piel	5	7,5
Articular/hematológico	4	6,1
Renal	4	6,1

Al comparar el tipo de órganos blanco al debut con el observado durante el curso, los compromisos renal, neurológico y síndrome SICCA aumentaron con el tiempo y se observan después de reactivaciones. La frecuencia del compromiso renal aumentó de 51,5% a 65,2%, la encefalopatía de 6,1% a 18,2% y SICCA de 1,5 a 3%.

Seis pacientes presentaron al diagnóstico y durante el curso de la enfermedad las siguientes manifestaciones clínicas asociadas a síndrome antifosfolípido: trombosis arterial, trombosis venosa

profunda, tromboembolismo pulmonar, trombosis de senos venosos cerebrales y corea. Una de las pacientes presentó episodios recurrentes de trombosis venosa en más de un sitio.

Se realizó biopsia renal a 24/34 pacientes con compromiso renal al inicio de la enfermedad. La nefropatía lúpica más frecuente fue la tipo IV (52,9%) Figura 1. Cinco de los pacientes (14, 7%) presentaron falla renal al diagnóstico todos con nefropatía clase IV. En la tabla 7 se puede observar el tipo de nefritis en relación con las manifestaciones clínicas.

Tabla 7. *Manifestaciones clínicas del compromiso renal al diagnóstico según clasificación histológica.*

Tipo de nefritis/manifestación clínica	II N	III N	IV n	V n	No clasificable n
Síndrome nefrótico	0	1	7	1	1
Síndrome nefrítico-nefrótico	0	0	11	0	0
Hematuria/proteinuria	3	0	0	0	0
Insuficiencia renal aguda	0	0	5	0	0

Tipo de debut en un grupo de pacientes con  
lupus eritematoso sistémico juvenil y su  
relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

Durante el seguimiento, se realizó biopsia renal de primera vez o biopsia control a 20 pacientes 35% tienen biopsia compatible con nefropatía tipo IV y 35% con nefropatía tipo V. Figura 2. Biopsia de control solo se realizó a 4/34 pacientes con compromiso renal al inicio de la enfermedad, en 3/4 no hubo cambio de clasificación (dos nefropatía clase IV y una nefropatía clase III) y 1/ 4 pacientes cambió de nefropatía clase IV a clase V.

Figura 1. *Compromiso renal al diagnóstico de LESJ*

Tipo de debut en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil y su relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

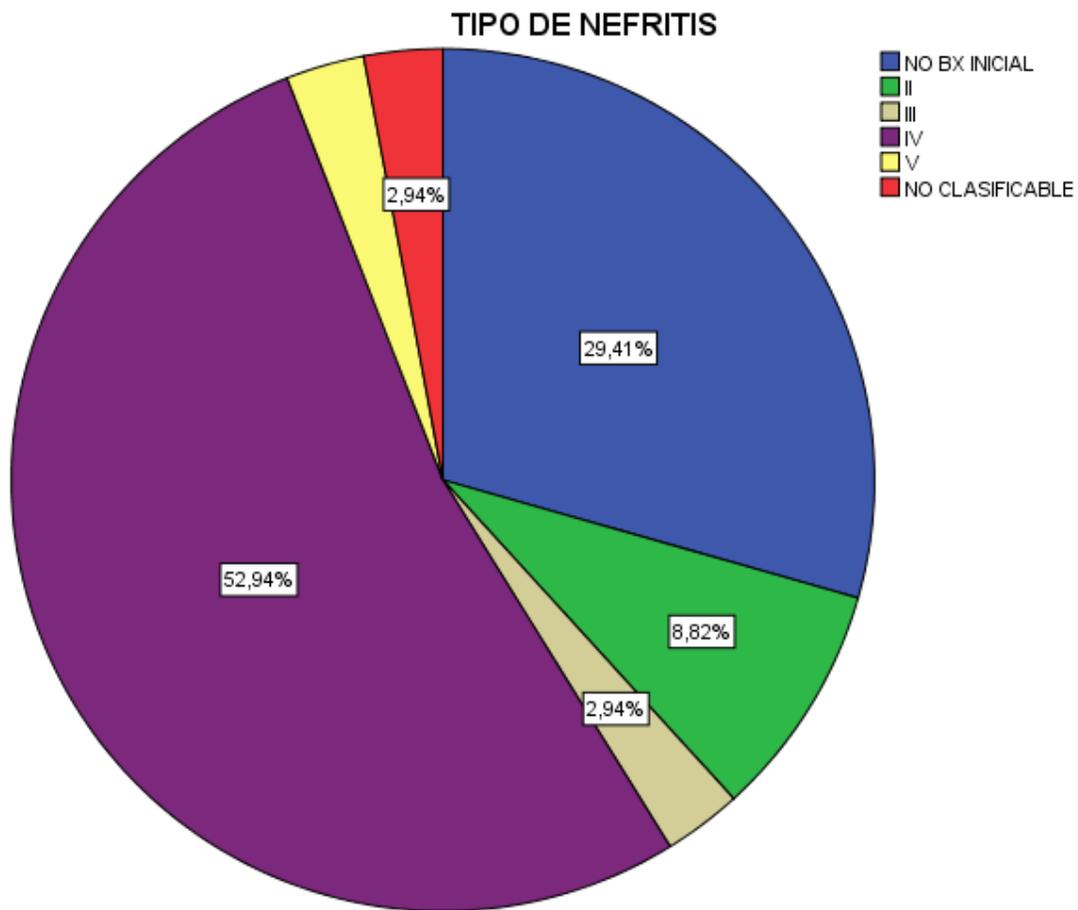
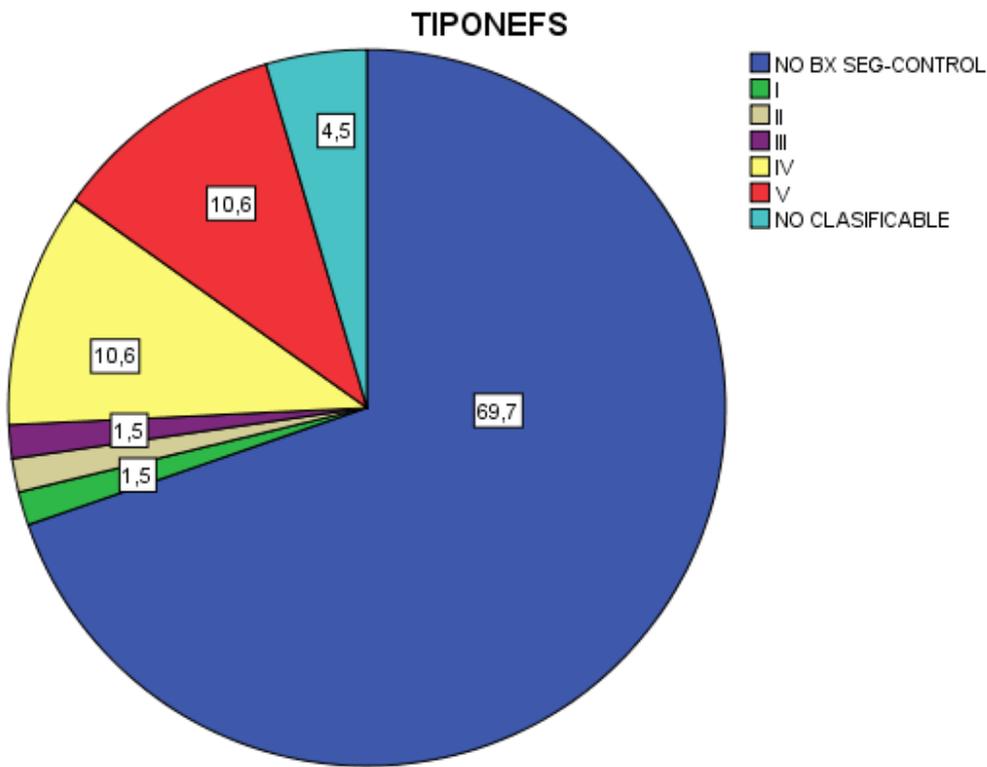


Figura 2. *Compromiso renal al seguimiento de LESJ.*



El 4,5% de los pacientes de esta serie fueron lupus anticuerpos antinucleares negativos. El 71,4% presentó al debut títulos iguales o mayores a 1:640. El 69,1% de los pacientes fueron anti-dsDNA positivo. La positividad para los anticuerpos extraíbles del núcleo, anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico fue variable. Tabla 8.

Tabla 8. *Perfil de autoanticuerpos positivos al inicio y seguimiento.*

Tipo de debut en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil y su relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

Autoanticuerpo (Positivo)	Inicio (Número)	(%)	Seguimiento (Número)	(%)
Ro	44	47,7	17	23,5
La	40	20	20	17,6
Sm	39	46,1	20	50
RNP	38	42,1	16	43,7
Anticardiolipinas	35	42,9	23	34,8
Anticoagulante Lúpico	19	42,1	11	45,4

La positividad de los auto-anticuerpos se ha relacionado con varias manifestaciones de la enfermedad en especial con el compromiso renal y complicaciones derivadas de la misma. En la tabla 9 se presenta la frecuencia de auto-anticuerpos y la presencia o no de nefritis lúpica al diagnóstico.

Tabla 9. Frecuencia de autoanticuerpos y nefritis lúpica al diagnóstico.

Auto-anticuerpo/nefritis lúpica	Con nefritis n y %	Sin nefritis n y %
Anti-dsDNA	22(75,9)	16(61,5)
Ro	11(42,3)	10(41,6)
La	3(17,6)	5(21,7)
RNP	8(47,1)	8(38,1)
Sm	9(52,9)	9(40,9)

Se solicitó VDRL a 13 de 66 pacientes (19,7%) siendo falsamente positivo en solo 1 paciente (7,7%).

Al debut se documentó hipocomplementemia a expensas de C3 en 76,3% y de C4 en 64,3%. En pacientes con compromiso renal se observó mayor frecuencia de hipocomplementemia. Tabla 10.

Tabla 10. Frecuencia de hipocomplementemia en pacientes con nefropatía lúpica al diagnóstico.

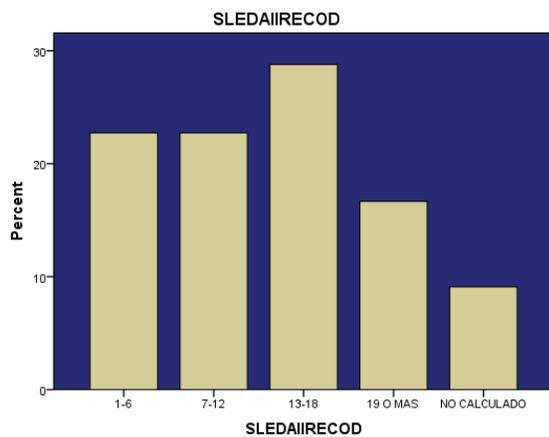
Tipo de debut en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil y su relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

Nefritis Lúpica	Si	No
C3 Bajo(número y porcentaje)	28(96,5)	17(53,1)
C4 Bajo(número y porcentaje)	22(81,5)	14(48,3)

Se utilizó SLEDAI para evaluar índice de actividad al inicio de la enfermedad, encontrando que 77,3% de los pacientes tenían valores mayores o iguales a 6. El compromiso renal, articular, serológico y hematológico fueron los que aportaron mayor puntaje. Figura 3.

Figura 3. SLEDAI al diagnóstico de LESJ



De los 66 pacientes 9/66 (13,6%), no experimentaron reactivaciones de la enfermedad durante el tiempo de seguimiento; los 57 pacientes restantes presentaron 164 reactivaciones. El número de

Tipo de debut en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil y su relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

reactivaciones fluctuó entre una y 6 o más. 54.8% de los pacientes presentaron entre 1 y 2 reactivación, 29.9% entre 3 y 4 reactivaciones y 15.2% cinco o más. El tiempo promedio entre el momento de diagnóstico y la primera reactivación fue de 18,4 meses (2-46). Tabla 11.

Tabla 11. *Tiempo en meses a cada reactivación.*

Reactivación	Tiempo(media-rango)
Primera	18,4(2-46)
Segunda	21,8(5-49)
Tercera	25,8(6-63)
Cuarta	33,4(8-71)
Quinta	42,2(10-65)
Sexta o más	60,4(20-96)

Los desencadenantes identificados fueron: mala adherencia al tratamiento 21,5%, infecciones 12%, cambio de tratamiento 2,5% y en el restante grupo de pacientes no se logró identificar el desencadenante.

Se utilizó el índice de SDI para evaluar daño orgánico en los pacientes al momento de la última consulta. 37/66 (43,9%) presentaron algún tipo de daño orgánico después de un tiempo de seguimiento promedio de 44.8 meses (6-108). El compromiso más frecuente fue la alteración de crecimiento (talla baja) sola o en combinación con otros tipos de daño (75,8%). El segundo tipo de daño orgánico en frecuencia fue el renal y el tercero con igual frecuencia pubertad retardada y neurológico. Tabla 12 y Figura 4.

Tabla 12. *Daño orgánico en pacientes con LESJ*

Tipo de debut en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil y su relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

SDI	Frecuencia	Porcentaje
0	37	56,1
1	15	22,7
2	10	15,2
3	2	3
5	2	3

La frecuencia de daño orgánico es mayor dependiendo del tiempo de duración de la enfermedad. En la tabla 13 se puede observar la diferencia si se comparan los pacientes con más versus menos de 2 años de seguimiento. Si se realiza análisis de chi cuadrado la p es de 0,044.

Tabla 13. *Daño orgánico en pacientes con seguimiento mayor vs menor a 2 años*

		SEGUIMIENTO		Total
		SEGUIMIENTO MENOR A 2 AÑOS	SEGUIMIENTO MAYOR A 2 AÑOS	
SDI	NO DAÑO	13	24	37
	DAÑO	4	25	29
	Total	17	49	66

Al momento de la última consulta de las 54 pacientes femeninas 14 no habían presentado su primera menstruación, en 10 no había dato de la edad de la menarquia y la mayoría (63,3%) la presentaron entre los 12 y 13 años de edad (10-17 años). El 20% de las pacientes presentaron amenorrea en algún momento desde el diagnóstico y el curso de la enfermedad, la mayoría fue de 2 meses (75%), una paciente presentó amenorrea de 4 meses y otra de 6 meses.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides. El 98,5% recibió antimalárico. El 89,4% de los pacientes recibieron algún tipo de inmunosupresor y 62,7% requirieron más de uno dada

Tipo de debut en un grupo de pacientes con  
lupus eritematoso sistémico juvenil y su  
relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

la severidad de la enfermedad o pobre respuesta al tratamiento. La frecuencia de inmunosupresores fue variable: azatioprina 59,1%, ciclofosfamida 53%, micofenolato mofetil 27,3%, metotrexate 25,8%. El 28,8% de los pacientes recibió rituximab.

Al correlacionar tipo de debut con curso clínico se observó que 72,2% de los pacientes con debut oligosistémico desarrollaron el patrón recaída-remisión; lo cual fue similar en el inicio multisistémico (71,4%). Sin embargo, el patrón de lupus crónicamente activo fue más frecuente en los pacientes con inicio multisistémico. Los dos pacientes que debutaron con síndrome antifosfolípido presentaron un curso de larga estabilidad y la paciente con inicio atípico tiene un curso de recaída remisión. Tabla 14.

Figura 4. Frecuencia por órganos/sistemas daño orgánico en LESJ

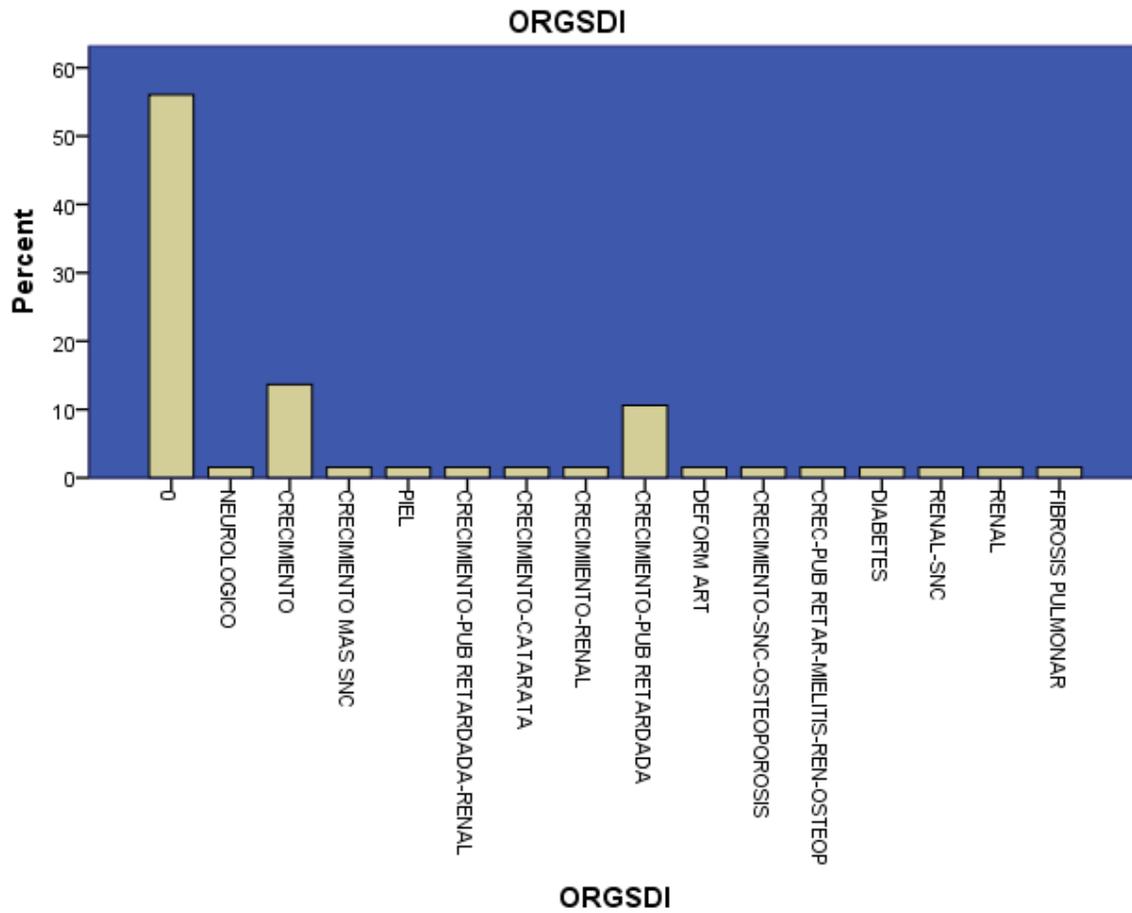


Tabla 14. Relación debut de LESJ y curso.

		CURSO			Total
		LARGA ESTABILIDAD	RECAIDA REMISION	CRONICAMENTE ACTIVO	
DEBUT	OLIGOSISTEMICO #	7	25	3	35
	%	20%	71,4	8,6	100
	MULTISISTEMICO #	3	20	5	28
	%	10,7	71,4	17,9	100
	ATIPICO #	0	1	0	1
	%	0	100	0	100
	SAF #	2	0	0	2
	%	100	0	0	100
Total	#	12	46	8	66
	%	18,2	69,7	12,1	100

El análisis de correlación de Spearman entre daño orgánico y edad de inicio de la enfermedad es de 0,439 con un valor de p menor a 0,05. El análisis de correlación de Spearman entre SLEDAI al inicio y SDI en la última consulta es de 0,315 con un valor p mayor a 0,05.

Se realizaron tablas de 2x2 para obtener ORs entre la variable SDI recodificada (presencia o no de daño orgánico en la última consulta registrada) y algunas variables de interés clínico obteniendo valores significativos para la edad (comienzo antes de los 10 años) y para LESJ de inicio con alta actividad. Tabla 15.

Se realizaron tablas de 2x2 para obtener ORs entre la variable curso recodificada 1 (crónicamente activa vs otros cursos) y curso recodificada 2 (recaída-remisión vs otros cursos) y algunas variables de

interés obteniendo valor de p significativo para compromiso renal y curso crónicamente activo y un OR importante, sin embargo el intervalo de confianza del OR cruza la unidad. Tabla 16.

Tabla 15. ORs daño vs variables de interés.

Variable	P	OR(intervalo de confianza IC)
<b>Edad</b>	<b>0,01</b>	<b>4(1,3-12)</b>
<b>SLEDAI inicial <math>\geq 12</math></b>	<b>0,03</b>	<b>2,9(1,1-8,1)</b>
Debut(multi vs otros)	0,05	2,56(0,9-7)
Compromiso renal inicial	0,10	2,1(0,8-5,8)
Tipo nefritis (tipo IV vs otros)	0,32	0,7(0,2-1,9)
Compromiso articular inicial	0,22	1,7(0,6-4,7)
Citopenia inicial	0,51	1,1(0,4-3)
Compromiso neurológico inicial	0,22	4,1(0,5-42,2)

Tabla 16. ORs tipo de curso y variables de interés

Variables curso 1	p	OR(IC)	Variables curso 2	p	OR(IC)
SLEDAI inicial $\geq 12$	0,2	2,8(0,5-15)	SLEDAI inicial $\geq 12$	0,6	0,97(0,3-2,8)
Debut(multi vs otros)	0,2	2,5(0,5-11,6)	Debut(multi vs otros)	0,5	1,1(0,4-3,4)
Compromiso renal inicial	0,03	8(0,9-69)	Compromiso renal inicial	0,3	0,6(0,2-1,7)
Tipo nefritis (tipo IV vs otros)	0,2	2,9(0,6-12)	Tipo nefritis (tipo IV vs otros)	0,3	0,6(0,2-2)
Presencia daño al seguimiento	0,2	2,3(0,5-10)	Presencia daño al seguimiento	0,1	2,3(0,7-7)

## Discusión

Este estudio es observacional, descriptivo tipo serie de casos. La recolección de la información se realizó utilizando la información registrada en las historias clínicas de los pacientes en tres sitios de

Tipo de debut en un grupo de pacientes con  
lupus eritematoso sistémico juvenil y su  
relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

referencia. Como estudio retrospectivo presenta pérdida de información especialmente en datos de paraclínicos tanto al inicio como al seguimiento, que puede estar relacionada con subregistro o con problemas administrativos que impidieron su realización.

Esta cohorte incluye un número significativo de pacientes atendidos en tres instituciones de referencia en donde se siguen enfermos pertenecientes a todos los estratos socioculturales y beneficiarios de diferentes tipos de cobertura en salud.

El LESJ es una enfermedad polimorfa con diversas formas de presentación clínica, que no siempre debuta como una enfermedad multisistémica. El curso clínico y el pronóstico son ampliamente variables. No existe uniformidad en la evaluación del curso de la enfermedad. Se han desarrollado sistemas de evaluación que permiten un tratamiento más dinámico y la racionalización en la utilización de corticoesteroides y la introducción oportuna de diferentes protocolos de inmunosupresión que han impactado positivamente el pronóstico.

El concepto de daño orgánico tiene gran importancia en los pacientes juveniles dado que el LESJ es una enfermedad crónica en la cual se observa morbilidad relacionada tanto con el tratamiento como con las complicaciones derivadas de la misma.

Esta cohorte logró identificar y clasificar un grupo de 66 pacientes con varios tipos de debut. Utilizando la propuesta de Otten y colaboradores (37) que a su vez extrapolaron de estudios en población adulta la categorización del curso de la enfermedad, se realizó una división de los pacientes en tres tipos de curso. La información recolectada permitió relacionar el tipo de debut con el curso de la enfermedad. Estos datos no estaban disponibles en nuestro medio y permitirán el diseño de nuevos estudios, sensibilizar a la comunidad médica sobre la importancia de tener alto el índice de sospecha clínica porque la mayoría de pacientes no tienen el clásico debut multisistémico descrito y elaborar

Tipo de debut en un grupo de pacientes con  
lupus eritematoso sistémico juvenil y su  
relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

propuestas de seguimiento que permitan contribuir a disminuir las complicaciones derivadas de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes de esta serie iniciaron el LESJ después de los 10 años de edad (68,2%), sin embargo el promedio de edad (11,4 años) fue menor que lo descrito en la mayoría de los estudios donde se anota que el LESJ inicia en la adolescencia media (11,9-14 años) (9, 11, 41, 40). Los pacientes de la serie de Otten y colaboradores son los que tienen la media de edad más cercana a la del grupo de estudio (37).

La categorización del tipo de debut en este trabajo, fue una propuesta elaborada por la Doctora Clara Malagón que durante su práctica clínica al igual que autores como Hochberg, Taddio y Bader-Meunier (7, 8, 9, 10), observaron que no todos los pacientes cumplían al inicio de la enfermedad con los criterios ACR.

Las presentaciones incompletas y/o atípicas pueden favorecer el diagnóstico tardío como es el caso en esta serie, en la que el promedio de tiempo al diagnóstico definitivo fue de 5.4 meses, con un tiempo máximo que se extendió a 36 meses.

Por otro lado, en el 27% de los pacientes de esta cohorte el diagnóstico se hizo al mes o antes del inicio de síntomas; esto puede apoyar la información divergente que se encuentra en la literatura en cuanto al tiempo de diagnóstico en LESJ, también se da el caso de enfermedades con inicio dramático y compromiso severo en las que es posible llegar más pronto al diagnóstico si se compara con población adulta (5).

Más de la mitad de los pacientes de este grupo tuvieron un debut oligosistémico. Esto tiene implicaciones clínicas importantes, ya que el LESJ se debe tener siempre en cuenta en el diagnóstico diferencial no solo en los pacientes con enfermedades severas sino también en aquellos con manifestaciones aisladas renales, articulares y hematológicas. Apoyarse en el perfil inmunológico realizar un seguimiento estrecho y juicioso de los pacientes son claves para establecer el diagnóstico definitivo.

Taddio(9) y colaboradores reportaron que un 12% de los pacientes no cumplían criterios ACR completos, mientras que en esta cohorte esto se observó en un 57,6% (debut oligosistémico, síndrome antifosfolípido y atípico). Las manifestaciones atípicas (no incluidas en criterios ACR), las presentó una paciente que debutó con un síndrome de riñón-pulmón. No se observaron otras manifestaciones atípicas dominando el cuadro clínico. Sin embargo, 16.7% de los pacientes cursaron al inicio con algún tipo de manifestación abdominal, que es la más frecuentemente reportada como atípica.

El debut multisistémico sigue siendo un reto diagnóstico. El LESJ se debe incluir siempre en el diagnóstico diferencial porque puede simular enfermedades infecciosas, otras enfermedades reumáticas o malignas.

La frecuencia del compromiso de los diferentes órganos y sistemas varía de forma considerable dependiendo de la serie o revisión. Este grupo de pacientes coincide con la literatura en las manifestaciones clínicas más comunes: articular, citopenias, renal y fotosensibilidad. Difiere un poco

de la literatura porque se ha reportado mayor frecuencia de eritema malar y síntomas constitucionales en población juvenil. (1, 4, 5,11, 14).

La frecuencia del compromiso renal coincide con lo reportado en la literatura. La nefropatía lúpica más frecuente es la tipo IV y como se ha descrito en otras series, los cuadros clínicos más comunes son el síndrome nefrítico/nefrótico y el síndrome nefrótico aislado. Es llamativo que solo hubo un paciente con nefropatía clase V al inicio, pero su frecuencia en biopsias control o al seguimiento fue igual que la tipo IV. La razón de lo anterior no es clara pero hay estudios que reportan el aumento en la frecuencia de nefropatía tipo V en pacientes con LESJ (14, 20).

La combinación de órganos comprometidos al inicio de la enfermedad determina el pleomorfismo de las manifestaciones clínicas. En esta serie, se observó una alta frecuencia de artritis asociada otras manifestaciones, entre ellas: articular-piel, articular-renal-piel-hematológico, articular aislada y articular-hematológico. La frecuencia de la nefropatía también fue alta. 4/66 pacientes debutaron con compromiso renal aislado, lo que requiere el rastreo rutinario de auto anticuerpos en todo paciente con glomerulopatía y la realización de biopsia renal para poder clasificar la nefritis y seleccionar el tratamiento más indicado.

La presencia de anticuerpos antinucleares positivos e hipocomplementemia de C3 y C4 es similar a lo reportado en la literatura. Igualmente esta serie confirma la alta frecuencia de anti-dsDNA en los pacientes con LESJ, sobre todo en los pacientes con compromiso renal. Este grupo de pacientes tuvo una frecuencia más alta de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti-Sm que lo reportado. La frecuencia de anticuerpos anti Sm, Ro y RNP es más alta en los pacientes con compromiso renal como ha sido previamente escrito (1,4, 5, 6, 11). Hubo una pérdida de datos en los

laboratorios, sobre todo al seguimiento lo que refuerza la importancia de la elaboración de guías de seguimiento.

El debut de la enfermedad se caracterizó por altos índices de actividad. Se documentó SLEDAI mayor a 6 en más del 75% de los pacientes. Lo anterior, refleja la severidad de la enfermedad desde el inicio. Se observaron diferencias dependiendo del tipo de debut. Todos los pacientes con debut multisistémico tuvieron SLEDAI mayor a 6. Por el contrario, el 45% de los pacientes con debut oligosistémico presentaron SLEDAI menor a 6. En la literatura está reportado que los pacientes con LESJ tienen enfermedades con inicio más dramático y mayor actividad que los adultos. No obstante, esto aplica en esta serie solo para los pacientes con debut multisistémico (5, 6, 11).

Este estudio confirma que el LESJ se comporta como una enfermedad con periodos variables de actividad y estabilidad y que existe un grupo de pacientes que a pesar del tratamiento recibido presentan actividad permanente. La mayoría de los pacientes tuvieron un curso de recaída remisión, esto difiere de lo reportado en la literatura tanto en niños como en adultos en donde ha predominado el curso crónicamente activo (37,39).

El tipo de curso más frecuente en los pacientes con debut oligosistémico fue recaída remisión (71,4%), en segundo lugar larga estabilidad y en tercer lugar crónicamente activo. Los pacientes con debut multisistémico, también tuvieron un curso recaída remisión en la mayoría de los casos (71,4%). Sin embargo, la frecuencia de curso crónicamente activo fue más alta en los pacientes con inicio multisistémico (17,9% vs 8,3%) y de larga estabilidad fue más baja (10,7% vs 20%). Lo anterior plantea la necesidad de realizar evaluaciones tempranas y tratamientos agresivos que permitan llevar rápidamente a los pacientes con enfermedad severa a remisión.

Se ha encontrado en diferentes estudios que la severidad del lupus es mayor en población juvenil sin conocerse exactamente la causa. Las recaídas frecuentes y el compromiso de nuevos órganos

fundamentales, sin duda intervienen en la morbimortalidad causada por la enfermedad. Este grupo de pacientes presentó un gran número de reactivaciones la mayoría de ellas sin causa identificada y en segundo lugar condicionadas por mala adherencia al tratamiento. Estos datos concuerdan con lo reportado previamente en la literatura y se conoce que tienen relación directa con el pronóstico a largo plazo (5, 6, 14).

La frecuencia de daño orgánico en esta cohorte fue alta (43,9%). El promedio de SDI (1,75) es similar a lo reportado en la serie de Brunner y colaboradores (34) y mayor que en los estudios en los que se determinó daño orgánico (41, 43, 44). El compromiso de crecimiento al evaluar daño orgánico solo se realizó en la cohorte analizada por Gutiérrez y colaboradores que busca ampliar los criterios para evaluar daño, teniendo en cuenta las diferencias entre niños y adultos (41). En esta serie 15,3% de los pacientes presentaron alteración del crecimiento mientras que en los pacientes de este estudio fue 5 veces mayor (75,8%). Se desconoce la razón exacta del compromiso severo del crecimiento en nuestros pacientes; puede ser debido al inicio temprano y a la actividad importante de la enfermedad desde el comienzo, lo cual puede interferir con el pico de desarrollo puberal. Igualmente, no se descarta la presencia de déficit nutricional previo o adquirido no diagnosticado y/o tratado. Será necesario realizar estudios adicionales y la elaboración de guías que garanticen la evaluación desde el diagnóstico y durante el seguimiento tanto del desarrollo puberal como del estado nutricional.

El segundo tipo de daño orgánico más frecuente es el renal. Su frecuencia es intermedia al compararlo con los demás grupos que han evaluado daño en LESJ (17,2%). La frecuencia de los demás

determinantes de daño orgánico fluctúa de forma muy variable al compararla con lo encontrado por otros autores (34, 41, 43, 44).

Dado el número de paraclínicos perdidos no fue posible correlacionar el curso o el daño con la presencia de autoanticuerpos al inicio de la enfermedad. En otras series se ha encontrado que la presencia de anticuerpos antifosfolípido se comporta como un factor marcador de daño orgánico a largo plazo (43).

Existe correlación entre la edad de inicio de la enfermedad (menor de 10 años) y el daño orgánico. Los pacientes con seguimiento de más de dos años y por tanto con mayor duración de la enfermedad, tienen más frecuencia de daño con una  $p$  estadísticamente significativa ( $p 0,044$ ). Esta correlación, por tanto, puede tener más que ver con la presencia de enfermedad con largo tiempo de evolución. No obstante, tanto el tiempo de duración de la enfermedad como el LESJ de inicio en la edad prepuberal han sido factores relacionados con mayor frecuencia de daño orgánico (4, 34, 43).

No hubo OR significativo entre la edad de inicio de la enfermedad y el LESJ de inicio muy activo. El OR no fue significativo entre el compromiso renal o neurológico al inicio y el daño orgánico, difiriendo de lo encontrado en otras series (34, 41, 43, 44).

El tratamiento del LESJ depende de varios factores como: severidad de la enfermedad, órganos comprometidos, respuesta terapéutica, preferencias y protocolos de las instituciones. El único tratamiento que tiene evaluación clínica a largo plazo como inductor de remisión en nefritis lúpica es la ciclofosfamida. Sin embargo el advenimiento de nuevas terapias y la implementación de protocolos extrapolados de población adulta han cambiado en los últimos años el tratamiento del LESJ.

Este grupo de pacientes similar a lo reportado en otras series recibió como pilar de tratamiento corticoesteroides, dependiendo de la severidad vía oral o en pulsos endovenosos (6, 11, 15).

La frecuencia de uso de ciclofosfamida es más alta (53%) que lo reportado por otros autores fluctuando entre el 16,1% al 25% (6, 11, 15). Las indicaciones de su uso fueron el compromiso renal y neurológico. No todos los pacientes recibieron esquema NIH completo a pesar de la alta frecuencia de nefropatía proliferativa. Existe por tanto, una tendencia creciente en nuestro medio a la utilización de ciclofosfamida a dosis menores y por menos tiempo. Se requieren nuevos estudios que permitan evaluar si existen diferencias en el pronóstico dependiendo del tratamiento recibido.

Se conoce de los múltiples beneficios de los antimaláricos en pacientes con LESJ, prácticamente la totalidad de los pacientes los recibieron, el porcentaje es mayor que lo utilizado en otros grupos de pacientes (15).

La prescripción de medicación inmunosupresora fue alta en esta serie al igual que la necesidad de más de un inmunosupresor. Lo anterior debido a enfermedades muy activas desde el inicio, al compromiso creciente renal y neurológico, refractariedad al tratamiento y al gran número de reactivaciones. La utilización de azatioprina es mayor que lo reportado por otros grupos, mientras que el uso de metotrexate y micofenolato mofetil es similar (6,11, 15).

La utilización de rituximab solo en combinación con ciclofosfamida se utilizó en pacientes sin respuesta a otras terapias. Sus indicaciones fueron el tratamiento de nefritis y alteraciones hematológicas refractarias. La dosis utilizada no fue uniforme así como la respuesta clínica alcanzada. En la literatura existen reportes, de su utilización en casos severos con buen resultado clínico y un perfil adecuado de seguridad. Teniendo en cuenta, que no hubo uniformidad en las dosis utilizadas,

indicaciones y momento del tratamiento solo es posible anotar que su uso en nuestro medio se ha extendido como terapia de rescate en pacientes con enfermedad severa y refractaria (33,47).

### **Conclusiones**

1. El debut de LESJ más frecuente en este grupo de pacientes fue el oligosistémico(53%), seguido por el multisistémico(42,4%), síndrome antifosfolípido(3%) y atípico(1,5%).

2. El compromiso renal, articular y hematológico son los más frecuentes al inicio de la enfermedad.
3. La mayor parte de los pacientes con LESJ tienen un debut con altos índices de actividad, especialmente aquellos con inicio multisistémico.
4. La actividad de la enfermedad disminuye con el tiempo. No obstante, el compromiso renal y neurológico se presentan durante las reactivaciones y su frecuencia aumenta durante el curso.
5. El tipo de curso más frecuente es recaída remisión tanto en los pacientes con debut oligosistémico como multisistémico. Sin embargo, en los pacientes con debut multisistémico hay mayor frecuencia de curso crónicamente activo (17,9 vs 8,6).
6. La frecuencia de daño al seguimiento en los pacientes con LESJ es alto (43,9%) Los tipos de daño más frecuentes son las alteraciones del crecimiento y el compromiso renal.
7. Los pacientes con LESJ de inicio temprano y larga evolución tienen mayor frecuencia de daño orgánico.
8. Los pacientes con enfermedades muy activas al inicio requieren tratamiento agresivo, ya que se comporta como un marcador de daño a largo plazo.

### Referencias

1. Petty RE, Laxer RM. Systemic lupus erythematosus. In Cassidy JT. Petty RE, laxer RM. Lindsley CB eds. Textbook of pediatric rheumatology. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005: 342-391

2. Malleson PN, Fung MY, Rosenerg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: result from the Canadian pediatric Association Registry. *The Journal of Rheumatology* 1996;23: 1981-1986
3. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2007;33: 471-499
4. Pluchinotta FR, Schiavo B, Vitadello F, Martini G, Perilongo G and Zulian F. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus* 2007;16:550-555
5. Ramirez LA, Uribe O, Osio O, Grisales H, Cardiel MH, Wojdyla D et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 2008;17 : 596-604
6. Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA L VII). *Lupus* 2008;17: 314-322
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40: 1725-1734.
8. Malagón Clara. Lupus Eritematoso Sistémico en la edad Pediátrica. Múltiples formas de presentación clínica. Presentado en 1er Congreso Nacional de Reumatología Pediátrica; 2005 Agosto 12 y 13; Bogotá, Colombia.
9. Taddio A, Rossetto E, Rosé CD et al. Prognostic impact of atypical presentation in pediatric systemic lupus. *Journal of Pediatrics* 2010; 156: 972-977
10. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschenes G, Konè- Paut I et al. Initial presentation of childhood-onset lupus erythematosus: a french multicenter study. *Journal of Pediatrics* 2005; 146: 648-653.
11. Brunner H, Gladman D, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2008;58:556-562

12. Hersh A, von Scheven E, Yazdany J, Panopalis P, Trupin L, Julian L et al. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood and adult –onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2009; 61: 13-20
13. MacDermott EJ, Adams A, Lehman TJA. Systemic lupus erythematosus in children: current and emerging therapies. *Lupus* 2007; 16: 677-683
14. Stichweh D, Arce E and Parcual V. Update on pediatric lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology* 2004; 16: 577-587
15. Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus- Are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus?. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2010;36: 53-80
16. Hiraki, LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2009; 36: 2539-2546
17. Tucker LB. Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus* 2007; 16: 546-549
18. Abreu Sampaio MA, Prado de Oliveira ZN, Matta Machado MC, Silva dos Reis VM, Castantino MA. Discoid lupus erythematosus in children- A retrospective study of 34 patients. *Pediatric Dermatology*; 25: 163-167
19. Weening J, D'Agati V, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International* 2004; 65: 521-530
20. Perfumo F, Martini A. Lupus nephritis in children. *Lupus* 2005; 14: 83-88
21. Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 564-571
22. Perente Costa L, Bonfá E, Martinago CD, de Oliveira RM, Carvalho JF, Pereira R. Juvenile onset systemic lupus erythematosus thyroid dysfunction: A subgroup with mild disease?. *Journal of Autoimmunity* 2009; 33: 121-124
23. Avein T, Cimaz R, Rozman B and the Ped-APS Registry Collaborative Group. The Ped- APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus* 2009; 18: 894-899

24. Avein T, Silverman ED. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2007; 16: 627-633
25. Hoffman IEA, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TW, Isenberg D, Cebecauer L et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Annals of Rheumatic Diseases* 2009; 68: 412-415.
26. Flanc R, Roberts MA, Strippoli GFM, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane library, Issue 4 Art. No. CD002922. DOI: 10.1002/14651858.CD002922.pub1
27. Lehman TJ A, Onel K. Intermittent cyclophosphamide arrest progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2000; 136: 243-247
28. Houssiau FA, Vasconcelos C, D´Cruz et al. The 10-year follow-up data Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Annals of Rheumatic Diseases* 2010; 69: 61-64
29. Ranchin B, Fargue S. New treatment strategies for proliferative lupus nephritis: keep children in mind!. *Lupus* 2007; 16: 684-691
30. Abu- Shakra, Shoenfeld Y. Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 152-153
31. Falcini F, Capannini S, Martini G, la Torre F, Mangiantini F, Nacci F et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile onset SLE: a multicenter study. *Lupus* 2009; 18: 139-143
32. Lehman TJA, Edelheit BS, Onel KB. Combined intravenous methotrexate and cyclophosphamide for refractory childhood lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 321-323
33. Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, Seeherunvong W, Zilleruelo G. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric Nephrology* 2008; 23: 413-419
34. Brunner H, Feldman BM, Bomardier C, Silverman ED. Sensitivity of the systemic lupus erythematosus, British lupus assessment group index, and systemic lupus activity measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42: 1354-1360
35. Ramsey-Goldman R, Iseberg DA. Systemic Lupus Erythmatous Measures. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 15: S225-S233

36. Ilei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50: 2048-2065
37. Otten MH, Cransberg K, van Rossum MAJ, Groothoft JW, Kist-van Hotle JE ten Cate R et al. Disease activity patterns in juvenile systemic erythematosus and its relation to early aggressive treatment. *Lupus* 2010; 19: 1550-1556
38. Weiss JE, Sison CP, Gottlieb BS, Eberhard BA. Flares in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatology* 2007; 34: 1341-1344
39. Barr SG, Zonana- Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis an Rheumatism* 1999; 42: 2682-2688
40. Brunner H, Silverman ED, To T, Bonbardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46: 436-444
41. Gutierrez R, Ruperto N, Gastaldi R, Pistorio A, Felicio E, Burgos-Vargas R. A proposal for a pediatric versión of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index Based on the Analysis of 1015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 9: 2989-2996
42. Hiraki LT, Hamilton J Silverman ED. Measuring permanent damage in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 657-662
43. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, Reiff A Bernstein B, Maldonado-Velasquez MR et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis care and Research* 2003; 49: 501-507
44. Bandeira M, Burratti S, Bartoli M, Gasparini C, Breda L, Pistorio A et al. Relationship between damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 15: 515-520
45. Tektonidou MG. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)- APS nephropaty. *Clinnic Rev Aller Immunol* 2009; 36: 131-140
46. Ruperto N, Ravelli A, Cuttica R, Espada G, Ozen S, Porras O et al. The pediatric rheumatology international trials organization criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2005; 52: 2854-2864

Tipo de debut en un grupo de pacientes con  
lupus eritematoso sistémico juvenil y su  
relación con el curso clínico

Angela Catalina Mosquera Pongutá

47. Adams A, MacDermott E and Lehman T. Pharmacotherapy of Lupus Nephritis in Children.  
Drugs 2006; 66: 1191-1207