

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



INFORME FINAL DE TESIS DE GRADUACION
TITULO DE INVESTIGACION

**“ESTADIOS DE LA NEFROPATIA LUPICA MEDIANTE BIOPSIA RENAL
REALIZADA EN NIÑOS/AS CON DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM
EN EL PERIODO DEL 1 DE ENERO DE 2010 AL 31 DE DICIEMBRE DE
2012”**

ELABORADO POR: DRA. MARY ELIZABEHT BENAVIDES LINARES.

PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIATRICA

ASESOR TEMATICO: DR. CARLOS ATILIO HENRIQUEZ CARRILLO.

ESPECIALIDAD: NEFROLOGIA

ASESOR METODOLOGICO: DRA. CLAUDIA MARIA SUAREZ RAMÍREZ.

SAN SALVADOR, OCTUBRE 2014

INDICE.....	I
GLOSARIO.....	II
RESUMEN.....	III
I. INTRODUCCION.....	5
II. OBJETIVOS	7
III. MARCO TEORICO	8
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	18
V. DISEÑO METODOLOGICO:.....	20
VI. RESULTADOS:.....	25
VII. DISCUSION:	26
VIII. CONCLUSIONES:.....	28
IX. RECOMENDACIONES:	29
X. BIBLIOGRAFIA:	30
I. ANEXOS:	31

GLOSARIO DE ABREVIATURAS:

ANA: anticuerpos antinucleares

Anti-ADNbc: anticuerpos anti ADN bicatenario

Anti-La: anti ribonucleoproteínas citoplásmica

Anti-Ro: anti ribonucleoproteínas citoplásmica

Anti-Sm: anti ribonucleoproteínas nuclear pequeña

C2: fracción 2 del complemento

C3: fracción 3 del complemento

C4: fracción 4 del complemento

CEIC-HNNBB: comité de ética en investigación clínica del hospital Benjamín Bloom.

CFD: ciclofosfamida

HNNBB: Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom

IgA: Inmunoglobulina A

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IF: inmunofluorescencia

IL-10: Interleucina 10

LES: Lupus eritematoso sistémico

ME: microscopio electrónico

ML: microscopio de luz

OMS: Organización mundial de la salud

RM: resonancia Magnética

TC: tomografía cerebral

RESUMEN:

Título de la investigación: “Estadios de la nefropatía lupica mediante biopsia renal realizada en niños/as con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico en el hospital Nacional de niños Benjamín Bloom en el periodo del 1 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2012”

Presentado por la Doctora Mary Elizabeth Benavides Linares, para optar al título de especialista en Medicina Pediátrica.

Es un estudio de tipo descriptivo ya que se pretende evaluar el nivel de actividad del Lupus eritematoso sistémico, el grado de afectación renal por medio de los resultados de los reportes de biopsia renal en pacientes con nefropatía lupica; transversal ya que se analizara en el periodo de enero del 2010 a Diciembre del 2012. Observacional ya que no se realizara ninguna acción ni interacción con el paciente; Retrospectivo ya que se analizaran expedientes de pacientes con diagnóstico de nefropatía lupica en un periodo de tres años.

El método utilizado fue la revisión de expedientes clínicos, completando la hoja de recolección de datos instrumento creado para la obtención de la información útil para este trabajo de investigación.

La investigación está conformada por un total de 45 pacientes con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico la mayoría pertenecen al género femenino en una relación de 1: 2.75 masculino: femenino; más de la mitad provienen del área rural; la manifestación clínica más frecuente de enfermedad renal es la hipertensión arterial seguida por el edema, la alteración renal más frecuente por lo que se les realizo biopsia renal fue la proteinuria que representa el 50%, seguido de la elevación de la creatinina; la clasificación según la histopatología

de la biopsia renal según la clasificación de la OMS fue la Clase IV que representa más del 40 %.

I. INTRODUCCION

Las manifestaciones renales en los niños con lupus eritematoso sistémico son una de las principales complicaciones y es una de las causas de morbilidad, lo más común es que se presenten en los primeros años de la enfermedad.

Los niños con LES pueden presentarse con hipertensión arterial, síndrome nefrótico, hematuria, disminución de la filtración glomerular y aumento del nitrógeno ureico y creatinina en sangre, pero en algunos es “silente”.

La biopsia renal aporta mucha información útil para determinar el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico.

La histopatología también sirve para establecer si la inflamación es aguda o crónica, lo que determina el grado de respuesta terapéutica. La forma proliferativa difusa es la más grave, por su evolución sin tratamiento a insuficiencia renal. La obtención en la biopsia de datos de fibrosis intersticial, esclerosis glomerular, semilunas fibrosas o atrofia tubular, son datos de daño renal irreversible, por lo que se sugiere se deben tratar solo las manifestaciones extrarenales.

El propósito del estudio es reportar por primera vez las características clínico epidemiológicas fundamentales de los pacientes afectados por LES que presentan nefropatía lúpica. No se encontraron estudios en pacientes pediátricos que reporten biopsia renal.

Como parte de la investigación se encontrara la sustentación teórica y científica sobre conceptos y aspectos claves que describen el lupus eritematoso sistémico en la infancia y la morbilidad por nefropatía lúpica.

Entre otros aspectos también se hace referencia a la metodología de la investigación la cual fue de carácter descriptivo, observacional, retrospectivo mediante la revisión de expedientes clínicos.

Para la presentación de resultados se utilizan tablas y su respectivo análisis.

A continuación se encontrarán las conclusiones elaboradas, las recomendaciones y para finalizar se incluyen los anexos y referencias bibliográficas.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistemico y nefritis lupica; la edad, el sexo, la procedencia urbana o rural y el tiempo de evolución.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Clasificar a los pacientes con nefritis lupica por biopsia renal según la clasificación de la Organización Mundial para la Salud.
2. Caracterizar a los pacientes con nefritis lupica por biopsia renal según edad, sexo, procedencia urbana o rural y las manifestaciones clínicas más frecuente de la presentación de la enfermedad.
3. Describir cuál es la indicación de la biopsia renal en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistemico.

III. MARCO TEORICO

El lupus eritematoso sistémico (LES o lupus), una enfermedad reumática de causa desconocida, se caracteriza por autoanticuerpos dirigidos frente a antígenos propios, lo que provoca una lesión inflamatoria de muchos órganos diana.

La causa y mecanismos del lupus siguen siendo desconocidos. Muchos factores, incluidos la predisposición génica, las hormonas y el ambiente, contribuyen a la alteración inmunitaria del lupus. La característica principal del lupus es la producción de autoanticuerpos frente a muchos antígenos propios, sobre todo anticuerpos antinucleares (ANA, del inglés antinuclear antibodies) frente al ADN y otros antígenos nucleares, como los ribosomas, las ribonucleoproteínas nuclear pequeñas (anti-SM) y citoplásmicas (anti-Ro, anti-La), las plaquetas, los factores de coagulación, las inmunoglobulinas, los hematíes y los leucocitos. Las concentraciones elevadas de autoanticuerpos, sobre todo frente al ADN bicatenario (anti-ADNbc), se asocian a inmunocomplejos circulantes y unidos a tejidos, que fijan el complemento y reclutan células inflamatorias, lo que culminan en la lesión de los tejidos.

La incidencia del lupus no se conoce pero varía en función del lugar y la etnia. Se han publicado prevalencia de 4 a 250/100,00,³ con una mayor prevalencia entre los nativos americanos, los asiáticos, los polinesios, los hispanos y los estadounidenses de raza negra. El inicio de la enfermedad antes de los 8 años es inusual, aunque se ha diagnosticado el lupus incluso en el primer año de vida. El predominio femenino varía de 4:1 antes de la pubertad a 8:1 después.³ El lupus se caracteriza por la producción de autoanticuerpos y la activación policlonal de linfocitos B que da lugar a una elevación de concentraciones de inmunoglobulinas, lo que también contribuye al aumento de las concentraciones de autoanticuerpos. El mecanismo de la activación policlonal de los linfocitos B se desconoce. Sus posibles causas pueden ser respuestas inespecíficas a estímulos antigénicos como virus, o tras la pérdida de la tolerancia inmunitaria del linfocito B a antígenos propio o a la supresión de la función del linfocito T. Los linfocitos T de los

pacientes con lupus son hiperreactivos, y resisten la anergia y la apoptosis, que está regulada por varias proteínas, incluidas fas y bcl-2. La falta de regulación de la apoptosis en el lupus puede llevar a la persistencia de linfocitos autorreactivos que normalmente sufren una apoptosis³

En la amplificación de las manifestaciones del lupus pueden intervenir otros mecanismos. Se han descrito defectos en la fagocitosis de los macrófagos y en el procesamiento de los inmunocomplejos. Las hormonas sexuales pueden ser responsables de que el lupus se dé con mayor frecuencia en las mujeres; un estudio de niños y niñas prepuberales con lupus encontró más concentraciones de hormonas estimulante del folículo y luteinizante y menos de andrógenos libres. No obstante, los anticonceptivos que contienen estrógenos no producen reactivaciones del LES ni otros acontecimientos adversos. El lupus se ha asociado a anomalías del complemento, como déficit de C1q, C2 y C4; una elevada incidencia de alelos nulos de C4; y receptores del complemento anormal. La exposición a los rayos ultravioleta presentes en la luz solar exacerba las manifestaciones lúpicas, quizá por una lesión en las células cutáneas, lo que provoca la liberación de material nuclear, como el ADN, que forma complejos con los anticuerpos contra el ADN circulantes.

Los niños con lupus acuden con manifestaciones diversas y a menudo graves. Los niños suelen debutar con fiebre, astenia, alteraciones sanguíneas, artralgias o artritis, erupción cutánea y enfermedad renal.

Tenemos entonces; manifestaciones constitucionales: astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre prolongada, linfadenopatía; osteomusculares: artralgia, artritis; cutáneas: exantema malar, lesiones discoides, lividez reticular, vasculitis; renales: glomerulonefritis, hipertensión, síndrome nefrótico, insuficiencia renal; cardiovasculares: pericarditis (taponamiento cardiaco); neurológicas: convulsiones, ictus, trombosis venosa profunda, pseudo tumor cerebral, meningitis aséptica, corea, déficit cognitivos globales, trastorno del humor, mielitis transversa, neuritis periférica (mononeuritis múltiple); pulmonares: dolor pleurítico, hemorragia

pulmonar; sanguíneas: anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, anemia de enfermedad crónica, trombocitopenia, leucopenia.³

Con frecuencia hay manifestaciones cutáneas. La erupción malar o en mariposa característica afecta al puente nasal y varía entre un rubor eritematoso hasta una epidermis engrosada o placas descamativas. La erupción cutánea puede ser sensible a la luz y extenderse a todas las áreas expuestas al sol. Aparecen alteraciones mucosas desde un eritema vasculítico hasta úlceras, sobre todo en la mucosa palatina y nasal. Otras manifestaciones cutáneas son las erupciones maculosas eritematosas de aspecto vasculítico (sobre todo en los dedos, las palmas y las plantas), la púrpura, la lividez reticular y el fenómeno de Raynaud. Otras observaciones menos frecuentes son las lesiones cutáneas psoasiformes o anulares subagudas, las lesiones ampollosas o urticariales y la alopecia. La osteonecrosis es frecuente y se considera secundaria a la vasculopatía o al tratamiento corticoide.

La serositis puede afectar a las superficies pleural, pericárdica y peritoneal. A menudo hay hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. Otras manifestaciones gastrointestinales, casi siempre debidas a la vasculitis, son dolor, diarrea, melena, infarto, enfermedad inflamatoria intestinal y hepatitis. La serositis puede imitar un abdomen agudo.

La afectación cardíaca puede afectar a todos los tejidos cardíacos con manifestaciones que incluyen engrosamiento valvular y endocarditis verrugosa, la cardiomegalia, las anomalías de la conducción, la insuficiencia cardíaca y la vasculitis y la trombosis arterial coronaria. Las manifestaciones pulmonares son la hemorragia pulmonar aguda, los infiltrados pulmonares (a veces con sobre infección) y la fibrosis crónica.

Las manifestaciones neurológicas afectan tanto al sistema nervioso central como al periférico. Muchos pacientes con lupus experimentan pérdidas de memoria u otras disfunciones cognitivas en el curso de su enfermedad. Las manifestaciones neuropsiquiátricas pueden ser graves y los pacientes pueden cumplir criterios

diagnósticos de psicosis. La RM y la TC pueden ser normales aunque la TC por emisión de fotón único puede ser anormal. Puede haber trombosis venosa o arteriales, indicativas de un síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, en el encéfalo o en cualquier órgano y asociarse a abortos recidivantes, lividez reticular, trombocitopenia y fenómeno de Raynaud. La presencia de anticoagulante lúpico y resistencia adquirida a la proteína C activada puede asociarse a episodios de trombosis.

La afectación renal se manifiesta por hipertensión, edema periférico, cambios vasculares en la retina y otras manifestaciones clínicas asociadas con alteraciones electrolíticas, nefrosis o insuficiencia renal aguda.

El diagnóstico de lupus se confirma por la combinación de manifestaciones clínicas y de laboratorio reveladoras de una enfermedad multisistémica. La presencia seriada o simultánea de 4 a 11 criterios de forma seriada o simultánea indica con fuerza el diagnóstico. Los siguientes: erupción malar, erupción discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, serositis, enfermedad renal, trastorno neurológico, trastorno sanguíneo, trastorno inmunitario, anticuerpos antinucleares. Los pacientes con sospecha de lupus que presentan menos de 4 criterios deben recibir tratamiento médico adecuado. En 1997 los criterios revisados sustituyeron el fenómeno LE por los anticuerpos anticardiolípicos o una prueba positiva de la presencia de anticoagulante lúpico. Para el diagnóstico no se exige una prueba de ANA positiva; la falta de ANA es muy rara. La hipocomplementemia no es diagnóstica. La biopsia renal es útil para confirmar el diagnóstico de nefritis lúpica y guiar el tratamiento.

El diagnóstico diferencial depende del órgano afectado inicialmente y comprende la artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, la glomerulonefritis postestreptocócica aguda, la fiebre reumática aguda, la endocarditis infecciosa, la leucemia, la purpura trombocitopénica inmunitaria y la anemia hemolítica idiopática.

La concentración de anticuerpos frente al ADN bicatenario, más específicos del lupus, reflejan a menudo el grado de actividad serológica de la enfermedad. El complemento sérico total y las concentraciones séricas de C3 y C4 están reducidos en la enfermedad activa y proporcionan una segunda medida de la actividad de la enfermedad. Los anticuerpos anti-Sm, que se encuentran sobre todo en los pacientes con LES, no miden la actividad de la enfermedad. El anticoagulante lúpico, se encuentra en las dos terceras partes de los pacientes, se asocia a anticuerpos antifosfolipídicos. Reacciona con la cardiolipina usada en la prueba serológica para sífilis y pueda dar lugar a una falsa prueba positiva, también reacciona con el reactivo fosfolipídicos usado en el tiempo parcial de tromboplastina (TPT), lo que da lugar a un resultado elevado. Se asocia a una mayor incidencia de trombosis venosa profunda y de enfermedad neurológica, incluido el accidente cerebrovascular y la psicosis.

El tratamiento depende de lo órganos afectados y de la gravedad de la enfermedad. A los pacientes se les trata para promover su bienestar clínico usando como guía los marcadores de actividad de la enfermedad, incluidas las concentraciones séricas del complemento. Los antiinflamatorios no esteroideos, que se usan para tratar las artralgias y la artritis, se administran con precaución porque los pacientes con lupus son más sensibles a la hepatotoxicidad. La hidroxiclороquina se usa a menudo para tratar las manifestaciones leves, como las lesiones cutáneas, la astenia, la artritis y las artralgias. La hidroxiclороquina puede reducir también el riesgo de enfermedad tromboembólica y reducir las concentraciones de lípidos.

Los corticoides controlan los síntomas y la producción de autoanticuerpos en el lupus. El tratamiento con corticoides ha mejorado la enfermedad renal y la supervivencia. En los pacientes con una afectación sistémica se suele empezar con 1-2 mg/kg/24 horas de prednisona oral en dosis divididas.³ Cuando los valores del complemento aumentan hasta sus límites normales, la dosis se disminuye cuidadosamente hasta la menor dosis eficaz. Un método usa una dosis alta de

corticoides en días alternos una vez que la enfermedad está controlada para evitar los efectos adversos de la administración diaria de corticoides.

Los pacientes con enfermedad grave pueden necesitar tratamiento citotóxico. Los bolos intravenosos de ciclofosfamida han mantenido la función renal y evitando su progresión en pacientes con nefritis lúpica, especialmente en la glomerulonefritis proliferativa difusa; sin embargo, sigue discutiéndose la duración óptima del tratamiento. La ciclofosfamida se usa para tratar la vasculitis, la hemorragia pulmonar y la afectación del sistema nervioso central. La azatriopina se ha empleado para evitar la progresión de la enfermedad renal, aunque se sabe poco de las secuelas a largo plazo de los fármacos citotóxicos, sobre todo en los niños con lupus. Sus efectos adversos son las infecciones secundarias, la disfunción gonadal y posiblemente el mayor riesgo de neoplasias malignas en fases posteriores. Los niños prepuberales, comparados con los que están en la pubertad, pueden tener un menor riesgo de disfunción gonadal posterior debida a los fármacos citotóxicos.

El metrotexato, la ciclosporina y el micofenolato se usan como fármacos ahorradores de esteroides. El micofenolato es una alternativa a la ciclofosfamida para algunos tipos de nefritis lúpica. Los trasplantes autógenos de células troncales y de médula ósea en pacientes adultos con formas graves y persistentes de LES se están evaluando en estudios clínicos en niños y adultos. También se están estudiando sustancias biológicas dirigidas contra la producción de citosinas. El grado de afectación renal puede ser desproporcionado respecto de los resultados del análisis de orina; la biopsia renal realizada para clasificar la enfermedad puede ayudar a determinar cuándo es necesario añadir un fármaco inmunosupresor como ciclofosfamida al régimen corticoide. El aspecto más importante del tratamiento del lupus es la reevaluación frecuente y meticulosa de los signos clínicos y los datos de laboratorio, especialmente en busca de una reactivación renal y serológica de la enfermedad.

El lupus no tratado puede seguirse de una remisión espontánea, años de enfermedad lenta o una muerte rápida. La evolución natural del lupus es muy variable, desde una enfermedad aguda que amenaza la vida hasta muchos años de síntomas. El lupus de la infancia se consideraba antes como una enfermedad siempre mortal. El diagnóstico y tratamiento tempranos, adaptados a los problemas particulares de cada paciente, mejoran la evolución de la enfermedad y, en la actualidad, la supervivencia a los 5 años es >90%.²

Un factor que favorece la formación y liberación de nucleosomas es la alteración en la apoptosis; esta alteración conduce en primer lugar a la persistencia de células T autorreactivas, ya que la apoptosis es el principal mecanismo para eliminar dichas clonas. En segundo lugar, puede llegar a otros cambios cuantitativos y cualitativos en la liberación de nucleosomas y, en tercer lugar, el aumento en la liberación de nucleosomas puede ser magnificado por defectos en la fagocitosis de células apoptóticas o por alteración en la depuración de nucleosomas mediada por proteína C reactiva. Ambas alteraciones han sido demostradas en el LES e inducen a la formación de anticuerpos antinucleosomas. La localización intranuclear de estos anticuerpos se asocia al daño renal y a la proteinuria.

El depósito de estos autoanticuerpos a nivel renal desencadena una respuesta inflamatoria secundaria debida a la producción de citocinas tanto por células residentes como por células infiltrantes (destacando macrófagos y linfocitos T).

Por otra parte las células hematopoyéticas así atraídas (principalmente macrófagos y linfocitos T) son a su vez activadas y liberan otros factores que producen daño renal, como los radicales libres de oxígeno y otras enzimas lisosomales.

El cuadro clínico de la nefritis lupica es muy variado y, como se mencionó, hasta en el 20%⁸ de los pacientes con afección renal la nefritis puede ser subclínica y sólo ser evidente en la biopsia renal o bien hacerse aparente después, con la progresión de las lesiones; en otras ocasiones, la manifestación inicial puede ser

hematuria, proteinuria asintomática, síndrome nefrítico o nefrótico, hipertensión arterial o insuficiencia renal crónica. En ocasiones, la presencia de acidosis tubular distal puede preceder el inicio de la nefritis lúpica.

Los exámenes de laboratorio se orientan, por una parte, a confirmar el diagnóstico y, por la otra, a evaluar la afección renal. Para valorar la afección renal, además del análisis de orina se requiere estimar la proteinuria cuantitativa, así como las concentraciones séricas de urea, creatinina, electrolitos séricos, ácido úrico y Co2 total. En general, existe poca correlación entre los parámetros inmunológicos y la gravedad de la afección renal; existe mejor correlación entre esta y la elevación de la creatinina y la intensidad de la proteinuria.

Para el diagnóstico no se necesita la biopsia renal, sino que ésta es necesaria para decidir el tratamiento a seguir, establecer el pronóstico y evaluar la efectividad de la terapia aplicada.

El estudio de las biopsias renales ha permitido establecer una clasificación de los diversos tipos histopatológicos, lo que constituye un criterio más para definir el pronóstico, la toma de decisiones terapéuticas y, por último, evaluar el resultado del tratamiento.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), según los trabajos de Baldwin, Pirani, McCluskey y otros investigadores, agrupo estas alteraciones en seis categorías o clases.⁵

CLASE I: constituida por glómerulos normales vistos con el microscopio de luz (ML), con inmunofluorescencia (IF) y con microscopio electrónico (ME). Esta categoría no se encuentra prácticamente en niños con LES.

CLASE II: llamada glomerulonefritis mesangial o mesangiopática, comprende glomerulos con moderada hipertrofia mesangial y proliferación celular leve. La IF evidencia depósitos de inmunoglobulinas y complemento en el mesangio y

depósitos electrodensos en el mesangio y en las membranas basales paracapilares.

Los pacientes con esta categoría de lesiones pueden cursar con orina normal (nefritis subclínica) o con proteinuria y hematuria de intensidad mínima.

CLASE III: se denomina glomerulonefritis proliferativa segmentaria y focal por presentar proliferación celular moderada en algunas áreas del glomérulo y por afectar menos del 50% de los glomérulos observados y se asocia a ciertos cambios mesangiales. Con frecuencia se aprecia proliferación extracapilar y también lesiones de necrosis fibrinoide, cariorrexis, infiltración leucocitaria y cuerpos hematoxilínicos. Por IF y SE ME localizan depósitos inmunes subendoteliales y subepiteliales. Clínicamente los pacientes presentan proteinuria y hematuria de grado moderado.

CLASE IV: glomerulonefritis proliferativa difusa, que conlleva un pronóstico más grave que las anteriores. Sus alteraciones son más intensas y se le denomina difusa porque afecta a más del 50% de los glomérulos observados. En ocasiones se encuentra algún grado de esclerosis glomerular y manifestaciones inflamatorias intersticiales. Es frecuente la presencia de trombos glomerulares, “asas en alambre” y proliferación extracapilar. En IF y ME los depósitos observados son granulares, difusos e irregulares, distribuidos en los ejes mesangiales y en las paredes capilares intra y extramembranas.

En los glomérulos se aprecian zonas de necrosis donde aparecen los cuerpos hematoxilínicos, que son masas de cromatina y material citoplásmico, que se consideran muy específicos de LES y en su formación participan tal vez complejos inmunes. Las lesiones tubulointersticiales son más intensas que en los otros tipos de glomerulopatías. Los niños con esta alteración presentan hematuria, proteinuria y cilindruria importante acompañada a menudo de síndrome nefrótico, hipertensión arterial e insuficiencia renal.

CLASE V: glomerulonefritis membranosa, en esta las paredes capilares aparecen engrosadas por depósitos subepiteliales demostrados por IF y ME, así como membranas basales con un patrón característico de prominencias “en agujas” o como “peine”; éstas se hacen más aparentes con las tinciones de plata-metenamina y son prolongaciones de la membrana basal separadas por los depósitos inmunes. Esta lesión se asocia a proteinuria marcada y síndrome nefrótico, es una forma poco común y en algunos pacientes se acompaña de evolución a insuficiencia renal.

CLASE VI: glomerulonefritis esclerosante, constituye el estadio final e irreversible de las alteraciones renales, consiste en el engrosamiento de la matriz mesangial, esclerosis glomerular, esclerosis vascular, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Para definir la gravedad de la glomerulonefritis en cada categoría se han utilizado índices patológicos que indican la “actividad” o “cronicidad” de las lesiones.

Las lesiones que se consideran “activas” predicen teóricamente la posibilidad de agravamiento de la enfermedad, pero al mismo tiempo indican la posible reversibilidad mediante el tratamiento; mientras que las lesiones crónicas son habitualmente irreversibles al mismo. La utilidad de estos índices es limitada por su baja reproducibilidad y por la subjetividad de su interpretación.

Las biopsias renales iterativas se han empleado para juzgar la evolución de la glomerulopatía, cuando existe un brusco deterioro en la función renal o cuando se decide cambiar el esquema terapéutico.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuáles son los estadios de la nefropatía lupica que se encuentran mediante biopsia renal realizada en niños con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en el hospital nacional de niños Benjamín Bloom en el periodo del 1 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2012?

El Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom no dispone de estudios sobre la epidemiología de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con nefropatía lupica a quienes se les ha realizado biopsia renal; no se conoce cuál es el sexo predominante, la edad, la procedencia, la indicación de la biopsia, el número de biopsias realizadas. Ni reportes de cuáles son los diagnósticos histopatológicos encontrados y cuál fue la conducta médica a seguir según el diagnóstico histopatológico.

Expresión	Descripción
Paciente(s) o Población	Estudio retrospectivo de pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que presentan nefritis lupica en el HNNBB en el periodo de 2010 a 2012.
Intervención o factor(es) o evento(s) de interés	La clasificación de la nefropatía lupica según la categorización de la OMS mediante los resultados histopatológicos de las biopsias renales.
Comparación en mismos términos del factor	Clasificación histopatológica más frecuente.
Resultado medible de lo que se obtuvo.	Frecuencia de la clasificación mediante los resultados de las biopsias renales.

PREGUNTA DE INVESTIGACION ESTRUCTURADA:

¿Cuáles son los estadios de la nefropatía lupica que se encuentran mediante biopsia renal realizada en niños con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en el hospital nacional de niños Benjamín Bloom en el periodo del 1 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2012?

V. DISEÑO METODOLOGICO:

Diseño de estudio:

Se realizó un estudio de tipo **descriptivo** ya que se pretendió evaluar el nivel de actividad de la enfermedad, el grado de afectación renal por medio de los resultados de los reportes de biopsia renal en pacientes con nefropatía lupica; **transversal** ya que se analizó en un periodo de tiempo corto de enero del 2010 a Diciembre del 2012. **Observacional** ya que no se realizó ninguna acción ni interacción con el paciente; **Retrospectivo** ya que se revisó expedientes de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en un periodo de tres años.

Universo y Población de estudio:

Se tomó en cuenta todo paciente con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, vistos en el departamento de nefrología o reumatología entre las edades de 0 a 18 años en el periodo comprendido del 1 de Enero 2010 al 31 de Diciembre 2012. Obteniéndose un total de 45 pacientes.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión:

- 1) Todos los pacientes cuyo diagnóstico es Lupus eritematoso sistémico.
- 2) Edades al momento del diagnóstico entre 0 a 18 años.
- 3) Pacientes que son vistos en la consulta externa de Nefrología y Reumatología.
- 4) Pacientes a quienes se les ha realizado biopsia renal.

5) Pacientes que tengan el expediente clínico completo.

Criterios de exclusión:

1) Pacientes con lupus discoide asintomático renal.

2) Pacientes mayores de 19 años de edad.

3) Pacientes a quienes no se les realizó biopsia renal.

4) Pacientes de quienes no se encontró el expediente clínico completo.

5) Pacientes de quienes no se encontró el resultado de biopsia renal.

Operativización de variables:

Definición operativa de la variable	Definición de la variable	Clasificación	Escala de medición	Valores de la variable
Edad	Edad en años hasta el diagnóstico	intervalo	intervalo	0-18 años
Sexo	Características fenotípicas	nominal	nominal	Masculino Femenino
Procedencia	Sitio geográfico donde vive el paciente	nominal	nominal	Urbano Rural
Nefropatía lupica	Injuria renal causada por los anticuerpos contra antígenos propios característicos en el LES; que clínicamente se puede evidenciar por: hematuria, proteinuria, síndrome nefrítico o nefrótico, Hipertensión arterial, glomerulonefritis rápidamente progresiva o insuficiencia renal crónica.	nominal	nominal	Si No
Biopsia renal	Extracción de tejido renal para su estudio microscópico, realizado para establecer el diagnóstico de una enfermedad renal y para facilitar la determinación del estadio de la enfermedad, el tratamiento adecuado y el pronóstico.	nominal	nominal	Si No
Estadio de la nefropatía lupica	Determinación del daño renal mediante los resultados del estudio histopatológico del tejido.	nominal	numeral	Clase I-VI

Procesamiento y Análisis de datos:

Los instrumentos que se utilizaron son:

- Hoja de recolección de datos (diseñada para este estudio) (ver anexo)
- Microsoft Office Excel Windows 2013

Procedimiento para recolectar y almacenar datos:

La recolección de datos se hará a través de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico que fueron vistos por nefrología y reumatología en el periodo 2010 a 2012. Datos que se descargaran en el instrumento elaborado para este estudio. (VER ANEXO)

Procesamiento y Análisis de Datos:

Los datos obtenidos en el instrumento de recolección serán introducidos en una base de datos del software de difusión pública Microsoft Office Excel Windows vista utilizándose estadísticas básicas de dicho software como son frecuencias y porcentajes.

Consideraciones Éticas:

El presente protocolo fue sometido a evaluación por el comité de ética en investigación clínica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. (CEIC) el cual fue aprobado el día 30 de septiembre del 2014.

El presente estudio de investigación es un análisis retrospectivo de expedientes clínicos, en el cual no se realizara ninguna intervención que pueda afectar la salud o bienestar del paciente.

No será necesario obtener consentimiento informado de padres o tutores o representantes legales quienes ejercen la autoridad parental.

Para proteger la identidad del paciente, se utilizaran códigos en los formularios de recolección de datos y no se extraerán datos que puedan identificar a los participantes. Los formularios estarán disponibles únicamente para el investigador, quien se encargara de mantenerlos guardados en un lugar seguro. Los datos extraídos del expediente serán vertidos a una computadora en una base de datos.

Al momento de presentar los resultados de la investigación, de manera verbal o escrita, no se divulgará ningún dato que pueda identificar a los pacientes.

VI. RESULTADOS:

-Encontramos 45 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de los cuales 33 son del género femenino y 12 del género masculino, quienes se encuentran en un promedio de edad entre los 11 y los 17 años, la mayor parte de ellos proviene del área rural con un porcentaje mínimo de diferencia con respecto al área urbana.

-De los 45 pacientes basándonos en las indicaciones de biopsia renal 11 de ellos no se toman en cuenta debido a que cursaron asintomáticos para enfermedad renal por lo que no se les realizó biopsia y continuaron con manejo conservador por parte de las 2 especialidades; de estos se observó también un predominio del género femenino, los rangos de edad se encontraron similares al igual que la procedencia.

-Los 34 pacientes a los que se les realizó biopsia renal 24 (70.6 %) son del género femenino, 10 (29.4 %) del género masculino, la edad promedio es 13 ± 4 , la mayoría con más del 50% proviene del área rural. Las principales manifestaciones clínicas fueron: la hipertensión arterial (70.6%) y el edema en un (29.4 %). Las indicaciones para la biopsia renal fueron: Proteinuria (50%), elevación de la creatinina (32.3%), microhematuria (17.7%). Los resultados histopatológicos según la clasificación de la OMS el 8.8 % reportan Clase I, 20.6 % Clase II, (29.4 %) Clase III y el 41.2 % Clase IV.

VII. DISCUSION:

Estudios del Children's Hospital de Nueva York EE.UU. ⁶ se encontró que el 20% de todos los pacientes con Lupus eritematoso sistémico se diagnostican en la infancia, que es raro que se presente antes de los 5 años de edad; la mayoría de pacientes se diagnostican en la adolescencia. Que el Lupus eritematoso sistémico es considerado una enfermedad predominantemente femenina, pero que esta proporción varía con la edad, afectando al género femenino con una relación 4:1 con respecto al género masculino.

Algunos autores como Klein- Gitelman ⁴ plantean que aunque el lupus no suele aparecer antes de los 8 años de edad se ha diagnosticado durante el primer año de vida, y el predominio en las mujeres oscila entre 4:1 o menos antes de la pubertad y 8:1 después.

En un estudio en el hospital pediátrico del centro de la Habana un grupo de especialistas encontraron que de 29 casos 4 de ellos eran menores de 6 años.

En Bogotá, Colombia. Álvarez Vargas junto con un grupo de nefrólogos encontraron que de 47 casos 8 eran niños.

Se encontró del estudio de nuestro hospital que el Lupus se presenta en el género masculino con una relación 1: 2.75 con respecto al género femenino, que la edad promedio de la presentación de la enfermedad es de 14.79 años \pm 3.51.

Investigaciones del Hospital Pediátrico William Soler. La Habana, Cuba. ⁹ Menciona que en 1984 González y col, resaltan que las manifestaciones extra articulares constituyen el síntoma más frecuente del lupus en la infancia y que valorando resultados acerca de la nefritis lúpica la manifestación clínica más frecuente fue la hipertensión arterial y que las manifestaciones renales más importantes del riñón lúpico son la proteinuria, la hematuria.

Thomas Lehman y Janet Mourdian⁴ expusieron que se encuentran principalmente los hallazgos de: hipertensión arterial, síndrome nefrótico, micro hematuria, o que en algunos casos la nefropatía puede tener un curso silente.

Se observa en nuestro estudio que las manifestaciones clínicas principales fue el edema y la hipertensión arterial; y las indicaciones para biopsia renal: la proteinuria en un mayor porcentaje seguido del incremento de la creatinina y la micro hematuria en orden descendente.

El hospital pediátrico de la Habana, Cuba describe series mundiales que reportan un predominio de la nefropatía lúpica tipo IV en un 55-60 % (**Se encuentran involucrados más del 50 % de los glomérulos en los cuales se observa hiper celularidad difusa, pudiendo existir además áreas de necrosis y formación de semilunas**). Los hallazgos del hospital Cubano reportan el hallazgo de la nefritis Clase IV representada por el 44.7 % encontrándose como la de mayor incidencia, seguida en orden de frecuencia de la Clase III, Clase II y la V.

Una revisión de la Unidad de investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría, México, DF. Evalúa que en la infancia se ha observado una mayor incidencia y progresión de la nefritis lúpica. Se han descrito como factores de riesgo para enfermedad renal en fase terminal, y por tanto una menor supervivencia: la proteinuria, nefritis lúpica por histología clase IV-V (clasificación de la OMS, I-V).

En nuestro estudio se encontró correlación con lo encontrado en la literatura con respecto a que se observó un predominio de la nefropatía según la OMS Clase IV (41.2 %), aunque no fue similar el orden de frecuencia seguido, que en nuestro caso fue la Clase III, Clase II y Clase I.

VIII. CONCLUSIONES:

1. Según resultados histopatológicos encontrados en las biopsias renales realizadas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico según la clasificación de la OMS la Clase IV es la más encontrada con el 41.2 %.
2. Los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico a quienes se les realizó biopsia renal el género era predominantemente femenino. Con una relación masculino-femenino 1: 2.75. La edad promedio de presentación del Lupus es de 14 años \pm 3 y medio. La procedencia tiene un porcentaje ligeramente mayor al 50 % el área rural. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la nefropatía lupica fue la hipertensión arterial y el edema.
3. Las principales indicaciones de biopsia renal en estos pacientes fue: la proteinuria, la elevación de la creatinina y la micro hematuria.

IX. RECOMENDACIONES:

1. Programar biopsias renales en el menor tiempo posible desde que se observa por clínica o por laboratorio el inicio de la afectación renal.
2. Realizar una biopsia renal a los pacientes antes de valorar agregar otro medicamento a la terapéutica, cuando exista la evidencia de deterioro renal o para establecer un pronóstico siempre que el estado clínico del paciente lo permita.

X. BIBLIOGRAFIA:

- 1- Ley de Protección Integral de la Niñez y Adolescencia (Lepina). Decreto legislativo número 839, de fecha 26 de Marzo de 2009, publicado en el Diario Oficial número 68, Tomo número 283 de fecha 16 de Abril de 2009. Entrada en vigencia el día 16 de Abril del año 2010. San Salvador, El Salvador.
- 2- Robert M. Kliegman, MD; Richard E. Behrman, MD; Hal B. Jenson, MD; Bonita F. Stanton, MD. Tratado de pediatría NELSON. Volumen 1.18a ed. Barcelona, España 2009. p 1015- 1020.
- 3- Richard E. Behrman, MD; Robert M. Kliegman, MD; Hal B. Jensen, MD. Compendio de Pediatría. 16a ed. Aravaca (Madrid) 2002. P. 396-398
- 4- T. Martin Barrat, Elis D. Abner, William E. Harmon. Pediatric Nephrology. 4th ed. United States of America, 1998. p. 793-808
- 5- Gustavo Gordillo Paniagua, Ramon A. Exeni, Jorge de la Cruz. Nefrología Pediátrica. 2a ed. Madrid, España 2003 p. 233-242
- 6- Beth S. Gottlieb, MD, MS; Norman T. Ilowite, MD. Lupus Eritematoso diseminado en niños y adolescentes. Ped in Rev.2007; 28(1):59-67
- 7- Dra.MARINA CAGGIANI 1, Dr. GUILLERMO GAZZARA 2Arch Pediatr Urug. 2003; 74(4): 237-244. Disponible en: http://www.sup.org.uy/Archivos/adp74-4/pdf/adp74-4_2.pdf
- 8- Michelle Petri, Ana-Maria Orbai,Graciela S. Alarcoín,Caroline Gordon, Joan T. Merrill, Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus; ARTHRITIS & RHEUMATISM , , American College of Rheumatology Estados Unidos de America , August 2012, p 2677-268.
- 9- Enrique Mendez MD, Luis Espinoza MD. **Tratamiento de la Nefritis Lupica puesta al día.** Rev, Peru Reum. 1998; 4 (1): 5-33.

I. ANEXOS:

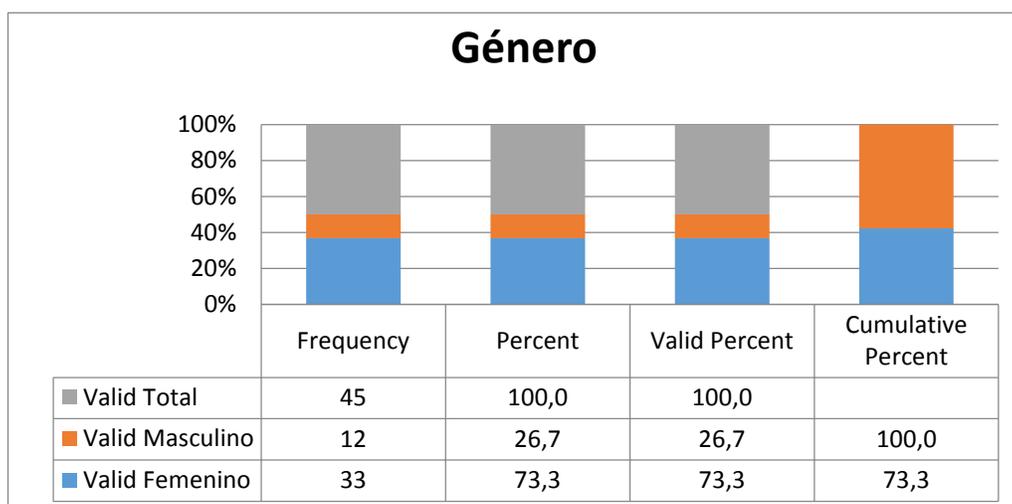
ESTADIOS DE LA NEFROPATIA LUPICA MEDIANTE BIOPSIA RENAL REALIZADA EN NIÑOS/AS CON DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERIODO DEL 1 DE ENERO DE 2010 AL 31 DE DICIEMBRE DE 2012

ANEXO No. 1

PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO QUE PRESENTAN NEFROPATIA LUPICA, DE 0 A 18 AÑOS EN EL PERIODO DE 2010 A 2012.

Género de los pacientes con Lupus eritematoso sistémico

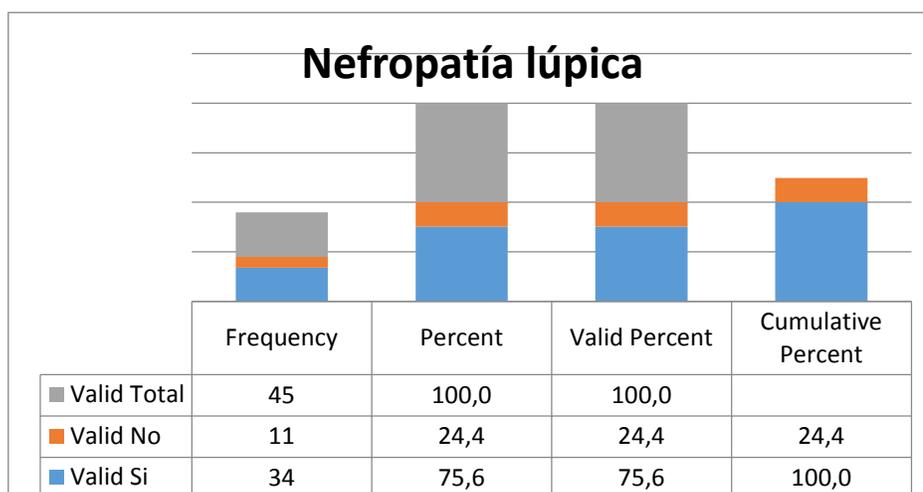
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Femenino	33	73.3	73.3	73.3
	Masculino	12	26.7	26.7	100.0
	Total	45	100.0	100.0	



- 45 pacientes representan el 100% de la población de estudio. 33 pacientes son del sexo femenino y 12 del sexo masculino.

ANEXO No. 2 NEFROPATIA LUPICA EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Si	34	75.6	75.6	100.0
	No	11	24.4	24.4	24.4
	Total	45	100.0	100.0	



- De 45 pacientes 34 presentan nefropatía lúpica y 11 no presentan nefropatía lúpica.

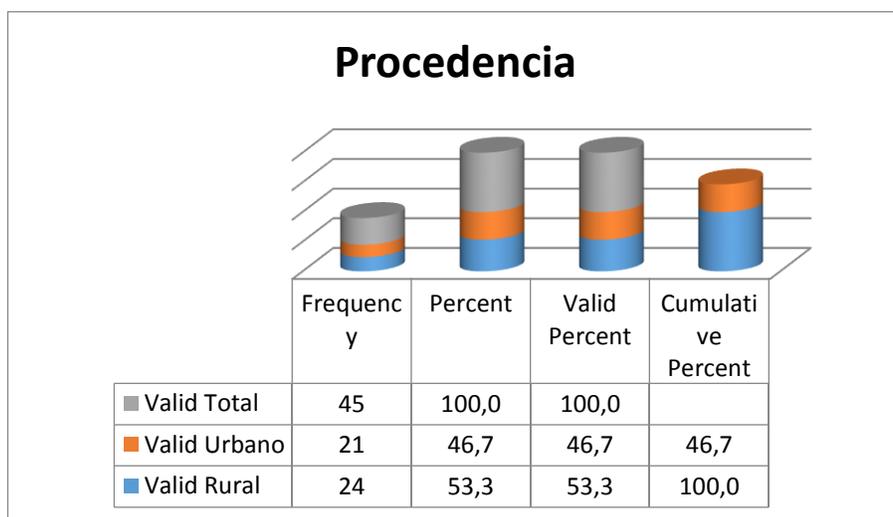
ANEXO NO. 3 GENERO DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO QUE PRESENTAN NEFROPATIA LUPICA

GENERO	NEFROPATIA	
	SI	NO
FEMENINO	24	9
MASCULINO	10	2
TOTAL	34	11

- De los pacientes que presentan nefropatía lupica 24 son del sexo femenino y 10 del sexo masculino.

ANEXO No. 4 PROCEDENCIA POR AREA GEOGRAFICA DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Rural	24	53.3	53.3	100.0
Urbano	21	46.7	46.7	46.7
Total	45	100.0	100.0	

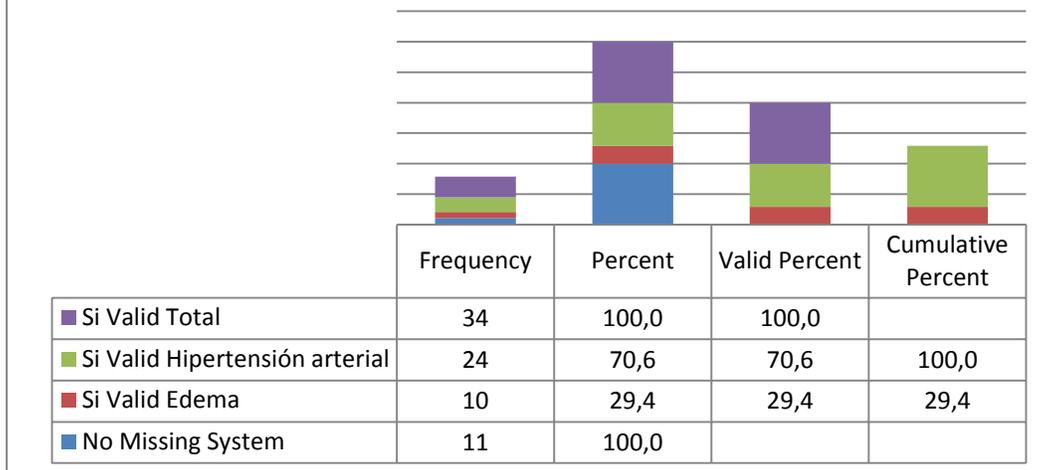


- La procedencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico 21 son del área urbana y 24 pacientes del área rural.

ANEXO No. 5 MANIFESTACIÓN CLÍNICA MÁS FRECUENTE DE LA PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

Nefropatía lúpica			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
No	Missing	System	11	100.0		
Si	Valid	Edema	10	29.4	29.4	29.4
		Hipertensión arterial	24	70.6	70.6	100.0
		Total	34	100.0	100.0	

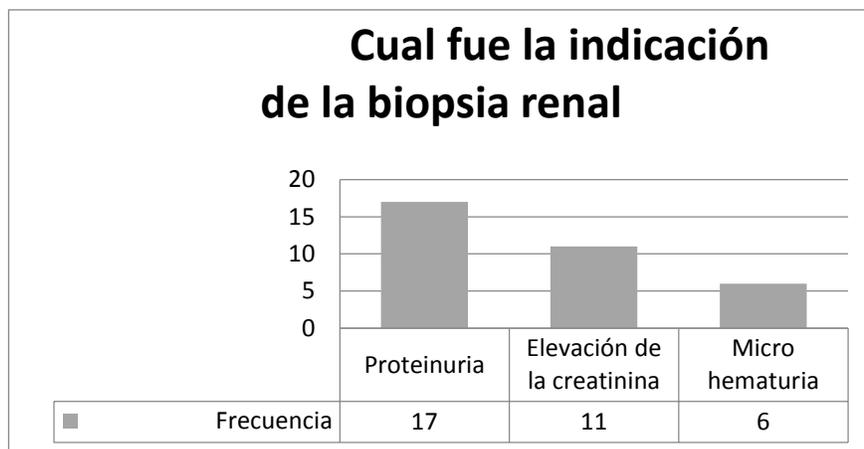
Manifestación clínica más frecuente de la presentación de la enfermedad renal



- La hipertensión arterial es la manifestación clínica en 24 pacientes que presentan Lupus eritematoso sistémico y nefropatía lúpica ; el edema se presenta en 10 pacientes.

ANEXO No. 6 INDICACIÓN DE LA BIOPSIA RENAL DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y NEFROPATIA LUPICA AÑO 2010 A 2012.

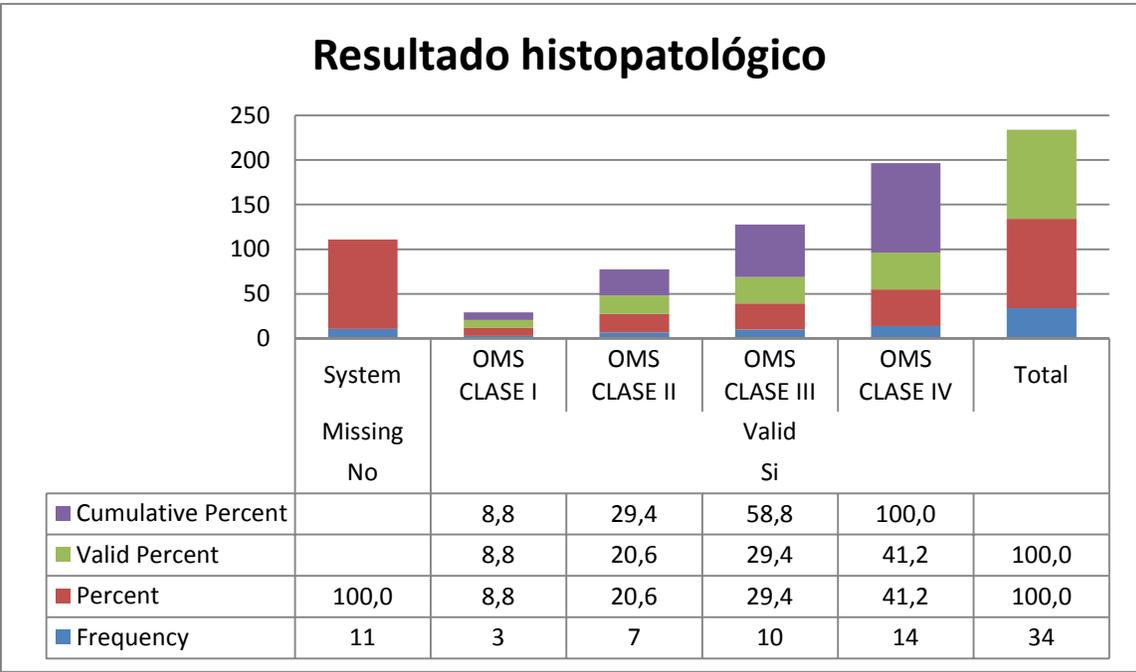
Variable	Frecuencia(Porcentaje)
Proteinuria	17(50%)
Elevación de la creatinina	11(32.3%)
Micro hematuria	6(17.7%)



- La indicación para realizar la biopsia renal en los pacientes con Lupus eritematoso sistémico 17 de ellos se les realizó por presentar proteinuria, 11 por elevación de la creatinina y 6 por presentar micro hematuria.

ANEXO No. 7 RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS ENCONTRADOS EN LAS BIOPSIAS RENALES DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DEL AÑO 2010 A 2012.

Nefropatía lúpica			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
No	Missing	System	11	100.0		
Si	Valid	OMS CLASE I	3	8.8	8.8	8.8
		OMS CLASE II	7	20.6	20.6	29.4
		OMS CLASE III	10	29.4	29.4	58.8
		OMS CLASE IV	14	41.2	41.2	100.0
		Total	34	100.0	100.0	



- 3 biopsias renales reportan según la clasificación de la OMS son Clase I, 7 son Clase II, 10 Clase III, 14 son de Clase IV.