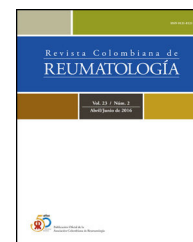




Asociación
Colombiana de
Reumatología®

Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Investigación original

Caracterización de los pacientes menores de 18 años con nefritis lúpica en el Hospital Pablo Tobón Uribe y en el Hospital San Vicente Fundación de la ciudad de Medellín, entre 2008 y 2017

Lorena Quiñones-Rios^{a,*}, Mayra Alexandra Estévez Capacho^b,
Laura Fernanda Niño Serna^{c,d}, Lady Johana Hernández Zapata^{c,d},
Ruth María Eraso Garnica^{c,d}, Catalina Vélez Echeverri^{c,d} y Richard Baquero Rodríguez^{d,e}

^a Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia

^b Unidad de Gastroenterología, Nutrición y Endoscopia Pediátrica (Uganep), Bucaramanga, Colombia

^c Servicio de Pediatría, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^d Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^e Servicio de Pediatría, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de abril de 2023

Aceptado el 12 de septiembre de 2023

On-line el xxx

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Nefritis lúpica

Enfermedad renal crónica

Biopsia renal

Pronóstico renal

R E S U M E N

Introducción: El riñón es uno de los órganos frecuentemente afectados en el lupus eritematoso sistémico (40-60%), con manifestaciones variables que van de un patrón silente a la alteración irreversible de la función renal.

Objetivos:

- Caracterizar los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de nefritis lúpica atendidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe y el Hospital San Vicente Fundación durante los años 2006 a 2017.
- Establecer la frecuencia de nefritis lúpica en pacientes con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico infantil.
- Describir las características generales, sociodemográficas, clínicas y paraclínicas, así como las características histopatológicas, el tratamiento inmunosupresor y las complicaciones como enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, necesidad de terapia de remplazo renal y muerte en los pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica.
- Explorar la asociación entre nefritis lúpica con patrón histológico definido como moderado o grave y enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, necesidad de terapia de remplazo renal y muerte.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lorenaqrios@gmail.com (L. Quiñones-Rios).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.09.005>

0121-8123/© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo con información retrospectiva en un grupo de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de nefritis lúpica, atendidos en dos centros de referencia de la ciudad de Medellín entre los años 2008 y 2017. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Resultados: La mediana de edad fue de 13 años, con predominio del sexo femenino. La mayoría presentaba afectación renal al momento del diagnóstico de lupus. La clase histológica IV fue la más frecuente (48%). Menores de 10 años, ausencia de respuesta a la terapia de inducción y clase histológica IV se relacionaron con el desarrollo de enfermedad renal crónica ($> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Conclusiones: La afectación renal fue superior en este estudio. La edad, la clase IV y la no respuesta a la inducción se asociaron con deterioro de la función renal.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Todos los derechos reservados.

Characterization of patients under 18 years of age with lupus nephritis at the Pablo Tobón Uribe Hospital and at the San Vicente Fundación Hospital in the city of Medellín between 2008 and 2017

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic lupus erythematosus
Lupus nephritis
Chronic kidney disease
Renal biopsy
Renal prognosis.

Introduction: The kidney is one of the organs frequently affected in systemic lupus erythematosus (40-60%); the manifestations are variable, from a silent pattern to the irreversible impairment of renal function.

Objetives:

- To characterize patients under 18 years of age with a diagnosis of lupus nephritis treated at the Pablo Tobón Uribe Hospital and San Vicente Fundación Hospital during the years 2006 to 2017.
- Establish the frequency of lupus nephritis in patients diagnosed with childhood systemic lupus erythematosus.
- Describe the general, sociodemographic, clinical and paraclinical characteristics, as well as histopathological characteristics, immunosuppressive treatment and complications such as chronic kidney disease, high blood pressure, need for renal replacement therapy and death in patients diagnosed with lupus nephritis.
- Explore the association between lupus nephritis with a histological pattern defined as moderate or severe and chronic kidney disease, arterial hypertension, need for renal replacement therapy and death.

Materials and methods: Descriptive study with retrospective information in a group of patients under 18 years of age with a diagnosis of lupus nephritis, attended in two referral centres of the city of Medellín between 2008 and 2017. Clinical records of patients who met the inclusion criteria were reviewed.

Results: The median age was 13 years, with predominance in females. The majority had renal involvement at the time of diagnosis of lupus. Histological class IV was the most frequent (48%). Age under 10 years, absence of response to induction therapy, and histological class IV, were related to the development of chronic kidney disease ($> 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Conclusions: Renal involvement was higher in this study. Age, class IV, and non-response to induction were associated with impaired renal function.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad auto-inmune de etiología multifactorial, con afectación sistémica, evolución crónica y gravedad variable. Del total de pacientes

con LES, del 15 al 20% de los casos se presentan antes de los 16 años, con una incidencia de 0,28 a 0,9 casos por cada 100.000 niños en riesgo por año, y una prevalencia de 12 por 100.000, con predominio en el sexo femenino (relación mujer:hombre de 8-13:1)¹⁻⁴.

La afectación renal puede estar presente entre el 40 y el 60% como manifestación inicial. Sus características clínicas son variables y la incidencia de la enfermedad renal crónica terminal en la edad pediátrica es mayor que en la edad adulta, con frecuencias entre el 16 y el 45%, comparado con el 2,5% en los adultos^{1,3,5-7}.

Durante mucho tiempo se ha reconocido que las lesiones de la nefritis lúpica (NL) son dinámicas, como lo demuestran las frecuentes recaídas y la transformación espontánea de una clase a otra¹.

Los objetivos del tratamiento del lupus se basan en mejorar la supervivencia a largo plazo, lograr una remisión o una baja actividad de la enfermedad, prevenir el daño multiorgánico, minimizar la toxicidad farmacológica, mejorar la calidad de vida y educar a los pacientes y a sus familias en su papel en la enfermedad. Los pacientes con LES y NL requieren atención multidisciplinaria, la cual se debe individualizar según la actividad de la enfermedad, su gravedad y las comorbilidades asociadas.

La guía de *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) recomienda un tratamiento más agresivo para las clases histológicas proliferativas (clase III y clase IV), con terapia de inducción de al menos 6 meses con esteroide y ciclofosfamida o micofenolato^{8,9}.

Una vez se complete la terapia de inducción, se debe clasificar al paciente, de acuerdo con la respuesta, en: completa, parcial o no respuesta a los 6 meses, según la guía KDIGO mencionada⁸.

En la mayoría de las guías se considera recaída durante el seguimiento cuando presenta al menos una de las siguientes características: persistencia o recurrencia del sedimento urinario activo; elevación en la creatinina; aumento de la proteinuria a más de 1 g en 24 horas si la respuesta fue completa, o superior a 2 g 24 horas si presenta respuesta parcial⁸. Con respecto a la definición de enfermedad refractaria, no existe consenso⁹.

Hay una gran variabilidad entre las manifestaciones clínicas y los aspectos histopatológicos de la NL; adicionalmente, su curso clínico depende de múltiples factores que influyen en el pronóstico final. Sin embargo, su identificación y el tratamiento temprano han permitido mejorar las tasas de supervivencia global y renal en pacientes con LES¹⁰.

Se han asociado múltiples factores de riesgo con la progresión de NL a enfermedad renal crónica. El riesgo acumulado para enfermedad renal crónica terminal (ERCT) es alto en pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa, con cifras que van hasta el 33% a 5 años. El desarrollo de ERCT constituye adicionalmente un factor de riesgo para mortalidad; por tanto, es importante la detección temprana de NL. En pacientes con NL silente, la tasa de supervivencia renal alcanza el 98% a 51 meses, en contraste con la NL clínica, con tasas de hasta el 60 al 86% a 5 años^{1,5,10-13}.

El objetivo de este estudio es caracterizar a los pacientes con LES infantil que desarrollaron nefritis lúpica atendidos en dos centros de alta complejidad en la ciudad de Medellín y hacer un análisis exploratorio de las posibles variables relacionadas con el pronóstico renal.

Metodología

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio descriptivo con recolección retrospectiva de la información.

Se incluyeron pacientes menores de 18 años atendidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe y en el Hospital Universitario San Vicente Fundación de la ciudad de Medellín (Colombia) entre enero del 2008 y diciembre del 2017 con registro en la historia clínica del grupo de diagnósticos relacionados M321, M328 y M329, según la *Clasificación Internacional de Enfermedades*, 10.^a edición (CIE-10).

Se excluyeron pacientes con datos incompletos en la historia clínica.

Se estudiaron variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas e histopatológicas al momento del diagnóstico de la nefritis lúpica, en la primera recaída y en el último control registrado en la historia clínica.

Los datos sociodemográficos incluidos fueron: procedencia, raza, seguridad social, sexo y edad. El diagnóstico de LES en los pacientes incluidos antes del 2012 se basó en los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) de 1997, y posteriormente a esta fecha con los criterios de la SLICC del 2012^{14,15}. Para evaluar la afectación renal se tuvieron en cuenta parámetros clínicos y paraclínicos descritos en la guía KDIGO⁸. El diagnóstico confirmado de NL se hizo por biopsia renal y la clasificación de las clases histopatológicas conforme a la *International Society of Nephrology and Renal Pathology Society* (ISN/RPS) para el año 2003¹⁶.

En los pacientes que recibieron terapia de inducción se definió como respuesta completa, parcial o no respuesta a los 6 meses, según la guía KDIGO para el manejo de NL⁸.

Se consideró recaída durante el seguimiento cuando se presentara al menos una de las siguientes circunstancias: incremento o recurrencia del sedimento urinario activo; elevación en la creatinina; aumento de la proteinuria a más de 1 g en 24 horas si había presentado respuesta completa, o superior a 2 g en 24 horas si presentó respuesta parcial⁸. Se definió la resistencia al tratamiento como ausencia de respuesta completa o parcial después de completar la fase de inducción; en estos pacientes se describió el tratamiento recibido⁹.

Las variables de desenlace evaluadas en el último control fueron: enfermedad renal crónica; hipertensión arterial, tanto en aquellos pacientes que la presentaban desde el diagnóstico de LES y siguieron hipertensos como los que desarrollaron hipertensión en el seguimiento; necesidad de terapia de remplazo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal) y muerte (relacionada con LES, infección u otras). Se definió enfermedad renal crónica de acuerdo con la guía KDIGO respectiva¹⁷.

Análisis estadístico

Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y proporciones, en tanto que para las cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media o mediana)

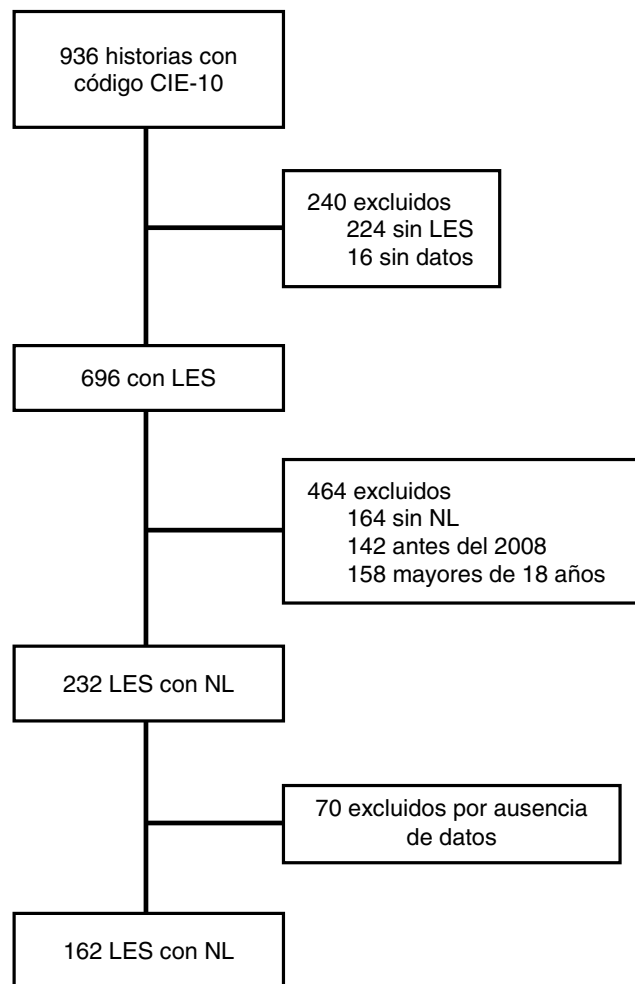


Figura 1 – Flujograma de la población de estudio.

y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico) según la normalidad en la distribución.

Se realizó un análisis exploratorio de factores asociados con el pronóstico renal, por medio de la prueba de asociación de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Los datos se procesaron en el programa SPSS versión 21.

Resultados

Se revisaron 936 historias de pacientes con LES, de los cuales 232 tenían afectación renal (58,5%). Setenta pacientes fueron excluidos por ausencia de datos (fig. 1). Un total de 162 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, con una mediana de edad al diagnóstico de LES de 13 años (rango 2 y 17 años); 127 pacientes fueron de sexo femenino (78,4%), con una relación mujer:hombre de 3,6:1. Ciento dieciséis pacientes procedían del área urbana (71,6%).

Las manifestaciones clínicas extrarrenales más frecuentes al momento del diagnóstico de LES fueron: mucocutáneas en 118 pacientes (72,8%), articulares en 108 (66,7%) y hematoló-

gicas en 102 (63%). Otras manifestaciones menos frecuentes fueron serositis y afectación neuropsiquiátrica.

Como hallazgos inmunológicos positivos se encontraron: ANA en 144 (88,9%) pacientes, con una mediana de 1:640 (rango intercuartílico [RIC]: 1:320-1:1280); el anti-DNA se encontró positivo en 102 pacientes (63%), con una mediana de 1:160 (RIC: 1:80-1:395) y un valor máximo de 1: 5120. Otros marcadores, como el anti-Sm, fueron positivos en 58 niños (35,8%), anti-Ro en 48 (29,6%), anti-La en 20 (12,3%), anti-RNP en 61 (37,7%) y ANCAS en 6 (3,7%). El perfil de anticuerpos antifosfolípidos fue positivo para anticoagulante lúpico en 37 casos (22,8%), anticardiolipinas IgM e IgG en 17 (10,5%) y en 16 (9,9%), respectivamente, y anti B2 glicoproteína en 3 pacientes (1,8%). El consumo del complemento para C3 se presentó en 122 pacientes (75,3%), con una mediana de 40 (RIC: 27-60,7), y para C4 en 114 (70,4%), con una mediana de 4,65 (RIC: 2,9-8,5); el complemento C3 fue normal en 12 pacientes (7,4%) y el C4 en 19 (11,7%). La velocidad de sedimentación globular (VSG) estaba elevada en 102 pacientes (63%).

Los pacientes que presentaron afectación renal en el momento del debut de LES fueron 114 (70,4%), y a los 2 años de seguimiento un total de 149 pacientes (92%) la presentaban. El tiempo máximo entre el diagnóstico de LES y NL fue de 81,2 meses.

Las manifestaciones renales fueron: síndrome nefrítico en 9 pacientes (5,6%), glomerulonefritis rápidamente progresiva en 13 (8%), síndrome nefrítico en 37 (22,8%), lesión renal aguda en 45 (27,8%), hipertensión arterial en 67 (41,4%), sedimento activo en 107 (66%), proteinuria en 144 (88,9%) y proteinuria en rango nefrótico en 60 (37%). La mediana del valor de proteinuria fue de 29,5 mg/m²/hora (RIC: 10,1-86), y de la tasa de filtración glomerular (TFG) fue de 97 ml/min/1,73 m² (RIC: 72,4-121). Dentro de los hallazgos inmunológicos al momento del debut de la NL, se encontró anti-DNA positivo en 96 pacientes (59,3%), con una mediana de 1:160 (RIC 1:80-1:640), consumo de C3 y C4 en 113 (69,8%) y 110 (67,9%), respectivamente.

A 127 pacientes (78,4%) se les hizo biopsia renal; la clase histológica más frecuente fue la clase IV, en 61 casos (48%) (fig. 2).

La mediana del índice de actividad fue de 5 (RIC: 2-9; rango 0-17, $n = 119$), y la del índice de cronicidad fue cero (RIC: 0-1; rango 0-12, $n = 119$). Entre los hallazgos adicionales en la biopsia estuvieron: semilunas en 19 casos (11,7%), necrosis fibrinoide en 17 (10,5%), vasculitis en 6 (3,7%), trombos en 5 (3,1%) e hiperplasia fibrointimal arteriolar en 2 (1,2%).

Ciento veintiún pacientes recibieron terapia de inducción, 93 recibieron ciclofosfamida (57,4%) y micofenolato 28 (17,3%). Sesenta y ocho pacientes recibieron pulsos de metilprednisolona (42%).

En el grupo de ciclofosfamida lograron remisión completa 48 pacientes (51,6%), parcial 6 (6,4%) y sin respuesta 9 (9,7%); en el grupo de micofenolato, se obtuvo respuesta completa en 10 pacientes (35,7%), parcial en 5 (17,9%), y sin respuesta en 2 (7,1%). Diecisiete pacientes (10,5%) requirieron cambio de terapia durante la inducción: 7 de estos requirieron otras terapias al debut; a 2 pacientes se les aplicó inmunoglobulina, uno de ellos por síndrome de activación del macrófago y afectación pulmonar, y el otro por afectación hematológica; 2 pacientes recibieron plasmaféresis y rituximab por glomerulonefritis rápidamente progresiva y síndrome antifosfolípidos

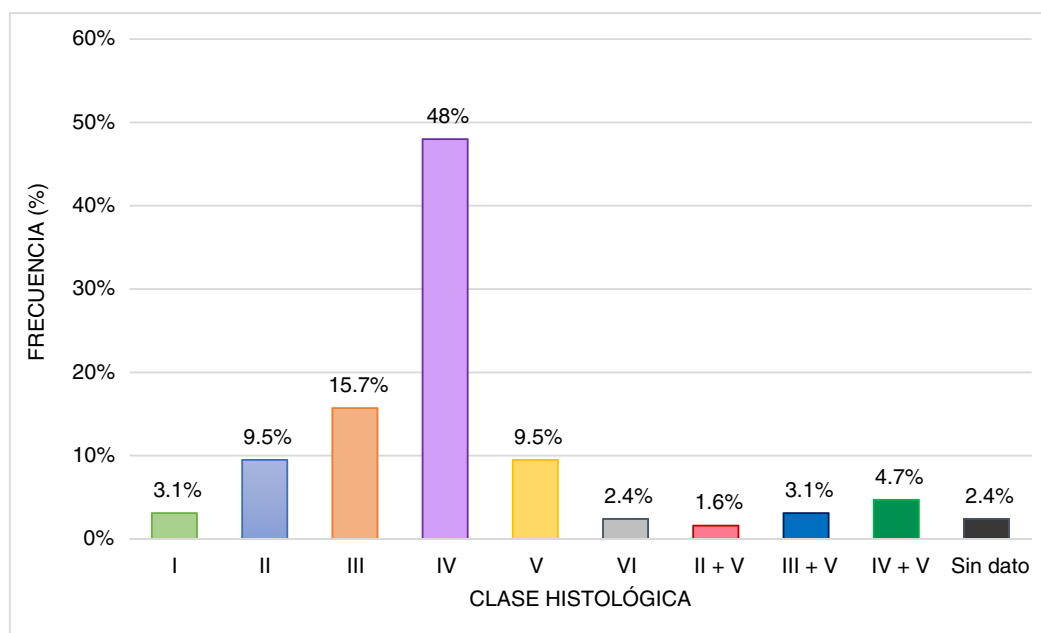


Figura 2 – Frecuencia de la clase histopatológica.

Tabla 1 – Causas de recaídas

Causa de recaída	Frecuencia	Porcentaje
Pobre adherencia	14	28,6%
Problemas administrativos	11	22,4%
Refractariedad	7	14,3%
Abandono del tratamiento	7	14,3%
Infección	2	4,1%
Otros	1	2,0%
Sin dato	7	14,3%
TOTAL	49	100%

catastrófico vs. microangiopatía trombótica (MAT); 2 pacientes se trataron con plasmaféresis más inmunoglobulina por MAT refractaria y por artritis séptica de cadera con lesión renal aguda, y el último paciente recibió plasmaféresis por hemorragia alveolar.

Recaída renal

Los pacientes que presentaron recaída renal fueron 49 (35%), siendo la causa más frecuente la pobre adherencia al tratamiento en 14 (28,6%) casos. Las otras causas relacionadas se muestran en la [tabla 1](#).

Dentro de las manifestaciones presentadas en la recaída, la más frecuente fue proteinuria, en 42 pacientes (85,7%); en rango nefrótico 21 (50%), sedimento activo en 35 (71,4%), lesión renal aguda en 10 (20,4%), síndrome nefrótico en 6 (12,2%), requerimiento de terapia renal del tipo hemodiálisis en 3 (6,1%), glomerulonefritis rápidamente progresiva en 2 (4%) y síndrome nefrítico en 1 (2%). Cuarenta casos (81,6%) presentaron síntomas extrarrenales al momento de la recaída. Los hallazgos inmunológicos presentados fueron consumo de complemento C4 en 35 pacientes (71,4%), con mediana de 7,4

Tabla 2 – Tipos de terapia de reemplazo renal

Tipo de terapia	Frecuencia	Promedio
Hemodiálisis	6	42,9%
Díalisis peritoneal	6	42,9%
Trasplante	2	14,2%
TOTAL	14	100%

(RIC: 3,4-12), C3 en 33 (67,3%), con mediana de 57,4 (RIC: 36-88,5) y antiDNA positivo en 31 (63,2%), con una mediana de 1:80 (RIC: 1:30-1:320, rango 1:10-1:2560).

La mediana de TFG fue 110 ml/min/1,73 m² (RIC: 85,7-139). En 89 pacientes se obtuvieron datos al último control.

Último control

Se obtuvieron datos clínicos del último control en 140 pacientes, y la mediana de seguimiento fue de 31,13 meses (RIC: 13,9-57,8 meses); a 89 pacientes se les calculó depuración de creatinina estimada para este momento, y de estos, 53 (59,6%) presentaron mejoría de la TFG, en 3 (5,6%) permaneció igual y en 33 (34,8%) hubo deterioro. De 66 pacientes que tenían clase histológica IV o combinada IV + V, en 8 se encontró TFG al último control menor de 60 ml/min/1,73 m² (12,1%) y 7 estaban en terapia de reemplazo renal al último control (10,6%).

Ciento dos pacientes se encontraban en estadio 1 para enfermedad renal crónica (ERC) (81,6%), con hipertensión arterial 43 (26,5%), y 14 (10%) se encontraron en ERCT; el tipo de terapia se describe en la [tabla 2](#).

Los pacientes que presentaban síntomas extrarrenales fueron 45 (32,1%). En los hallazgos de laboratorio, 47 presentaban consumo de C3 (33,5%) y 54, de C4 (38,5%), antiDNA positivo 45 (32,1%), proteinuria 56 (40%), en rango nefrótico 12 (21,4%)

y sedimento activo 38 (27,1%). Al último control, se encontraban en tratamiento 6 pacientes con rituximab (4,2%), 122 con prednisolona (87,1%), 64 con micofenolato (45,7%), 41 con azatioprina (29,2%) y 1 con tacrolimus (0,7%). Cinco pacientes fallecieron (3,5%), de los cuales en 3 la causa estaba relacionada con LES.

Análisis bivariado

Se llevó a cabo un análisis exploratorio bivariado entre las manifestaciones clínicas renales, los datos inmunológicos y las clases histológicas, y se encontraron diferencias significativas para hipertensión arterial, síndrome nefrótico, proteinuria nefrótica y consumo de complemento (tabla 3).

En el análisis entre la tasa de filtración glomerular al último control y los datos adicionales de la biopsia renal inicial, se encontró diferencia significativa para un índice de actividad mayor o igual a 7 ($p=0,01$).

Entre los factores determinantes de pronóstico y el estadio de enfermedad renal crónica al último control, se encontró significancia estadística con la edad al debut de LES < 10 años, la clase histológica IV y ausencia de respuesta completa a la terapia de inducción (tabla 4).

En el análisis exploratorio entre factores pronóstico y el requerimiento de terapia de reemplazo renal al último control no hubo diferencias estadísticamente significativas para la clase histológica IV ($n=120$; $p=0,29$), anemia al debut de NL ($n=123$; $p=0,57$), hipertensión persistente ($n=79$; $p=0,24$) ni proteinuria nefrótica ($n=119$; $p=0,125$).

En los 31 pacientes que tuvieron recaída no hubo diferencias significativas entre esta y la clase histológica ($p=0,056$), hallazgos adicionales en la biopsia (trombos $p=0,96$; semilunas $p=0,28$; necrosis fibrinoide $p=0,81$; vasculitis $p=0,84$ e hiperplasia fibrointimal arteriolar $p=0,80$), ni la necesidad de TRR ($p=0,68$).

Discusión

La serie que aquí se presenta es la más grande hasta el momento reportada en Latinoamérica y la tercera a escala mundial^{18,19}. Del total de pacientes pediátricos con diagnóstico de LES, la afectación renal se presentó en el 58,5%, con predominio en el sexo femenino y en la adolescencia, similar a lo reportado en otras series, como en la de Caggiani et al. y Ferreira et al., ambas latinoamericanas; con un solo caso diagnosticado a los 2 años²⁰⁻²³.

Las manifestaciones extrarrenales más frecuentes fueron las mucocutáneas, las articulares y las hematológicas, en este orden, similar a lo encontrado por Caggiani en Uruguay en el año 2016, en contraste con otras series, como la de Ferreira, en la que predominan las manifestaciones hematológicas y neurológicas, o la de Beltrán et al., también en Colombia, quienes encontraron predominancia en las manifestaciones dermatológicas y hematológicas²⁰⁻²².

Los hallazgos inmunológicos al diagnóstico de LES fueron variables con respecto a las series revisadas, con menor porcentaje de positividad, principalmente para anti-DNAN,

anti-Sm y consumo de C3, dada la falta de registro en las historias clínicas, aunque con cierta similitud con lo reportado por Ferreira en Venezuela^{4,22,24}.

La afectación renal como una de las manifestaciones en el debut de LES se presentó en el 70,4% de los pacientes, a diferencia de los datos publicados en los artículos de revisión de lupus, en los que se describe una frecuencia del 50% de NL al debut del LES, pero similar a otra serie nacional publicada en el año 2004^{4,21,23,25}. En cuanto al tiempo transcurrido entre el debut de la enfermedad y el diagnóstico de la NL, la literatura reporta algún grado de afectación renal hasta en el 80% en el primer año y el 90% a los 2 años, similar a lo encontrado en esta serie^{26,27}.

Las manifestaciones renales más frecuentes fueron proteinuria, sedimento activo e hipertensión arterial, similar a lo reportado por Youssef et al. en Egipto en el 2015, pero diferente de las series latinoamericanas de Beltrán y Ferreira, que reportan mayor frecuencia en la variación de la tasa de filtración glomerular, y de Szymanik en Polonia, que reporta síndrome nefrótico. El anti-DNAN positivo y el consumo de complemento fueron similares a lo reportado en la serie venezolana^{4,21-23}. La clase histológica más frecuente en este estudio fue la clase IV (48%), semejante a lo reportado en la literatura a escala mundial, con algunas excepciones en las series de Uruguay y Puerto Rico, donde se destacaron la clase III (60%) y la clase II (41%), respectivamente^{19,20,26,28}.

Las series previamente publicadas a este estudio no hacen referencia a los hallazgos adicionales de la biopsia renal. El estudio de Caggiani describe presencia de semilunas en el 25% de los pacientes; uno de ellos debutó con glomerulonefritis rápidamente progresiva con 80% de semilunas, 65% con afectación túbulo-intersticial y un caso con migroangiopatía trombótica (MAT). En esta serie esta información fue limitada, con presencia de semilunas en el 11,7% de los pacientes, sin información de la afectación túbulo-intersticial y 3 casos con MAT²⁰.

En este estudio, la ciclofosfamida fue el medicamento que más se usó en la fase de inducción, similar a otras series nacionales y asiáticas^{19,21,24,29}. Con respecto a la respuesta, en el 47,9% fue completa (ciclofosfamida 48 pacientes y micofenolato 10), lo cual difiere de otros estudios que reportan alrededor del 87%¹⁹. Sin embargo, en esta serie es importante mencionar que más de la mitad de los pacientes presentaron dificultades administrativas en la entrega oportuna de la terapia. Otras terapias empleadas al debut fueron plasmaféresis, inmunoglobulina y rituximab en el 5,8% de los pacientes, relacionado con la gravedad clínica, inferior a lo reportado por Bogdanovic²⁷.

Las recaídas se presentaron en un porcentaje superior a la serie de Hari (19%) en la India, aunque Jebali et al. en Túnez reportan el 65,7%^{2,30}. Las principales causas de recaída de este trabajo fueron abandono de tratamiento o pobre adherencia, similar a lo reportado por Caggiani y la serie de Túnez antes mencionada²⁰. En este estudio la cuarta parte de los pacientes presentaron problemas administrativos, algo no descrito por otros grupos.

El tiempo de seguimiento reportado fue inferior al de otras series^{20,27,28,31}. La progresión a enfermedad renal crónica terminal se presentó en el 10% (14 pacientes), el porcentaje de pacientes con ERCT es variable en la literatura, y se ha

Tabla 3 – Análisis bivariado de manifestaciones clínicas, datos inmunológicos y clase histológica

Variables	Clase histológica				Total	p ^a
	I - II	III	IV	V		
Hipertensión arterial					(n = 93)	0,02
Sí	2	3	36	4	45	
No	3	14	25	6	48	
Síndrome nefrótico					(n = 96)	0,008
Sí	1	3	13	8	25	
No	4	15	48	4	71	
Síndrome nefrítico					(n = 94)	0,304
Sí	0	0	6	0	6	
No	5	18	54	11	88	
Proteinuria nefrótica					(n = 95)	0,014
Sí	1	6	29	9	45	
No	4	13	32	1	50	
Sedimento activo					(n = 94)	0,052
Sí	3	11	54	6	74	
No	2	6	8	4	20	
GMNRP					(n = 96)	0,302
Sí	0	0	7	2	9	
No	5	18	55	9	87	
Injuria renal aguda					(n = 97)	0,113
Sí	0	4	27	3	34	
No	5	14	36	8	63	
Anti-DNAn (+)					(n = 84)	0,13
Positivo	1	18	50	4	73	
Negativo	1	1	7	2	11	
Consumo C3					(n = 85)	0,000
Sí	3	16	53	3	75	
No	0	2	3	5	10	
Consumo C4					(n = 85)	0,030
Sí	3	15	50	4	72	
No	0	3	6	4	13	

GMNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva.

^a Prueba de Chi cuadrado.

descrito entre el 6,8 y el 36,3%, este último en la serie de Beltrán et al., que también estudia una población colombiana. A pesar del corto tiempo de seguimiento comparado con otras series publicadas, el porcentaje de los pacientes con ERCT fue superior al de la mayoría de los trabajos, cuyo tiempo de seguimiento fue más prolongado; esto hace pensar a los autores que la población objeto de esta investigación tiene más riesgo de daño renal permanente, aunque se necesitaría otro diseño de estudio para explorar este resultado^{18,21,27,28,29,31}.

La hipertensión arterial al final del seguimiento fue del 26,5%, superior a lo reportado por Melvin y Bogdanović, pero menor a lo encontrado por otra serie local^{21,27,28}.

Las dos series nacionales previamente publicadas reportaron una frecuencia de muerte superior a este estudio, aunque en relación con la causa de muerte los hallazgos son similares, pues la mayoría fallecieron por actividad de la enfermedad, seguido por las complicaciones infecciosas, similar a los hallazgos reportados por Caggiani et al.^{20,27}. Ferreira en Venezuela y Hari en India describen un porcentaje mayor de muerte, en un 19 y 23%, respectivamente, siendo la principal causa de origen infeccioso,

seguida de las complicaciones asociadas a enfermedad renal crónica^{2,22}.

Como parte del análisis exploratorio de este estudio se encontró relación entre las manifestaciones clínicas, como hipertensión arterial, síndrome nefrótico y proteinuria nefrótica, así como los hallazgos inmunológicos³², el consumo de complemento y anti-DNAn positivo, con la clase histológica IV, similar a lo reportado en la mayoría de la literatura^{18,20,24,29,31}. A pesar de la alta frecuencia encontrada de lesión renal aguda y síndrome nefrítico en esta clase histológica, ello no fue estadísticamente significativo, comparado con las series de Hari, Caggiani y Emre^{2,20,31}. Llama la atención que en el estudio de Jebali et al. no se encontrara ninguna diferencia significativa entre las manifestaciones clínicas e inmunológicas con las clases histológicas³⁰.

El estudio de Austin et al. encontró relación entre el índice de actividad ≥ 7 y deterioro de la función renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²), lo cual es similar a los presentes hallazgos pero difiere en cuanto al índice de cronicidad, probablemente porque las biopsias del presente estudio tenían pocos hallazgos de cronicidad³². Se exploraron otros hallaz-

Tabla 4 – Análisis bivariado entre factores determinantes de pronóstico y tasa de filtración glomerular al último control

Factores determinantes de pronóstico	TFG al último control		Total	p
	< 60 ml/min/1,73 m ²	≥ 60 ml/min/1,73 m		
<i>Edad < 10 años</i>	5	13	(n = 114) 18	0,009 ^a
<i>Edad ≥ 10 años</i>	5	91	96	
<i>Sexo</i>			(n = 114)	0,62 ^a
Masculino	2	23	25	
Femenino	8	81	89	
<i>Síndrome nefrótico al debut de NL</i>			(n = 99)	0,059 ^a
Sí	5	19	24	
No	5	70	75	
<i>Clase histológica</i>			(n = 104)	0,019 ^a
Clase IV	8	38	46	
Otras ^c	2	56	58	
<i>Anti-Sm</i>			(n = 89)	0,46 ^a
Sí	4	34	38	
No	4	47	51	
<i>Anti-Ro</i>			(n = 89)	0,15 ^a
Sí	1	33	34	
No	7	48	55	
<i>Anti-La</i>			(n = 89)	0,26 ^a
Sí	0	13	13	
No	8	68	76	
<i>Anti-RNP</i>			(n = 89)	0,46 ^a
Sí	4	34	38	
No	4	47	51	
<i>Recaída</i>			(n = 108)	0,33 ^a
0-1	7	87	94	
≥ 2	2	12	14	
<i>Ausencia de respuesta a la inducción a los 6 meses</i>			(n = 67)	0,037 ^b
Completa	1	46	47	
Parcial	2	7	9	
No respuesta	2	9	11	

TFG: tasa de filtración glomerular.

^a Prueba exacta de Fisher.

^b Prueba de Chi cuadrado.

^c Otras: clase I, II, III, V, VI, II + V, III + V, IV + V.

gos de la biopsia descritos en la literatura como marcadores de peor desenlace renal, como la presencia de semilunas y necrosis fibrinoide; sin embargo, esto no fue significativo^{13,32-34}.

Entre los factores relacionados con un peor desenlace clínico, específicamente la enfermedad renal crónica (< 60 ml/min/1,73 m²), fueron significativas la edad del debut de LES < 10 años, la clase histológica IV y la ausencia de respuesta a la terapia de inducción, similar a los descrito por Caggiani, Emre y Srivastava^{20,31,35}. Hallazgos de otros estudios, como la raza, el consumo de complemento, la hipertensión arterial, el incremento de la creatinina sérica o la necesidad de terapia de remplazo renal al debut y las recaídas relacionados con la presencia de ERCT como desenlace, no fueron significativos en este trabajo^{6,9,20,28,31,35,36}. Hari en el 2009 no encontró ninguna asociación².

La principal limitación de este estudio es que, al ser retrospectivo, adolece de la viabilidad de la información encontrada en los registros.

Conclusiones

Se presenta la descripción demográfica, clínica, paraclínica e histopatológica de una serie de pacientes pediátricos atendidos en la ciudad de Medellín (Colombia), siendo esta la caracterización más grande en el país y en Latinoamérica hasta el momento.

Con respecto a las características demográficas, estas son similares a lo descrito por otros grupos a escala mundial, con excepción de la raza, que no fue evaluable en este estudio. El porcentaje de la afectación renal fue superior a lo reportado por la mayoría de la serie. La clase histopatológica IV fue la más frecuente y se correlacionó con la clínica y con los datos inmunológicos descritos en la literatura. En esta serie se encontró mayor frecuencia de enfermedad renal crónica, comparado con la mayoría de los estudios revisados.

Finalmente, se encontró diferencia significativa en el deterioro de la función renal con la edad, la clase histológica y la ausencia de respuesta a la terapia de inducción. Se requieren estudios, idealmente con diseño prospectivo, para determinar las implicaciones de estos resultados e investigar otros hallazgos descritos en la literatura.

Conflicto de intereses

No hubo ningún conflicto de intereses en los autores.

BIBLIOGRAFÍA

- Rovin BH, Kidney SI. *Systemic Lupus Erythematosus*. 5.ª edición. Academic Press; 2011. p. 769–814.
- Hari P, Bagga A, Mahajan P, Dinda A. Outcome of lupus nephritis in Indian children. *Lupus*. 2009;18:348–54, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203308097570>.
- Marks SD, Tullus K. Lupus nephritis. En: Geary DF, Schaefer F, editores. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Elsevier; 2008. p. 329–42.
- Szymanik-Grzelak H, Kuźma-Mroczkowska E, Małydyk J, Pańczyk-Tomaszewska M. Lupus nephritis in children-10 years' experience. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41:248–54, <http://dx.doi.org/10.5114/ceji.2016.63123>.
- Gonzalez-Crespo MR, Lopez-Fernandez JI, Usera G, Poveda MJ, Gomez-Reino JJ. Outcome of silent lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;26:468–76, [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172\(96\)80027-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(96)80027-8).
- Baqi N, Moazami S, Singh A, Ahmad H, Balachandra S, Tejani A. Lupus nephritis in children: A longitudinal study of prognostic factors and therapy. *Am Soc Nephrol*. 1996;7:924–9, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.V76924>.
- Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14:25–30, <http://dx.doi.org/10.1191/0961203305lu2055a>.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2.
- Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:904–13, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv102>.
- Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14:39–44, <http://dx.doi.org/10.1191/0961203305lu2057a>.
- Austin HA3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med*. 1983;75:382–91, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90338-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(83)90338-8).
- Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med*. 1987;83:877–85, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90645-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(87)90645-0).
- Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, de la Cuesta C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14:890–5, <http://dx.doi.org/10.1191/0961203305lu2238oa>.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677–86, <http://dx.doi.org/10.1002/art.34473>.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725–34, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780400928>.
- Weening JJ, d'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65:521–30, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x>.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3.
- Yang LY, Chen WP, Lin CY. Lupus nephritis in children — A review of 167 patients. *Pediatrics*. 1994;94:335–40, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.94.3.335>.
- Jin SY, Huang DL, Yi ZW. Lupus glomerulonephritis in 788 Chinese children: A multi-centre clinical and histopathological analysis based on 549 renal biopsies. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37:286–91, <http://dx.doi.org/10.1080/20469047.2017.1309337>.
- Caggiani M, Halty M, Delfino L. Correlación clínico patológica y evolución de la nefropatía lúpica en niños y adolescentes. *Arch Pediatr Uruguay*. 2016;87:12–20.
- Avendaño GB, Gaviria NM, Insuasty MM, Riveros PM. Nefropatía lúpica en niños: correlación clínico patológica en una institución pediátrica de Bogotá-Colombia. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2004;52:121–31.
- Ferreira M, Orta N, Uviedo C, Coronel V, Lara E, Ortega M, et al. Aspectos clínico-epidemiológicos de la nefritis lúpica en pediatría. Estudio de 12 años. *Arch Venez Pueric Pediatr*. 2014;77:60–4.
- Youssef DM, Tawfek DM, Mohammed AM, Mohammed R, Khalifa NA. Pediatric systemic lupus erythematosus in a single nephrology unit. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26:314–9, <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.152493>.
- Singh S, Abujam B, Gupta A, Suri D, Rawat A, Saikia B, et al. Childhood lupus nephritis in a developing country-24 years' single-center experience from North India. *Lupus*. 2015;24:641–7, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203315570166>.
- Yap DYH, Chan TM. Lupus nephritis in Asia: Clinical features and management. *Kidney Dis*. 2015;1:100–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000430458>.
- Wideman TH, Zautra AJ, Edwards RR. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59:345–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.03.007>.
- Bogdanović R, Nikolić V, Pasić S, Dimitrijević J, Lipkovska-Marković J, Erić-Marinković J, et al. Lupus nephritis in childhood: A review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:36–44, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-003-1278-y>.
- Tiamfook TO, Arroyo I, del Valle E, Pérez-Rodríguez JO, González A, Bonilla-Felix M. Lupus nephritis in Puerto Rican children and adolescents. *Bol Asoc Med P R*. 2008;100:28–32.
- Álvarez VD, Cera CD, Gastelbondo AR. Nefritis lúpica. *Rev Soc Colomb Pediatr*. 2001;37:1–4.
- Jebali H, Hajji M, Zouaghi M, Al E. Clinicopathological findings and outcome of lupus nephritis in Tunisian children: A review of 43 patients. *Pan African Med J*. 2017;27:153, <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2017.27.153.10915>.
- Emre S, Bilge I, Sirin A, Kilicaslan I, Nayir A, Oktem F, et al. Lupus nephritis in children: Prognostic significance of clinicopathological findings. *Nephron*. 2001;87:118–26, <http://dx.doi.org/10.1159/000045899>.
- Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int*. 1994;45:544–50, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1994.70>.

33. Nasri H, Ahmadi A, Baradaran A, Momeni A, Nasri P, Mardani S, et al. Clinicopathological correlations in lupus nephritis; a single center experience. *J Nephropathol.* 2014;3:115–20.
34. Zhang W, Yuan M, Hong L, Zhou Q, Chen W, Yang S, et al. Clinical outcomes of lupus nephritis patients with different proportions of crescents. *Lupus.* 2016;25:1532–41, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203316642312>.
35. Srivastava P, Abujam B, Misra R, Lawrence A, Agarwal V, Aggarwal A. Outcome of lupus nephritis in childhood onset SLE in North and Central India: Single-centre experience over 25 years. *Lupus.* 2016;25:547–57, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203315619031>.
36. Ayodele OE, Okpechi IG, Swanepoel CR. Long-term renal outcome and complications in South Africans with proliferative lupus nephritis. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:1289–300, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-012-0376-9>.