



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO
GOMEZ

**DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE MAL
PRONOSTICO
PARA NEFROPATIA LÚPICA DESCRITOS EN
ADULTOS, EN POBLACIÓN PEDIATRICA.**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Sandra Enciso Peláez

Asesores:

DRA. MARIA DEL ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ

DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES

Asesor Metodológico:

M en C. ALEJANDRA HERNANDEZ



MÉXICO, DF

Marzo 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

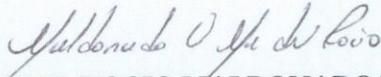


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

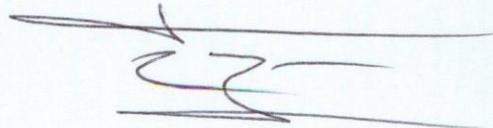


DRA MARIA DEL ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ

Jefe de Servicio de Reumatología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Profesor Titular del Curso Universitario de Reumatología Pediátrica



DR ENRIQUE FAUGIER FUENTES

Medico Adscrito al Servicio de Reumatología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez



MAESTRA EN CIENCIAS ALEJANDRA HERNANDEZ ROQUE

Adscrita al Servicio de Psicología

AGRADECIMIENTOS

La verdad es el objetivo, el Amor el medio para llegar a ella. **Mohandas Karamchand Gandhi**

Lita, gracias por enseñarme a disfrutar la vida , con todos sus sabores, muchas gracias por estar siempre a mi lado desde tu estrella, gracias por cuidar mis pasos.

A mis padres por su amor incondicional, que este mérito es igualmente suyo! Gracias por su apoyo, su comprensión, su trabajo, sus consejos y su cotidiano ejemplo de vida con el que me enseñaron a vivir.

A mi hermanita, que es mi conciencia, y me impulsa a esforzarme más, te agradezco por tus horas en las que me escuchaste y me aconsejarme.

Pili este logro no lo hubiera podido haber hecho sin tu incondicional amistad, apoyo y respaldo. Gracias por siempre ser mi cómplice.

A ti Dee por ser mi hermana en el hospital, por los momentos de risas, de llanto, de enojo, y aguantar todos mis excesos de intensidad. Te admiro por ser una excelente urgencióloga, a mi ya me da miedo.

Lucy gracias por ser mi maestra en el arte de la reumatología te escucho en todas las decisiones que tomo, gracias por tu infinita paciencia, y gracias por brindarme tu amistad.

Astris, no pude tener mejor compañera en empezar a aprender el largo y apasionante camino de la Reumatología, gracias por tu amistad, por aguantarme todos los días, por ser la contraparte del los consensos. Te quiero .

Dra Maldonado, Dr Faugier, Cristy, Karla y Gabo gracias por ser mi familia en el hospital, por el día a día, por los momentos felices, los tristes, por las risas, y las lagrimas, por enamorarme de la reumatología, Por los momentos en que me enseñaron no solo de reumatología sino de la vida! Gracias por creer en mi y sobre todo por todas las enseñanzas brindadas.

Michel, gracias por ser mi compañero de vida, te quiero mucho.

ÍNDICE

TITULO	4
ANTECEDENTES.....	4
MARCO TEORICO.....	7
JUSTIFICACION.....	17
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
OBJETIVOS.....	20
HIPOTESIS.....	20
MATERIAL Y METODOS	22
RESULTADOS.....	26
ANALISIS	31
CONCLUSIONES.....	33
LIMITACIONES.....	34
REFERENCIAS.....	35
ANEXO.....	37

TITULO

Descripción de los factores de mal pronóstico para nefropatía lúpica descritos en adultos en población pediátrica.

ANTECEDENTES:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad, autoinmune multisistémica, episódica, caracterizada por una extensa inflamación del tejido conectivo y vasos sanguíneos con la presencia de autoanticuerpos. Resultado de la interacción de factores ambientales, hormonales y genéticos. Caracterizada por episodios de activación de la enfermedad y episodios de remisión. El diagnóstico de LES se realiza al tener cuatro de los 11 criterios para clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR), 1982 modificados en 1997. El objetivo del tratamiento es restablecer el sistema inmunológico a un estado de remisión.

La prevalencia de nefropatía lúpica es alta en la población pediátrica, presentándose en un alto porcentaje durante el primer año del diagnóstico de LES, así mismo siendo la forma de presentación al diagnóstico de LES. La nefritis lúpica es una causa importante de morbimortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Aproximadamente 66% de los pacientes tienen compromiso renal en algún momento de la enfermedad. La presentación varía desde una proteinuria leve asintomática hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva, con insuficiencia renal.³

En adultos un 5 a 10 % de los pacientes con nefropatía lúpica progresan a enfermedad renal terminal. Requiriendo finalmente hemodiálisis o trasplante, En población pediátrica con frecuencia hasta de 22%.³

En la población pediátrica, varios intentos se han hecho con la finalidad de establecer de forma estandarizada una escala validada para poder valorar respuesta a tratamiento. Dicha escala podría lograr evaluar y comparar, eficaz y objetivamente la respuesta al tratamiento. ⁵

Para poder resolver dicho problema, el grupo Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR) así como otros investigadores han propuesto de se incluyan medidas del desenlace y respuesta al tratamiento dentro de las cohortes de estudio de pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil.²

Aunque niños, adolescentes y adultos, comparten muchos de los signos y síntomas de la enfermedad, difieren en cuanto a términos de frecuencia y severidad de la actividad de la enfermedad y tratamiento.

Por lo que el abordaje a los pacientes pediátricos deberá de ser individualizado. Por lo tanto no podemos asumir que las medidas clínicas desarrolladas en adultos son útiles aplicarlas en niños y adolescentes. En el contexto de los pacientes pediátricos con lupus deberían de ser utilizados instrumentos que midan la enfermedad, el aspecto físico, psico-emocionales y, el desarrollo y crecimiento del paciente.

Con la finalidad de dar respuesta a lo mencionado y evaluar la respuesta a tratamiento de pacientes con LES, la Organización Internacional de Ensayos de Reumatología Pediátrica (PRINTO), en colaboración con el grupo de Estudio de Reumatología Pediátrica (PRCSG), con el apoyo del Instituto Nacional de salud de Estados Unidos de

América (NIH) y la Unión Europea realizaron un esfuerzo multinacional con el propósito de desarrollar, validar y promover las medidas para evaluar respuesta a tratamiento y definir la mejoría clínica de los pacientes con LES, similar a los ya utilizados, ACR Pediátrico 30 para la artritis idiopática juvenil.

Para ello consideraron: 1. La evaluación global de la actividad de la enfermedad del médico tratante con la escala análoga visual 10 cm. (Donde 0 cm traduce que no hay actividad y 10 cm es el máximo de actividad), 2. La evaluación global del bienestar del paciente por el padre, de la semana previa a la visita médica en una escala análoga visual 10cm. (Donde 0cm traduce muy bueno, y el 10cm pésimo bienestar), 3. Presencia de títulos positivos de anti DNA de doble cadena, 4. Proteinuria de 24 horas y creatinina sérica, 5. Evaluación global de la actividad de la enfermedad de acuerdo al índice de actividad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI), la cual es una medida validada en población pediátrica la cual reflejan el grado de actividad durante los últimos 10 días de evolución, 6. La calidad de vida medida por medio de la evaluación del padre al contestar el cuestionario (Child Health Questionnaire CHQ), el cual es un instrumento diseñado para capturar el estado físico, emocional y social útil en pacientes mayores de 5 años de edad. Además se utilizaron las escalas validadas en adultos SLAM (Systemic Lupus Activity Measure) y ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement), las cuales no están validadas en niños, pero existen reporte de estudios donde se han aplicado a población pediátrica.

El resultado fue la validación de las medidas clínicas y de laboratorio del PRINTO core set para evaluar respuesta al tratamiento; la cual es una evaluación global del paciente, con el por menor que subestima la actividad y afección a largo plazo de órganos blanco tal como el compromiso renal.²

Al evaluar la actividad y respuesta a tratamiento de la nefropatía lúpica en adultos, se clasifican en remisión completa, remisión parcial, sin cambios o deterioro de la enfermedad.

Teniendo establecidos los factores para mala evolución renal: la persistencia de un examen general de orina con sedimento urinario activo, proteinuria en rangos nefróticos en recolección de orina de 24 horas, hipoalbuminemia, consumo del complemento principalmente C3, títulos altos de anti DNA y los hallazgos histopatológicos reportados en la biopsia renal tal como la presencia de esclerosis y necrosis. En otros estudios mencionan así mismo la presencia de hipertensión arterial sistémica.

Las escalas utilizadas para medir índice de actividad renal en adultos RIFLE (Responder Index for Lupus Erythematosus) y BILAG (British Isles Lupus Assessment) no han sido validadas ni utilizadas en pacientes pediátricos con nefropatía lúpica.

La biopsia renal es útil para confirmar el diagnóstico, evaluar la actividad de la enfermedad, determinar el pronóstico (riesgo a desarrollar enfermedad renal progresiva) y elegir el tratamiento inmunosupresor más apropiado.

Los factores clínicos y laboratoriales asociados con pobre desenlace renal: son género masculino, adultos jóvenes, raza negra e hispanos, hipertensión arterial sistémica, proteinuria en rangos nefróticos, C3 bajo. Hipoalbuminemia, títulos altos de anti-DNA.

Los hallazgos histopatológicos reportados en la biopsia renal descritos para mala evolución renal son la presencia de esclerosis y necrosis.^{3,4}

Un índice de cronicidad mayor de 3 y/o la presencia de fibrosis intersticial, son predictores de enfermedad renal crónico terminal⁴

Los factores de mal pronóstico asociados a tratamiento descritos en población adulta son: falta de adherencia a tratamiento, retraso en el inicio de ciclofosfamida, retiro temprano de esteroide de mantenimiento, el inicio tardío de IECA.³

MARCO TEORICO:

El involucro de la enfermedad renal en los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico (LES) es del 50%, presentándose en el 80-90% de los pacientes durante el primera año de diagnóstico. Siendo un predictor de pobre pronóstico. De hecho la enfermedad renal grave influye en la morbilidad y mortalidad de manera directa, é indirecta a través de las complicaciones derivadas del manejo inmunosupresor. La mortalidad es mayor en pacientes con NL que en aquellos que no la presentan. Impactando directamente en la calidad de vida, incidencia de infecciones, riesgo de sepsis grave y aumentando el riesgo de afección a nivel de sistema nervioso. Así mismo es un determinante importante para la elección del inmunosupresor. La organización mundial de la salud en 1974, introdujo la clasificación para enfermedad glomerular lúpica.

Definición del compromiso renal en LES

La mayoría de pacientes lúpicos tienen evidencia histológica de daño renal, aunque muchos de ellos no presentan hallazgos clínicos sugestivos de compromiso renal (nefritis silente), como: sedimento urinario anormal (hematuria, cilindros celulares), proteinuria persistente (>0,5 gramos/día), valores elevados de creatinina sérica, hipocomplementemia y títulos altos de anticuerpos anti DNA de doble cadena (anti DNA). En pacientes con NL silente, las lesiones histológicas son por lo general leves (cambios mínimos o mesangiales), pero también se han demostrado lesiones más severas y de mal pronóstico (glomerulonefritis proliferativa difusa). Por lo tanto, mientras el compromiso clínico renal se presenta entre un 40% y un 75% de los pacientes con LES, el compromiso histológico renal puede presentarse en casi todos los pacientes.

Wallace y Dubois, establecieron los siguientes criterios para determinar nefropatía lúpica en adultos (NL), con una sensibilidad mayor del 95%. Al menos uno de los siguientes debe estar presente:

1. Biopsia renal que demuestre glomerulonefritis mesangial clase IIb, proliferativa focal, proliferativa difusa o membranosa.
2. Una disminución del 30% en la depuración de creatinina en un período de un año en un paciente con lupus activo.
3. Proteinuria mayor de 1 gramo en orina de 24 horas.

De igual manera, al menos tres de los siguientes durante un período de seguimiento de 12 meses, permiten hacer un diagnóstico de nefropatía lúpica:

1. Albúmina sérica menor de 3 g/dl.
2. Proteinuria sostenida de 2+ a 4+
3. Cilindros granulosos, hialinos o eritrocitarios en orina.
4. Hematuria persistente (más de cinco eritrocitos por campo de alto poder en orina). Por cada uno de los criterios mencionado se deben excluir otras causas.

En los criterios del ACR, la enfermedad renal se establece si hay proteinuria persistente (>0,5g/d o >3+) o cilindros celulares de cualquier tipo.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del compromiso renal en LES varía entre 60% y 80% de los niños con LES en diferentes series, la prevalencia de NL difiere según los grupos de edad y el curso de la enfermedad, siendo más frecuente en adultos jóvenes (39%). Entre un 20 y un 50% de los pacientes con LES se dan hallazgos anormales de la función renal o en el uroanálisis en la enfermedad temprana, alrededor de un 80% de los niños desarrollan compromiso renal clínico en enfermedad de mayor evolución.

Con respecto a los resultados obtenidos por el Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), se encontró enfermedad renal significativamente más frecuente en mestizos y afroamericanos que en blancos; la falla renal aguda o crónica y la hipertensión arterial fueron más frecuentes en mestizos que en blancos y los afroamericanos tuvieron una frecuencia significativamente mayor de síndrome nefrótico en comparación con la población blanca, todo ello reportado en adultos.

En este estudio de pacientes se intentara analizar la relación que existe de acuerdo a los conocimientos patogénicos de la NL, con los parámetros evolutivos (clínicos y laboratoriales) que pueden evaluarse durante el seguimiento longitudinal de estos pacientes.

MANIFESTACIONES RENALES:

La proteinuria es el hallazgo dominante en la NL y está presente en casi todos los pacientes y con frecuencia progresa a síndrome nefrótico, el cual se presenta entre el 29% y el 65% de los casos de NL. La proteinuria en rango nefrótico se presenta en dos tercios de los pacientes con glomerulonefritis membranosa, en 50% con glomerulonefritis proliferativa difusa, en 25% a 30% con glomerulonefritis proliferativa focal y es extremadamente rara en NL mesangial; en este caso, si hay proteinuria en rango nefrótico se debe pensar en la presencia concomitante de una enfermedad de cambios mínimos.

La hematuria microscópica persistente es frecuente y se puede encontrar entre un 32% y un 80%, y nunca se presenta como una manifestación aislada; la hematuria macroscópica es rara (1 a 2%) y presentándose más frecuentemente en la población pediátrica. Algunos autores señalan que la hematuria caracterizada por la presencia de más de 10 eritrocitos por uL se asocia con pobres resultados. La presencia de cinco leucocitos o eritrocitos (piuria y/o hematuria aislada) en una muestra de orina tomada en la mitad del chorro urinario, especialmente en presencia de trazas de albúmina, es sugestiva de nefritis activa.

Los cilindros en orina se presentan en un tercio de los pacientes. En un estudio de 520 pacientes con LES, los cilindros granulares se presentaron en 170 casos (31,5%), los cilindros hialinos en 148 (28,4%), los cilindros eritrocitarios en 39 (7,5%), los cilindros grasos en 32 (6%) y los cuerpos ovales grasos en 23 (4,4%); estos últimos son un hallazgo clásico de nefrosis. Cuando el daño renal por actividad lúpica progresa, aparecen cilindros hialinos y granulares y posteriormente, eritrocitarios y leucocitarios presentándose de esta manera un sedimento urinario telescopado.

La hipertensión arterial se presenta en el 15% a 50% de los pacientes con NL. La hipertensión arterial es más común en aquellos que presentan formas más severas de NL (clase IV, 55%).

El 50% de los pacientes cursan con una disminución del índice de filtración glomerular y un aumento en los niveles de creatinina sérica. Ocasionalmente, la NL se presenta como una insuficiencia renal aguda, explicable por diferentes causas: nefritis crescénica severa difusa, trombosis diseminada que compromete los capilares glomerulares, nefritis intersticial aguda severa y trombosis de la vena renal o de la arteria renal en presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Los pacientes con síndrome nefrótico presentan complicaciones derivadas de éste como la hipercolesterolemia, la aterogénesis acelerada y la trombosis de la vena renal. La trombosis de la vena renal se debe considerar en quienes presentan síndrome nefrótico con anticoagulante lúpico positivo, dolor en flanco, embolismo pulmonar e insuficiencia renal aguda.

ANALISIS ANATOMOPATLOGICO

Los objetivos de la biopsia renal en NL son:

- Diagnostico de nefritis lúpica
- Pronostico de acuerdo a:
 - Clase histopatológica
 - Índices de actividad y cronicidad
- Elección del tratamiento
- Control del tratamiento

Clasificación de Nefritis Lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal/ 2003

Clase II: Nefritis Lúpica Mesangial Proliferativa

Hiper celularidad mesangial de cualquier grado o Expansión de la matriz mesangial por Microscopia Optica (MO), con depósitos inmunes en mesangio.

Algunos depósitos aislados subepiteliales o subendoteliales pueden ser visibles por Inmuno Fluorescencia (IF) o microscopia electrónica, por MO-

Clase III: Nefritis Lúpica Focal

Glomerulonefritis focal, segmentaria o global endo o extracapilar, activa o inactiva, que afecta < 50 % de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales.

Clase III(A)

Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal

Clase III(A/C)

Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante

Clase III(C)

Lesiones crónicas inactivas con esclerosis glomerular: nefritis lúpica focal esclerosante

Clase IV: Nefritis lúpica difusa

Glomerulonefritis difusa segmentaria o global endo o extracapilar activa o inactiva que compromete > 50 % de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide en NL difusa segmentaria (VI – S) donde < 50 % de los glomérulos comprometidos tienen lesiones segmentarias y NL difusa global (IV – G) donde > 50 % de los glomérulos comprometidos tienen lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión glomerular que compromete menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asas de alambre, pero con leve proliferación glomerular o sin ella.

Clase IV-S(A)

Lesiones activas: NL proliferativa difusa segmentaria

Clase IV-G(A)

Lesiones activas: NL proliferativa difusa global

Clase IV-S(A/C)

Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante difusa segmentaria

Clase IV-G(A/C)

Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante difusa global

Clase IV-S(C)

Lesiones inactivas crónicas con esclerosis: NL esclerosante difusa segmentaria

Clase IV-G(C)

Lesiones inactivas crónicas con esclerosis: NL esclerosante difusa global

Clase V: Nefritis lúpica membranosa

Depósitos inmunes subepiteliales segmentarias o globales o sus secuelas morfológicas por MP y por IF o ME, con o sin alteraciones mesangiales.

NL clase V puede ocurrir en combinación con clase III o IV, en tal caso la NL clase V diagnosticada podrá mostrar esclerosis avanzada

Clase VI: Nefritis lúpica esclerosante avanzada

> 90 % de los glomérulos son esclerosados globalmente sin actividad residual

Al análisis patológico los patrones de lesión glomerular mediados por complejos inmunes están relacionados con el sitio de acumulación de inmunoglobulinas, su especificidad antigénica, su capacidad de fijar y activar el complemento y otras proteasas, y su capacidad de desencadenar una respuesta celular inflamatoria. Estos patrones se dividen en tres grupos:

1. Patrón mesangial: el acúmulo de complejos inmunes en el mesangio desencadena tanto hiperplasia mesangial como acúmulo de matriz. Este patrón se observa en la nefropatía por IgA o en la NL mesangial proliferativa.

2. Patrón endotelial: este patrón tiene un componente exudativo caracterizado por acúmulos de leucocitos, lesión de células endoteliales y proliferación endocapilar. Se asocia con destrucción de la pared capilar, grandes o moderados depósitos de complejos inmunes, grados variables de proliferación mesangial y formación de medias lunas. Este patrón se aprecia en glomerulonefritis postinfecciosa, enfermedad antimembrana basal glomerular y en la glomerulonefritis lúpica proliferativa endocapilar, así como en otras entidades caracterizadas por mecanismos no inmunológicos como en la hipertensión maligna, microangiopatía trombótica inducida por toxinas bacterianas y eventos trombóticos en el síndrome antifosfolípidos asociado al LES. Los cambios endocapilares por lo general ocurren en presencia de patología mesangial ya que el mesangio está en continuidad directa con el espacio subendotelial y es accesible a los complejos inmunes circulantes.

3. Patrón epitelial: los anticuerpos y el complemento lesionan el podocito, lo que lleva a lesiones no proliferativas y no exudativas de la pared capilar, como en la NL membranosa o en la glomerulonefritis membranosa idiopática

Del análisis anatomopatológico la NL tipo II presenta depósitos mesangiales de inmunocomplejos de número y tamaños suficientes como para que el sistema de aclaramiento mesangial pueda eliminarlos por completo sin que se sature. Siendo su aclaramiento completo, no quedan inmunocomplejos acumulados en la zona que pueden ser accesibles a los mediadores inflamatorios. Es en consecuencia una clase de NL caracterizada por depósitos de inmunocomplejos mesangiales sin signos o evidencias de inflamación.

Respecto de las clases de NL III y IV representan un mismo problema, con diferencias de tipo cuantitativo. El mecanismo de patogenia propuesto es la presencia de depósitos granulosa mesangiales y subendoteliales, que se observan en la inmunofluorescencia (IF) y en la microscopía electrónica (ME). Estos depósitos de moléculas grandes activan a los mediadores inflamatorios circulantes, lo cual genera entonces la producción de lesiones con elevado contenido de componentes inflamatorios, necrosis, esclerosis o ambas.

Tanto la necrosis como la esclerosis residual, si este proceso no es detenido y persiste la actividad inflamatoria de manera intensa, va llevando a la disminución de la superficie de filtración glomerular. En la NL de clase IV los depósitos son más extensos y las lesiones proliferativas son difusas.

Sin duda, las dos variedades más graves de NL son las de tipo III y IV, las cuales creemos que requieren un tratamiento agresivo e inmediato. En ellas se aprecia como paso crítico la localización subendotelial y depósitos mesangiales de inmunocomplejos, que son los que han de iniciar esta localización, la respuesta inflamatoria severa. La clase V tiene el aspecto de una membrana difusa en la microscopía óptica (MO) y de depósitos granulosa periféricos de inmunoglobulinas y mesangiales, en algunos casos, en la IF, en la ME se comprueba la presencia de depósitos subepiteliales e intramembranosos.

El mecanismo patogénico de esta clase es la presencia de complejos inmunes circulantes inestables que característicamente se disocian y permiten que los antígenos se fijen en la cara externa de la membrana basal glomerular y desencadenen la formación de inmunocomplejos *in situ* en presencia de anticuerpos dirigidos a ellos, produciendo este tipo de lesión, que altera la permeabilidad glomerular sin producción de lesión inflamatoria

Indices de actividad y cronicidad

A partir de los trabajos del grupo NIH se inició la búsqueda de marcadores que nos permitieran elaborar hipótesis de pronóstico de la NL, a corto y a largo plazo, basados en elementos clínicos y anatomopatológicos

Al cabo de los últimos diez años se han ido acumulando evidencias sobre la utilidad del índice de cronicidad y actividad. Muchos de los estudios al respecto han subrayado que el análisis semicuantitativo de las biopsias renales permite una estimación de la intensidad de actividad inflamatoria y de la cronicidad de las lesiones. Se han descrito que estos parámetros tienen un alto valor predictivo. Además son de suma utilidad, a nuestro criterio, para decidir si el tratamiento agresivo está o no indicado en un paciente determinado.

INDICE DE ACTIVIDAD

Anormalidades glomerulares:

1. Proliferación celular 2. Necrosis fibrinoide, cariorrexis. 3. Semilunas epiteliales 4. Trombos hialinos, asas de alambre 5. Infiltración leucocitaria

Anormalidades tubulointersticiales 1. Infiltración de células mononucleares.

INDICE DE CRONICIDAD

Anormalidades glomerulares:

1. Esclerosis glomerular 2. Semilunas fibrosas

Anormalidades tubulointersticiales

1. Fibrosis intersticial 2. Atrofia tubular

Escalas de actividad de LES.

El SLEDAI y el MEX-SLEDAI no representa una adecuada escala para medir la actividad de la enfermedad a nivel renal debido a que no presentan una utilidad segura en cuanto a la evaluación y pronóstico de la NL, porque han sido instrumentos no elaborados para analizar este aspecto en particular.

Además existen mayores probabilidades de detectar títulos elevados de anti-DNA y anticuerpos de la clase IgG; esto último se vincula con una respuesta inflamatoria más intensa.

PUNTAJE	DESCRIPCIÓN
8	Trastorno neurológicos: psicosis, alucinaciones, síndrome orgánico cerebral.
6	Renal: cilindros hemáticos, granulosos o eritrocitarios, hematuria, proteinuria, aumento de creatinina.
4	Vasculitis
3	Hemolisis o trombocitopenia
3	Miositis
2	Artritis
2	Afección mucocutanea
2	Serositis
1	Fiebre o fatiga
1	Leucolinfopenia

SLEDAI-MEX, Escala de actividad Lúpica.

TOTAL 32 puntos, Actividad: >5, Probable actividad:2-5, Inactivo: 0-1

FACTORES PRONOSTICOS DE NEFRITIS LUPICA DESCRITOS PARA ADULTOS

En el laboratorio se cuenta con elementos simples de evaluación del paciente: la proteinuria de 12 horas, el sedimento urinario por campos , la presencia de hipoalbuminemia, y la tasa de filtración glomerular y la depuración de creatinina.

Respecto a la utilidad de la hipocomplementemia, son conocidas las propuestas de encarar el tratamiento según sus variaciones, lo cual no ha sido convalidado por ningún estudio controlado y no se ha demostrado tampoco que tenga comprobación patogénica, que en el contexto pediátrico nos pudieran orientar a una deficiencia en algunas de los componentes iniciales del complemento, consumo por activación de los complejos inmunes, o cronicidad.

En la evaluación pronóstica a corto plazo (seguimiento de los valores de creatinina sérica durante los primeros 12 meses posteriores a la biopsia). Los elementos clínicos de mayor utilidad predictiva fueron la edad de los pacientes y la coexistencia de hipertensión arterial en el momento de la biopsia.

El grupo de Esdaile y cols. Determinó que los pacientes que tenían hipertensión arterial en el momento de la biopsia presentaban peor pronóstico de la función renal a corto plazo. A este respecto los datos de laboratorio de mayor importancia fueron: la creatinina sérica, la proteinuria cuantitativa.

En el corto plazo, los hallazgos de biopsia más significativos fueron la presencia de clase IV con índice de actividad elevados y la comprobación de depósitos subendoteliales. Esto demuestra la importancia de un diagnóstico temprano y objetivo que permita iniciar un tratamiento vigoroso para evitar la progresión del proceso inflamatorio y sus consecuencias secuelas de fibrosis.

En la evaluación de los factores pronósticos al largo plazo Esdaile y cols. observaron que el peor pronóstico funcional estaba determinado por la duración de la enfermedad antes de la biopsia, la coexistencia de fenómenos vasculíticos y de hipertensión arterial, el grado de extensión sistémica de la enfermedad evaluada por la escala SLEDAI.

Por último, el elemento quizá más totalizador de todos los de predicción pronóstica a largo plazo fue la evaluación de la extensión de lesión tubulointersticial, lo cual es ofrecido por el índice de cronicidad de la biopsia.

Los pacientes con NL pueden presentar complicaciones asociadas con anticuerpos antifosfolípidos como: trombosis de la vena renal, de la arteria renal, de los capilares glomerulares con o sin falla renal y una microangiopatía trombótica.

Como está expuesto en la literatura acerca de la NL, no existe una seguridad acerca de correlaciones entre la manifestación clínica de la enfermedad y la gravedad de las lesiones renales. También se sabe que el curso de esta afección es muy cambiante, y que puede existir, aunque en un pequeño porcentaje de casos, lesiones renales extensas con ausencia de manifestaciones clínicas (nefropatía silente). Por lo tanto, estamos obligados a siempre documentar el daño renal por biopsia.

Medidas utilizadas para evaluar la eficacia terapéutica

Se han utilizado diferentes medidas para evaluar la eficacia del tratamiento inmunosupresor en NL: remisión, respuesta y recaídas o exacerbaciones. La respuesta al tratamiento o remisión representan una mezcla de medidas clínicas y de laboratorio (función renal, examen general de orina y proteinuria); en la interpretación de algunos hallazgos de laboratorio, se debe tener en cuenta que la proteinuria o hematuria fija pueden ser por previo daño glomerular irreversible y no por actividad; en este caso, estos hallazgos no deberían atribuirse a una falta de eficacia terapéutica y en tal caso sería útil realizar una biopsia renal.

Boumpas y Balow establecieron las siguientes definiciones tanto para remisión como para respuesta renal:

- **Remisión:** estabilización o mejoría en la función renal, resolución de las anormalidades presentes en el sedimento urinario [ausencia de hematuria (< 5 eritrocitos por campo de alto poder) y de cilindros celulares], proteinuria < 1 gramo al día y normalización (idealmente) del complemento (C3) por lo menos durante seis meses.
- **Respuesta:** estabilización o mejoría en la función renal, disminución 50% en la hematuria, pero siempre menor de 10 eritrocitos por campo de alto poder y cambios significativos en la proteinuria (disminución 50% si los valores iniciales estaban en un rango nefrótico, pero no menores de 3 gramos al día; 1 gramo al día si los valores iniciales estaban en un rango no nefrótico) por al menos seis meses.

Las definiciones propuestas para establecer una recaída o exacerbación de la actividad en NL son las siguientes:

- **Recaída o exacerbación:** incremento mayor de 2 gramos en la proteinuria de 24 horas, duplicación de la proteinuria si ésta es mayor de 3,5 gramos/día luego de una respuesta al tratamiento.

- **Recaída o exacerbación nefrítica:**

- Leve: aumento en la actividad del sedimento urinario (incremento en la hematuria de > 50% y > 5 eritrocitos por campo de alto poder con o sin reaparición de cilindros celulares).

- Moderada: aumento en la actividad del sedimento urinario como se define en el punto anterior, más un aumento en la proteinuria de mayor o igual a 2 gramos al día o duplicación de la proteinuria si ésta es mayor de 3,5 gramos / día.

- Severa: aumento en la actividad del sedimento urinario como se define en los puntos anteriores y un aumento del 30% en los valores séricos de creatinina en un período menor o igual a seis meses.

Estos valores deben corresponder al promedio de dos o más medidas con al menos un mes de diferencia entre ellas.

Recientemente el subcomité para la enfermedad renal del Colegio Americano de Reumatología estableció unos criterios de respuesta para NL proliferativa y membranosa en estudios clínicos terapéuticos, los cuales deben estar estables por lo menos durante tres meses:

Los criterios de respuesta para la función renal estimados según la tasa de filtración glomerular (TFG):

- **Mejoría de la función renal:** aumento del 25% en la tasa de filtración glomerular (asumiendo que la TFG de base es anormalmente baja: < 75 ml/min).
- **Función renal estable:** si los valores estimados de la TFG son estables.
- **Deterioro de la función renal:** disminución de igual o más del 25% de la TFG estimada o presencia de enfermedad renal terminal.

Para establecer los criterios de respuesta para los niveles de proteínas en orina se utilizó la relación proteínas en orina/creatinina en orina. Los niveles de proteínas en orina se miden en una muestra de esta y se calculan en gm/dl y el nivel de creatinina en orina se determina en mg/dl:

- Mejoría: disminución de por lo menos un 50% de la relación proteínas en orina/creatinina urinaria.
- Respuesta parcial: cumple con los criterios de mejoría, y la relación proteínas en orina/creatinina en orina es de 0,2 – 2,0.
- Respuesta completa: cumple con los criterios de mejoría, y la relación proteínas en orina/creatinina en orina es < 0,2.
- No cambios.
- Empeoramiento: aumento en un 100% de la relación proteínas en orina/creatinina urinaria.

Con respecto al sedimento urinario el comité definió criterios de respuesta que describen tanto la mejoría como el empeoramiento de éste:

- Mejoría: un cambio de un sedimento urinario activo (> 5 eritrocitos por campo de alto poder, > 5 leucocitos por campo de alto poder y/o ≥ 1 cilindro celular) a un sedimento urinario inactivo (<5 eritrocitos por campo de alto poder, < 5 leucocitos por campo de alto poder y ausencia de cilindros celulares).
- Empeoramiento: presencia de un sedimento urinario activo en un paciente cuyo sedimento urinario previo era inactivo, excluyendo otras posibles causas.

JUSTIFICACION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de base genética y de patogenia autoinmune, de evolución crónica, poco frecuente en el niño. Su reconocimiento, tratamiento precoz y adecuado mejoran el pronóstico de esta enfermedad multisistémica.¹ La prevalencia de la nefropatía en pacientes con LES es de 60-80% reportado en EUA. Impacta de forma directa sobre la morbimortalidad de los pacientes.¹ No contamos con estadísticas hechas en nuestro país

El involucro renal en los pacientes pediátricos con LES es una de las manifestaciones más frecuentes, que requiere manejo específico y agresivo. Actualmente teniendo múltiples blancos terapéuticos.

En el paciente pediátrico son más frecuentes las formas graves de presentación y por ello está bien descrito el uso de glucocorticoides y de inmunosupresores a dosis más altas, con la finalidad de mejorar el pronóstico. Los cuales implican alteraciones endocrinológicas, y aumento en la frecuencia de infecciones.⁹ Se reporta la nefritis lúpica es responsable de un 3% de enfermedad renal terminal en espera de trasplante renal en Norte América.²⁷ No existen estudios en población pediátrica que determinen factores pronósticos en nefritis lúpica, por lo que nos basamos como en la mayoría de las enfermedades reumáticas pediátricas en lo descrito en la población adulta.

Este estudio se justifica para conocer si los factores de mal pronóstico tienen la misma frecuencia en ambas poblaciones.

Así mismo los protocolos de tratamiento para la nefritis lúpica son adaptados de los que se utilizan en adultos, así mismo las escalas de actividad de actividad de la enfermedad SLEDAI₁₃, MEX-SLEDAI, (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) SLICC, el cual es un índice renal que se basa en la evaluación de los cambios sobre el tiempo de un score renal que incluye proteinuria de 24 horas, sedimento urinario.¹⁴

La Organización internacional de Ensayos de Reumatología Pediátrica (PRINTO) apoyado por la Unión Europea se propusieron validar y desarrollar los criterios y factores para pobre respuesta a tratamiento generalizado de pacientes pediátricos con LES. Conocidos como PRINTO score set (valora proteinuria de 24 horas, y un cuestionario multidimensional donde se evalúa de forma global: la actividad de la enfermedad por el médico, la evaluación del padre del bienestar del paciente, y la calidad de vida, donde existe un apartado para valorar involucro renal), y PRINTO/ACR los pacientes son clasificados como respondedores si se demuestra al menos una mejoría del 50% de la evaluación inicial, en 2 de los 5 PRINTO score set measure, permitiendo el deterioro del 30% de 1 parámetro del 5 PRINTO score set measure.^{2,3,4,7}

Dichos parámetros permiten evaluar al paciente de forma global, pero pudiera subestimar la actividad real de la nefropatía, con una escala órgano específico.

Por lo que en 2010 Ruperto N publicó el estudio² en donde el objetivo era evaluar el comportamiento de la nefritis lúpica en el contexto global de la enfermedad, en el transcurso de 2 años y evaluar las escalas de actividad PRINTO/ACR criteria y el SLICC¹⁴, para nefropatía lúpica. Dicho estudio concluye que dentro de los criterios PRINTO/ACR la evaluación de proteinuria de 24 horas muestra una correlación órgano específico (renal) moderada al igual que el índice de SLICC.

Al evaluar a los mismos pacientes con las dos escalas previamente mencionadas, agregando la cifra de creatinina y la presencia de enfermedad renal terminal mostraron una correlación del 98.6% haciendo hincapié en que los pacientes con nefritis lúpica requieren ser evaluados con una escala de actividad órgano específica a nivel renal, además de una evaluación global de la enfermedad.²

Teniendo como limitaciones de dicho estudio que no se incluyeron la clasificación por biopsia de la glomerulopatía, no se tomo en cuenta la cifra sérica de albumina, los criterios para la presencia de sedimento activo urinario fueron modificados, y no se tomo en cuenta el uso de nefroprotector renal en el comportamiento de la proteinuria de 24 horas. Por lo que es necesario mayores estudios para valorar de forma universal a los pacientes con nefropatía lúpica.

Además es importante que en el contexto de pacientes pediátricos la deficiencia de C1q y de los componentes iniciales del complemento así como el patrón de la inmunofluorescencia renal pudieran ser determinantes para evaluar la respuesta al tratamiento de la nefritis lúpica, estudio que tiene el proyecto de realizar en un segundo tiempo.^{10,16}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de la nefropatía en pacientes con LES es de 60-80% reportado en EUA. No contamos con estadísticas hechas en nuestro país.

Es poca la información que se tiene, en población pediátrica acerca de los factores pronósticos para nefritis lúpica, debido a que se utilizan los mismos factores que en adulto.

Así mismo no contamos con escalas pediátricas para la medición de actividad lúpica específica a nivel renal.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

- ¿Cuál es la frecuencia de los factores de mal pronóstico para nefropatía lúpica, ya conocidos en adultos, en el paciente pediátrico?

OBJETIVOS

General

Describir la frecuencia de los factores de mal pronóstico, ya descritos en adultos, en pacientes pediátricos con nefritis lúpica.

Específicos

1. Describir si el patrón de la inmunofluorescencia en la biopsia renal influye en la respuesta a tratamiento.
2. Describir si a mayor factor de riesgo descritos para mala evolución renal se acompaña de mayor frecuencia de infecciones graves que complican la evolución de la nefritis.
3. Describir si la presencia de autoanticuerpos a títulos altos coinciden con mala evolución renal.

HIPOTESIS

No es el mismo comportamiento de los factores de mal pronóstico para respuesta a tratamiento de la nefropatía lúpica descritos en los adultos, en comparación con los pacientes pediátricos.

MATERIAL Y METODOS

Diseño de estudio

Es un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal

Universo

Paciente pediátricos menores de 18 años que cumplan los criterios de clasificación para Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con seguimiento en la consulta externa de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CEDI) del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

El diagnóstico de LES se realizó si el paciente cumplía al menos 4 de los criterios de el Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1982 y modificados en 1997.

Muestra

Se revisaron e incluyeron los expedientes de pacientes con LES y que tenían nefritis lúpica diagnosticada por medio de biopsia renal que acudieron a la Consulta externa de la Clínica de Enfermedades por Daño inmunológico (CEDI) de Junio de 2008 a Junio de 2011.

Se revisaron los expedientes clínicos de estos pacientes, registrando los siguiente parámetros: edad, genero, fecha de diagnóstico del LES, fecha del diagnóstico de la nefropatía, fecha del diagnóstico de la biopsia renal, criterios de actividad SLEDAI, cifra sérica de albumina y creatinina, se calculo la tasa de filtración glomerular, examen general de orina, proteinuria de 12 horas, tratamiento al diagnóstico de la nefropatía, con énfasis en el uso de inhibidor de enzima convertidora de angiotensina y uso de glucocorticoide. Se registraron los datos anteriormente mencionados, al diagnóstico de la nefritis lúpica.

Los estudios se recolectaron en un formato, posteriormente se realizo la base de datos en Excel, y se realizo el estudio descriptivo en SPSS. Se realizó análisis estadístico de la información utilizando: Estadística Descriptiva obteniéndose medidas de tendencia central (frecuencias)

Criterios de Inclusión

- 1) Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad.
- 2) Pacientes de cualquier género.
- 3) Pacientes con diagnóstico de LES, según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), 1982 modificados en 1997, que tengan afección renal diagnosticado por biopsia renal. Según la clasificación histopatológica de la nefritis lúpica de la sociedad internacional de nefrología y el grupo de trabajo de la sociedad de patología renal (ISN/RPS) del 2003.

Criterios de exclusión

- 1) Pacientes con diagnóstico de LES incompleto, enfermedad reumatológica y síndrome de sobreposición o Enfermedad Mixta de Tejido conectivo con artritis idiopática juvenil.
- 2) Pacientes con nefropatía lúpica grado II y VI según la clasificación de la sociedad internacional de nefrología y el grupo de trabajo de la sociedad de patología renal (ISN/RPS) del 2003.
- 3) Pacientes que dentro del procesamiento de la biopsia renal no cuenten con inmunofluorescencia.
- 4) Pacientes que no tengan por lo menos una determinación de complemento, y de autoanticuerpos: anticuerpos antinucleares (ANA), y anti DNA de doble cadena (anti DNA).
- 5) Pacientes que tengan incompleto el expediente

DEFINICION CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES

- **Edad:** Tiempo que ha vivido una persona, o ciertos animales o vegetales.
- **Género:** En algunos adjetivos, determinantes y otras clases de palabras, rasgo gramatical de concordancia con los sustantivos de género masculino o género femenino.
- **Índice de Cronicidad:** calculado según los hallazgos histopatológicos observados por el nefropatólogo descrito por Austin et al. (lesiones son calificadas de 0-3, con un máximo de 12 puntos)
 - Esclerosis glomerular: Colapso y fibrosis de los penachos capilares.
 - Medias lunas fibrosas: Capas de tejido fibroso cubriendo la cápsula de Bowman.
 - Atrofia tubular: Engrosamiento de las membranas basales tubulares.
 - Fibrosis intersticial: Depósito de tejido conectivo colágeno entre los túbulos
- **Patrón de la biopsia renal en la inmunofluorescencia:** Interpretada por nefrólogo en tejido renal en fresco, con microscopio de fluorescencia. Se reporta patrón Full house cuando a nivel endotelial, mesangial, tubular existen depósito de IgA, IgG, IgM, C3, C1q.
- **Elevación Creatinina:** determinación sérica de creatinina elevada para la talla y edad del paciente.
- **Hipocomplementemia:** Disminución en la concentración plasmática, de los componentes del sistema de complemento C3 y C4, en las que los complejos inmunitarios fijan complemento, disminuyéndose sus niveles por el consumo de sus componentes compuesta por veinte proteínas que constituye un componente importante del sistema inmunitario natural
- **Proteinuria de 12 horas:** recolección de todas las micciones en un periodo de 12 horas. Que refleja el movimiento de las proteínas a través de la pared capilar glomerular es regulada por varios factores, incluyendo la rata de flujo plasmático glomerular, fuerzas hidrostáticas y oncóticas, el tamaño molecular, las cargas y configuración de las proteínas, y las propiedades intrínsecas de la pared capilar. La cual se agrupa de la siguiente manera 0-3.9mgm²schora en rangos no significativa, de 4 a 39mgm²schora en rangos significativos, y mayor de 40 mgm²schr en rangos nefróticos.
- **Sedimento activo:** la presencia de más de 5 eritrocitos por campo de alto poder, mas de 5 leucocitos por campo de alto poder y/o más de un cilindro celular.
- **Hipertensión Arterial Sistémica:** Cifra de presión arterial por arriba de la percentil 95 para edad y talla
- **Disminución de Tasa de filtración Glomerular (TFG):** calculo obtenido al realizar la talla por la constante según edad y genero entre la cifra de creatinina que refleja el volumen de agua filtrada desde el plasma a través de las paredes de los capilares glomerulares hacia las cápsulas de Bowman por unidad de tiempo.

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	NATURALEZA DE LA VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	DESCRIPCION
Edad	CUANTITATIVA	INTERVALO	Será medida en años cumplidos con meses
Género	CUALITATIVA	NOMINAL	0. Masculino 1. Femenino
Índice de Cronicidad	CUANTITATIVA	INTERVALO	0. 0-2 1. 3-5 2. 6-8 3. 9-12 4. Sin reporte (SR)
Inmunofluorescencia	CUALITATIVA	NOMINAL	0. Sin deposito de inmunocomplejos 1. Con deposito de inmunocomplejos 2. Patrón full house
Elevación de Creatinina	CUALITATIVA	NOMINAL	0. No 1. Sí
Disminución de C3	CUALITATIVA	NOMINAL	0. Normal 1. Bajo
Disminución de C4	CUALITATIVA	NOMINAL	0. Normal 1. Bajo
Proteinuria de 12 horas	CUANTITATIVA	INTERVALO	0. No significativa 0-3.9mgm2schr 1. Significativa 4-39mgm2schr 2. En rangos nefroticos : más de 40mgm2schr
Sedimento urinario activo	CUALITATIVA	NOMINAL	0. No 1. Sí
Títulos altos de Anti DNA	CUALITATIVA	NOMINAL	0. No 1. Sí
HTA>p95	CUALITATIVA	NOMINAL	0. No 1. Sí
Disminución de TFG	CUALITATIVO	NOMINAL	0. NORMAL 1. Bajo 2. Anuria

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la recolección de la información se creó una hoja de captura de datos, la cual fue posteriormente registrada en el programa Excel y analizada empleando el paquete estadístico SPSS (versión 10.0) de la información obtenida, Se realizará análisis estadístico de la información utilizando:

a) Estadística Descriptiva (se obtendrán frecuencias)

RESULTADOS

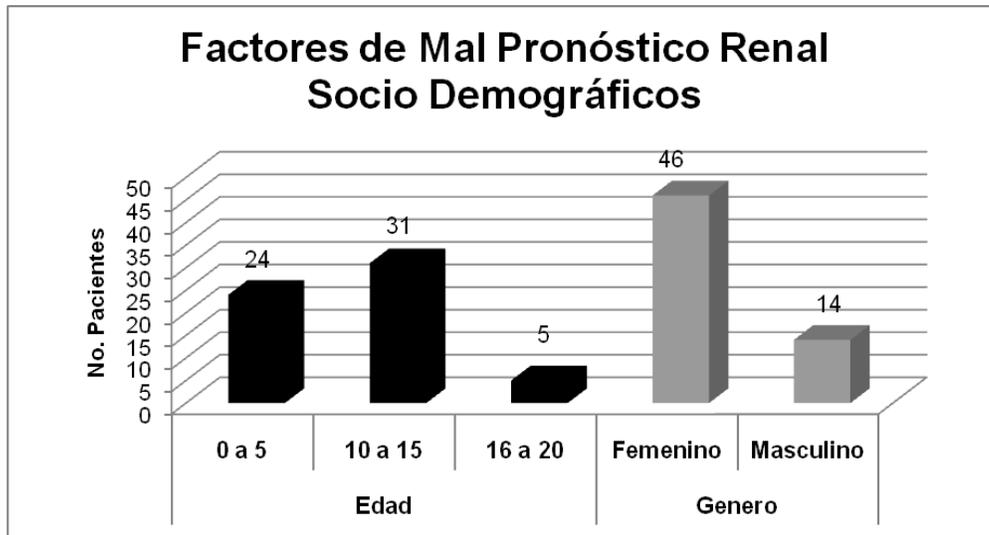
El número de muestra que fue incluida en este estudio fue de 60 expedientes con diagnóstico de nefropatía lúpica, de los cuales un 76.7% (46) fueron de género femenino y 23.3% (14) masculinos.

Con una frecuencia de edad al diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico de la siguiente manera:

	Frecuencia	Porcentaje
0 a 5 años	24	40.0
10 a 15 años	31	51.7
15 a 20 años	5	8.3
Total	60	100.0

Presentándose la afección a nivel renal en un 70% (21) dentro del primer año del diagnóstico del LES, incrementando a 91.7% (55) si se considera dentro de los primeros 5 años desde que se establece el diagnóstico de lupus.

TABLA 1. FACTORES DE MAL PRONOSTICO RENAL SOCIO DEMOGRAFICOS

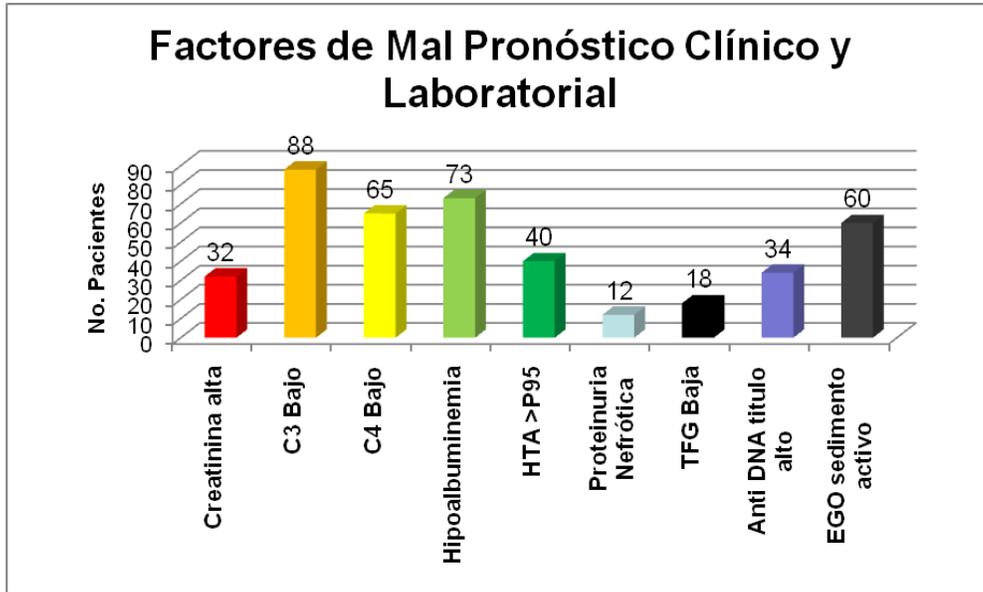


N=60

En cuanto a los factores de mal pronóstico ya bien conocidos en la población adulta presentaron las siguientes frecuencia en nuestro grupos de pacientes estudiados:

		Al diagnóstico	
		N	%
Elevación Cr	NL	41	68.3
	Alta-edad	19	31.7
	NR		
C3	NL	7	11.7
	Bajo	53	88.3
	NR		
C4	NL	21	35
	Bajo	39	65
	NR		
Hipoalbuminemia	NL	16	26.7
	Bajo	44	73.3
	NR		
HTA>95	Si	24	40
	No	36	60
	NR		
AntiDNA	Positivo	26	43.3
	Títulos altos	34	56.7
	Sin reporte		
	NR		
Proteinuria	No significativa	30	50
	Significativa	30	50
	Nefrotica		
	NR		
TFG	NL	41	68.3
	<	18	30
	NR	1	1.7
Sedimento Activo	Activo	60	100
	No activo		
	NR		
Hemodiálisis	No	58	96.7
	Si	2	3.3
	NR		

Tabla 2. FACTORES DE MAL PRONOSTICO CLINICO Y LABORATORIAL



N=6=

HTA: Hipertensión arterial

TFG: Tasa de Filtración Glomerular

Los factores de mal pronóstico clínico y laboratorial que se presentaron con más frecuencia fueron el consumo de C3 y C4, y la presencia hipoalbuminemia tomando en cuenta esta la cifra que le corresponde para la edad.

Los títulos altos de Anti DNA se presentaron en menor frecuencia, es importante destacar que no se estandarizó la técnica con la cual se realizó dicho anticuerpo, ya que la sensibilidad disminuye de forma importante si se realiza por medio de *Crythidia Lucilae* y Elisa o por método FAR, lo que podría meter sesgos en su interpretación.

La presentación clínica al diagnóstico de la nefropatía lúpica se presentó en un 12% como síndrome nefrótico, bien conocido en adultos como factor de mal pronóstico renal.

El reporte de histopatología se reportaron las siguientes clases de nefropatía lúpica:

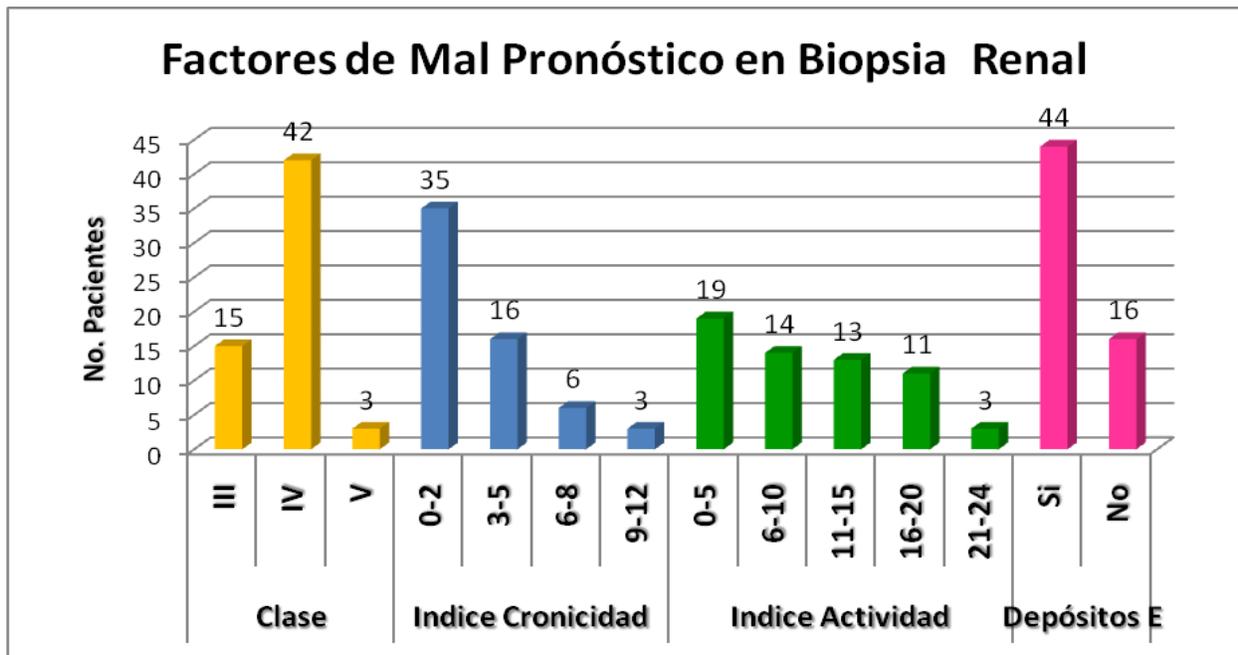
	Frecuencia	Porcentaje
III	15	25.0
IV	42	70.0
V	3	5.0
Total	60	100.0

Coincidiendo con la literatura mundial siendo la clase IV la más frecuente, reportada en este estudio en un 70%(42). Siendo reportado el índice de cronicidad por orden de frecuencia en un 58.3% (35) del 0-2/12; y 26.7% (16) con un índice de 3-5/12, estando documentado en adultos que un índice de cronicidad mayor de 3 es factor de mal pronóstico para respuesta renal y únicamente 9 paciente con índice mayor de 6/12.

En cuanto el índice de actividad por orden de frecuencia 31.7%(19) 0-5/24, y de forma muy semejante 23.3% (14) con un índice de 6-10/24, y 21.7% (13) con un índice de actividad de 11-15/24, y 23%(14) mayor de 16/24.

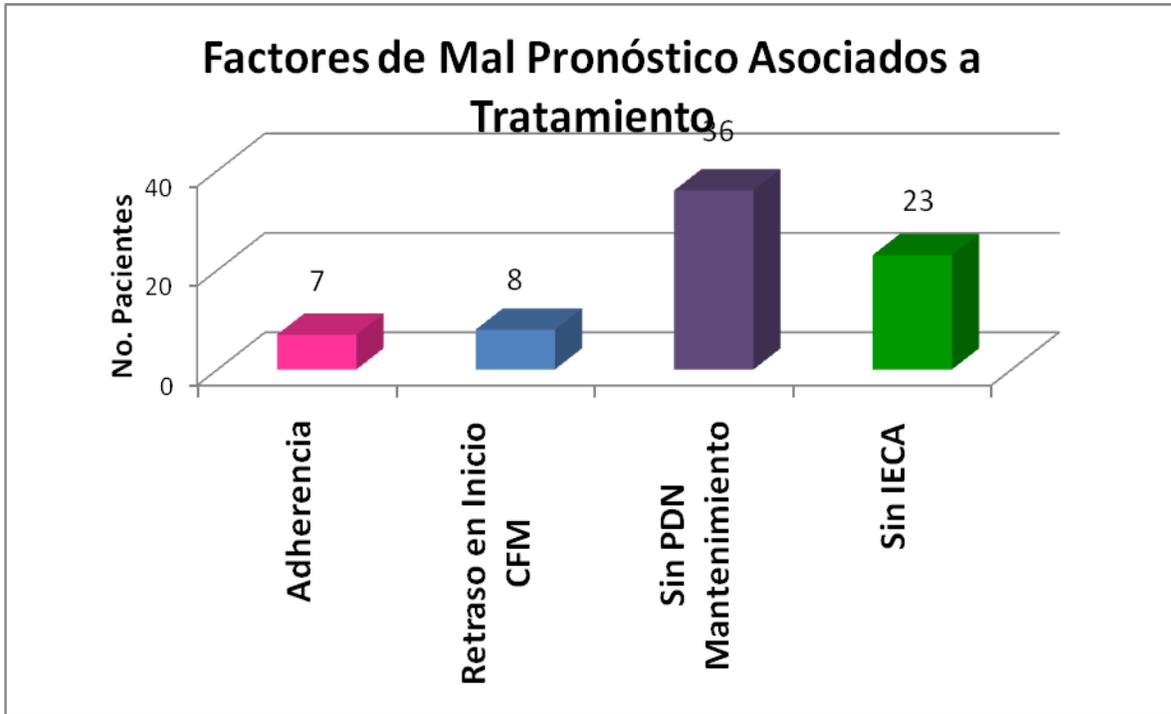
En la inmunofluorescencia, llama la atención que 26.7% (16) no presentaron deposito de ningún inmunocomplejo, siendo la fisiopatología mediada por depósitos de inmunocomplejos a nivel mesangial y asas capilares. Se reporto un patrón full house en el 25% (15) , y el resto presentando algún tipo de depósito de inmunocomplejo. De los pacientes que presentaron depósitos en un 73% los presentaron a nivel subendoteial

TABLA 3. FACTORES DE MAL PRONOSTICO EN BIOPSIA RENAL



Depósitos E: Depósitos Endoteliales

Tabla 4. FACTORES DE MAL PRONOSTICO ASOCIADO A TRATAMIENTO



CFM: Ciclofosfamida

PDN: Prednisona

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

La adherencia al tratamiento en los pacientes pediátricos en buena, se documento falta de adherencia en el 7% únicamente. Siendo menor que la reportada en adultos

El retraso en el inicio de la administración intravenosa de ciclofosfamida se documento en el 8%, todos los casos correspondiendo a cuadros de nefritis lúpica acompañados de evento infecciosos, la cual contraindica el uso del alquilante. En todos los casos se empleo de primera intención uso de inmunoglobulina humana endovenosa así como el inicio de esquemas antibióticos amplios, y una vez controlada la infección se inicio la ciclofosfamida.

El retiro del glucocorticoide en la fase de mantenimiento (12 a 24 meses) fue el factor asociado a tratamiento que se presento de forma mas frecuente. Debido a que sus importantes repercusiones en población pediátrica a nivel de detención en el brote puberal, retaso en el crecimiento, talla baja, ostopenia.

Por omisión no se indico desde el diagnostico de la nefritis lúpica el uso de IECA en un 23%.

ANALISIS

La incidencia de nefritis lúpica es más común en pacientes de género femenino, teniendo pero pronóstico renal el género masculino. Así mismo está descrito para población adulta que el factor de mal pronóstico renal son adultos jóvenes. Considerando que se trata de todos nuestros pacientes. Nathanson et al en 2006 describen que él los pacientes en rango de edad entre 10-15 años presentan una mayor severidad caracterizada por proteinuria nefrótica, persistencia del sedimento urinario activo, elevación de azoados, coincidiendo con el grupo de edad que fue más frecuente en nuestro estudio. ⁸

Rina Mina et al, en 2010 describió las diferencias en la presentación y respuesta a tratamiento en la población pediátrica comparada con los adultos. Describiendo una mayor severidad en cuanto a la afección de sistema nervioso central y renal, requiriendo manejo inmunosupresión más agresivo, lo cual implica un mayor riesgo en la presentación de infecciones graves. Así mismo documento que en la población pediátrica, al diagnóstico, los pacientes ingresan con índices más altos de actividad de la enfermedad, medidos por la escala SLEDAI, con poco tiempo de cronicidad. Debido a la amplia gama de manifestaciones en etapas agudas, que obligan a los padres a acudir al médico. Coincidiendo con nuestro estudio donde al diagnóstico los pacientes ingresaron con un SLEDAI MEX mayor de 6 puntos en 46 pacientes. ^{5,7,9}

La clase de nefritis más frecuente documentada en nuestra población de estudio fue la Clase IV coincidiendo con lo descrito en la literatura mundial tanto para niños como para adultos, Así mismo está documentado en todas las series de casos de pacientes pediátricos donde la incidencia del compromiso renal es más frecuente durante el primer año del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. ^{3,5,7,8}

No está documentado en la literatura algún estudio donde describa la frecuencia en los depósitos de inmunocomplejos de la biopsia renal, siendo sorprendente que 29 paciente presentaron una inmunofluorescencia negativa para todos los inmunoreactantes, siendo ello muy cuestionable por la fisiopatología de la enfermedad. Y probablemente siendo secundario a una mala técnica en el procesamiento de la muestra. De los pacientes que se presentaron depósitos un 25% presentaron patrón Full House, el cual ya está descrito que es altamente sugestivo de nefropatía lúpica, y en un 73% dichos inmunocomplejos se localizaron a nivel subendotelial, lo cual nos justifica la mayor presentación de proteinuria nefrótica y mayor severidad de la enfermedad, por la patogenia de los inmunocomplejos.

Los factores de mal pronóstico renal clínicos y laboratoriales descritos en población adulta, difieren en cuanto a la frecuencia, descritos de la siguiente manera: En pacientes pediátricos la presencia del consumo del complemento es igualmente frecuente tanto C3 como C4, comparado con los adultos donde únicamente es significativo el descenso de C3.

Esta reportado en población pediátrica que es esperable títulos más altos de anti DNA, ello acompañado a niveles séricos más altos de anti C1q, ello probablemente secundario a falta de depuración de complejos inmunes por una deficiencia a nivel de los componentes iniciales del complemento. Llamando la atención que en nuestra población estudiada los títulos de anti DNA son altos en una baja frecuencia. Ello lo pudiéramos explicar debido a que dentro del estudio no se estandarizó la técnica con la que se deberían realizarla titulación del anti DNA, porque reduciría de forma importante el número muestra, ya que es un estudio costoso por laboratorios especializados.

Por lo que consideramos que para estudios futuros se tendría que estandarizar la técnica para evaluar la frecuencia y el comportamiento de dicha variable.

El patrón homogéneo en la tinción en la inmunofluorescencia de los anticuerpos antinucleares se presentó en un 71% (43 pacientes),

No contamos con algún estudio hecho en población pediátrica con el cual se pudieran comparar estos factores laboratoriales, por lo que se compararon con la población pediátrica.

El comité de enfermedad renal del colegio americano de reumatología, en 2005, describe los criterios de respuesta al tratamiento de nefritis lúpica, donde reportan como factores de pobre respuesta cuando al diagnóstico los pacientes presentan, síndrome nefrótico como manifestación del compromiso renal, disminución de la tasa de filtración glomerular, uso de hemodiálisis. Coincidiendo con los resultados evaluados para este estudio. Siendo mayor la frecuencia de presentación de síndrome nefrótico en población pediátrica en comparación con los adultos. De los pacientes evaluados 2 pacientes requirieron hemodiálisis al diagnóstico, el 100 % de la muestra presentó sedimento urinario activo.

Se midió la presencia de sedimento urinario activo a los 6 meses y a los 12 meses. El cual se negativizó antes de los 6 meses desde el diagnóstico en un 48% (29 pacientes), solo un caso se negativizó a los 6 meses, en 15 pacientes (25%) se negativizó el sedimento urinario entre los 6 y los 12 meses. Y 15 pacientes se perdieron de la consulta entre los 6 y los 12 meses sin haber negativizado la proteinuria, por lo que se contemplaron como no reportados.

Las infecciones graves se presentaron en un 60% (36 pacientes), las cuales fueron identificadas como neumonías nosocomiales, neumonías adquiridas en la comunidad, urosepsis, sepsis grave, infección por *Aspergillus*. Siendo más frecuente la presentación durante los primeros 6 meses desde el diagnóstico de la nefropatía.

El cien por ciento de los pacientes recibieron manejo a base de dosis plena de glucocorticoide, uso inmunosupresor a base de azatioprina o mofetilmicofenolato, hidroxiclороquina, y dentro del primer mes del diagnóstico la administración de la primera dosis intravenosa de ciclofosfamida. En 15 pacientes se omitió el inicio temprano de IECA, el cual se indicó dentro de los primeros seis meses de manejo.

CONCLUSIONES

La nefritis lúpica es más frecuente en la población pediátrica siendo reportada en el 50-67%, comparada con una frecuencia en el adulto de 34-48%.

El síndrome nefrótico es la presentación más frecuente al diagnóstico en edad pediátrica.

- En nuestro estudio 12 pacientes (20%) lo presentaron.

Los factores de laboratorio y clínicos más frecuentes fueron: hipocomplementemia tanto C3 como C4, hipoalbuminemia, y la presencia de un sedimento urinario activo.

Comparando con lo descrito en adultos, es más frecuente la presencia de hipertensión arterial sistémica reportado en este estudio en 40%, que coincide con lo reportado en la literatura, y la elevación de la creatinina para talla y edad, al diagnóstico de la nefritis, lo que traduce en mayor severidad del compromiso renal en niños.

La frecuencia de títulos altos de Anti DNA, fue menor que lo reportado en la literatura para niños.

La clase de nefritis más frecuente fue la IV, presentando índice de actividad alto (mayor de 6/24), con un índice de cronicidad bajo, menor de 3/12 en el 58%. Siendo más relevante el índice de actividad, en comparación con los adultos donde el factor pronóstico está dado por el índice de cronicidad.

Se presentó depósito de complejos inmunes a nivel subendotelial con mayor frecuencia, lo cual se correlaciona con una alta incidencia de proteinuria nefrótica e insuficiencia renal. En adultos los depósitos de inmunocomplejos se presenta de forma similar a nivel mesangial, subendotelial, y subepitelial.

En cuanto al tratamiento la variable más frecuente reportada para mal pronóstico renal fue la suspensión del glucocorticoide de la fase mantenimiento. Ya que esta reportado que dosis bajas de esteroides de mantenimiento previene recaída renal.

Los resultados obtenidos, nos describen un comportamiento más agresivo y severo del compromiso renal en niños pudiendo ser el resultado de niveles séricos altos de FSH, LH y prolactina los cuales se han documentado como factores desencadenantes de la actividad lúpica. Así mismo está bien documentado que la población pediátrica presenta títulos de Anti DNA más altos en comparación con los adultos

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Hubo limitación en el número de pacientes incluidos en el estudio debido a la falta de disponibilidad del total de los expedientes en el archivo clínico.

Las biopsias renales fueron procesadas por un único nefropatólogo, y en algunas de ellas la IF no fue en fresco por lo que hay que tomar con reserva la clasificación, así como el índice de actividad / cronicidad. Siempre se le dio más valor a la clínica que presentaba el paciente para normar conducta, esperando que correlacionara con la biopsia. Así mismo no se les realizó microscopía electrónica.

En cuanto a la biopsia renal es importante aclarar que fue evaluada por un único nefropatólogo. A la muestra se le realizaron las tinciones estandarizadas para protocolo de biopsia renal tricrómico (Masson), PAS y metenamina de plata, y se solicitó inmunofluorescencia la cual en ocasiones no se realizó en tejido en fresco, por falta de personal. Por lo que en algunos casos no especificados se realizó la inmunohistoquímica de bloque de tejido renal congelado, o bloque de tejido renal con parafina. A ningún paciente se le realizó microscopía electrónica.

No se realizó proteinuria de 24 horas con la finalidad de excluir la presencia de proteinuria ortostática.

Por ser de tipo transversal tiene limitaciones propias al no poder establecer asociaciones causales ni determinar factores de riesgo.

CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud el presente estudio se considera sin riesgo, ya que la investigación solo implica de recolectar información. La información recolectada será utilizada sólo para fines de la investigación manteniendo la confidencialidad de los datos.

El estudio no influyó en el manejo de los pacientes, por lo que no se requirió consentimiento informado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cassidy JT, Petty RE, editors. Systemic Lupus Erythematosus. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. 6ta ed. Philadelphia. WB Saunders;2010: 315-343.
2. Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Ravelli A. Agreement between multidimensional and renal-specific response criteria in patients with juvenile systemic lupus erythematosus and renal disease, Clin Exp Rheumatol 2010; 28: 424-433.
3. Renal Disease subcommittee of the American College of Rheumatology ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria: The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. Arthritis Rheum 2006; 54:421-32
4. Petrim, Kasitanon N, Singh S et al. Systemic Lupus international collaborating clinics renal activity/response exercise: comparison of agreement in rating renal response. Arthritis Rheum 2008; 58: 1789-95.
5. RupertoN, Martini A. International Research networks in pediatric rheumatology the PRINTO perspective. Curr Opin Rheumatol 2004;16: 566-70
6. Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ et al. Preliminary core set of measures for disease activity and damage assessment in Juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. Rheumatology (oxford) 2003; 42: 1452-9
7. Ruperto N, Ravelli A, Cuttica R et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: Prospective validation of the disease activity core set. Arthritis Rheum 2005; 52: 2854-64.
8. Ruperto N, Ravelli A, Olivera S et al. The pediatric Rheumatology International Trials Organization/American College of Rheumatology provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus. Prospective validation of the definition of improvement. Arthritis Rheum 2006; 55:355-63.
9. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MD, Silverman E. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheuma 2008; 58: 566-62
10. Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case control study within LUMINA a multiethnic US cohort. Lupus 2008; 17: 314-22.
11. Klein a Cimaz R, Quartier P et al. Causes of death in pediatric systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 2009; 27:538-9.
12. Rider LG Giannini EH, Brunner HI et al. International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. Arthritis Rheum 2004; 50:2281-90.
13. Bombardedier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A Disease Activity in lupus patients: The committee on prognosis studies in SLE. Arthrit Rheum 1992; 35: 630-40.

14. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowutz MB et al. The systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage Index for systemic Lupus Erythematosus International Comparison J Rheumatol 2000; 27:373-6.
15. Gonzalez LA, Vasquez GM, Uribe OU, Ramirez LA. Nefropatía lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. Revista Colombiana de Reumatología 2006; 13: 307-333.
16. Marks SD, Sebire NJ, Pilkington C, Tullus K. Clinicopathological correlations of paediatric lupus nephritis. Pediatr Nephrol 2007; 22: 77-83.
17. Olowu WA, Adelusola KS, Idowu. Clinicopathology of childhood-onset renal systemic lupus erythematosus. Nephrology 2007; 12: 363-370,
18. Mosca M, Bombardieri S. Disease-specific quality indicators, guidelines and outcome measures in systemic lupus erythematosus (SLE). Clin Exp Rheumatol 2007 ; 25 (suppl.47): S107-S13
19. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclofosamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005; 353:2219-28.
20. Chan TM, Tse TK, Tang CS, MOK MY. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis.
21. Houssiau FA, Vasconcelos C, D´Cruz D et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcomes in lupus nephritis lessons from long-term follow up of patients in the Euro-Lupus nephritis Trial- Lessons from long term follow up patients in the Euro-Lupus Nephritis Trail. Arthritis Rheum 2004; 50: 3934-40.
22. Ali A, Ali D, Azar A. A clinicopathological Study of Lupus Nephritis in Children. Saudi J Kidney Dis Transplant 2008; 19(5): 750-760.
23. Chen YE, Korbart SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Value of a complete or partial Remission in Severe Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:46-53.
24. Urowitz M, Feletar M, Bruce I, Ibañez D. Prolonged Remission in Systemic Lupus Erythematosus,. J Rheumatol 2005: 32-8
25. Zonana-Nacach A, Yañez P, Balderas FJ, Camargo-coronel A. Disease activity, damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus. Lupus 2007; 16: 997-1000.
26. Soni S, Gowrishankar, Kishan G, Raman A. Sex based differences in lupus nephritis a study of 235 Indian patients. JNephrol 2008; 21: 570-575.
27. Nathanson S, Salomona R et al, Prognosis of lupus membranous nephropathy in children. Pediatr Nephrol 2006;;21:1113-1116.
28. Seshan S, Jennette C. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis. Arch Pathol Lab Med 2009; 133: 233- 248.

ANEXO: Hoja de captura

NOMBRE DEL PACIENTE:

REGISTRO:

SEXO:

EDAD AL DIAGNOSTICO DE LES (año con meses):

EDAD AL DIAGNOSTICO DE NEFROPATIA (año con meses):

BIOPSIA RENAL NUMERO:

TIEMPO DE LA BIOSPIA RENAL DESDE EL DIAGNOSTICO DE NEFROPATIA:

REPORTE DE BIOSPIA

RENAL: _____

INDICE DE ACTIVIDAD: _____ INDICE DE CRONICIDAD: _____

Reporte de Inmunofluorescencia en biospia renal:

TRATAMIENTO AL DIAGNOSTICO DE LA NEFROPATIA

prednisona (PDN): azatioprina (AZA) : hidroxicloroquina (HCLQ)

AL DIAGNOSTICO DE LA NEFROPATIA :

PESO	
TALLA	
CREATININA	
TENSIÓN ARTERIAL	
ALBUMINA	
C3	
C4	
Proteinuria de 12 horas (mgm2schr)	
ANA	
Anti DNA	
Reporte de inmunoglobulinas	
SLEDAI-MEX	
ACTIVIDAD LUPICA A NIVEL:	
Calculo de la TFG	

2. Descripción del examen general de orina por nefrología:(Normal: leucocitos 2000, eritrocitos 1500):

3. Tratamiento establecido:

4. Requirió hemodialis:

PROTINURIA NEGATIVA EN :

SEDIMETO URINARIO NEGATIVO EN: