

**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE BIOPSIAS RENALES EN UNA
POBLACIÓN PEDIATRICA CON NEFRITIS LÚPICA HOSPITAL DE NIÑOS
“DR JORGE LIZÁRRAGA” DICIEMBRE 2011 - DICIEMBRE 2021**



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA
SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA “DR. NELSON ORTA SIBÚ”
CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”



**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE BIOPSIAS RENALES EN UNA
POBLACIÓN PEDIATRICA CON NEFRITIS LÚPICA HOSPITAL DE NIÑOS
“DR JORGE LIZÁRRAGA” DICIEMBRE 2011 - DICIEMBRE 2021**

María F. Curé D.

CI: 23.409.812

Tutor:

Dra. Elsa Lara

Mayo, 2023



UNIVERSIDAD DE CARABOBO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y DE POSTGRADO

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA “DR. NELSON ORTA SIBÚ”

CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”



**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE BIOPSIAS RENALES EN UNA
POBLACIÓN PEDIATRICA CON NEFRITIS LÚPICA HOSPITAL DE NIÑOS
“DR JORGE LIZÁRRAGA” DICIEMBRE 2011 - DICIEMBRE 2021**

Proyecto de trabajo especial de grado para optar por el título de Especialista en Nefrología
Pediátrica

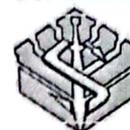
María F. Curé D.

CI: 23.409.812

Tutor:

Dra. Elsa Lara

Mayo, 2023



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN BIOPSIAS RENALES EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON NEFRITIS LUPICA EN EL HOSPITAL DE NIÑOS "DR JORGE LIZARRAGA" DICIEMBRE 2011 - DICIEMBRE 2021

Presentado para optar al grado de **Especialista en Nefrología Pediátrica** por el (la) aspirante:

CURE DA COSTA. MARIA F.
C.I. V – 23409812

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Elsa J. Lara C.I. 7112322, decidimos que el mismo está **APROBADO**.

Acta que se expide en valencia, en fecha: **04/05/2023**


Prof. Ángel Fernández
C.I. 16405865
Fecha 04-05-2023

TG:05-23


Prof. Elsa J. Lara
(Pdte)
C.I. 7112.322.
Fecha 04/05/2023




Prof. Patricia Zibaoui
C.I. 7.269.098
Fecha 04-05-2023



INDICE

	Pág.
Introducción.....	1
Materiales y Métodos.....	5
Resultados	6
Discusión	10
Conclusiones	12
Referencias bibliográficas.....	14
Anexos.....	16



República Bolivariana de Venezuela
Universidad de Carabobo
Facultad de Ciencias de la Salud
Postgrado de Puericultura y Pediatría
Hospital de Niños “Dr. Jorge Lizárraga”



Hallazgos histopatológicos de biopsias renales en una población pediátrica con nefritis lúpica Hospital de Niños “Dr. Jorge Lizárraga” Diciembre 2011 - Diciembre 2021

Autor: Dra. María F. Curé

Tutor: Dra. Elsa Lara

Septiembre, 2022

Resumen

La Nefritis Lúpica es la glomerulonefritis mediada por complejos inmunes que afecta aproximadamente a la mitad de todos los pacientes con LES. Lo que aumenta el riesgo de insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular y muerte. **Objetivo General:** Determinar los hallazgos histopatológicos de las biopsias renales de pacientes con nefritis lúpica en el Hospital de Niños “Dr. Jorge Lizárraga” entre Diciembre de 2011 y Diciembre 2021. **Metodología:** Se realizó un trabajo descriptivo, no experimental, transversal y retrospectivo, donde se revisaron las historias de 14 pacientes con diagnóstico de Nefritis Lúpica, recolectando datos de tipo epidemiológicos, clínicos, paraclínicos, características histopatológicas de las biopsias renales y el protocolo de tratamiento cumplido. **Resultados:** Del total de las biopsias de NL recibidas predominaron las clases II y III con 29% (4/14) cada una, predominó el sexo femenino y adolescentes con 85% cada uno, el tratamiento previo mayormente utilizado fueron las terapias esteroideas con 100%. La sintomatología más frecuente fue el edema 86% e hipertensión 64%. Los principales hallazgos paraclínicos fueron dislipidemia 86%, proteinuria en rango nefrótico 86%, hipoalbuminemia 71% y pruebas inmunológicas positivas 93%. Posterior a la biopsia el 100% de los pacientes utilizaron prednisona, seguida del Micofenolato y la ciclofosfamida ambos con 86%. **Conclusiones:** La NL es más frecuente en el sexo femenino, en edad adolescente, siendo las más frecuentes la clase II y clase III.

Palabras Clave: Nefritis Lúpica, Biopsia renal, Lupus Eritematoso Sistémico.



República Bolivariana de Venezuela
Universidad de Carabobo
Facultad de Ciencias de la Salud
Postgrado de Puericultura y Pediatría
Hospital de Niños "Dr. Jorge Lizárraga"



Histopathological findings of renal biopsies in a pediatric population with lupus nephritis Hospital de Niños "Dr. Jorge Lizárraga" December 2011 - December 2021.

Author: Dra. María F. Curé

Tutor: Dra. Elsa Lara

September, 2022

Abstract

Lupus Nephritis is immune complex-mediated glomerulonephritis that affects approximately half of all SLE patients. This increases the risk of kidney failure, cardiovascular disease and death. **General Objective:** To determine the histopathological findings of renal biopsies from patients with lupus nephritis at the Children's Hospital "Dr. Jorge Lizárraga" between December 2011 and December 2021. **Methodology:** A descriptive, non-experimental, cross-sectional and retrospective study was carried out, where the histories of 14 patients diagnosed with Lupus Nephritis were reviewed, collecting epidemiological, clinical, paraclinical data. histopathological characteristics of the renal biopsies and the completed treatment protocol. **Results:** Of the total LN biopsies received, classes II and III predominated with 29% (4/14) each, females and adolescents predominated with 85% each, the previous treatment most used were steroid therapies with 100%. The most frequent symptoms were edema 86% and hypertension 64%. The main paraclinical findings were 86% dyslipidemia, 86% nephrotic range proteinuria, 71% hypoalbuminemia, and 93% positive immunological tests. After the biopsy, 100% of the patients used prednisone, followed by mycophenolate and cyclophosphamide, both with 86%. **Conclusions:** LN is more frequent in females, in adolescent age, being class II and class III the most frequent.

Keywords: Lupus Nephritis, Renal Biopsy, Systemic Lupus Erythematosus.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de causa desconocida, inflamatoria, crónica, auto inmune, caracterizada por la presencia de auto anticuerpos dirigidos contra un amplio espectro de antígenos nucleares, por la presencia de complejas aberraciones del sistema inmune que involucran a varios tipos celulares, dando lugar a múltiples manifestaciones clínicas y compromiso orgánico, que evoluciona por brotes, es incurable y puede producir en ocasiones la muerte de los pacientes.¹

El LES es una enfermedad autoinmune, con características multisistémicas. La cual se presenta durante la niñez al alrededor del 15-20% de los casos.² Tiene una prevalencia de 20-150 casos por 100.000 habitantes y una incidencia de 1-25 por 100.00 habitantes. Un 65% debuta entre los 16 y 55 años un 20% en menores de 16 años.³

En cuanto a su etiología es desconocida, sin embargo, se plantea que deriva de una interacción entre factores genéticos y ambientales. La concordancia de LES en gemelos monocigotos es de sólo de 20-40%, lo cual indica que los factores genéticos por sí solos no explican la etiología de la enfermedad. La influencia de diversos factores ambientales puede modular la susceptibilidad a la enfermedad mediante mecanismos epigenéticos o por efectos directos sobre la inmunoregulación en estos pacientes.⁴

Los factores ambientales externos como la exposición a la luz solar o a la radiación ultravioleta (UV), la exposición a productos químicos (sílice, silicona) o infecciones virales y bacterianas pueden participar en el disparo y la aparición de brotes de la enfermedad en el sujeto genéticamente predispuesto. Igualmente, se sabe que la ocurrencia de eventos de vida significativos, y los estados de depresión o ansiedad pueden contribuir a la patogénesis del LES. Varios estudios han demostrado que ciertas características socio-demográficas como el origen étnico, el género, el nivel socioeconómico, el grado de educación y el acceso a los servicios de salud son variables importantes que influyen en forma determinante en la evolución de la enfermedad.⁴

El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y pruebas de laboratorio positivas posterior al descarte de otras enfermedades como etiología probable. Se suelen utilizar los criterios de clasificación de LES como guía para obtener el diagnóstico, ya que estos facilitan la identificación de las manifestaciones clínicas más comunes en los pacientes con LES. Los criterios de clasificación que se han publicado a lo largo de los años, incluyen manifestaciones clínicas recurrentes y alteraciones inmunológicas presentadas constantemente por estos pacientes.⁵

Los primeros criterios de clasificación fueron definidos en el año 1971 por la Asociación Americana de Reumatismo, que posteriormente pasa a llamarse Colegio Americano de Reumatología (ACR). Luego se crearon en 1992 la clasificación SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Seguidamente en el año 1997, estos criterios fueron actualizados y mejoraron su sensibilidad y especificidad. En el año 2012, el Grupo Internacional de Clínicas de Colaboración del Lupus Eritematoso Sistémico, (SLICC) publicó criterios de clasificación que han demostrado tener una sensibilidad superior a los criterios ACR-97. Esto ha permitido diagnosticar a los pacientes con sospecha lupus de forma más temprana y ha permitido asimismo obtener una mejoría en el manejo y tratamiento de estos pacientes.⁶ (ANEXO I)

La Nefritis Lúpica (NL) es la glomerulonefritis mediada por complejos inmunes que afecta aproximadamente a la mitad de todos los pacientes con LES. Lo que aumenta el riesgo de insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular y muerte. Ésta es el resultado de la acumulación glomerular de complejos inmunes (CI) circulantes in situ. Estos complejos inmunes incitan a la inflamación de los glomérulos, lo que puede provocar cicatrices crónicas y enfermedad renal terminal; adicionalmente hay diversos protagonistas celulares (neutrófilos, podocitos) y solubles (citocinas) que contribuyen al daño agudo y crónico característico. La insuficiencia renal ocurre hasta el 50% de los pacientes a los 5 años.⁷

La LN se caracteriza por la producción de autoanticuerpos, trastornos del complemento, depósito de CI circulante, daño celular y podocitario, mesangial, endotelial y tubulointersticial. Las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) y la Sociedad de Patología Renal (RPS) diseñado en 2003 y revisado en 2018 (Anexo II) se utilizan actualmente como base para su clasificación. Dicha clasificación fue revisada

recientemente para LN introdujo cambios en los indicadores de enfermedad. actividad y cronicidad (ANEXO III).⁸

La NL se clasifica según patrones histopatológicos de lesión glomerular. Los criterios establecidos en el año 2003, determinan seis clases: I (morfología “normal”); II (mesangial); III (proliferativa intracapilar y/o extracapilar focal, o sea, < 50% del total de glomérulos afectados); IV (proliferativa intracapilar y/o extracapilar difusa, o sea, > 50% del total de glomérulos afectados); V (membranosa) y IV (esclerosante; > 90% de glomérulos esclerosados). Las clases proliferativas son las clases III (focal) y IV (difusa), subdividiendo clásicamente esta última, en segmentaria (IV-S) y global (IV-G), dependiendo respectivamente si las lesiones que predominan en más de 50% de los glomérulos afectan a una parte de su ovillo capilar o son más bien completas.⁹

La mejora de la supervivencia en las últimas décadas entre los pacientes con NL se debió principalmente a la introducción de fármacos eficaces y menos tóxicos y regímenes más tolerados. Monoterapia con glucocorticoides, especialmente en forma de pulsos intravenosos, se implementó después de 1980 con la asociación de inmunosupresores como azatioprina (AZA) o CYC. El concepto de la terapia de mantenimiento se ha establecido además de la inducción, pasando a formar parte de la práctica clínica.⁹

En la última década, el uso de AZA para inducción y mantenimiento ha disminuido a favor de Micofenolato Mofetil, que se ha convertido un pilar en el tratamiento, ya que se demostró que es tan eficaz pero menos tóxico que CYC en la inducción fase y más eficaz que AZA durante mantenimiento para la prevención de llamaradas. A la vuelta del nuevo milenio, con miras a optimizar la eficacia y reduciendo los efectos secundarios, la dosis baja i.v. Inducción CYC. El protocolo fue aprobado para el tratamiento de LN ya que demostró ser más seguro e igualmente efectivo en comparación con el régimen de dosis alta hasta ahora en uso. Según las recomendaciones actuales, la terapéutica estrategia para LN tiene como objetivo lograr una remisión rápida o en respuesta mínima parcial dentro de 6 a 12 meses, para prevenir los brotes y preservar la función renal, reduzca morbilidad y mortalidad y preservar la fecundidad. La elección del tratamiento depende principalmente de la clase histológica, sobre índices de actividad y cronicidad.⁹

El riñón a menudo se ve afectado en el LES y el deterioro de la función renal es el resultado de lesiones glomerulares, tubuleintersticiales y vasculares. La nefritis lúpica (NL) ocurre en aproximadamente en el 40% de los pacientes con LES, principalmente dentro de los 5 años desde el diagnóstico, y con una tasa de progresión hasta llegar a ERC del 4,3 al 10,1%.⁹

Se han realizado estudios para conocer los hallazgos histopatológicos más frecuentes en la NL así como sus manifestaciones clínicas, entre los que se encuentran los siguientes:

Ferreira M, et al. En Venezuela (2014) En su estudio evidenciaron que, de 21 pacientes, 13 fueron adolescentes (62%), 15 hembras (71%); lesión histopatológica más frecuente: glomerulonefritis Difusa (Clase IV de la clasificación de la OMS); clínica predominante: edema, afecciones de piel y artritis; en la mayoría de los pacientes se evidenciaron alteraciones hematológicas, inmunológicas y del examen de orina. Se observó comorbilidad asociada en un número importante de casos con afectación más frecuente del sistema nefrourológico y hematológico. Fallecieron 4 pacientes y hubo remisión de la sintomatología, de grado variable, en los otros casos, durante un periodo de seguimiento de 7 meses a 8 años.¹⁰

Del mismo modo Pernía M, et al. también en Venezuela (2018) En su estudio de 19 casos, evidenciaron predominio de escolares (42.1%) seguido por preescolares (31,6%). El promedio de edad fue de 10 años, con un rango entre 6 meses y 14 años. 10,6% de los pacientes tenían antecedentes maternos de LES y Artritis Reumatoide, respectivamente. La fiebre y el edema fueron las manifestaciones iniciales más frecuentes seguidas de artralgiyas y cefaleas. La nefritis lúpica se presentó en 52,53% de los casos seguida de alteraciones cardíacas como miocarditis y estenosis aórtica (15,79%). Anticuerpos antinucleares positivos se observaron en 45,45% de casos e hipocomplementemia en 22,73%¹¹

Así mismo Brevis L, et al. También en Chile (2019). En comparación con LN III, todas las características morfológicas y los valores de laboratorio se deterioraron significativamente más en LN IV, con especial atención sobre la esclerosis vascular. La creatinina sérica fue la única variable que significativamente diferenciaron LN IV-S de LN IV-G. La proteinuria no fue significativamente mayor en LN IV-G en comparación con LN IV-S. Sin embargo, la diferencia se volvió significativa cuando se comparó la proteinuria entre LN IV-G y LN III.⁶

En su estudio Moral A y cols. En España (2021) 16 pacientes (11 mujeres), mediana de edad de presentación de $10,6 \pm 2,3$ años (5,7-15,3). La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y el compromiso renal fue 6,3 meses $\pm 10,5$ (rango 0-33,6). El 37,5% de los pacientes tuvo compromiso renal como manifestación inicial. El 50% presentó artralgias o artritis previo al diagnóstico, y el 25% fiebre y síntomas constitucionales (astenia, anorexia, y/o pérdida de peso). La forma más frecuente de compromiso renal fue microhematuria asociada a proteinuria en rango no nefrótico. En el estudio anatómo-patológico renal predominaron, según la clasificación ISN/RPS.¹²

Los hallazgos histopatológicos en la nefritis Lúpica son elementos clave no solo en el diagnóstico de la afectación renal los mismos nos permiten orientar el protocolo de tratamiento a instaurar, de la misma forma el pronóstico clínico por lo cual es de interés conocer los mismos en las biopsias renales de los pacientes con nefritis lúpica, así como las manifestaciones clínicas que los acompañan para poder plantear un adecuado diagnóstico y ofrecer el manejo y tratamiento a iniciar de manera temprana, de esta forma evitar la evolución a enfermedad renal crónica de manera precoz.

Por todo lo anteriormente mencionado es importante contar con estudios recientes y actualizados para poder conocer las diferentes maneras de presentación, criterios diagnósticos y manejo según sea el caso de la nefritis lúpica, por lo que se planteó como objetivo general de esta investigación: Determinar los hallazgos histopatológicos de las biopsias renales de pacientes con nefritis lúpica en el Hospital de Niños “Dr. Jorge Lizárraga” entre Diciembre de 2011 y Diciembre 2021. Teniendo como objetivos específicos: Distribuir los hallazgos histopatológicos de acuerdo a sexo y grupo etario, conocer el tratamiento inmunosupresor de los pacientes previo a la biopsia renal, describir los hallazgos clínicos y paraclínicos relacionándolos con las lesiones histopatológicas encontradas, del mismo modo establecer la terapia inmunosupresora posterior a la realización de la biopsia renal basada en dichos hallazgos.

MATERIALES Y METODOS

El tipo de investigación fue del tipo descriptivo, no experimental, de corte transversal y retrospectivo. El cual se realizó en el servicio de Nefrología Pediátrica “Dr. Nelson Orta

Sibú”, en el Hospital de Niños “Dr. Jorge Lizárraga” Valencia, Carabobo, en el período de tiempo comprendido entre Diciembre 2011 – Diciembre 2021

Se tomó como población a todos los pacientes a quienes se les realizó biopsia renal y la muestra estuvo comprendida por los pacientes con diagnóstico de LES. Dicha biopsia fue procesada en el laboratorio de anatomía patológica de la UCV y el servicio de anatomía patológica del Instituto Docente de Urología, a través de microscopía óptica e inmunofluorescencia ya que no se cuenta con microscopía electrónica en nuestro país.

Para la recolección de los datos, se empleó la técnica de revisión documental de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica a los que se le realizó biopsia renal, para lo cual se diseñó una ficha de recolección de datos. (ANEXO IV), donde se recogieron datos de tipo epidemiológicos, clínicos, paraclínicos, características histopatológicas de las biopsias renales y el protocolo de tratamiento cumplido.

El análisis estadístico fue de tipo descriptivo y distribuido según frecuencia y porcentaje, para la presentación en tablas. con la ayuda del procesador estadístico Excel®.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio comprendido entre Diciembre 2011 – Diciembre 2021, se realizaron 100 biopsias, de las cuales 20 (20%) se realizaron en pacientes con diagnóstico de LES, y de esas el 70% presentaron hallazgo histopatológico de Nefritis Lúpica (14/20).

Tabla 1: Distribución de la población según hallazgos histopatológicos

Hallazgos	Fr	%
Clase II	4	29%
Clase III	4	29%
Clase IV	2	14%
Clase V	3	21%
Clase VI	1	7%
Total	14	100%

Fuente: Datos de la investigación (Curé; 2021)

En la Tabla 1, se evidencia que del total de las biopsias de NL recibidas predominaron las clases II y III con 29% (4/14) cada una, seguido de la clase V con 21% (3/14).

Tabla 2: Distribución de la población según hallazgos histopatológicos y sexo

Hallazgos	Sexo			
	F (n=12)		M(n=2)	
	abs	%	abs	%
Clase II	4	29%	0	0
Clase III	3	21%	1	7%
Clase IV	2	14%	0	0
Clase V	2	14%	1	7%
Clase VI	1	7%	0	0
Total	12	85%	2	14%

Fuente: Datos de la investigación (Curé; 2021)

Al analizar la distribución de la población según los hallazgos histopatológicos en la tabla 2, se puede observar predominio del sexo femenino con un 85% sobre el masculino con un 14%, así mismo se observa que el sexo masculino solo presentó hallazgo de clase III y clase V con 7% cada uno.

Tabla 3: Distribución de la población según hallazgos histopatológicos y grupo etario

Hallazgos	Grupo etario			
	Escolares (n=2)		Adolescentes (n=12)	
	abs	%	abs	%
Clase II	2	14%	2	14%
Clase III	0	0%	4	29%
Clase IV	0	0%	2	14%
Clase V	0	0%	3	21%
Clase VI	0	0%	1	7%
Total	2	14%	12	85%

Fuente: Datos de la investigación (Curé; 2021)

En la tabla 3, se puede apreciar que del total de los pacientes estudiados la nefritis lúpica solo se presentó en dos grupos etarios (escolares y adolescentes), con una importante

diferencia en cuanto a la frecuencia con un 85% en adolescentes y un 14% en escolares. Con predominio de la clase III en adolescentes y de la clase II en los escolares.

Tabla 4: Distribución de la población según tratamiento recibido previo a la realización de biopsia renal

Tratamiento previo a la biopsia	Fr (n=14)	%
Metilprednisolona EV	14	100%
Prednisona	14	100%
Micofenolato	5	36%
Ciclofosfamida	6	43%
Metrotexate	1	7%
Hidroxiclороquina	2	14%

Fuente: Datos de la investigación (Curé; 2021)

En la tabla N°4 se observa el tratamiento recibido por los pacientes previo a la realización de la biopsia renal, en la que se evidencia que el tratamiento mayormente utilizado fueron las terapias esteroideas con metilprednisolona ev y la prednisona con 100% cada una seguido de terapia inmunosupresora con ciclofosfamida y Micofenolato 43% y 36% respectivamente.

Tabla 5: Distribución de la sintomatología según hallazgo histopatológico

Clinica	Clase II (n=4)		Clase III (n=4)		Clase IV (n=2)		Clase V (n=3)		Clase VI (n=1)		Total (n=14)	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Edema	3	75%	4	100%	1	50%	3	100%	1	100%	12	86%
Hipertensión	2	50%	3	75%	0	0%	3	100%	1	100%	9	64%
Fiebre	3	75%	2	50%	1	50%	0	0%	0	0%	6	43%
Cefalea	2	50%	2	50%	1	50%	0	0%	0	0%	5	36%
Artralgia	1	25%	1	25%	2	100%	1	33%	0	0%	5	36%
Alteración Neurológica	0	0%	2	50%	0	0%	0	0%	0	0%	2	14%
Poliserositis	0	0%	3	75%	0	0%	0	0%	0	0%	3	21%
Falla Renal Aguda	0	0%	1	25%	0	0%	0	0%	1	100%	2	14%
Alopecia	0	0%	0	0%	1	50%	0	0%	0	0%	1	7%
Lesiones Piel y Mucosas	0	0%	1	25%	1	50%	0	0%	0	0%	2	14%
Pérdida de peso	0	0%	0	0%	1	50%	0	0%	0	0%	1	7%

Fuente: Datos de la investigación (Curé; 2021)

Al analizar la sintomatología presentada al momento del debut, en la tabla N°5, se evidenció que existe una mayor frecuencia del edema (86%; 12/14), seguida de la hipertensión (64%; 9/14), fiebre (43%; 6/14), la cefalea (36%; 5/14) y las artralgias (36%; 5/14) en las diferentes clases de NL.

Paraclínicos	Clase II (n=4)		Clase III (n=4)		Clase IV (n=2)		Clase V (n=3)		Clase VI (n=1)		Total (n=14)	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Hematuria	2	50%	1	25%	0	0%	1	33%	1	100%	5	36%
Dislipidemia	3	75%	4	100%	1	50%	3	100%	1	100%	12	86%
Proteinuria Significativa	0	0%	1	25%	0	0%	0	0%	0	0%	1	7%
Proteinuria Mínima	0	0%	0	0%	1	50%	0	0%	0	0%	1	7%
Proteinuria en rango nefrótico	4	100%	3	75%	1	50%	3	100%	1	100%	12	86%
Hipoalbuminemia	2	50%	3	75%	1	50%	3	100%	1	100%	10	71%
Anemia	1	25%	1	25%	0	0%	0	0%	0	0%	1	7%
Leucopenia	1	25%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	7%
Trombocitopenia	1	25%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	7%
Azotemia	1	25%	1	25%	2	100%	0	0%	1	100%	5	36%
Pruebas inmunológicas positivas	4	100%	4	100%	1	50%	3	100%	1	100%	13	93%
Pruebas inmunológicas negativas	0	0%	0	0%	1	50%	0	0%	0	0%	1	7%

Tabla 6: Distribución de hallazgos paraclínicos según Clase de NL

Fuente: Datos de la investigación (Curé; 2021)

En la Tabla N°6 se observa la distribución de los hallazgos paraclínicos según Clase de NL, evidenciando una mayor frecuencia de dislipidemia, proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia con pruebas inmunológicas positivas en las diferentes clases, y solo un paciente presento pruebas inmunológicas negativas con una NL clase IV.

Tabla 7: Distribución de protocolo de tratamiento según hallazgo histopatológico.

Tratamiento posterior a la biopsia	Clase II (n=4)		Clase III (n=4)		Clase IV (n=2)		Clase V (n=3)		Clase VI (n=1)		Total (n=14)	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Prednisona	4	100%	4	100%	2	100%	3	100%	1	100%	14	100%
Micofenolato	2	50%	4	100%	2	100%	3	100%	1	100%	12	86%
Ciclofosfamida	2	50%	4	100%	2	100%	3	100%	1	100%	12	86%
Rituximab	0	0%	1	25%	0	0%	0	0%	0	0%	1	7%
Amiloride	0	0%	2	50%	0	0%	1	33%	0	0%	3	21%

Fuente: Datos de la investigación (Curé; 2021)

En cuanto al protocolo de tratamiento utilizado según el hallazgo histopatológico tenemos que el 100% de los pacientes utilizaron prednisona, seguida del Micofenolato y la ciclofosfamida ambos con 86%, y un 21% utilizo amiloride como terapia antiproteínica en las clases III (50%) y IV (33%).

DISCUSIÓN

El LES y la NL tienen una gran importancia médico sanitaria, ya que representan una importante tasa de morbilidad, las cuales pueden presentar múltiples complicaciones, algunas de las cuales pueden afectar a la larga el estilo y la calidad de vida de los pacientes.

Se han reportado internacionalmente algunos estudios en pacientes pediátricos portadores de LES y NL, en la presente investigación, al analizar las biopsias de los pacientes se pudo evidenciar que la clase de NL más frecuentemente encontradas fueron la II y III con 29% cada una seguida de la V con un 21%, lo que parcialmente coincide con los hallazgos de Moral A. y colaboradores.¹³ quienes en su estudio reportan que el 80% de las biopsias renales eran grado III y IV. Del mismo modo difiere del estudio de Ferreira M. y colaboradores.¹⁰ los cuales reportan que observaron glomerulonefritis difusa (Clase IV) en 9 casos (42%), glomerulonefritis proliferativa mesangial (Clase II) en 2 casos (12%). No hubo casos de Clase VI (Glomerulonefritis lúpica esclerosante avanzada). Lo que en parte coincide con lo reportado en las diferentes literaturas en la cual se conoce que las formas de nefritis tipo III y IV son las más encontradas en los pacientes pediátricos.

Así como es importante conocer las clases de NL más frecuentemente presentadas, también es de importancia identificar los grupos etarios mayormente afectados así como el sexo de estos pacientes, Barathi G. y colaboradores ¹⁴ reportan que de los 38 casos de nefritis lúpica comprobados por biopsia, 30 (78,9%) se encontraban en el grupo de edad adolescente y el femenino el género fue predominantemente afectado (n=30; 78,9%), y Vazzana K. y colaboradores. ¹⁵ quienes reportan que de un total de 677 pacientes con LESC, la mediana de edad de los participantes fue 15 años, y la relación mujer: hombre fue de 5:1. En el presente estudio el promedio de edad similar con los estudios enumerados anteriormente, y con respecto al sexo, en la presente investigación se observa mayor prevalencia de nefritis lúpica en el femenino (85%) que, en el masculino, lo cual es comparable a lo reportado en estudios internacionales.

Ya conociendo las clases de NL presentadas, es importante destacar la signositomatología presentada por los pacientes estudiados, en los cuales se evidencia una prevalencia del edema (86%; 12/14), seguida de la hipertensión (64%;9/14), fiebre (43%; 6/14), cefalea (36%; 5/14) y artralgiás (36%; 5/14) en las diferentes clases de NL. Lo cual es similar a lo reportado por Moral A. y colaboradores ¹², en el que el 50% tenía artralgiás o artritis previas al diagnóstico, y el 25% presentaba fiebre y síntomas constitucionales (astenia, anorexia y/o pérdida de peso). También se corresponde con la investigación de Barrios C. y colaboradores ¹¹, quienes encontraron que las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes la fiebre y edema fueron las más frecuentes (52,63%) seguidas de artralgiás (47,37%) y cefaleas (26,33%). Todas estas manifestaciones son el reflejo del daño que produce la enfermedad en los múltiples órganos por depósito de inmunocomplejos.

En cuanto a las alteraciones de los laboratorios en estos pacientes suelen ser muy variadas, ya que estos reflejan las afectaciones sistémicas de la enfermedad, siendo el riñón uno de los órganos más comúnmente involucrados, la clínica junto con los parámetros de laboratorio ayuda al médico tratante con el manejo del paciente. En este estudio se evidenció una prevalencia de dislipidemia (86%), proteinuria en rango nefrótico (86%), hipoalbuminemia (71%), característica del síndrome nefrótico, presentando también en su mayoría pruebas inmunológicas positivas en las diferentes clases (93%), destacando que solo un paciente presentó pruebas inmunológicas negativas con una NL clase IV.

Resultados que difieren en parte con Moral A. y colaboradores ¹², quienes reportan que las alteraciones iniciales de la fueron: hematuria (82%), habitualmente asociada con proteinuria (75%) y en menor medida con síndrome nefrótico (49%), pero coincidiendo con la investigación de Jin S. y colaboradores ¹⁶, quienes reportaron que los principales hallazgos fueron hematuria aislada y/o albuminuria (195, 24,7%); glomerulonefritis aguda (157, 19,9%), síndrome nefrótico (392, 49,7%). Evidenciado con todo lo anteriormente mencionado, que existe una relación entre la triada característica que presentan los pacientes con síndrome nefrótico con Proteinuria, hipoalbuminemia y dislipidemia, con los resultados recogidos en este estudio.

En cuanto al tratamiento previo a la estadificación de la NL se evidenció que el tratamiento mayormente utilizado fueron las terapias esteroideas con los bolus de solumedrol y la prednisona con 100% cada una seguido de terapia inmunosupresora con ciclofosfamida y Micofenolato 43% y 36% respectivamente. Lo que se corresponde con la investigación de Qiu S. y colaboradores ¹⁷, quienes reportan que en la terapia inicial, todos los niños en la cohorte fueron tratados con un régimen de inducción de corticosteroides o inmunosupresores combinados de corticosteroides, principalmente ciclofosfamida (CYC) o micofenolato (MMF) e hidroxicloroquina como tratamiento adyuvante, lo mismo con los estudios de Zhang C-X. y colaboradores ¹⁸, quienes reportan que el noventa y cinco (93,14 %) y 61 (59,80 %) pacientes con LESp su cohorte recibieron pulsos intravenosos de corticosteroides orales y metilprednisolona para el control de la enfermedad, respectivamente y antipalúdicos como la hidroxicloroquina en 25 (24,51 %).

Dependiendo de los hallazgos de la biopsia renal, se decide la terapia con la que continuara el paciente, en este estudio tenemos que los pacientes posteriores a la estadificación de la NL cumplieron protocolo en un 100% con prednisona, seguida del Micofenolato y la ciclofosfamida ambos con 86%, y un 21% utilizo amiloride como terapia antiproteinurica en las clases III (50%) y IV (33%). Lo que discrepa con los restudios realizados por Suhlrie A. y colaboradores ¹⁹, quienes reportaron que el tratamiento consistió en MMF (58%), CsA (19%), AZA (14%) y IVCYC (5%). Y con Barathi G y colaboradores ¹⁴, quienes encontraron que, dependiendo de las manifestaciones extrarrenales del LES, las clases I y II fueron tratados con esteroides orales a 60 mg/m² de superficie corporal y

azatioprina (2 mg/kg) o micofenolato de mofetilo 600 mg/m² BSA por dosis dos veces al día. Sin embargo, a pesar de estas discrepancias en cuanto al manejo posterior a la realización de la biopsia, se evidencia una buena respuesta clínica al tratamiento, y en aquellos en la que se evidenció proteinuria persistente se asocio al tratamiento Amiloride como adyuvante en el tratamiento de la proteinuria con buena respuesta, sin embargo, se necesitan mas investigaciones para estudiar y conocer realmente su eficacia.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en la presente investigación dieron lugar a las siguientes conclusiones:

- La presente serie de NL muestra que se presenta más frecuentemente en adolescentes, y en el sexo femenino.
- Con clínica más frecuentemente presentada fue edema, cefalea, hipertensión, seguida de síntomas osteoarticulares.
- Las NL clase II y III fueron las mayormente presentadas seguida de la clase V.
- Las alteraciones paraclínicas mayormente presentadas fueron la proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia y las pruebas inmunológicas positivas.
- En cuanto al tratamiento mayormente utilizado antes y después de la realización de la biopsia fueron los esteroides, seguido de las drogas inmunosupresoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Curbelo-Rodríguez LA, León-Perón T, Velazco-Oíz Y, Nápoles-Ramírez D. Características clínico patológicas de la nefritis lúpica. Arch Méd Camagüey [Internet]. 2019 [citado 3 Jul 2021]; 23(1): [aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/5926>
2. Oni, L., Wright, R.D., Marks, S. et al. Kidney outcomes for children with lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 36, 1377–1385 (2021).
3. Brevis L, Vargas S, Oddó D, Méndez G. Correlación anátomo-clínica entre clases y subclases proliferativas de nefritis lúpica en biopsias renales: experiencia de un centro único. *Rev. méd. Chile.* 147 (12): 1510-1517.
4. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, and Moroni G, Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century *Rheumatology* 2020;59: v39–v51
5. Brevis L, et al. Correlación anátomo-clínica entre clases y subclases proliferativas de nefritis lúpica en biopsias renales: experiencia de un centro único. *Rev Med Chile* 2019; 147: 1510-1517
6. González D, Mejía S, Cruz M. Lupus eritematoso sistémico: enfoque general de la enfermedad. *Revista Médica Sinergia* Vol.6 (1), Enero 2021
7. Cárdenas O, Características clínicas de la nefritis lúpica en pacientes menores de 20 años. Trabajo presentado como examen complejo. Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud. Ecuador, 2019.
8. Pérez A, Factores Clínico – patológicos asociados a falla de tratamiento en pacientes con Nefritis Lúpica. Trabajo de investigación para optar por el título en la especialidad de reumatología. México. 2020.
9. Brant S, Figueiredo R, Cabral R, Almeida S y Simões C, Pediatric lupus nephritis. *Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)* 2019;41(2):252-265
10. Ferreira M, Orta N, Uviedo C, Coronel V, Lara E, Ortega M et al. Aspectos clínico epidemiológicos de la nefritis lúpica en pediatría. Estudio de 12 años. *Arch Venez Puer Ped*; 77(2): 60-64.
11. Barrios C, Lucena M. Caracterización clínica del lupus eritematoso sistémico pediátrico. *Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga. Boletín Médico de Postgrado* 2018; 34(2): 46-51. ISSN: 0798-0361

12. Moral A, Cuenca S, Aparicio C, Clemente D, López J, de Lucas C. Nefropatía lúpica en pacientes pediátricos. *Andes pediater*. Publicado 2021. Epub 08-Abr-2021. <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v92i3.2960>.
13. Moral A, Cuenca S, Aparicio C, Clemente D, López JC, De Lucas C. Nefropatía lúpica en pacientes pediátricos. *Andes pediater* [Internet]. 2021;92(3):420. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.32641/andespediatr.v92i3.2960>
14. Barathi G, Janarthanan M, S IT, Balasubramanian S, Geminiganesan S. Analysis of clinicopathological characteristics and its correlation with the prognosis of pediatric lupus nephritis: A tertiary care center experience. *Cureus* [Internet]. 2022;14(2):e21862. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.21862>
15. Vazzana K, Daga A, Goilav B, Ogbu E, Okamura D, Park C, et al. Principles of pediatric lupus nephritis in a prospective contemporary multi-center cohort. *Lupus* [Internet]. 2021;30(10):1660–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/09612033211028658>
16. Jin S-Y, Huang D-L, Dang X-Q, Yi Z-W. Lupus glomerulonephritis in 788 Chinese children: a multi-centre clinical and histopathological analysis based on 549 renal biopsies. *Paediatr Int Child Health* [Internet]. 2017;37(4):286–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/20469047.2017.1309337>
17. Qiu S, Zhang H, Yu S, Yang Q, Zhang G, Yang H, et al. Clinical manifestations, prognosis, and treat-to-target assessment of pediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2022;37(2):367–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-021-05164-y>
18. Zhang C-X, Cai L, Zhou Z-Y, Mao Y-Y, Huang H, Yin L, et al. Clinical manifestations, immunological features and prognosis of Chinese pediatric systemic lupus erythematosus: A single-center study. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2019;22(6):1070–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13547>
19. Suhlrie A, Hennies I, Gellermann J, Büscher A, Hoyer P, Waldegger S, et al. Twelve-month outcome in juvenile proliferative lupus nephritis: results of the German registry study. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2020;35(7):1235–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-020-04501-x>

ANEXOS

ANEXO I

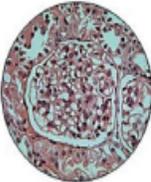
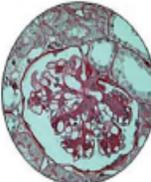
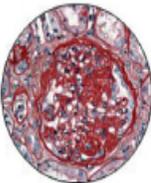
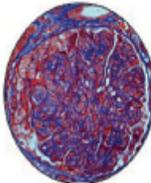
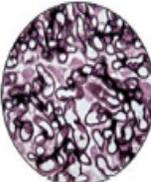
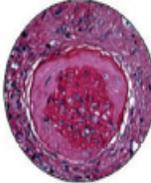
Cuadro 1. Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI-Toronto)

Nombre _____			
Expediente _____		Fecha _____	
Sexo _____	Edad _____	Raza _____	Peso _____

Grado	Puntos	Signo	Definición
8	_____	Convulsión	Reciente (excluir metabólico, drogas, infecciones)*
8	_____	Psicosis	Perturbación grave de la percepción de la realidad, alucinación, incoherencia, disociación, hipoacusia, catatonía
8	_____	S. cerebral orgánico	Alteración Fx mental/intelectual. Pérdida de la conciencia, atención, incoherencia, insomnio, mareos*
8	_____	Alteración visual	Cambios retina LES, excluir HTA*
8	_____	Alteración de los nervios craneales	Neuropatía motora N. C.
8	_____	Cefalea LES	Cefalea intensa, persistente, migraña; no responde al tratamiento
8	_____	Accidente cerebral vascular	Excluir hipertensión arterial, trombocitopenia
8	_____	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos blandos, dedos, infarto periungueal, hemorragias en llamas, biopsia (+)
4	_____	Artritis	Más de dos articulaciones
4	_____	Miositis	Mialgia/debilidad proximal, CPK, aldolasa elevada, electromiografía alterada, biopsia (+)
4	_____	Cilindros	Hialinos, hemáticos, granulares orina
4	_____	Hematuria	> 5 g/c*
4	_____	Proteinuria	> 0.5 mg/24 h o elevada
4	_____	Piuria	> 5 gb/c
2	_____	Erupción	Episodio nuevo o recurrente; erupción inflamatoria
2	_____	Alopecia	Nueva o recurrente
2	_____	Úlcera mucosa	Idem, oral/nasal
2	_____	Pleuresia	Dolor pleurítico + frote, derrame, engrosamiento pleural
2	_____	Pericarditis	Dolor pericárdico + frote, derrame, alteración en EKG, ECO
2	_____	Hipocomplementemia	Disminución CH50, C3, C4,
2	_____	Aumento unión ADN	> 25%
1	_____	Fiebre	> 38%
1	_____	Trombocitopenia	< 100,000/mm ³
1	_____	Leucopenia	< 3,000/mm ³

Total _____	Fecha _____
-------------	-------------

ANEXO II

HISTOPATHOLOGICAL CLASSIFICATION OF LUPUS NEPHRITIS	
 <p style="text-align: center;"><i>Class I</i> <u>Minimal Mesangial Lupus Nephritis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Deposition of immune complexes detectable by immunofluorescence techniques. 	 <p style="text-align: center;"><i>Class II</i> <u>Mesangial Proliferative Lupus Nephritis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion with immune deposits detectable by light microscopy.
 <p style="text-align: center;"><i>Class III</i> <u>Focal Lupus Nephritis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Active or inactive focal, segmental or global endo/extracapillary glomerulonephritis involving <50% of all glomeruli. ➤ Manifestations include active lesions (A), chronic inactive lesions (C) or active and chronic lesions (A/C) 	 <p style="text-align: center;"><i>Class IV</i> <u>Diffuse Lupus Nephritis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Active or inactive diffuse, segmental or global endo/extracapillary glomerulonephritis involving ≥50% of all glomeruli. Subendothelial diffuse immune deposits, with or without mesangial alterations, are common. ➤ This class is also divided in: diffuse segmental (IV-S), when ≥ 50% of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G), when ≥ 50% of the involved glomeruli have global lesions. ➤ It can also manifest A, C or A/C lesions.
 <p style="text-align: center;"><i>Class V</i> <u>Membranous Lupus Nephritis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Global or segmental subepithelial immune deposition or their morphologic sequelae detectable by light, immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations. ➤ It can occur in combination with class III or IV and it can manifest advanced sclerosis. 	 <p style="text-align: center;"><i>Class VI</i> <u>Advanced Sclerosis Lupus Nephritis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Lupus Nephritis with terminal prognosis. ➤ 90% of the glomeruli in global sclerosis.

ANEXO III

Activity Index	Definition	Score
Endocapillary hypercellularity	Endocapillary hypercellularity in < 25% (1+), 25-50% (2+), or > 50% (3+) of the glomeruli	0-3
Neutrophils/karyorrhexis	Neutrophils and/or karyorrhexis in < 25% (1+), 25-50% (2+), or > 50% (3+) of the glomeruli	0-3
Fibrinoid necrosis	Fibrinoid necrosis in < 25% (1+), 25-50% (2+), or > 50% (3+) of the glomeruli	(0-3)x2
Hyaline deposits	Wire loop lesions and/or hyaline thrombi in < 25% (1+), 25-50% (2+), or > 50% (3+) of the glomeruli	(0-3)x2
Cellular/fibrocellular crescents	Cellular and/or fibrocellular crescents in < 25% (1+), 25-50% (2+), or > 50% (3+) of the glomeruli	0-3
Interstitial inflammation	Interstitial leukocytes in < 25% (1+), 25-50% (2+), ou > 50% (3+) of the cortex	0-3
Total		0-24
Chronicity Index		
0-3		
Glomerulosclerosis score		
Global and/or segmental sclerosis in < 25% (1+), 25-50% (2+), or > 50% (3+) of the glomeruli		
Fibrous crescents	Fibrous crescents in < 25% (1+), 25-50% (2+), or > 50% (3+) of the glomeruli	0-3
Tubular atrophy	Tubular atrophy in < 25% (1+), 25-50% (2+), or > 50% (3+) of the cortical tubules	0-3
Interstitial fibrosis	Interstitial fibrosis in < 25% (1+), 25-50% (2+), or > 50% (3+) of the cortex	0-3
Total		0-12

ANEXO IV

1. N° Historia		Fecha:	
2. Edad	2.1 Lactante:	3. Sexo:	3.1 Masculino:
	2.2 Pre escolar:		
	2.3 Escolar:		3.2 Femenino:
	2.4 Adolescente:		
4. Signos y Síntomas		5. Hallazgos de Laboratorio:	
6. Tratamiento previo		7. Hallazgo	7.1 Clase I
			7.2 Clase II
			7.3 Clase III
			7.4 Clase IV
			7.5 Clase V
8. Protocolo:			7.6 Clase VI

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ETAPAS DEL TRABAJO FINAL DE GRADO	AÑO 2021												AÑO 2022												
	E	F	M	A	M	J	JL	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	JL	A	S	O	N		
ELABORACION/ ESTRUCTURACION DEL PROYECTO																									
PRESENTACION A COORDINACION DOCENTE																									
APROBACION DE COORDINACION DOCENTE																									
RECOLECCION DE LA INFORMACION																									
RESULTADOS																									
DISCUSION, CONCLUSIONES Y PRESENTACION DE TRABAJO FINAL DE GRADO UC																									
ASIGNACION DE JURADOS																									
PONENCIA DE TRABAJO FINAL DE GRADO																									