UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

TEMA:

Asociación entre la presencia de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas y las manifestaciones renales en pacientes con lupus eritematoso sistémico infantil, Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, Periodo 2020-2024

AUTOR:

Md. Rivera Pérez Johana Carolina

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

TUTOR:

Dr. Tomalá Haz Xavier Emilio

Guayaquil, Ecuador

septiembre 2026

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

CERTIFICACIÓN

Procede certificar que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por Md. **Johana Carolina Rivera Pérez**, como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatría**.

TUTOR

f._____

Dr. Xavier Emilio Tomalá Haz

COORDINADORA DEL PROGRAMA Y DE DOCENCIA

f._____

Dra. Mercedes Margarita Chimbo Jiménez

DIRECTOR DEL PROGRAMA

f._____

Dr. Antonio María Aguilar Guzmán

Guayaquil, septiembre 2026

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Md. Johana Carolina Rivera Pérez

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Asociación entre la presencia de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas y las manifestaciones renales en pacientes con lupus eritematoso sistémico infantil, Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, Periodo 2020-2024,** previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias bibliográficas. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, septiembre 2026

AUTORA

Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
JOHANA CAROLINA
RIVERA PEREZ

f._____

Md. Johana Carolina Rivera Pérez

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SUBSISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

AUTORIZACIÓN

Yo, Md. Johana Carolina Rivera Pérez

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la publicación en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Asociación entre la presencia de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas y las manifestaciones renales en pacientes con lupus eritematoso sistémico infantil, Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, Periodo 2020-2024**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, septiembre del 2026

AUTORA



f. _____

Md. Johana Carolina Rivera Pérez

REPORTE COMPILATIO



AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradezco a Dios y a la Virgencita, porque a lo largo de este camino siempre he sentido su presencia. Por abrirme caminos cuando parecía que las cosas se complicaban, por darme fortaleza cuando la necesitaba y por permitirme llegar hasta este momento que durante tanto tiempo esperé.

A mi madre, por todo lo que ha hecho por mí desde siempre. Por haber tenido la valentía de sacarme adelante sola, sin importar las dificultades, y por haber hecho muchas veces más de lo que podía para que yo pudiera cumplir mis sueños. Por estar pendiente de mí aun en la distancia, por esperar siempre mi regreso a casa y por alegrarse con cada uno de mis logros. Su esfuerzo durante todos estos años ha sido una de las razones por las que hoy puedo estar aquí.

A mi familia, especialmente a mis abuelitos y a mis tíos, porque en diferentes momentos de mi vida siempre he encontrado en ellos una mano extendida. Cada uno, a su manera, ha puesto ese granito de arena que muchas veces necesité para continuar. Han estado presentes con una palabra, un consejo, una ayuda o simplemente haciéndome saber que podía contar con ellos, y eso es algo que siempre voy a llevar conmigo.

A Augusto, por su amor incondicional y por todo lo que su llegada ha significado en mi vida. Aunque no llevemos toda una vida juntos, hemos compartido momentos que han sido muy importantes para mí. Ha estado presente en días especialmente duros, ayudándome a mirar las cosas con más claridad y recordándome que siempre hay una manera de continuar. Saber que puedo contar con él, sentir su apoyo y tener a alguien que se alegra por mis logros y me anima a querer siempre algo mejor para mí ha sido muy valioso durante este camino.

A Karina, Carolina, Sheylla y Kissy, porque estos tres años nos dejaron mucho más que conocimientos. Compartimos guardias interminables, cansancio, estrés, preocupaciones, risas y tantas situaciones que solamente nosotras sabemos lo que significaron. En medio de todo aprendimos a ayudarnos, a escucharnos y a estar

presentes cuando alguna lo necesitaba. Me quedo con el cariño, las experiencias y todos esos recuerdos que hicieron que estos años fueran también especiales.

Hoy, al terminar esta etapa, miro hacia atrás y entiendo que llegar hasta aquí no dependió solamente de estudiar o de cumplir con cada responsabilidad. También fue importante tener cerca a personas que, de distintas maneras, hicieron que el camino fuera más llevadero.

A cada uno de ustedes, gracias de corazón.

Johana Carolina Rivera Pérez

DEDICATORIA

A mi madre, por ser mi hogar, mi ejemplo y el pilar fundamental de mi vida. Por enseñarme, con su propia historia, que aun cuando el camino sea difícil siempre se puede seguir adelante. Gran parte de lo que soy hoy se lo debo a ella.

A mi familia, especialmente a mis abuelitos y a mis tíos, por ser mis raíces, por estar siempre presentes y por ser parte fundamental del camino que me permitió llegar hasta aquí.

A Augusto, por su amor incondicional, por ser mi sostén y por hacerme sentir acompañada aun en los momentos más difíciles. Por creer en mí, impulsarme a seguir y motivarme siempre a crecer y a ser mejor.

Y a mí, por no rendirme. Por cada esfuerzo, cada sacrificio y cada obstáculo que tuve que superar para llegar hasta aquí. Porque solo yo sé cuánto me costó, y hoy puedo decir que todo valió la pena.

Con todo mi amor, este logro también es para ustedes.

Johana Carolina Rivera Pérez

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN……XIV
ABSTRACT……XV

INTRODUCCIÓN.....1

CAPÍTULO I.....3

1.1. Planteamiento del problema.....3

1.2. Justificación.....5

1.3. Objetivos.....7

1.3.1. Objetivo general.....7

1.3.2. Objetivos específicos.....8

1.4 Hipótesis.....8

CAPÍTULO II.....10

2.1 Antecedentes.....10

2.2 Marco teórico.....12

2.2.1 Anticuerpos anti-DNA.....13

2.2.2 Anticuerpos antinucleosomas.....19

2.2.3 Manifestaciones renales en lupus eritematoso sistémico infantil.....25

2.2.4 Fundamentos teóricos para la relación entre niveles serológicos y severidad renal.....31

2.2.5 Aspectos metodológicos y consistencia con la investigación.....34

CAPÍTULO III.....36

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....36

3.1 Diseño de la investigación.....36

3.2 Participantes.....38

3.3 Criterios de inclusión.....39

3.4 Criterios de exclusión.....40

3.5 Procedimiento de recolección de datos.....41

3.6 Técnicas de análisis estadístico.....42

3.7 Variables....43
CAPÍTULO IV....46
RESULTADOS....46
4.1 Características generales de la población de estudio....46
4.2 Proporción de positividad de anticuerpos anti-DNA....47
4.3 Proporción de positividad de anticuerpos antinucleosomas....48
4.4 Clasificación de las manifestaciones renales....49
4.5 Relación estadística entre niveles de anticuerpos y severidad renal....51
4.5.1 Anticuerpos anti-DNA y severidad renal....51
4.5.2 Anticuerpos antinucleosomas y severidad renal....52
4.5.3 Análisis de correlación por valores cuantitativos en UI/mL....53
4.6 Comprobación de hipótesis....54
Criterios éticos de la investigación....55
DISCUSIÓN....57
Limitaciones del estudio....61
Propuestas de nuevas investigaciones....63
Novedad científica....64
CONCLUSIONES....66
RECOMENDACIONES....69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS....71
REPOSITORIO....75

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Flujo de selección de participantes.....39
Tabla 2 Operacionalización de las variables de exposición.....43
Tabla 3 Operacionalización de la variable de desenlace.....44
Tabla 4 Operacionalización de las variables de caracterización.....45
Tabla 5 Distribución demográfica de los pacientes.....47
Tabla 6 Proporción de positividad de anticuerpos anti-DNA en pacientes evaluados 48
Tabla 7 Proporción de positividad de anticuerpos antinucleosomas en pacientes pediátricos.....49
Tabla 8 Clasificación de manifestaciones renales según escala de gradación.....50
Tabla 9 Distribución de los indicadores individuales de compromiso renal.....50
Tabla 10 Distribución de anti-DNA según grado de severidad renal.....52
Tabla 11 Distribución de antinucleosomas según grado de severidad renal.....53
Tabla 12 Correlación de Spearman entre valores cuantitativos de anticuerpos y severidad renal.....53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Clasificación operacional de severidad renal: grados 0 a 3.....30

ABREVIATURAS

- **LES:** lupus eritematoso sistémico.
- **DNA**: ácido desoxirribonucleico.
- **Anti-DNA**: anticuerpo contra el ácido desoxirribonucleico de doble cadena.
- **Anti-dsDNA:** anticuerpo contra el ácido desoxirribonucleico de doble cadena (double-stranded DNA)
- **Anti-Nuc:** anticuerpo antinucleosoma.
- **ANuA:** anticuerpo antinucleosoma (siglas en inglés de "Anti-Nucleosome Antibody").
- **ANA:** anticuerpos antinucleares.
- **Anti-Sm:** anticuerpo anti-Smith.
- **Anti-RNP:** anticuerpo antirribonucleoproteína.
- **Anti-Ro/SSA:** anticuerpo anti-Ro/antígeno A relacionado con el síndrome de Sjögren.
- **Anti-C1q:** anticuerpo contra el componente C1q del complemento.
- **Anti-Rib P:** anticuerpo antiproteína P ribosomal.
- **C3:** componente 3 del complemento.
- **C4:** componente 4 del complemento.
- **RAG:** relación albúmina/globulina.
- **TFG:** tasa de filtración glomerular.
- **ISN/RPS:** International Society of Nephrology/Renal Pathology Society.
- **UPCR:** cociente proteína-creatinina urinario.
- **HPF:** campo de alto poder (siglas en inglés de "High Power Field").
- **ELISA:** ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (siglas en inglés de "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay").
- **CLIFT:** prueba de inmunofluorescencia indirecta sobre Crithidia luciliae.
- **FEIA:** inmunoanálisis fluorescente enzimático.
- **CLIA:** inmunoanálisis quimioluminiscente.
- **MPIA:** inmunoanálisis de múltiples parámetros.
- **UI/mL:** unidades internacionales por mililitro.
- **SLEDAI-2K:** índice de actividad del lupus eritematoso sistémico (siglas en inglés de "Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000").

- **BLyS:** estimulador de linfocitos B (siglas en inglés de "B Lymphocyte Stimulator").
- **APRIL:** ligando inductor de proliferación (siglas en inglés de "A Proliferation-Inducing Ligand").
- **TNF:** factor de necrosis tumoral.
- **NETs:** trampas extracelulares de neutrófilos (siglas en inglés de "Neutrophil Extracellular Traps").
- **β2M:** β2-microglobulina.
- **AUC:** área bajo la curva (siglas en inglés de "Area Under the Curve").
- **ROC:** característica operativa del receptor (siglas en inglés de "Receiver Operating Characteristic").
- **OR:** razón de momios (siglas en inglés de "Odds Ratio").
- **CIE-10:** Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión.
- **SPSS:** paquete estadístico para las ciencias sociales (siglas en inglés de "Statistical Package for the Social Sciences").
- **mg/dL:** miligramos por decilitro.
- **g/24 h:** gramos en veinticuatro horas.
- **mL/min/1,73 m²:** mililitros por minuto por 1,73 metros cuadrados de superficie corporal.

RESUMEN

Introducción: el lupus eritematoso sistémico infantil presenta un curso más agresivo que el de inicio adulto, con mayor compromiso renal y peor pronóstico relativo, y dentro de su perfil serológico los anticuerpos anti-DNA de doble cadena y los antinucleosomas se han relacionado con la actividad renal, aunque la evidencia pediátrica, y en particular la evidencia ecuatoriana, sigue siendo escasa. **Objetivo**: determinar la asociación entre la presencia de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas y las manifestaciones renales en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico. **Metodología**: se realizó un estudio transversal analítico retrospectivo con una muestra censal de 88 pacientes atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, Guayaquil, periodo 2020- 2024, analizando la presencia y los niveles de ambos anticuerpos frente a una escala de gradación de severidad renal de cuatro grados mediante Chi-cuadrado, prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton, prueba exacta de Fisher y correlación de Spearman. **Resultados**: el 80,7 % de los pacientes fue de sexo femenino, con una mediana de edad de 12 años (RIC: 10–14 años; rango: 5–15 años). El anti-DNA resultó positivo en el 53,9 % de los 76 pacientes evaluables, y se encontró una asociación estadísticamente significativa con la severidad renal (χ^2=14,571; p=0,002), con positividad especialmente elevada en el grado 3 (93,3 %) frente al 31,6 % en el grado 0, sin incremento monotónico entre todos los grados. Los antinucleosomas, positivos en el 85,7 % de los 28 pacientes evaluables, no mostraron asociación estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton: p=0,519), resultado que debe interpretarse con cautela por la limitada disponibilidad de datos. **Conclusión**: el anti-DNA se asoció de forma consistente con la severidad renal, mientras que la asociación de los antinucleosomas no pudo confirmarse ni descartarse debido a su escasa determinación en la práctica clínica del hospital.

Palabras Clave: lupus eritematoso sistémico, anticuerpos anti-DNA, antinucleosomas, nefritis lúpica, pediatría.

ABSTRACT

Introduction: childhood-onset systemic lupus erythematosus follows a more aggressive course than adult-onset disease, with greater renal involvement and a comparatively worse prognosis, and within its serological profile, anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) and anti-nucleosome antibodies have been linked to renal activity, although pediatric evidence, particularly from Ecuador, remains scarce. **Objective**: to determine the association between anti-DNA and anti-nucleosome antibodies and renal manifestations in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. **Methods**: A retrospective analytical cross-sectional study was conducted with a census sample of 88 patients treated at hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, Guayaquil, between January 2020 - 2024, analyzing the presence and levels of both antibodies against a four-grade renal severity scale using Chi-square, Fisher-Freeman-Halton testing, Fisher's exact test, and Spearman correlation. **Results:** of the patients, 80.7% were female, the median age was 12 years (IQR: 10–14 years; range: 5–15 years). The anti-DNA test was positive in 53.9 % of the 76 evaluable patients, and a statistically significant association was found with renal severity (χ^2=14.571; p=0.002), with particularly high positivity in grade 3 (93.3 %) compared with 31.6 % in grade 0, without a monotonic increase across all grades. Anti-nucleosome antibodies, positive in 85.7 % of the 28 evaluable patients, showed no statistically significant association on Fisher-Freeman-Halton testing (p=0.519), a finding that should be interpreted cautiously given limited data availability. **Conclusion**: anti-DNA was consistently associated with kidney severity, while the association of antinucleosomes could neither be confirmed nor ruled out due to their limited testing in the hospital's clinical practice.

Keywords: systemic lupus erythematosus, anti-DNA antibodies, anti-nucleosome antibodies, lupus nephritis, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

El lupus de inicio pediátrico se comporta distinto al del adulto, la actividad inmunológica por lo general es más intensa desde etapas tempranas y el compromiso renal aparece con más frecuencia que en quienes debutan después de los dieciocho años; el daño además se acumula más pronto en el curso clínico de modo que el pronóstico relativo queda comprometido frente al lupus que inicia en la edad adulta.[1] Sobre esa base conviene situar la definición del lupus eritematoso sistémico infantil, antes de entrar en el perfil serológico que suele revisarse en la consulta.

El lupus eritematoso sistémico infantil es una enfermedad autoinmunitaria con producción de autoanticuerpos y una expresión clínica heterogénea. Varía la intensidad de la actividad inmunológica y varían los órganos comprometidos. Los anticuerpos anti-DNA de doble cadena y los antinucleosomas forman parte del perfil serológico que suele integrarse en la valoración clínica y de laboratorio de la población pediátrica.[1] En dicho perfil, los anticuerpos no poseen la misma trascendencia clínica, y es a partir de esta disparidad que se plantea la interrogante de este estudio.

Por un lado, el anti-DNA de doble cadena concentra la mayor atención debido a su relevancia en los criterios de clasificación y a su relación con la actividad renal. Por otro lado, los antinucleosomas en el seguimiento rutinario y su utilidad clínica siguen sin asentarse en la literatura. Algunos estudios los describen como un marcador que se positiviza antes que el anti-dsDNA en las fases tempranas de la enfermedad y en algunos de ellos su correlación con la actividad lúpica queda cerca de la del anti-DNA.[2,3]

La interrogante sobre los antinucleosomas se vuelve concreta cuando se mira hacia el riñón que es el órgano donde el lupus pediátrico suele dejar sus consecuencias más serias. El compromiso renal en el lupus eritematoso sistémico se reconoce como nefritis lúpica e incluye hallazgos histopatológicos que orientan la clasificación. La evaluación clínica se complementa con pruebas de orina, parámetros de función renal y según el cuadro clínico biopsia renal para caracterizar el tipo de nefritis.[4]

La nefritis lúpica se asocia a mecanismos inmunológicos como el depósito de complejos inmunes y la activación del complemento, en ellos participan autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares. Los estudios clínicos describen el anti-DNA y los antinucleosomas en relación con la actividad renal. Las guías KDIGO 2024 para nefritis lúpica incluyen el seguimiento periódico del anti-dsDNA junto con el complemento (C3 y C4) dentro de la atención del paciente.[4] Las guías interdisciplinarias más recientes dirigidas específicamente al lupus de inicio pediátrico van en la misma línea y ubican esta serología dentro de los principios de monitorización de la enfermedad renal en niños y adolescentes.[5]

La actualización 2025 de las recomendaciones europeas sobre el compromiso renal del lupus deja claro que el riñón es una manifestación más de una enfermedad sistémica y no un diagnóstico aparte aunque a veces se presente primero que el resto. El documento tiene 13 recomendaciones agrupadas en 4 principios generales y dentro de ese marco, el seguimiento de anti-dsDNA y complemento sigue apareciendo como parte del monitoreo habitual.[6]

El objetivo de esta investigación es determinar la asociación entre la presencia de eso anticuerpos y las manifestaciones renales en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico. Lo que no termina de resolverse en la literatura es si el anti-DNA y los antinucleosomas se asocian de forma independiente con la severidad renal en población pediátrica y cuál es el alcance de esa asociación; el aporte que pretende dejar esta investigación es acercar información del medio hospitalario ecuatoriano.

Un análisis reciente de la epidemiología del lupus en Latinoamérica encontró en el ámbito pediátrico series pequeñas y criterios distintos entre centros, lo cual deja poca posibilidad de comparar un país con otro. [7] En Ecuador, se publicó en 2026 un registro multicéntrico que reunió 1.440 pacientes con enfermedades reumatológicas pediátricas atendidos entre 2021 y 2024. De ese total, 244 casos correspondían a lupus eritematoso sistémico juvenil con una incidencia de 4,7 por 100.000 habitantes pediátricos [8]. Hasta entonces la magnitud del problema a escala nacional solo se conocía por cohortes de un único hospital, y ninguna entraba en la relación entre anti-DNA, antinucleosomas y compromiso renal.

CAPÍTULO I

1.1. Planteamiento del problema

Lo que no se sabe, y es la pregunta que sostiene este trabajo, es si la presencia de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas se asocia con las manifestaciones renales del lupus eritematoso sistémico, LES, en la población pediátrica ecuatoriana. Existen datos de proporción de positividad serológica y de frecuencia de compromiso renal, sin embargo la relación puntual entre estos dos anticuerpos y la severidad renal en niños es la brecha que busca cubrir este trabajo.[8] A nivel internacional, la revisión de autoanticuerpos reportó una presencia de ANuA entre el 70 % y 90 % mientras que el anti-dsDNA se presentó entre el 50 % y 70 %, ambos relacionados clínicamente con la nefritis lúpica y con los brotes renales observados durante el seguimiento.[9]

En población pediátrica, la nefritis lúpica se presenta entre el 32 % y 55 % de los casos de lupus que empiezan en la infancia, con una supervivencia renal del 92 % a los cinco años y del 86 % a los diez años.[10] Al evaluar el ANuA como biomarcador, se encontró un AUC de 0,664, con una sensibilidad del 86,4 % y una especificidad del 72 % para identificar nefritis lúpica.[11] Estas cifras sostienen la pertinencia de estudiar la relación entre anti-DNA o antinucleosomas y cuadros renales, sobre todo cuando el objetivo se centra en población infantil.

En Latinoamérica, en una cohorte de 595 personas con lupus eritematoso sistémico seguidas 6,8 ± 4,5 años, 124 desarrollaron nefritis lúpica (20,8 %) y se comunicó una incidencia acumulada de 35,4 %; en el análisis multivariado se registró OR 15,82 para anti-DNA, OR 36,50 para C3 y OR 47,58 para RAG, con $P<0,0001$ en los tres parámetros.[12] En Colombia se realizó un estudio con 84 pacientes que presentaban LES, de los cuales 27 tenían nefritis lúpica; dentro de estos resultados se observó que el anti-nucleosoma fue positivo en el 59,2 %, además la relación más elevada se encontró entre el anti-dsDNA medido por EIA y el anti-nucleosoma, obteniendo un valor de $r=0,5386$.[13] A nivel regional también se han comunicado casos aislados de afectación renal severa asociada a LES, aunque su aporte al argumento general es limitado por tratarse de reportes puntuales.[14] En la región existen datos concretos sobre la asociación serológica y al mismo tiempo formas distintas de compromiso

renal que se relacionan con los hallazgos de laboratorio. Un reporte clínico más reciente hecho en Cali describió también manifestaciones renales y cardiopulmonares en una serie de pacientes con lupus juvenil, reforzando que el compromiso renal sigue siendo uno de los hallazgos que más se repite en las cohortes pediátricas de la región.[15]

En Ecuador, una cohorte de 48 casos de LES juvenil atendidos en un hospital general de Guayaquil reportó 68,8 % de compromiso renal y una positividad de anti-DNA del 66,7 %. La letalidad fue del 10,4 %[16]; el problema de investigación está en ese vacío local ya que no está establecido si el anti-DNA y los antinucleosomas se asocian con las manifestaciones renales en esta población, ni si la evidencia local disponible alcanza para sustentar decisiones clínicas sobre el seguimiento serológico de estos pacientes.

A esa cohorte de Gruezo *et al*., se sumó en 2026 un registro nacional multicéntrico que incluyó 1.440 pacientes pediátricos con enfermedades reumatológicas atendidos en los principales centros de Ecuador entre ellos el mismo hospital donde se desarrolla este trabajo. El lupus eritematoso sistémico juvenil sumó 244 casos dentro de ese universo (un 16,9 % del total) con Guayas concentrando el 62,1 % de todos los diagnósticos reumatológicos reportados en el país;[8] esa concentración geográfica coincide con la ubicación del hospital de este estudio y explica en parte por qué se acumula ahí un volumen de casos suficiente para sostener el análisis planteado.

A nivel etiopatogénico existen explicaciones que sostienen por qué tiene sentido clínico centrar el análisis en estos dos anticuerpos y no en otro marcador del perfil serológico; ese desarrollo se retoma con mayor detalle en el marco teórico de este trabajo.[17,18]

Los cuadros renales que se presentan en el lupus infantil se relacionan con ingresos hospitalarios repetidos, utilización de medicamentos inmunosupresores y controles continuos de la presión arterial y de la función renal, con riesgo de una lesión renal aguda, avance hacia una enfermedad renal crónica y, en los casos de mayor gravedad, necesidad de diálisis. Se reflejan afectaciones en la vida diaria del niño, como interrupciones en la escuela y una carga importante para la familia por la

cantidad de controles que se deben realizar, junto con un curso clínico donde pueden aparecer recaídas que obligan a modificar el tratamiento.

En el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, ubicado en Guayaquil, el área de Reumatología atiende a niños y adolescentes que presentan LES, los cuales llegan por consulta externa, por emergencia o por derivaciones que se realizan desde otras instituciones. La evaluación empieza con la anamnesis y el examen físico, luego siguen los parámetros renales con más atención al sedimento urinario y a la proteinuria, también se mide la creatinina sérica y las fracciones del complemento. En cuanto al anti-DNA y otros autoanticuerpos se determinan según la disponibilidad del laboratorio, la biopsia renal se tramita cuando el cuadro clínico y los resultados de laboratorio apuntan a actividad renal.

En la práctica asistencial se observan ingresos hospitalarios por síndrome nefrótico, síndrome nefrítico, edema y alteraciones persistentes del examen de orina, con seguimiento posterior en consulta para vigilancia de función renal y actividad inmunológica. Se trata de un hospital pediátrico de referencia nacional para el manejo de enfermedades crónicas complejas en la niñez, lo que concentra en su población atendida un volumen de casos de lupus infantil suficiente para sustentar este tipo de análisis y lo convierte en un escenario adecuado para responder la pregunta planteada.

Con base en ello, la pregunta de investigación que se plantea resolver es: ¿existe una asociación significativa entre la presencia de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas con las manifestaciones renales en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico?

1.2. Justificación

El trabajo se orienta a describir la relación entre la presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena y antinucleosomas, y el compromiso renal en pacientes con LES de inicio infantil. En este campo, la evaluación del riñón se apoya en datos de laboratorio, resultados clínicos y, cuando corresponde, resultados histopatológicos; en paralelo,

los autoanticuerpos se reportan en distintos momentos del curso de la enfermedad y forman parte de los perfiles serológicos que se revisan en la consulta. Con este marco, el estudio propone observar si la positividad de estos anticuerpos aparece acompañada de datos que sean compatibles con actividad renal dentro de esta población pediátrica, considerando que estos hallazgos pueden presentarse en los controles clínicos y de laboratorio que se realizan en los pacientes con LES infantil.

Para el reumatólogo pediatra que atiende estos casos un estudio transversal bivariado como este no sirve para decidir qué hacer con un paciente en particular, eso requiere otras consideraciones que aquí no se midieron. Lo que sí deja son datos del hospital (88 pacientes revisados) para analizar con más contexto resultados serológicos que ya se solicitan en la atención habitual.

En el plano teórico interesa cómo el anti-DNA y los antinucleosomas se relacionan con el reconocimiento de componentes nucleares; de ahí viene la formación de complejos inmunes que luego se depositan en los tejidos. Los niños se estudian por separado porque tienen una trayectoria clínica propia, tanto la edad de inicio como el tiempo de evolución pueden variar junto con el perfil serológico también; por lo general esos datos constan en las historias clínicas y en las bases hospitalarias..

En el plano práctico, la relación que existe entre los marcadores serológicos y el compromiso renal permite tener una lectura más ordenada del seguimiento que se realiza de manera habitual, tomando en cuenta los controles de sedimento urinario, proteinuria, función renal, complemento y autoanticuerpos; además se incluye la valoración por nefrología pediátrica cuando se evidencian hallazgos que se mantienen en el tiempo.

La investigación está dirigida al personal médico de pediatría, reumatología pediátrica y nefrología pediátrica, lo que interesa es documentar la interpretación conjunta de resultados que se produce dentro de la atención. Para el área de laboratorio clínico, esta relación aportaría información sobre el comportamiento de marcadores en la práctica clínica local.

Desde el punto de vista metodológico, el estudio se justifica por el requerimiento de integrar mediciones serológicas de anti-DNA y antinucleosomas con variables renales objetivables. El diseño del estudio plantea criterios ya establecidos para incluir a los pacientes según la edad y el diagnóstico, además del registro de la actividad clínica, el registro de variables clínicas como el tratamiento recibido y el tiempo de enfermedad, que no fueron ajustadas estadísticamente pero se describen de forma narrativa cuando la información estuvo disponible en el expediente; también se considera el análisis estadístico para poder estimar la fuerza de asociación entre los títulos de anticuerpos y las categorías clínicas renales que se presenten en los pacientes; las fuentes clínicas y de laboratorio conservan la trazabilidad de las fechas de toma de muestras y de los eventos renales.

Se optó por un diseño retrospectivo transversal debido a que la información serológica y renal ya estaba registrada dentro de la atención habitual de los pacientes. No había posibilidad de intervenir de forma prospectiva sobre una población con un diagnóstico de baja frecuencia relativa, se hubiese requerido varios años más de reclutamiento para llegar a un tamaño de muestra comparable.

Los beneficiarios directos se ubican en los equipos clínicos que atienden LES infantil y en los servicios de laboratorio que reportan serología. Los beneficiarios indirectos incluyen a pacientes y cuidadores, junto con unidades hospitalarias que gestionan registros clínicos y planificación de atención.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Determinar la asociación entre la presencia de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas con las manifestaciones renales en pacientes con lupus eritematoso sistémico infantil.

1.3.2. Objetivos específicos

- Identificar la proporción de positividad de anticuerpos anti-DNA en pacientes pediátricos con LES.
- Establecer la proporción de positividad de anticuerpos antinucleosomas en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico.
- Clasificar las manifestaciones renales que presentan los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico, tomando en cuenta los criterios clínicos y también los resultados de laboratorio.
- Describir los niveles de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas, expresados como presencia, valor cuantitativo en UI/mL y categoría de nivel, en los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico incluidos en el estudio.
- Analizar la relación estadística entre los niveles de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas y la severidad de las manifestaciones renales en la misma población.

1.4 Hipótesis

H0a. La positividad de anticuerpos anti-DNA no se asocia de forma estadísticamente significativa con la severidad de las manifestaciones renales en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico infantil.

H1a. La positividad de anticuerpos anti-DNA sí se asocia de forma estadísticamente significativa con la severidad de las manifestaciones renales en esos pacientes.

H0b. La positividad de anticuerpos antinucleosomas no se asocia de forma estadísticamente significativa con la severidad de las manifestaciones renales en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico infantil.

H1b. La positividad de anticuerpos antinucleosomas sí se asocia de forma estadísticamente significativa con la severidad de las manifestaciones renales en esos pacientes.

Las correlaciones entre los valores cuantitativos en UI/mL y la severidad renal se presentan como análisis exploratorio complementario debido a que las submuestras con dato numérico son pequeñas, con n=16 para anti-DNA y n=23 para antinucleosomas.

CAPÍTULO II

2.1 Antecedentes

En Madrid (España), Moral *et al*., estudiaron nefropatía lúpica en menores de 18 años, con el objetivo de describir la presentación clínica, rasgos inmunológicos y su relación con histopatología renal. Se trató de un estudio retrospectivo de 16 pacientes seguidos entre 2012 y 2020 en un hospital infantil de tercer nivel. Se registró que el compromiso renal apareció como una forma inicial en el 37,5 %, mientras que las artralgias o artritis antes del diagnóstico se presentaron en el 50 % y la fiebre junto con síntomas constitucionales en el 25 %.

En lo que respecta a la biopsia renal, se observó un predominio de los grados III con 46,6 % y IV con 33,3 %, de acuerdo con la clasificación ISN/RPS 2003; además el resumen señaló que el 86,6 % presentó nefritis avanzada dentro del estudio histológico realizado al momento del diagnóstico.[17]

En México, Aguilera Barragán y otros autores estudiaron la respuesta renal en pacientes con nefritis lúpica que fueron tratados con dos esquemas de ciclofosfamida, siendo estos NIH y Euro-Lupus, buscando comparar la respuesta completa, la parcial y el desenlace de eficacia primaria. Fue un análisis observacional realizado en 193 pacientes, en donde predominó el sexo femenino con el 80 %, y en la distribución histológica por biopsia se encontró clase IV en el 42 %, clase III en el 23 % y clase V en el 10,2 %.

Durante la inducción se reportó el uso de ciclofosfamida en el 76,6 %. En el seguimiento menor de un año se reportó respuesta completa en 42 %, respuesta parcial en 23 % y ausencia de respuesta en 34 %; con seguimiento mayor de un año se consignaron cuatro cursos de evolución: inactivo en 35 %, recaída-remisión en 24,5 %, crónicamente activo en 20 % y mixto en 20 %.[19]

En La Habana, Estévez del Toro *et al*., plantearon como objetivo determinar variables asociadas con nefritis lúpica tras el diagnóstico de LES. Para ello, se desarrolló un estudio de casos y controles en un solo centro, en donde fueron seguidos 595 pacientes durante una media de 6,8 años; al terminar el seguimiento, 124 pacientes

que representaron el 20,8 % formaron parte del grupo con nefritis lúpica y 471 que fueron el 79,2 % quedaron dentro del grupo control. En el análisis univariado se incluyeron los títulos altos de anti-DNA de doble cadena y la positividad de antinucleosomas como variables que mostraban asociación. En el modelo multivariado se reportaron Odds ratio de 15,82 para el anti-DNA de doble cadena elevado, 36,50 para C3 bajo y 47,58 para una relación albúmina/globulina baja.[12]

En el suroccidente de Colombia, Méndez *et al*., analizaron la utilidad del anti-C1q y de los antinucleosomas en el LES y la nefritis lúpica, con la finalidad de estimar su frecuencia y la relación que podían tener con el compromiso renal. El estudio fue transversal y de 84 personas con lupus solo 27 tenían nefritis lúpica, se midieron por ELISA los anti-C1q y los antinucleosomas, y también el anti-DNA de doble cadena y el complemento. En el grupo con nefritis lúpica, 16 de 27 (59,2 %) presentaron positividad para antinucleosomas y 10 de 27 (37 %) para anti-C1q. El reporte describió asociación entre anti-C1q y formas proliferativas, y correlaciones de antinucleosomas y anti-C1q con anti-DNA de doble cadena y complemento bajo [13]

En Paraguay, Sánchez *et al*., describieron características clínicas y frecuencia de autoanticuerpos en pacientes hospitalizados con lupus eritematoso sistémico, con el objetivo de estimar la frecuencia de autoanticuerpos y explorar su relación con nefritis. Se diseñó un estudio de tipo descriptivo, observacional y transversal, contando también con un componente analítico, en donde se incluyeron 164 pacientes con una mediana de edad de 28,5 años y con una proporción femenina del 87 %. Dentro de los resultados se registró nefritis en el 31,7 %, además de otros cuadros clínicos que se observaron con frecuencia como la alopecia con 81,7 % y la artralgia con 75,6 %. En lo que respecta al perfil serológico, se reportó anti-DNA en el 59,8 %, anti-Ro en el 43,90 % y anti-Sm en el 32,32 %, y el análisis señaló una asociación estadística entre el anti-DNA y la nefritis.[20]

En Ecuador, Gruezo *et al*., describieron la presentación clínica del compromiso renal en lupus eritematoso sistémico juvenil trabajando con una cohorte de 48 pacientes y con el objetivo de caracterizar cómo se expresaba la afectación renal en esta población. El diseño correspondió a una cohorte clínica institucional, en donde se reportó compromiso renal en el 68,8 %, observándose un predominio del síndrome

nefrótico con 48,5 % y del síndrome nefrítico con 27,3 %; además el texto incluyó registros de proteinuria y hematuria como hallazgos de laboratorio que se repetían dentro de la serie.[16]

En un registro más amplio, Loor *et al*., reunieron datos de 1.440 pacientes pediátricos con enfermedades reumatológicas atendidos en los principales centros del país entre 2021 y 2024 con el objetivo de estimar la incidencia y describir el perfil demográfico e inmunológico de estas condiciones a escala nacional. El diseño fue observacional y retrospectivo con alcance multicéntrico que incluyó hospitales de Quito y Guayaquil. Dentro de ese universo, el lupus eritematoso sistémico juvenil representó 244 casos con una incidencia acumulada de 4,7 por 100.000 habitantes pediátricos y Guayas concentró el 62,1 % de los diagnósticos reumatológicos registrados en el país.[8]

En otro reporte ecuatoriano, se describió un caso de lupus eritematoso sistémico pediátrico con hepatopatía autoinmune, con objetivo centrado en la descripción clínica y de laboratorio del cuadro. El trabajo se presentó como reporte de caso con apoyo bibliográfico, consignó predominio femenino para lupus en razón 5:1 y citó morbilidad aproximada de 20 % atribuida a nefritis lúpica en la discusión contextual; el documento también señaló la coexistencia de compromiso hepático y datos sistémicos compatibles con lupus en edad pediátrica.[21]

2.2 Marco teórico

El marco teórico elaborado a continuación se organiza en tres bloques, el primero trata los anticuerpos anti-DNA, su estructura y sus mecanismos de producción, pasa luego a las técnicas de determinación y a los niveles usados en la práctica clínica. Los antinucleosomas ocupan el segundo bloque aunque, se revisa su trayectoria en los laboratorios y en la literatura reciente. El tercero va a las manifestaciones renales del lupus infantil y a su fisiopatología, cierra con los indicadores de laboratorio y la clasificación histopatológica.

2.2.1 Anticuerpos anti-DNA

2.2.1.1 Estructura molecular, tipos y propiedades bioquímicas de los anticuerpos anti-DNA

El LES se caracteriza por la formación de autoanticuerpos con la participación de la inmunidad adaptativa e innata en interacción con los factores genéticos y medioambientales, entre esos anticuerpos los dirigidos contra el ácido desoxirribonucleico son los marcadores serológicos con mayor especificidad diagnóstica de la enfermedad y los más estudiados en la inmunología clínica pediátrica.[20] Los anticuerpos anti-DNA son inmunoglobulinas IgG de alta afinidad, su fragmento Fc activa el complemento y el depósito de inmunocomplejos con potencial nefritogénico por eso su presencia se asocia con daño tisular.[22,23]

2.2.1.2 Mecanismos inmunológicos de producción y activación de anticuerpos anti-DNA

La aparición de los anticuerpos anti-DNA en el lupus pediátrico no se explica como un fenómeno aislado, sino como la consecuencia de una desregulación más amplia del sistema inmune que se inicia con la rotura de la tolerancia frente a los antígenos nucleares propios. En los niños y adolescentes esta pérdida de tolerancia parece tener un peso genético mayor que en los adultos, y se traduce clínicamente en que más del 90% de los pacientes pediátricos con lupus presentan anticuerpos antinucleares positivos, mientras que entre el 54 % y el 93 % desarrollan específicamente anticuerpos anti-DNA.[1] A diferencia de otros autoanticuerpos que forman parte del perfil lúpico, cuya positividad no siempre se expresa con actividad clínica, los anti-DNA nativo tienen una relación más cercana con la evolución de la enfermedad desde edades tempranas, por lo que se recomienda su determinación de manera sistemática tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del paciente; mientras que los demás autoanticuerpos del panel se utilizan más para apoyar el diagnóstico.

Esta producción de autoanticuerpos no depende únicamente de los linfocitos B, sino que exige la colaboración de los linfocitos T, colaboración que en condiciones normales debería frenarse por los mismos mecanismos de tolerancia que evitan la

proliferación de clones autorreactivos. En el lupus, sin embargo, dos miembros de la superfamilia del TNF, el BLyS y el APRIL, favorecen la supervivencia de los linfocitos B autorreactivos que deberían haber sido eliminados, perpetuando así la producción de anticuerpos anti-DNA.[24] Esta perpetuación explica en parte por qué, una vez establecida la enfermedad, los títulos de anti-DNA tienden a mantenerse o a oscilar acompañando a los brotes en lugar de desaparecer espontáneamente, y por qué buena parte de las dianas terapéuticas actuales se dirigen precisamente contra estas vías de supervivencia de la célula B.

Que BLyS y APRIL mantengan vivos a los linfocitos B autorreactivos explica por qué el anti-DNA no aparece una sola vez y desaparece, sino que se sostiene o fluctúa acompañando el curso de la enfermedad, y esa persistencia es la que en el fondo permite pensar en el anticuerpo como algo que se puede seguir en el tiempo y no solo como un dato de diagnóstico inicial. Si la producción dependiera de un estímulo puntual el anti-DNA se comportaría distinto, más parecido a una alarma que se apaga sola, pero al depender de esa supervivencia continuada de linfocitos B el anticuerpo queda disponible para acompañar también la evolución del compromiso renal, que es lo que interesa seguir en esta investigación.

2.2.1.3 Técnicas de detección de la presencia de anticuerpos anti-DNA

Durante mucho tiempo la determinación de los anti-dsDNA se apoyó en tres técnicas clásicas, el ensayo inmunoenzimático ELISA, la inmunofluorescencia indirecta sobre el hemoflagelado Crithidia luciliae conocida como CLIFT, y el radioinmunoanálisis descrito por Farr en 1969, este último considerado durante décadas la técnica de referencia por su elevada especificidad, aunque su uso ha ido decayendo por el manejo de radioisótopos que exige.[2] En la CLIFT el DNA nativo se encuentra altamente compactado en el cinetoplasto del parásito, lo que le confiere una especificidad elevada y un alto valor predictivo positivo, aunque a costa de una sensibilidad menor que la de otros métodos, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, cuando los títulos todavía son bajos.

En el caso del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, la determinación de anti-DNA durante el periodo de estudio se realizó mayoritariamente mediante ELISA, sin que se descarte del todo el uso ocasional de otra técnica según la disponibilidad del laboratorio en cada momento. Tratándose de un método automatizado, el ELISA ofrece mayor sensibilidad que la CLIFT, pero menor especificidad, lo que implica que la prevalencia de anti-DNA reportada en el capítulo de resultados pudo incluir algunos casos de menor afinidad que una técnica confirmatoria como la CLIFT habría descartado, sin que existiera en este hospital ese segundo paso de verificación.

A partir de la década de 1980 se fueron incorporando métodos automatizados, primero el ELISA y después la inmunoanálisis fluorescente FEIA, el quimioluminiscente CLIA y el que analiza múltiples parámetros de forma simultánea, el MPIA, todos ellos con mayor sensibilidad, pero menor especificidad que la CLIFT, ya que detectan anticuerpos de afinidad y avidez más bajas,[2] comparación que proviene de series de laboratorio general y no específicamente de lupus pediátrico. Los estudios comparativos entre estos equipos muestran un grado de acuerdo apenas moderado, con sensibilidades para el lupus que van del 5,7 % de la CLIFT al 33,3 % del EIA y especificidades que oscilan entre el 89,8 % del MPIA y el 98,8 % de la CLIFT, de manera que cuando esta última resulta positiva confiere al paciente la mayor probabilidad de tener LES entre todas las técnicas disponibles, motivo por el cual algunas guías recomiendan su uso como confirmación de segunda línea tras un resultado positivo en una técnica cuantitativa automatizada. Un trabajo comparó ensayos de anti-dsDNA de nueva generación encontró diferencias de sensibilidad entre plataformas que iban en la misma dirección que lo ya descrito para los métodos clásicos, cambiar de tecnología no resolvió el problema de fondo, que sigue siendo la falta de un estándar común entre fabricantes.[25]

El contraste entre la CLIFT, con su especificidad casi perfecta, pero sensibilidad baja, y los métodos automatizados, más sensibles pero menos específicos, termina diciendo algo sobre cómo leer un resultado positivo o negativo según de dónde venga. Un anti-DNA positivo por CLIFT pesa distinto que uno positivo por ELISA, y esa diferencia de peso es la que se pierde cuando en un expediente clínico solo queda registrada la palabra positivo o negativo, sin indicar la técnica que lo generó, que es

más o menos lo que ocurre con los datos que se manejan en este trabajo. Frente a esa disyuntiva, lo más razonable para un estudio clínico que necesite ambas cosas, no perder casos por baja sensibilidad y no sobrediagnosticar por baja especificidad, sería un esquema de dos pasos: tamizaje con un método automatizado y confirmación con CLIFT cuando el resultado lo amerite, aunque no todos los centros cuentan con las dos técnicas disponibles ni las aplican en ese orden de forma sistemática.

2.2.1.4 Cuantificación sérica en UI/mL: métodos, valores de referencia e interpretación clínica

En la práctica clínica habitual, ante la sospecha de nefritis lúpica, se recomienda determinar al inicio y durante el seguimiento los valores séricos de anti-dsDNA junto con el anti-C1q cuando el centro dispone de esta determinación, además de los componentes C3 y C4 del complemento, integrando todas estas pruebas en los controles periódicos del paciente,[26] recomendación que forma parte de un consenso de nefrología dirigido principalmente a población adulta. Sin embargo, la cuantía absoluta del anticuerpo en un único momento no resulta tan informativa como su variación a lo largo del tiempo, de modo que lo que realmente orienta sobre la respuesta al tratamiento o sobre una posible recaída es el descenso o el repunte de los niveles entre una determinación y la siguiente, más que el valor aislado expresado en UI/mL.

Esto se debe en parte a que persisten déficits de estandarización entre los distintos fabricantes, lo que hace que los rangos analíticos y los puntos de corte varíen de forma notable según la plataforma empleada, con cifras que en los equipos de CLIA oscilan entre 9,8 y 666,9 UI/mL con un punto de corte equívoco entre 35 y 45 UI/mL, mientras que en el MPIA el rango va de 1 a 300 UI/mL con un punto dudoso entre 5 y 9 UI/mL, y en el FEIA de 0,5 a 379 UI/mL con un punto dudoso entre 10 y 15 UI/mL.[2] Por esta razón se insiste en que el seguimiento de un mismo paciente debería realizarse siempre con el mismo método analítico, ya que comparar valores obtenidos en plataformas distintas puede llevar a interpretar como un cambio real de actividad lo que en realidad es solo una diferencia de calibración entre equipos.

El resultado de anti-DNA se puede leer de dos maneras bastante distintas y conviene no mezclarlas cuando se trata de un paciente en particular. Una lectura es la cualitativa, la que separa a positivos de negativos según el punto de corte del laboratorio, y esa es la que suele quedar registrada en la mayoría de los expedientes revisados en este trabajo; la otra es la cuantitativa, el valor en UI/mL propiamente dicho, que en teoría debería aportar información adicional sobre cuánto anticuerpo circula en el paciente, pero que en la práctica no se comporta como una escala donde el doble de UI/mL representa el doble de actividad renal o el doble de riesgo de nefritis. Los rangos analíticos ya descritos para cada plataforma son la prueba de esa falta de proporcionalidad[2] sin que un valor aislado deje ver esa diferencia si no se acompaña del rango propio de la técnica con la que se procesó la muestra. Ese mismo número, sin ese contexto, puede quedar cerca del punto de corte en un equipo y lejos de él en otro según cuál sea el rango de referencia de la plataforma utilizada.

De manera aislada el nivel de anti-DNA no termina de decir mucho sobre la actividad renal del paciente, el consenso de nefrología recomienda determinarlo junto al anti-C1q cuando el laboratorio lo tiene disponible y junto a los componentes C3 y C4 del complemento, integrando estas pruebas dentro de los controles periódicos del paciente y no como datos que se revisan cada uno por su cuenta.[26] La combinación de anti-dsDNA positivo con complemento bajo rara vez aparece en pacientes sin actividad histológica de nefritis proliferativa, mientras que la ausencia simultánea de ambos marcadores suele acompañarse de un riesgo bajo de recaída renal. Ese es el terreno en el que se mueve el nivel del anticuerpo dentro de los objetivos de este trabajo, como una variable que se describe de forma independiente pero que solo termina de leerse bien junto al resto del panel serológico y a los datos renales del mismo paciente.

La falta de estandarización entre fabricantes tiene consecuencias directas sobre cómo se lee un expediente clínico años después; esta variabilidad complica en particular un estudio retrospectivo como el presente donde la plataforma utilizada no siempre queda consignada junto al resultado de modo que un valor que aparece más alto en una consulta posterior puede reflejar solo esa falta de registro y no un repunte real de la enfermedad.[2]

2.2.1.5 Estratificación por niveles y su relevancia clínica

Más allá del valor diagnóstico, los niveles de anti-dsDNA se incorporan a los índices clínicos de actividad del lupus, entre ellos el SLEDAI-2K, donde un anti-DNA elevado por encima del rango de referencia del laboratorio puntúa junto a otros descriptores como la hematuria, la proteinuria o el complemento bajo, sin que la sola elevación del anticuerpo sea suficiente para diagnosticar por sí misma un brote de actividad.[2] El SLEDAI-2K no fue evaluado en este trabajo, donde el desenlace principal es la clasificación operacional de severidad renal y no la actividad lúpica global. En la población pediátrica, a diferencia de lo que ocurre con otros autoanticuerpos del perfil lúpico cuya positividad no se correlaciona de forma constante con la actividad clínica, el anti-DNA nativo sí se ha relacionado de forma consistente con la actividad del lupus de inicio infantil.[1]

El SLEDAI-2K no trabaja con el valor numérico como tal, sino con una categoría armada a partir del rango de referencia de cada laboratorio; el anticuerpo puntúa cuando está por encima de ese rango y no puntúa cuando está dentro de él, sin distinguir si el paciente quedó apenas fuera del corte o varias veces por encima;[2] esa manera de operar ya deja ver que la comunidad clínica no trata el nivel de anti-DNA como una variable continua que se pueda seguir en cualquier punto de su escala, sino como algo que se corta en algún punto para poder integrarlo a un puntaje junto con otros hallazgos como la hematuria o la proteinuria. El objetivo 4 de este trabajo parte de una lógica parecida al proponer una categoría de nivel además de la presencia y el valor en UI/mL, aunque aquí el corte no se hace con fines de puntuación de actividad global sino para describir de forma más fina cómo se distribuyen los pacientes según cuánto anticuerpo circula, sin que ese ejercicio de categorización suponga todavía ninguna afirmación sobre su relación con la severidad renal.

En el contexto renal esta estratificación adquiere un matiz adicional, porque la combinación de anti-dsDNA y anti-C1q positivos junto con cifras bajas de C3 y C4 rara vez se encuentra en pacientes sin actividad histológica de nefritis proliferativa, mientras que la ausencia simultánea de ambos anticuerpos se asocia a un riesgo bajo de recidiva renal.[22] Esta lectura combinada, más que la del anti-DNA aislado, es la

que terminan utilizando los clínicos para decidir la intensidad del seguimiento, reservando los controles más espaciados para los pacientes en los que ambos marcadores permanecen negativos de forma sostenida y aproximando las revisiones en aquellos en los que persisten o reaparecen.

Un título de anti-dsDNA elevado en una determinación aislada no equivale de forma automática a nefritis activa, la interpretación correcta exige revisarlo junto con C3, C4, la proteinuria y la evolución clínica del paciente para etiquetar un brote renal [23]; la diferenciación entre título aislado y patrón combinado resulta decisiva para la formulación del quinto objetivo de esta investigación.

La literatura le da relevancia al nivel del anticuerpo y a su lectura junto a otros parámetros, por eso el análisis estadístico incluye el valor cuantitativo en UI/mL frente al grado de severidad renal, además de la variable positivo o negativo. El C3 y el C4 no estuvieron disponibles en este hospital durante el periodo de estudio y con el anti-C1q pasó lo mismo, lo más cercano que permitían los datos era cruzar el nivel del anticuerpo con la severidad renal.

El anti-DNA de doble dado su papel central en los criterios de clasificación y su vinculación con la actividad renal sigue siendo el marcador serológico para el seguimiento del lupus infantil. Por otra parte, los antinucleosomas se consideran un marcador que puede positivizarse en las etapas iniciales de la enfermedad mostrando una correlación con la actividad lúpica similar a la del anti-DNA en ciertos estudios. Pese a ello, su incorporación al seguimiento rutinario y su utilidad clínica definitiva siguen siendo objeto de debate en la literatura.

2.2.2 Anticuerpos antinucleosomas

2.2.2.1 Estructura del nucleosoma y bases moleculares de la antigenicidad

El nucleosoma no es una molécula aislada sino la forma en que la cromatina se empaqueta dentro del núcleo, una especie de bobina donde el ADN de doble cadena se enrolla sobre un núcleo de histonas, y es justamente esa combinación de ácido nucleico y proteína lo que termina volviéndose blanco de los anticuerpos del lupus.

Los anti-NUC, como se les suele abreviar, no reconocen al ADN puro ni a la histona aislada sino más bien epítopos de histona que quedan expuestos cuando la cromatina se desorganiza, además de epítopos conformacionales que solo aparecen cuando el ADN de doble cadena y las histonas interactúan entre sí, lo cual explica por qué este anticuerpo termina reaccionando también, aunque de forma cruzada, contra el ADNcd,[9] hallazgo descrito en estudios de caracterización molecular sin especificar edad de la población.

Esto coincide con lo que se ha venido describiendo para los anticuerpos anti-DNA, donde el ADN aislado en realidad no resulta demasiado inmunogénico y el verdadero disparador parece ser el complejo mayor que forma con las histonas, de manera que cuando se habla de antinucleosomas en realidad se está hablando de una familia de anticuerpos cuyo significado clínico es parecido al de los anti-dsDNA, pudiendo incluso detectarse antes que estos en fases tempranas del lupus, aunque su implantación en la práctica diaria de los laboratorios sea todavía bastante inferior.[2]

En línea con esta reactividad cruzada entre anti-nucleosoma y ADN de doble cadena, este trabajo evalúa antes que nada la colinealidad entre ambos anticuerpos, dado que si comparten parte del mismo blanco antigénico es esperable que también se muevan juntos en los pacientes, y esa relación entre los dos marcadores es un paso previo antes de interpretar por separado su asociación con la severidad renal. Revisar esa colinealidad antes de cualquier otro cruce estadístico evita, en la medida de lo posible, atribuir a dos anticuerpos distintos un peso que en realidad podría venir de una sola fuente compartida de reactividad frente a estructuras nucleares.

2.2.2.2 Mecanismos de producción de anticuerpos antinucleosomas y su rol en la autoinmunidad lúpica

Siguiendo el mismo mecanismo de supervivencia de linfocitos B autorreactivos ya descrito para el anti-DNA,[9] una vez generados, estos anticuerpos no se quedan flotando sin más en la sangre, sino que parecen jugar un papel activo en la patogénesis renal del lupus, porque median la unión de los autoanticuerpos a la membrana basal, un mecanismo que se ha propuesto como parte central del

desarrollo de la nefritis lúpica y que distingue a los anti-NUC de otras especificidades antinucleares menos implicadas en el daño a órgano.[11]

Conforme a este mecanismo de unión a la membrana basal, el antinucleosoma aporta a este trabajo un argumento propio y no solo una repetición del anti-DNA, porque describe una vía de acción directa sobre el tejido renal que no depende únicamente del depósito de inmunocomplejos ya explicado para el anti-DNA, y esa vía adicional es parte de lo que justifica analizar los dos anticuerpos por separado frente a la severidad renal y no darlos por equivalentes de entrada. Esa vía propia, sin embargo, no aparece medida de forma directa en este trabajo, ya que no se cuenta con estudios de biopsia con inmunofluorescencia que confirmen ese depósito específico en cada paciente de la muestra, así que queda como argumento teórico de fondo.

2.2.2.3 Métodos de detección de la presencia de anticuerpos antinucleosomas y su sensibilidad diagnóstica

En una serie retrospectiva cubana de 169 sujetos entre lúpicos, otras conectivopatías y sanos, la determinación de anti-Nuc por ELISA mostró una sensibilidad de 0,700 acompañada de una especificidad de 0,877 frente a otras colagenopatías, que llegó incluso a 1,000 cuando la comparación se hizo contra sujetos aparentemente sanos, cifras que en conjunto la situaron por encima de los ANA determinados por inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2, donde la especificidad apenas superó lo esperado por azar,[3] en una serie compuesta por personas adultas.

La misma serie calculó la exactitud diagnóstica mediante el área bajo la curva ROC, y aunque los anti-ADNdc siguieron siendo los más certeros de todo el panel, los anti-Nuc quedaron en segundo lugar con un área de 0,785 frente a otras conectivopatías y de hasta 0,995 frente a sanos, por delante de los anti-Sm y los anti-Rib P, lo que de alguna manera respalda que esta especificidad pueda sustituir o complementar al anti-dsDNA cuando este resulta negativo en un paciente con clínica sugestiva de LES.[3]

En la serie cubana el antinucleosoma quedó en segundo lugar de exactitud diagnóstica detrás del anti-dsDNA y por delante del anti-Sm y del anti-Rib P.[3] Con esa

posición, este trabajo lo ubica como marcador complementario del anti-dsDNA y revisa los dos anticuerpos de forma conjunta frente a la severidad renal.

Para efectos clínicos, el ELISA sigue siendo el método más práctico para el anti-nucleosoma, aunque a diferencia del anti-DNA no existe un método de referencia tipo CLIFT que confirme un resultado dudoso. Esa ausencia pesa más en un estudio retrospectivo como este, porque cada resultado de antinucleosoma proviene de una sola determinación, sin posibilidad de repetirla ni contrastarla con otra técnica.

2.2.2.4 Cuantificación sérica en UI/mL: plataformas analíticas, umbrales e interpretación

Las determinaciones de anti-nucleosoma suelen realizarse mediante estuches comerciales de ELISA tipo Orgentec, el mismo tipo de plataforma que se emplea de forma rutinaria para anti-C1q y anti-dsDNA en los laboratorios que trabajan con paneles serológicos completos de lupus, siguiendo siempre las instrucciones de calibración propias del fabricante más que un estándar único compartido entre marcas.[27] El anti-nucleosoma enfrenta la misma falta de estandarización entre fabricantes ya señalada para el anti-DNA, con el agravante de contar con menos series que comparen plataformas entre sí.[2]

El ELISA no es la única vía para llegar a un número, ya existen ensayos multiplex de tipo citometría de flujo a base de perlas capaces de medir varios autoanticuerpos del panel lúpico, antinucleosoma incluido, en una sola corrida, lo que en teoría agiliza el proceso frente a procesar cada anticuerpo por separado.[9] Esa tecnología no resuelve por sí sola el problema de fondo, porque el origen del antígeno con el que se tapiza cada placa varía entre fabricantes tanto como el punto de corte, así que la falta de un estándar común no se limita a la calibración del equipo sino también a qué molécula exacta se usa para atrapar el anticuerpo.

Un hospital universitario francés ya aplica esa lógica en la práctica diaria, con una plataforma multiplex comercial que cuantifica juntos, en la misma corrida, el anti-dsDNA y el anti-cromatina, que es prácticamente el mismo antígeno que aquí se llama

antinucleosoma, y lleva más de una década haciendo ese seguimiento conjunto en su laboratorio de referencia.[28] Ese modelo muestra que la limitación del método único no es exclusiva de este trabajo, sino algo que otros centros sí han logrado superar cuando cuentan con el equipo adecuado, aunque tampoco ahí el antinucleosoma se mide con un estándar reconocido internacionalmente como el que sí existe para el anti-DNA.

2.2.2.5 Niveles estratificados y correlación con actividad lúpica

En un estudio boliviano que correlacionó la β2-microglobulina sérica con otros marcadores de actividad lúpica, los niveles de anti-nucleosoma, junto con los de anti-C1q y la creatinina, mostraron una asociación positiva con la concentración de β2M, mientras que el complemento C3 y C4 se comportó de forma inversa, y los pacientes con lupus activo presentaron una mediana de β2M bastante más alta que los pacientes inactivos o que el grupo control, lo que en la práctica termina situando al anti-nucleosoma dentro del conjunto de marcadores que suben cuando la enfermedad se activa y bajan cuando se controla,[27] estudio realizado en población adulta con LES.

Los niveles de antinucleosomas se han descrito como marcadores fluctuantes según la actividad lúpica, sin embargo la evidencia sobre su valor clínico individual en la toma de decisiones terapéuticas es más escasa que la disponible para el anti-dsDNA.[24]; este estudio mide la asociación con la severidad renal en un solo punto temporal, sin evaluar la evolución longitudinal de los marcadores. Una cohorte del registro nacional chino de lupus encontró que el antinucleosoma sí aportaba valor predictivo adicional al anti-DNA para el daño renal, pero ese aporte cambiaba según el subgrupo analizado y no fue parejo en todos los casos.[29]

Frente al anti-DNA, en algunos estudios la exactitud diagnóstica del antinucleosoma medida por área bajo la curva ROC se acerca bastante a la del anti-dsDNA y queda por delante de otros autoanticuerpos del panel lúpico. [3] A esto se suma un vínculo más directo con el mecanismo de unión a la membrana basal glomerular.[11] Los indicadores de exactitud diagnóstica funcionan mejor leídos como un cálculo de qué tan probable es que un resultado positivo venga acompañado de actividad.[3]

Goda et al et al., aplicaron este mismo razonamiento directamente sobre la nefritis lúpica derivando una aproximación probabilística en la que un resultado positivo en un paciente con sospecha de afectación renal, presenta una mayor probabilidad de acierto que de error, sin llegar a constituir una certeza; este tipo de lectura donde el resultado del anticuerpo se interpreta como la probabilidad de un desenlace renal constituye el núcleo del objetivo 5 de este trabajo, el cual se enfoca en el análisis cruzado de niveles y no solo de la positividad.[11]

La posición del anti-nucleosoma en segundo lugar por detrás del anti-dsDNA y por delante del anti-Sm y anti-Rib P, ya fue establecida en el apartado anterior;[3] esta jerarquía es relevante al evaluar el aporte potencial del marcador frente a la severidad renal. Ninguno de los dos estudios analizados trabaja con población pediátrica ni estratifica la severidad renal como se realiza en este trabajo; por el contrario, ambos evalúan la actividad o la presencia de nefritis de forma general, sin desagregar los hallazgos por grados.

Los mismos problemas de estandarización entre kits comerciales que afectan al anti-DNA se repiten aquí, la evidencia específica sobre su peso individual en las decisiones de tratamiento sigue siendo escasa frente a la ya acumulada para el anti-dsDNA,[23] y buena parte de los estudios que lo respaldan provienen de series pequeñas o de poblaciones mixtas que no siempre distinguen edad de inicio. Esa combinación, resultados prometedores, pero todavía poco consolidados, es probablemente la razón por la que el antinucleosoma no forma parte del perfil serológico solicitado de forma sistemática en muchos hospitales, incluido el escenario de la presente investigación, donde su determinación resultó considerablemente menos frecuente que la del anti-DNA.

Aunque actividad lúpica y compromiso renal suelen moverse juntos en la práctica clínica mezclarlos en una sola variable de resultado habría juntado dos preguntas distintas en el análisis estadístico. Por eso este trabajo busca precisar esa relación hacia la severidad renal. La precisión hacia un desenlace más acotado no significa desconocer que actividad lúpica y compromiso renal suelen moverse juntos en la práctica clínica, sino evitar que el análisis estadístico termine mezclando dos preguntas distintas bajo una sola variable de resultado.

2.2.3 Manifestaciones renales en lupus eritematoso sistémico infantil

2.2.3.1 Fisiopatología de la nefritis lúpica pediátrica y mecanismos de daño glomerular mediado por autoanticuerpos

La nefritis lúpica pediátrica no es simplemente una versión pequeña de lo que ocurre en el adulto, sino una manifestación que tiende a ser más severa desde el inicio, y cuya fisiopatología descansa en el depósito de inmunocomplejos en el glomérulo, seguido de la activación del complemento que desencadena el proceso inflamatorio que termina dañando la membrana basal y comprometiendo el funcionalismo renal de forma progresiva; a esto se suman también mecanismos de daño directo mediados por autoanticuerpos nefritogénicos que se unen a estructuras propias del endotelio y la membrana glomerular,[30] en una revisión que integra series de nefritis lúpica sin distinguir edad de inicio. Lo que varía entre los pacientes es la localización y extensión de ese depósito de inmunocomplejos, ya sea a nivel mesangial, subendotelial o subepitelial, lo que a su vez determina las diferencias en el patrón histológico y explica que bajo un mismo diagnóstico de nefritis lúpica coexistan presentaciones clínicas radicalmente distintas.

A ese mecanismo se suma una falla en la depuración de restos nucleares y en los procesos de apoptosis, lo que mantiene expuestos los antígenos nucleares y permite que se amplíe el repertorio de autoanticuerpos. Adicionalmente, se ha descrito la activación de vías innatas como las NETs y la señalización por receptores tipo Toll, con producción mantenida de interferón tipo I, la susceptibilidad genética y una variación étnica que se ha vinculado con una mayor carga autoinmunitaria desde edades tempranas. Además cuentan los retrasos para llegar a una evaluación nefrológica y a pruebas de laboratorio especializado, biopsia renal incluida, y ahí suele encontrarse una mayor proporción de pacientes que debutan con síndrome nefrótico o con una nefritis ya establecida.[16,17]

En la población pediátrica los daños renales son más frecuentes e importantes al momento del diagnóstico que en el adulto, con series que reportan que un número considerable de niños debuta directamente con nefropatía avanzada, incluso sin

manifestaciones analíticas muy llamativas en ese momento, y la mayoría de los pacientes en los que se realiza biopsia presentan grados III o IV de la clasificación ISN/RPS al momento del diagnóstico histológico, lo que habla de un daño que ya está establecido cuando se confirma la enfermedad.[17] Esta capacidad de la nefritis de progresar en silencio es uno de los argumentos que se repiten con mayor peso en la literatura pediátrica para justificar la vigilancia renal sistemática y la biopsia temprana, ya que la ausencia de síntomas floridos no descarta lesión glomerular significativa.

2.2.3.2 Proteinuria y hematuria como indicadores de compromiso renal: definición, gradación y valor clínico

En una cohorte de 48 pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico juvenil seguidos entre 2018 y 2023 en Guayaquil, el 68,8 % de los pacientes desarrolló manifestaciones renales durante la evolución, siendo la proteinuria el hallazgo de laboratorio más frecuente con un 48,4 % seguido de la hematuria con un 36,4 %, y la forma de presentación clínica predominante fue el síndrome nefrótico, que apareció en un 48,5 % de los casos con compromiso renal, mientras que el síndrome nefrítico se observó en el 27,3 %; la mortalidad alcanzó un 10,4 % y se asoció de forma significativa con edema facial y oliguria.[16] Que el síndrome nefrótico supere al nefrítico en frecuencia en esta cohorte es un dato que vale la pena retener, porque en el adulto la presentación proliferativa con nefrítico tiende a describirse con mayor énfasis, y su diferente distribución en niños puede tener que ver con el predominio de clases histológicas más agresivas al debut.

Desde el punto de vista clínico operativo, la proteinuria se considera el parámetro de seguimiento más relevante una vez establecida la nefritis lúpica, porque el grado de proteinuria en los primeros meses de tratamiento se correlaciona con los resultados renales a largo plazo más que prácticamente cualquier otro marcador analítico disponible durante el seguimiento; y cuando a la proteinuria se le suma un sedimento activo, sea con hematuria o cilindruria, la indicación de biopsia renal queda reforzada sin necesidad de esperar a que la función renal se deteriore de forma apreciable.[26] Una proteinuria por encima de 0,5 g en 24 horas, o un cociente proteína-creatinina urinario equivalente, ya justifica por sí sola la realización de la biopsia en todo paciente

con LES, umbral que resulta bastante más bajo que el que muchas veces se espera en la práctica para decidir el estudio histológico.

Conforme a este mayor peso de la proteinuria frente a la hematuria como indicador de seguimiento, la escala de severidad renal construida para este trabajo no se apoya en un solo parámetro, sino que combina proteinuria, hematuria, cilindruria, creatinina y TFG, de manera que ningún componente aislado determina por sí solo el grado de gravedad asignado a cada paciente. Esa combinación de parámetros busca compensar lo que cada uno por separado deja fuera, porque un paciente puede tener hematuria sin proteinuria relevante o al revés, y limitarse a uno solo hubiera dejado subclasificados a pacientes con compromiso renal real.

2.2.3.3 Cilindruria, creatinina sérica y tasa de filtración glomerular (TFG) en la evaluación nefrológica pediátrica

La evaluación nefrológica en el niño con lupus no se reduce a medir proteinuria; incluye el análisis del sedimento urinario para detectar cilindruria y leucocituria, la cuantificación de creatinina sérica y la estimación del filtrado glomerular, y en el contexto pediátrico esa estimación no puede realizarse con las mismas fórmulas que en el adulto sino que se requieren ecuaciones adaptadas a la edad, la talla y la creatinina sérica, siendo la fórmula de Schwartz la más usada en la práctica clínica para obtener un filtrado glomerular estimado que permita categorizar la función renal del paciente y detectar deterioros que la creatinina aislada puede esconder durante tiempo.[31]

En niños, una creatinina que todavía se sitúa dentro del rango normal del laboratorio puede corresponderse con un filtrado ya deteriorado si la masa muscular es pequeña, lo que hace que la creatinina como único marcador sea insuficiente y que se insista en usar el filtrado estimado.

En una cohorte pediátrica colombiana con 57 pacientes con nefropatía lúpica biopsiada y seguidos hasta cuatro años, la tasa de filtración glomerular al diagnóstico no mostró un buen nivel de acuerdo con los hallazgos histopatológicos más severos

de la escala ISN/RPS modificada, lo que reafirma que los parámetros funcionales renales en el momento del diagnóstico son poco predictivos de la carga histológica real y que un filtrado conservado no descarta una nefritis proliferativa activa que requiera tratamiento inmunosupresor intenso.[32] El seguimiento de la TFG a cuatro años sí tuvo algo más de correlación con ciertos índices de cronicidad en la biopsia inicial, de manera que la evolución del filtrado en el tiempo informa más que la medición aislada al momento del debut.

Siguiendo esta observación sobre la creatinina y la masa muscular en el niño, la escala de severidad de este trabajo incorpora la TFG estimada por la fórmula de Schwartz y no solo la creatinina sérica, de forma que un paciente con creatinina dentro de rango pero con TFG ya disminuida quede clasificado según su función renal real y no según un valor que en pediatría puede resultar engañoso. Esta decisión metodológica pesa especialmente en los pacientes de menor edad y masa muscular de la muestra, donde la diferencia entre creatinina y TFG estimada tiende a ser mayor que en los adolescentes más próximos al final del rango etario estudiado.

2.2.3.4 Clasificación histopatológica de la nefritis lúpica (ISN/RPS clases I – VI) según biopsia renal

La clasificación de la ISN/RPS organiza la nefritis lúpica en seis clases según la localización de los inmunocomplejos y la extensión del daño glomerular; las clases I y II corresponden a afectación mesangial sin proliferación endocapilar, la clase III abarca formas focales con menos del 50 % de glomérulos afectados, la IV es la forma difusa con más del 50 % implicado y es la más frecuente y la de peor pronóstico, la V es la membranosa con depósitos subepiteliales y curso predominantemente nefrótico, y la VI representa la esclerosis glomerular avanzada que traduce daño crónico irreversible.[30] Esta clasificación sirve como guía tanto diagnóstica como terapéutica, porque las decisiones sobre inducción y mantenimiento del tratamiento inmunosupresor dependen directamente de la clase histológica, y la biopsia por tanto no es solo un recurso de confirmación sino una herramienta que define la intensidad del tratamiento.

En la revisión de la cohorte colombiana pediátrica con nefropatía lúpica ya mencionada, la clase IV fue la más frecuente en el estudio histológico al diagnóstico, y en los estudios comparativos de la misma base de datos se observó que un paciente que ingresa con un patrón aparentemente leve desde el punto de vista clínico puede tener lesiones histológicas de clase III o IV que cambian radicalmente el enfoque terapéutico, lo que ilustra por qué las manifestaciones clínicas no son suficientes para prescindir de la biopsia en el contexto pediátrico.[32] El solapamiento entre clases, la posibilidad de transición de una clase a otra durante la evolución y la coexistencia de lesiones activas y crónicas en la misma muestra son características de la nefritis lúpica que complican la lectura histológica y que requieren nefropatólogos con experiencia específica en la clasificación.

De acuerdo con esta jerarquía de clases, donde la IV concentra el peor pronóstico, la escala de gradación de este trabajo asigna el grado más alto a cualquier paciente con biopsia de clase III, IV, V o VI, incluso si sus parámetros funcionales se mantienen dentro de rango en la fecha índice, porque el hallazgo histológico aporta información sobre el compromiso renal que los demás indicadores todavía no muestran en ese momento. Ese criterio, sin embargo, solo pudo aplicarse a los siete pacientes que contaron con biopsia dentro del periodo revisado, de modo que la inmensa mayoría de la muestra quedó clasificada exclusivamente a partir de los parámetros funcionales y del sedimento urinario disponibles.

2.2.3.5 Severidad de las manifestaciones renales: clasificación operacional construida para este estudio (Grados 0–3) y criterios de clasificación

La gravedad del compromiso renal en el lupus pediátrico se puede estratificar de forma clínica en cuatro grados según la naturaleza de las alteraciones encontradas, donde el grado 0 implica ausencia de manifestaciones renales, el grado 1 corresponde a alteraciones urinarias asintomáticas como microhematuria o proteinuria leve sin deterioro funcional, el grado 2 agrupa los síndromes nefrótico y nefrítico sin insuficiencia renal establecida, y el grado 3 se reserva para las formas severas con deterioro agudo de la función renal, oliguria e hipertensión de difícil manejo; esta gradación ayuda a orientar la urgencia y la intensidad de la respuesta terapéutica,

donde los grados 2 y 3 concentran la mayor morbimortalidad de la nefropatía lúpica en niños.[16]

El hecho de que la mortalidad en la cohorte ecuatoriana se haya asociado de forma significativa con edema facial y oliguria habla de que los signos clínicos que traducen el grado 3 son reconocibles desde la clínica antes de que los datos de laboratorio estén disponibles, y que no esperar a tener los resultados completos puede hacer una diferencia relevante en el pronóstico.[26] Un trabajo publicado en 2025 sobre índices de actividad y cronicidad en nefritis lúpica pediátrica encontró que varios parámetros bioquímicos de rutina se movían junto con la severidad clínica del compromiso renal, en una línea parecida a la que sigue la gradación construida para este estudio.[33]

La figura muestra los cuatro grados de la clasificación operacional de severidad renal usada en este estudio, los grados son categorías de clasificación transversal, definidas a partir de los parámetros disponibles en el expediente en la fecha índice. Un paciente puede presentar cualquier grado al momento de la evaluación, sea cual sea su trayectoria clínica previa.

Figura 1
Clasificación operacional de severidad renal: grados 0 a 3



Nota. Elaboración a partir de los criterios de clasificación de la Tabla 3. Los grados no representan una evolución obligatoria

Conforme a esta gradación clínica en cuatro grados que combina alteraciones urinarias, función renal y hallazgos histológicos sin constituir todavía un sistema con validación formal en población pediátrica, este trabajo adoptó la misma lógica

pragmática para construir su propia clasificación operacional de severidad renal, combinando proteinuria, hematuria, cilindruria, creatinina, TFG y clase histológica; . los parámetros salieron de los expedientes.

En los casos donde el expediente no traía la tasa de filtración glomerular estimada, la severidad renal se clasificó con una regla jerárquica. El conteo pasaba de cero a tres, el puntaje de actividad en la biopsia renal también subía y los pacientes con los tres marcadores positivos perdieron función renal más rápido que el resto durante el seguimiento. En esta investigación la escala operacional gradúa la severidad renal, y cada anticuerpo entra por separado tanto como positividad como en valor cuantitativo en UI/mL.

2.2.4 Fundamentos teóricos para la relación entre niveles serológicos y severidad renal

2.2.4.1 Relación dosis-respuesta entre título de autoanticuerpos y daño renal

A lo largo de este marco teórico fue apareciendo en distintos puntos y sin juntarse del todo, la idea de que no es lo mismo un anticuerpo apenas positivo que uno con un título alto. Estévez del Toro et al. encontraron un Odds ratio de 15,82 para el anti-DNA de doble cadena elevado como factor asociado al desarrollo de nefritis lúpica, cifra que ya deja ver que el peso del anticuerpo en el modelo no viene de estar presente sino de estarlo con fuerza.[12] Algo parecido se desprende de la lectura combinada que describe el consenso de nefrología, donde el anti-dsDNA junto con anti-C1q positivos y complemento bajo casi no aparece en pacientes sin actividad proliferativa, mientras que su ausencia sostenida en el tiempo se acompaña de un riesgo bajo de recaída.[26]

Un estudio coreano con pacientes de nefritis lúpica confirmada por biopsia contó cuántos de tres marcadores resultaban positivos en cada paciente, los marcadores eran el anti-dsDNA y el antinucleosoma, además de la antihistona. A medida que ese conteo subía de cero a tres, el puntaje de actividad en la biopsia renal también subía y los pacientes con los tres positivos perdieron función renal más rápido que el resto durante el seguimiento.[34]

Para esta investigación, la escala operacional gradúa la severidad renal, los anticuerpos entran como positividad y como valor cuantitativo en UI/mL cada uno por separado. Un modelo predictivo construido en población pediátrica malaya con nefritis lúpica proliferativa siguió una lógica parecida, combinó variables serológicas y clínicas para anticipar la forma más agresiva de la enfermedad; no obstante, es un modelo preliminar que todavía necesita validación en otras cohortes.[35]

El estudio francés que ya se mencionó para la plataforma multiplex también sigue esta línea desde otro ángulo [28], los pacientes que resultaron positivos para anti-dsDNA y anti-cromatina a la vez desarrollaron nefritis lúpica en más de la mitad de los casos, muy por encima de quienes solo tenían uno de los dos marcadores positivo, y en ese grupo doble positivo la actividad de la enfermedad se movió junto con el nivel de ambos anticuerpos lo bastante como para usarse en la predicción de brotes. Otra vez aparece la misma idea, que la combinación pesa más que la presencia aislada, ahora medida como nivel y no solo como conteo de positividades.

2.2.4.2 Escalas e índices de severidad renal utilizados en la literatura de lupus

Antes de la biopsia, la nefritis lúpica ya tenía sus propias formas de ponerle un número a la severidad. La más asentada es el par de índices del NIH, uno de actividad y otro de cronicidad, armados a partir de seis y cuatro lesiones respectivamente, cada una puntuada según el porcentaje de glomérulos afectados; el índice de actividad llega hasta 24 puntos y el de cronicidad hasta 12, y desde la revisión de 2018 quedaron incorporados dentro de la propia clasificación ISN/RPS en reemplazo de las antiguas subclases A, C y A/C.[36] El índice de actividad se pensó en principio como el más informativo y con los años cedió frente al de cronicidad ya que varios estudios de validación encontraron que la cronicidad predice mejor los desenlaces renales a largo plazo. La actividad pierde fuerza como predictor en parte porque las lesiones activas responden al tratamiento inmunosupresor y dejan de marcar diferencia en el pronóstico cuando el paciente ya está en manejo.[36]

La distinción entre lo que puntúa alto al inicio y lo que realmente termina prediciendo el desenlace es algo que la escala operacional de este trabajo no puede replicar, porque nace de datos clínicos y de laboratorio y no de biopsia sistemática, y solo pudo aplicar el criterio histológico en los siete pacientes que contaban con ese estudio.

Fuera del terreno de la biopsia, el dominio renal del SLEDAI ofrece otro tipo de puntaje, more cercano a lo que se maneja habitualmente en la consulta; ahí entran hematuria, proteinuria, piuria y cilindros urinarios, cada uno sumando puntos dentro del índice global de actividad lúpica sin que se distinga entre un hallazgo leve y uno severo dentro de la misma categoría. Un trabajo pediátrico reciente que buscaba validar un biomarcador urinario en lupus infantil terminó topándose con el mismo problema que atraviesa este trabajo, la falta de biopsia disponible en todos los pacientes, y resolvió definir la actividad renal activa combinando proteinuria por encima de cierto umbral, hematuria significativa y una TFG por debajo de 90, cuando el resultado histológico no estaba a la mano.[37]

2.2.4.3 Fundamentos estadísticos para analizar variables serológicas frente a una variable de desenlace ordinal

Elegir entre Pearson y Spearman no es un detalle de forma, aunque muchas veces se trate así en la práctica. Una auditoría reciente sobre el uso de pruebas de correlación en dos revistas de anestesiología encontró que buena parte de los artículos revisados no explicaba por qué había elegido una prueba u otra, y tampoco reportaba con regularidad el intervalo de confianza del coeficiente ni el valor p que sustentaba la asociación.[38] Spearman trabaja con el orden de los valores y no con su magnitud exacta, lo que lo vuelve apropiado cuando los títulos de anti-DNA y antinucleosomas en UI/mL no se distribuyen de forma normal. En cambio Pearson hubiera exigido justo lo contrario, normalidad y una relación proporcional entre las variables, algo que los propios valores de anti-DNA y antinucleosomas con rangos intercuartílicos amplios y máximos por encima de la mediana no calza con esas condiciones.

Una vez que el valor p indica que una asociación es significativa, queda por ver cómo se interpreta su magnitud, un valor p bajo señala que existe una relación y la medida de tamaño del efecto dice qué tan fuerte es. La literatura metodológica agrupa estas medidas en dos familias, una compara diferencias entre grupos y la otra mide la fuerza de una asociación. En esta segunda entran el coeficiente de correlación de Spearman y el V de Cramer que se usan para cuantificar la asociación entre anti-DNA y severidad renal.[39]

2.2.5 Aspectos metodológicos y consistencia con la investigación

El anti-DNA y los antinucleosomas se eligieron como variables de exposición porque son dos anticuerpos con mayor respaldo en la literatura sobre su relación con la actividad renal del lupus y ambos cuentan con determinación disponible dentro de los registros del hospital donde se desarrolla el estudio. Las manifestaciones renales se tomaron como desenlace clínico porque la nefritis lúpica es el factor determinante en la morbimortalidad del lupus pediátrico y ofrece variables fácilmente medibles como la proteinuria y la hematuria [12,14]; estos datos junto con la creatinina la TFG y la biopsia hacen posible el diseño de un modelo de gradación reproducible mediante la información disponible en las historias clínicas. Un estudio internacional que reunió a 428 niños con nefritis lúpica de distintos centros fue en la misma dirección al buscar marcadores clínicos y de laboratorio capaces de acompañar el seguimiento de estos pacientes, lo que respalda que trabajar con parámetros ya disponibles en la historia clínica sigue siendo un camino válido para estudiar esta enfermedad en niños, más allá de la biopsia.[40]

Se eligió una escala ordinal de gravedad renal porque la literatura revisada muestra que el riesgo asociado a los autoanticuerpos cambia según el grado de severidad, la combinación de anti-dsDNA y anti-C1q positivos se relaciona más con las formas proliferativas activas que con las alteraciones leves.[27] Conforme a lo revisado a lo largo de este marco teórico, donde antinucleosomas y anti-DNA aparecen relacionados entre sí por reactividad cruzada y por depender del mismo trasfondo de pérdida de tolerancia inmunológica, la evaluación de colinealidad entre ambos marcadores, se retoma aquí como parte formal del plan de análisis.

De la misma manera, las dificultades de estandarización descritas para las dos técnicas de determinación explican por qué el análisis estadístico de este trabajo prioriza las comparaciones bivariadas antes que un modelo multivariado inmediato, dejando ese paso más complejo condicionado a que la calidad y el volumen de datos disponibles lo permitan una vez completada la extracción.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Diseño de la investigación

El presente estudio se desarrolló bajo un diseño transversal analítico retrospectivo, denominación más usada en epidemiología clínica para este tipo de abordaje, orientado a establecer si existe una relación entre la presencia y los niveles de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas con las manifestaciones renales en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico. El carácter observacional señala que el investigador no realiza una intervención directa sobre las variables ni cambia las condiciones bajo las cuales se obtuvieron los datos, sino que toma la información que ya fue registrada dentro de la atención normal de los pacientes y luego la analiza. El período considerado va desde enero de 2020 hasta diciembre de 2024, siendo un tiempo que permite contar con una cantidad de casos para poder observar patrones de asociación entre los marcadores serológicos y los cuadros renales que fueron documentados en la historia clínica. Esta misma denominación se mantiene de forma consistente en el resumen, en la metodología y en los demás apartados del documento donde se describe el tipo de estudio.

El diseño retrospectivo se relaciona con el tipo de información que se encuentra disponible, debido a que los resultados de laboratorio y también los registros clínicos sobre la parte renal ya habían sido recogidos antes de iniciar la investigación, dentro de la atención rutinaria que recibieron los pacientes en la institución. Esto permite revisar una serie histórica de datos serológicos, información del sedimento urinario, valores de proteinuria, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada y en los casos donde se encuentre registrado, los hallazgos de biopsia renal clasificados de acuerdo con la escala ISN/RPS. El nivel analítico busca ir más allá de la descripción de frecuencias, buscando estimar la fuerza de la asociación entre variables serológicas de exposición y la variable de desenlace correspondiente a las manifestaciones renales, que se mide a través de la escala de gradación establecida para este estudio.

Para efectos de este trabajo, se define como fecha índice la fecha de la atención en la que constan de forma simultánea, dentro del mismo expediente, al menos un resultado de anti-DNA o de antinucleosomas y los datos renales evaluables (sedimento urinario, proteinuria y creatinina sérica) necesarios para clasificar la severidad. Se consideraron pertenecientes a la misma atención los resultados obtenidos en la misma fecha de consulta o dentro del mismo ingreso hospitalario. Cuando un paciente contaba con más de una atención que cumplía esta condición, se tomó la más temprana dentro del periodo de estudio como fecha índice, de manera que esta definición se aplica de forma uniforme en todos los apartados del documento donde se menciona el término.

Al tratarse de un diseño retrospectivo basado en historias clínicas, el estudio está expuesto a los sesgos habituales de este tipo de abordaje. El sesgo de selección puede aparecer porque solo se incluyeron los expedientes con datos serológicos y renales suficientes, dejando fuera casos que quizás tenían un perfil clínico distinto. El sesgo de información se relaciona con la calidad y homogeneidad del registro clínico, que no siempre se completó de la misma manera entre los distintos profesionales que atendieron a los pacientes durante el periodo revisado. También existe pérdida de datos por historias clínicas incompletas, que se refleja de forma directa en los porcentajes de resultados faltantes para anti-DNA y antinucleosomas detallados en el capítulo de resultados, y variabilidad entre laboratorios y momentos de determinación, dado que no todas las muestras se procesaron necesariamente con el mismo método analítico a lo largo de los cinco años del periodo de estudio.

El plan de análisis estadístico descrito en este capítulo se limitó a comparaciones bivariadas (Chi-cuadrado, Fisher y correlación de Spearman) entre los marcadores serológicos y la severidad renal, sin un ajuste multivariado por tratamiento recibido ni por tiempo de enfermedad. Por esa razón, el tratamiento y el tiempo de enfermedad no se trataron aquí como factores de confusión ajustados estadísticamente, sino que se describieron de forma narrativa.

3.2 Participantes

La población de estudio estuvo conformada por pacientes pediátricos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico infantil atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2020 a 2024. La institución es considerada como uno de los principales centros de referencia pediátrica en el Ecuador para el manejo de enfermedades crónicas complejas en niños, concentrando una parte importante de los casos de lupus pediátrico de la región, lo cual aporta al contexto en donde se desarrolla la investigación. Los casos fueron identificados por medio del listado del servicio y también del área de estadística hospitalaria, utilizando como apoyo la codificación diagnóstica CIE-10 M32 en sus diferentes variantes, realizando después la verificación correspondiente dentro de la historia clínica.

El proceso de selección partió de 187 expedientes identificados. La primera etapa consistió en eliminar 67 registros correspondientes a reingresos o duplicaciones del mismo paciente, conservando únicamente el expediente con la fecha índice más adecuada para el análisis. En la segunda etapa se excluyeron 24 expedientes en los que la revisión de la historia clínica no confirmó el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico infantil, pese a que el código CIE-10 M32 había sido consignado en el sistema.

De los 96 expedientes restantes, cuatro fueron excluidos por edad fuera del rango de 5 a 15 años y cuatro más por carecer de registros serológicos y renales suficientes para el análisis, según los criterios que se detallan en los apartados 3.3 y 3.4. La **muestra final quedó conformada por 88 pacientes**, con un único registro por historia clínica. El muestreo fue de tipo censal, se incluyeron todos los expedientes válidos del periodo sin proceso probabilístico, dado que el objetivo fue capturar la totalidad de los casos con datos completos. La unidad de análisis es el paciente; cuando el expediente contiene múltiples atenciones dentro del periodo, la información se extrajo de la fecha índice en la que constaban los resultados de anti-DNA, antinucleosomas y los datos renales evaluables.

Tabla 1
Flujo de selección de participantes

Etapa	Motivo	Excluidos	Restantes
Expedientes identificados (CIE-10 M32, 2020–2024)	-	-	**187**
Eliminación de duplicados y reingresos	Mismo paciente registrado más de una vez; se conservó la fecha índice	67	120
Diagnóstico no confirmado como LES infantil	Codificación M32 incorrecta o diagnóstico descartado al revisar el expediente	24	96
Exclusión por edad	Fuera del rango 5–15 años (1 de 3 años, 2 de 4 años, 1 de 18 años)	4	92
Exclusión por datos insuficientes	Sin resultado de anti-DNA ni antinucleosomas registrado, y/o sin datos renales evaluables (sedimento, proteinuria, creatinina)	4	88
		Muestra final	**88**

3.3 Criterios de inclusión

Los pacientes tenían que estar en el rango de edad de 5 a 15 años con atención registrada entre enero de 2020 y diciembre de 2024. El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico infantil debía constar con claridad en la historia clínica por parte del equipo tratante y basarse en los criterios de clasificación vigentes. Se exigió además al menos un resultado de anticuerpos anti-DNA o antinucleosomas con fecha identificable para poder vincularlo a los datos clínicos de esa misma atención. Los pacientes con resultado de uno solo de los dos marcadores se incluyeron en la muestra; su participación en el análisis serológico quedó restringida a la submuestra del marcador con dato.

En las historias clínicas revisadas, el diagnóstico de LES infantil fue consignado por el equipo tratante de la institución. En los expedientes donde constaba de forma explícita el sistema de clasificación utilizado, se identificaron los criterios ACR/SLICC, siendo los criterios SLICC 2012 los más frecuentemente referenciados; sin embargo, dado que esta información no estuvo disponible de forma uniforme en todos los

expedientes, no es posible afirmar que la totalidad de los 88 pacientes fue diagnosticada mediante un sistema de clasificación único. Para los fines de este estudio, el requisito de inclusión fue que el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico infantil constara registrado de manera clara en la historia clínica, colocado por el equipo tratante, independientemente del sistema de clasificación documentado. Vale mencionar que los criterios EULAR/ACR de 2019 posteriores a los SLICC 2012 que predominan en los expedientes revisados, ya tienen validación propia en población pediátrica y su desempeño no se aleja de lo reportado en adultos. Sin embargo, este sistema no fue el que se usó para diagnosticar a los pacientes de este hospital durante el periodo de estudio, así que no se puede descartar que algún caso límite hubiera quedado clasificado distinto bajo un criterio u otro.[41]

Como otra condición, el expediente debía tener información clínica y analítica suficiente en la fecha índice para poder clasificar las manifestaciones renales del paciente de acuerdo con la escala de gradación establecida en las variables del estudio, donde se necesitaba contar al menos con datos del sedimento urinario, proteinuria y creatinina sérica. Los expedientes que contaban con registros serológicos pero carecían de datos renales suficientes para esta clasificación, quedaron fuera del análisis.

3.4 Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio los expedientes que presentaron discordancias de identidad, es decir aquellos en los que el nombre, la fecha de nacimiento u otros datos de identificación del paciente no fueran consistentes entre los distintos documentos del expediente, ya que esta situación introduce una fuente de error que no puede ser resuelta mediante la revisión retrospectiva. También se descartaron los reingresos y las duplicaciones de registros del mismo paciente, conservando únicamente el expediente original con la fecha índice más adecuada para el análisis.

Se excluyeron igualmente los pacientes con enfermedades crónicas previas que comprometieran la función renal de forma independiente al lupus, como nefropatías congénitas, infecciones urinarias recurrentes con daño parenquimatoso documentado u otras entidades que pudieran atribuirse como causa alternativa de las alteraciones

renales registradas. Los pacientes con diagnóstico concomitante de otras enfermedades autoinmunes sistémicas distintas del LES, tampoco fueron incluidos, dado que la coexistencia de otra patología autoinmune introduce un factor de confusión sobre el origen de los autoanticuerpos y sobre el tipo de compromiso renal observado.

Los pacientes en quienes la insuficiencia renal pudiera relacionarse con causas identificables distintas al lupus, como sepsis, síndrome antifosfolípido catastrófico o nefrotoxicidad farmacológica documentada, habrían sido excluidos de la clasificación de severidad renal atribuible a nefritis lúpica. La base de datos del estudio no contiene variables específicas que registren la presencia o ausencia de estas condiciones en cada expediente, por lo que no es posible cuantificar cuántos casos, si alguno, fueron afectados por este criterio. Esta ausencia de registro constituye una limitación que se declara en el apartado 4.6.

3.5 Procedimiento de recolección de datos

La información necesaria para el estudio se obtuvo mediante la revisión de expedientes clínicos físicos y digitales disponibles en el departamento de archivo de historias clínicas y estadística del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante. El acceso a dichos registros se realizó previa autorización formal de la Coordinación de Docencia e Investigación de la institución, según se detalla a continuación. Los números de historia clínica de los pacientes con diagnóstico de LES fueron proporcionados por el servicio de estadística, a partir del listado con codificación CIE-10 M32.

La autorización la emitió la Coordinación de Docencia e Investigación del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante mediante el Memorando Nro. MSP-DP09-HFIB-DA-2026-1857-M. Al tratarse de un estudio retrospectivo basado en revisión de historias clínicas sin intervención sobre los pacientes, la autorización institucional se centró en validar el acceso a los datos estadísticos y clínicos ya generados en la atención rutinaria; los datos fueron manejados de forma anonimizada durante todo el proceso de extracción y análisis. El acceso quedó restringido al equipo investigador,

y la custodia fue en una base digital protegida con contraseña en cumplimiento de los compromisos de confidencialidad suscritos ante la institución.

El equipo investigador elaboró una ficha de extracción con campos para datos demográficos como edad y sexo y para registros clínicos relevantes del diagnóstico, otros campos recogían los resultados de laboratorio de anti-DNA y antinucleosomas con sus valores numéricos en UI/mL. Los datos renales consignados en la fecha índice incluyen la presencia y el grado de proteinuria y de hematuria, además de la cilindruria, la creatinina sérica con su valor numérico y la tasa de filtración glomerular estimada. Cuando el expediente contenía un informe de biopsia renal, se registró también la clase histológica según la clasificación ISN/RPS. Cada paciente fue registrado con una única fecha índice ubicada en la atención que reunía los resultados serológicos y los datos renales evaluables. Una vez completada la extracción, la información fue organizada y codificada en una base de datos construida en Microsoft Excel 365 para su procesamiento posterior en el programa estadístico SPSS.

La extracción de los datos de las historias clínicas fue realizada por la propia autora de este trabajo, sin que existiera una verificación independiente de una submuestra por un segundo investigador, lo cual se reconoce como una limitación metodológica que se retoma en el apartado de Limitaciones del estudio.

3.6 Técnicas de análisis estadístico

El análisis estadístico se inició con una descripción de la población mediante frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, y con el cálculo de medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas continuas, según la distribución observada en la base de datos, la cual fue evaluada mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov o Shapiro-Wilk según el tamaño de la muestra. Las variables serológicas cuantitativas expresadas en UI/mL se describieron mediante mediana y rango intercuartílico, dado que la prueba de Shapiro-Wilk confirmó distribución no normal en ambos casos.

Para el análisis inferencial que busca responder al objetivo principal de la investigación, se aplicó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson en tablas de

contingencia donde se relacionó la positividad del anti-DNA y la positividad de los antinucleosomas con las manifestaciones renales ya categorizadas; cuando existieron celdas con recuentos esperados iguales o menores a cinco, se utilizó la prueba de Fisher bajo el mismo esquema de comparación. Se presentaron los valores p que correspondieron y las medidas de frecuencia de cada grupo. Para revisar la relación entre los niveles cuantitativos de los anticuerpos en UI/mL y el grado de severidad renal colocado en una escala ordinal de 0 a 3, se utilizó la correlación de Spearman, tomando en cuenta la naturaleza de las variables y la distribución no normal de los títulos serológicos. El criterio estadístico aplicado en todos los análisis fue un valor de p menor a 0,05 para rechazar la hipótesis nula.

Los datos faltantes en anti-DNA, antinucleosomas y en la tasa de filtración glomerular no se imputaron; cada análisis se realizó únicamente sobre los pacientes con el dato disponible para esa variable específica, reportando siempre el denominador correspondiente. Se evaluó la colinealidad entre anti-DNA y antinucleosomas en el subgrupo de 27 pacientes con ambos resultados cualitativos disponibles, obteniéndose una correlación de Spearman de rho=0,373 con p=0,055 y un coeficiente phi de 0,268, lo que indica una asociación débil y no significativa entre ambos marcadores. Dado que la correlación no alcanzó significancia estadística y el tamaño del subgrupo fue reducido, el análisis multivariado exploratorio no resultó viable y no se realizó.

3.7 Variables

Tabla 2
Operacionalización de las variables de exposición

Variable	Indicador	Unidades, categorías o valor final	Tipo/Escala
Anticuerpos anti-DNA	Presencia de anti-DNA	Positivo Negativo	Cualitativa nominal dicotómica
	Cuantificación sérica de anti-DNA	Valor numérico en UI/mL	Cuantitativa de razón
Anticuerpos antinucleosomas	Presencia de antinucleosomas	Positivo Negativo	Cualitativa nominal dicotómica
	Cuantificación sérica de antinucleosomas	Valor numérico en UI/mL	Cuantitativa de razón

La tasa de filtración glomerular se utiliza en su forma cuantitativa (mL/min/1,73 m²) cuando se describe la función renal de cada paciente de forma individual, y se recodifica como variable ordinal por rangos (≥90, 60–89, <60) exclusivamente para integrarse dentro de la escala de gradación de severidad renal que constituye la variable de desenlace del estudio.

Tabla 3
Operacionalización de la variable de desenlace

Variable	Indicador	Unidades, categorías o valor final	Tipo/Escala
Manifestaciones renales	Severidad de manifestaciones renales	Grado 0: examen de orina dentro de rango, creatinina dentro de rango, TFG ≥90. Grado 1: proteinuria y/o hematuria y/o cilindruria, creatinina dentro de rango, TFG ≥90. Grado 2: proteinuria y/o hematuria y/o cilindruria, creatinina fuera de rango o TFG 60–89. Grado 3: TFG <60 o biopsia renal con clase III, IV, V o VI registrada en historia clínica.	Cualitativa ordinal
	Proteinuria	Ausente: <0,5 g/24 h o UPCR <0,5 g/g o tira negativa/traza. Subnefrótica: 0,5–<3,0 g/24 h o UPCR 0,5–<2,0 g/g o tira ≥1+. Nefrótica: ≥3,0 g/24 h o UPCR ≥2,0 g/g	Cualitativa ordinal Cualitativa ordinal
	Hematuria	Ausente: 0–2 eritrocitos/HPF. Microhematuria: 3–5 eritrocitos/HPF. Hematuria significativa: >5 eritrocitos/HPF	
	Cilindruria	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
	Creatinina sérica (valor)	Valor numérico (mg/dL)	Cuantitativa de razón
	Creatinina sérica (categoría)	En referencia Fuera de referencia	Cualitativa nominal dicotómica
	TFG (valor)	Valor numérico mL/min/1,73 m²	Cuantitativa de razón
	TFG (categoría)	G1: ≥ 90 G2: 60–89 G3–G5: < 60	Cualitativa ordinal
	Nefritis lúpica consignada	Sí No	Cualitativa nominal dicotómica
	Clase de nefritis (si consta biopsia)	Clase I / Clase II / Clase III / Clase IV / Clase V / Clase VI	Cualitativa ordinal

Tabla 4
Operacionalización de las variables de caracterización

Variable	Indicador	Unidades/categorías	Tipo/Escala
Edad (variables de caracterización)	Edad en la fecha índice	Años cumplidos (5–15)	Cuantitativa de razón
Sexo (variables de caracterización)	Sexo registrado	Hombre Mujer	Cualitativa nominal

La variable de desenlace del estudio es la severidad de las manifestaciones renales, evaluada a través de una escala de gradación que va de grado 0, correspondiente a la ausencia de alteraciones renales objetivables, hasta grado 3, que agrupa los casos con filtrado glomerular deteriorado por debajo de 60 mL/min/1,73 m² o con biopsia renal que confirma nefritis lúpica proliferativa o membranosa activa. Los grados intermedios capturan tanto las alteraciones urinarias con función renal conservada como el deterioro funcional incipiente con proteinuria o hematuria persistentes. Esta variable es de naturaleza cualitativa ordinal y constituye el desenlace principal a partir del cual se construyen los cruces de análisis con las variables serológicas.

Las variables de exposición están representadas por la presencia y los niveles de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas, cada una de las cuales se recoge en dos formas: como variable dicotómica de positividad y como valor numérico continuo en UI/mL. Las variables de caracterización, que son la edad y el sexo, permiten describir la composición demográfica de la población analizada.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

La muestra total fue de 88 pacientes, para anti-DNA contaron con resultado cualitativo disponible 76 pacientes (86,4 %); el valor cuantitativo en UI/mL estuvo disponible en 16 de esos 76 (21,1 %). Para antinucleosomas contaron con resultado cualitativo disponible 28 pacientes (31,8 %); el valor cuantitativo en UI/mL estuvo disponible en 23 de esos 28 (82,1 %). El subgrupo con ambos resultados cualitativos fue de 27 pacientes, los 11 pacientes sin resultado serológico registrado entran en la caracterización demográfica, pero ninguna submuestra analítica los incluye. En las variables renales, la cilindruria tuvo dato en 75 de 88 pacientes y la creatinina sérica en 83 de 88. De la TFG estimada hubo dato en 40 de 88. Cada porcentaje de las secciones siguientes lleva su numerador y su denominador.

4.1 Características generales de la población de estudio

La muestra final quedó conformada por 88 pacientes pediátricos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico infantil que cumplieron los criterios de inclusión establecidos. El proceso de selección, detallado en la tabla 1 del apartado de metodología, partió de 187 expedientes identificados y condujo a la muestra censal de 88 casos tras excluir duplicados, expedientes sin diagnóstico confirmado de LES, registros fuera del rango de edad y expedientes con datos insuficientes para el análisis.

La mediana de edad fue de 12 años (RIC: 10–14 años; rango: 5–15 años). El grupo etario de 13 a 15 años concentró la mayor proporción de casos con 35 pacientes que equivalen al 39,8 %, seguido del grupo de 10 a 12 años con 34 pacientes que representan el 38,6 %, mientras que el grupo de 5 a 9 años agrupó los 19 restantes con el 21,6 %.

Tabla 5
Distribución demográfica de los pacientes

Variable	Categoría	N	%
Sexo	Mujer	71	80,7
	Hombre	17	19,3
Grupo de edad	5-9 años	19	21,6
	10-12 años	34	38,6
	13-15 años	35	39,8
Edad (años)	Mediana (RIC)	12 (10–14)	

Nota: RIC: rango intercuartílico. Porcentajes calculados sobre los 88 pacientes. Se excluyeron 4 pacientes con edad fuera del rango 5-15 años (1 de 3 años, 2 de 4 años y 1 de 18 años).

4.2 Proporción de positividad de anticuerpos anti-DNA

Del total de 88 pacientes que conformaron la muestra, en 12 casos que corresponden al 13,6 % no fue posible localizar un resultado consignado, pero en 76 casos (86,4 %) se contó con al menos un resultado de anticuerpos anti-DNA registrado en el sistema de laboratorio del hospital o en los anexos del expediente con fecha identificable. Entre el grupo de pacientes con resultado disponible, 41 presentaron anti-DNA positivo, lo que representa una proporción de positividad del 53,9 % entre los 76 pacientes evaluados (41/76).

Expresada sobre la muestra total, la proporción observada de positividad alcanza el 46,6 % (41/88), cifra que no puede interpretarse como prevalencia poblacional dado que 12 pacientes no tuvieron resultado disponible. Los 35 restantes del subgrupo evaluado tuvieron resultado negativo, correspondiente al 46,1 %. En cuanto a la cuantificación numérica en UI/mL, este dato solo estuvo disponible para 16 pacientes del total, lo que constituye la limitación metodológica más importante para este apartado, dado que la mayoría de los registros indicaba únicamente positividad cualitativa sin valor numérico. En los 16 casos con valor disponible, la mediana de anti-DNA fue 35,1 UI/mL (RIC: 7,0–60,1 UI/mL; rango: 2,9–366,4 UI/mL).

Tabla 6
Proporción de positividad de anticuerpos anti-DNA en pacientes evaluados

Resultado	n evaluados	n positivos	Proporción de positividad (%)
Sobre subgrupo con resultado disponible	76	41	53,9
Sobre muestra total	88	41	46,6
Sin resultado registrado	12	—	13,6 % de la muestra

Nota: Para la cuantificación numérica en UI/mL solo se dispuso de valores en 16 pacientes (18,2%); mediana 35,1 UI/mL (RIC: 7,0–60,1 UI/mL).

4.3 Proporción de positividad de anticuerpos antinucleosomas

La situación de disponibilidad de datos fue considerablemente más restrictiva para los anticuerpos antinucleosomas, únicamente 28 pacientes contaron con un resultado consignado en el expediente lo que representa el 31,8 % de la muestra. Los 60 pacientes restantes no tuvieron este registro disponible en la revisión de historias clínicas, la ausencia de resultado en el 68,2 % de la muestra se debe a que la determinación de antinucleosomas no formaba parte del perfil de laboratorio solicitado durante el periodo 2020-2024 y los exámenes se procesaban en laboratorios externos variables, lo que introdujo una barrera de acceso que no existía para otros marcadores disponibles dentro de la institución.

Entre los 28 pacientes con resultado disponible, 24 resultaron positivos para antinucleosomas, lo que representa una proporción de positividad del 85,7 % entre los 28 pacientes evaluados (24/28). Expresada sobre la muestra total, la proporción observada fue del 27,3 % (24/88), cifra que debe interpretarse con cautela dado que el 68,2% de la muestra no tuvo resultado disponible. Los 4 pacientes restantes presentaron un resultado negativo, lo que correspondió al 14,3 % de los casos que fueron evaluados. Para la cuantificación en UI/mL se dispuso de valores numéricos en 23 pacientes, observándose una mediana de 54,0 UI/mL (RIC: 23,3–200,0 UI/mL; rango: 4,3–1942,5 UI/mL), lo cual evidencia una dispersión importante en los niveles de este anticuerpo dentro de los pacientes analizados.

Tabla 7
Proporción de positividad de anticuerpos antinucleosomas en pacientes pediátricos

Resultado	n evaluados	n positivos	Proporción de positividad (%)
Sobre subgrupo con resultado disponible	28	24	85,7
Sobre muestra total	88	24	27,3
Sin resultado registrado	60	—	68,2 % de la muestra

Nota: Para la cuantificación numérica en UI/mL se dispuso de valores en 23 pacientes (26,1 %); mediana 54,0 UI/mL (RIC: 23,3–200,0 UI/mL).

4.4 Clasificación de las manifestaciones renales

La clasificación de las manifestaciones renales se realizó mediante la escala de gradación en cuatro grados establecida en la metodología, que integra datos del sedimento urinario, la creatinina sérica, la tasa de filtración glomerular y la existencia de biopsia renal con clase histológica III o superior. El Grado 0, que corresponde a ausencia de alteraciones renales objetivables, fue el encontrado en 23 pacientes, equivalentes al 26,1 % de la muestra. El Grado 1, considerado por la presencia de proteinuria y/o hematuria y/o cilindruria, manteniendo la creatinina dentro del valor de referencia y una TFG mayor o igual a 90, fue el grupo que tuvo mayor cantidad de pacientes con 35 casos, lo que representó el 39,8 %. El Grado 2, en donde ya se añade un compromiso funcional por creatinina fuera del rango de referencia o una TFG entre 60 y 89, estuvo conformado por 12 pacientes correspondiente al 13,6 %. El Grado 3, que fue el de mayor severidad, se relacionó con una TFG menor de 60 o con biopsia renal registrada en la historia clínica como clase III, IV, V o VI, encontrándose en 18 pacientes, equivalentes al 20,5 %.

En cuanto a los componentes individuales, la proteinuria subnefrótica fue la categoría más frecuente con 41 pacientes que representan el 46,6 %, seguida de ausencia de proteinuria en 26 casos con el 29,5 %, y proteinuria en rango nefrótico en 21 pacientes que equivalen al 23,9%. La hematuria significativa fue el hallazgo más frecuente dentro del sedimento urinario con 39 pacientes que corresponden al 44,3 %, seguida de ausencia de hematuria en 32 casos con el 36,4 % y microhematuria en 17 casos con el 19,3 %. La cilindruria estuvo presente en 18 de los 75 pacientes con dato disponible, representando el 24,0 % de ese subgrupo, mientras que en 13 pacientes

no se contó con registro de este parámetro. La nefritis lúpica fue consignada en la historia clínica de 45 pacientes, que equivalen al 51,1 % del total. En los 7 pacientes con biopsia renal disponible, la clase IV fue la más frecuente con 4 casos, seguida de la clase II con 2 casos y la clase I con 1 caso.

Tabla 8
Clasificación de manifestaciones renales según escala de gradación

Grado de severidad renal	n	%
Grado 0 – Sin alteración renal	23	26,1
Grado 1 – Alteración urinaria, función conservada	35	39,8
Grado 2 – Alteración urinaria, función comprometida	12	13,6
Grado 3 – TFG <60 o biopsia clase III-VI	18	20,5
Total	88	100,0

Nota: Grado 0: examen de orina normal + creatinina en referencia + TFG ≥90. Grado 1: proteinuria y/o hematuria y/o cilindruria, creatinina en referencia, TFG ≥90. Grado 2: sedimento activo + creatinina fuera de referencia o TFG 60-89. Grado 3: TFG <60 o biopsia renal con clase ISN/RPS III, IV, V o VI.

Tabla 9
Distribución de los indicadores individuales de compromiso renal

Indicador	Categoría	n	%	Sin dato
Proteinuria	Ausente	26	29,5	0
	Subnefrótica	41	46,6	
	Nefrótica	21	23,9	
Hematuria	Ausente	32	36,4	0
	Microhematuria	17	19,3	
	Hematuria significativa	39	44,3	
Cilindruria	Ausente	57	76,0 *	13
	Presente	18	24,0 *	
Creatinina (categoría)	En referencia	62	74,7	5
	Fuera de referencia	21	25,3	
TFG (categoría)	G1 ≥90 mL/min	20	22,7	46
	G2 60-89 mL/min	8	9,1	
	G3-G5 <60 mL/min	14	15,9	

Indicador	Categoría	n	%	Sin dato
Nefritis lúpica consignada	Sí	45	51,1	0
	No	43	48,9	
Clase ISN/RPS (biopsia)	No consta	81	92,0	0
	Clase I	1	1,1	
	Clase II	2	2,3	
	Clase IV	4	4,5	

Nota: Los porcentajes de cilindruria se calcularon sobre n=75 que son los pacientes con dato. Los valores de creatinina por categoría se calcularon sobre n=83 porque 5 expedientes no tenían dato de creatinina.

4.5 Relación estadística entre niveles de anticuerpos y severidad renal

4.5.1 Anticuerpos anti-DNA y severidad renal

El análisis inferencial para el objetivo 5 se realizó en dos partes diferenciadas según la disponibilidad de datos. La primera parte empleó la variable de presencia/ausencia de anti-DNA (positivo o negativo) como variable dicotómica y la cruzó contra el grado de severidad renal mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Esta prueba se aplicó sobre los 76 pacientes que contaban con resultado de anti-DNA, excluyendo los 12 sin dato. La segunda parte utilizó los valores numéricos en UI/mL disponibles para una correlación de Spearman, aunque esta última quedó limitada a 16 pacientes dado que la mayoría de los registros solo indicaban positividad cualitativa.

En la distribución por grado de severidad la positividad de anti-DNA fue más alta en el grado 3, con 93,3 % de los pacientes evaluados positivos. En los grados 0, 1 y 2 fue de 31,6 %, 54,8 % y 36,4 % respectivamente. El aumento no fue monotónico entre todos los grados. La asociación entre la positividad de anti-DNA y el grado de severidad renal resultó estadísticamente significativa, con χ^2 (3)=14,571; p=0,002 y V de Cramér=0,438, de magnitud moderada.

Como análisis secundario, el desenlace se colapsó en una variable dicotómica de presencia o ausencia de cualquier grado de compromiso renal, con los grados 1, 2 y 3 agrupados frente al grado 0. Los pacientes con anti-DNA positivo tuvieron compromiso renal en el 85,4 % de los casos (35 de 41), frente al 62,9 % (22 de 35)

de los pacientes con anti-DNA negativo. La prueba exacta de Fisher dio una OR=3,447 (IC 95 % de 1,14 a 10,40; p=0,034). La positividad de anti-DNA se asoció con aproximadamente tres veces más probabilidad de presentar algún grado de compromiso renal. Este análisis responde a si existe o no compromiso renal, sin considerar su severidad.

Tabla 10
Distribución de anti-DNA según grado de severidad renal

Grado renal	n evaluados	Anti-DNA +	% positivo	Anti-DNA −	% negativo
Grado 0	19	6	31,6	13	68,4
Grado 1	31	17	54,8	14	45,2
Grado 2	11	4	36,4	7	63,6
Grado 3	15	14	93,3	1	6,7
Total	76	41	53,9	35	46,1

Nota: Chi-cuadrado de Pearson = 14,571; gl = 3; p = 0,002; V de Cramér = 0,438. Las frecuencias esperadas mínimas fueron de 5,07, por encima del umbral de 5 que avala la aplicación de la prueba. Chi-cuadrado (presencia de cualquier compromiso renal vs. ausencia) = 5,102; p = 0,024; Fisher exact OR = 3,447; IC 95%: 1,14–10,40; p = 0,034.

4.5.2 Anticuerpos antinucleosomas y severidad renal

La asociación entre la positividad de antinucleosomas y el grado de severidad renal se evaluó sobre los 28 pacientes con resultado disponible, que representan el 31,8 % de la muestra total. Dado que 5 de las 8 celdas de la tabla de contingencia presentaron frecuencias esperadas menores a 5 (mínima: 0,29), se usó la prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton para tablas 2×4, con p=0,519 y sin evidencia estadística de asociación. La positividad fue alta en todos los grados, con 100 % en el grado 0 (7/7), 83,3 % en el grado 1 (10/12), 71,4 % en el grado 2 (5/7) y 100 % en el grado 3 (2/2), con ese patrón no se identifica un gradiente de asociación con la severidad renal. El análisis dicotómico de compromiso renal no se pudo interpretar en esta submuestra ya que ninguno de los 4 pacientes con antinucleosomas negativos pertenecía al grado 0 y no se podía calcular una OR válida.

Con los datos disponibles no se puede establecer una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de antinucleosomas y la severidad renal. La positividad alta y homogénea en todos los grados reduce la variabilidad que hace falta para detectar diferencias. El dato faltó en el 68,2 % de los pacientes, esa falta de resultados

impide descartar una asociación real y la ausencia de significancia estadística se explica por la insuficiencia de datos.

Tabla 11
Distribución de antinucleosomas según grado de severidad renal

Grado renal	n evaluados	Anti-Nuc +	% positivo	Anti-Nuc −	% negativo
Grado 0	7	7	100,0	0	0,0
Grado 1	12	10	83,3	2	16,7
Grado 2	7	5	71,4	2	28,6
Grado 3	2	2	100,0	0	0,0
Total	28	24	85,7	4	14,3

Nota: el Chi-cuadrado de Pearson no se aplica como prueba principal por frecuencias esperadas menores a 5 en 5 de 8 celdas (mínima: 0,29). Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton para tabla 2×4: p=0,519. Análisis realizado sobre n=28 pacientes con resultado de antinucleosomas disponible. El análisis dicotómico no es interpretable en esta submuestra por ausencia de pacientes con antinucleosomas negativos en Grado 0.

4.5.3 Análisis de correlación por valores cuantitativos en UI/mL

El análisis de correlación de Spearman entre los valores numéricos de anti-DNA en UI/mL y el grado de severidad renal se realizó sobre los 16 pacientes con valor disponible. El coeficiente de correlación fue rho=−0,168 con p=0,534, sin evidencia estadística de correlación, para antinucleosomas el análisis de 23 pacientes dio rho=−0,016 con p=0,944 y tampoco hubo evidencia de correlación. Los valores numéricos disponibles son una fracción pequeña del total y podrían no representar al conjunto, así que con esa muestra no se pueden sacar conclusiones sobre la correlación entre el nivel cuantitativo y la severidad renal.

Tabla 12
Correlación de Spearman entre valores cuantitativos de anticuerpos y severidad renal

Variable	n	rho	p	Interpretación
Anti-DNA (UI/mL) vs. severidad renal	16	−0,168	0,534	Sin evidencia estadística de correlación
Antinucleosomas (UI/mL) vs. severidad renal	23	−0,016	0,944	Sin evidencia estadística de correlación

Nota: Correlación de Spearman. Los valores numéricos disponibles fueron 16/88 (18,2 %) para anti-DNA y 23/88 (26,1 %) para antinucleosomas. El tamaño muestral insuficiente restringe la potencia estadística de este subanálisis.

Como análisis complementario se evaluó la colinealidad entre anti-DNA y antinucleosomas en el subgrupo de 27 pacientes con ambos resultados cualitativos. La correlación de Spearman entre la positividad de ambos marcadores fue rho=0,373 con p=0,055 sin significancia estadística al nivel de 0,05; el coeficiente phi fue de 0,268 una asociación débil entre los dos marcadores. Dado que la correlación no alcanzó significancia estadística y el tamaño del subgrupo es reducido, no se realizó análisis conjunto de ambos marcadore, solo 6 pacientes tenían los dos valores numéricos registrados, de modo que la colinealidad en UI/mL no se pudo evaluar de forma confiable.

4.6 Comprobación de hipótesis

El contraste de hipótesis se planteó bajo el criterio de rechazar la hipótesis nula cuando el p-valor fuera menor a 0,05.

Para el análisis de la asociación entre la presencia de anticuerpos anti-DNA y la severidad de las manifestaciones renales, el Chi-cuadrado arrojó un valor de 14,571 con p=0,002, que se sitúa por debajo del umbral de significancia del 0,05, por lo que se rechaza H0a y se acepta H1a: existe asociación estadísticamente significativa entre la positividad de anti-DNA y la severidad renal en la submuestra evaluable de 76 pacientes.

Para H0b/H1b (antinucleosomas, n=28): la prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton arrojó p=0,519, valor que supera el umbral de 0,05, por lo que no se rechaza H0b: no se demostró asociación estadísticamente significativa entre la positividad de antinucleosomas y la severidad renal en la submuestra de 28 pacientes con resultado disponible; aunque este resultado debe interpretarse con cautela dado que el análisis se realizó sobre los 28 pacientes con resultado disponible, y la falta de datos en el 68,2 % restante de la muestra impide generalizar esta conclusión al conjunto de la población estudiada.

Debido al tamaño reducido de las submuestras, los análisis de correlación Spearman no mostraron significancia estadística en ninguno de los dos marcadores, esta

limitación restringe la posibilidad de establecer conclusiones sobre el vínculo entre los valores en UI/mL y el compromiso renal.

Criterios éticos de la investigación

Este estudio se apoyó en información que ya existía dentro de la historia clínica de cada paciente que fue generada en el curso normal de su atención en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, nadie intervino sobre el manejo clínico y la conducta terapéutica que ya recibían siguió igual. El principio de no maleficencia se cumple con ese diseño retrospectivo ya que la investigación no expuso a los pacientes a procedimientos adicionales y tampoco hubo extracción de muestra ni consultas fuera de las que ya formaban parte de su seguimiento por lupus.

En cuanto a la beneficencia, el aporte de la investigación va hacia la práctica clínica del hospital y la comprensión del comportamiento serológico de estos anticuerpos en población pediátrica ecuatoriana, un beneficio que recae sobre pacientes futuros y sobre el equipo de Reumatología y Nefrología Pediátrica que atiende estos casos.

El principio de justicia se atendió incluyendo a todos los expedientes que cumplieron los criterios establecidos dentro del periodo de estudio, ningún expediente se descartó por sexo o procedencia, la muestra fue censal y recogió la totalidad de los casos válidos. Con relación al principio de autonomía, el diseño se resguarda con el manejo confidencial de la información.

Este tipo de diseño basado en la revisión retrospectiva de historias clínicas sin contacto con el paciente se encuadra dentro de los estudios que las instancias de ética institucional eximen del consentimiento informado individual, exigiendo en su lugar garantías de confidencialidad y un uso de la información restringido a fines de investigación; también se descarta conflictos de intereses, debido a que el presente trabajo tiene proyección estrictamente investigativa y didáctica.

Los datos se extrajeron de forma anonimizada sin nombres ni números de historia clínica identificables en la base de datos del trabajo. El desarrollo de este trabajo contó con la autorización del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante,

formalizada mediante el Memorando Nro. MSP-DP09-HFIB-DA-2026-1857-M suscrito por la directora Asistencial de la institución, en atención a la recomendación previa de la Coordinación de Docencia e Investigación formalizada en el Memorando No. MSP-DP09-HFIB-GDI-2026-0266-M. Dicha autorización validó el acceso a los datos estadísticos y clínicos correspondientes a los códigos CIE-10 M32.1, M32.8, M32.9, N08.5, N04, N05, R80, R31, N17 y N18 dentro del periodo 2020-2024 y dispuso que la Coordinación de la Gestión de Admisiones y Estadísticas diera continuidad a dicho acceso.

DISCUSIÓN

La muestra estudiada en el presente trabajo estuvo conformada por 88 pacientes pediátricos con LES, de los cuales el 80,7 % correspondió a mujeres, con una relación aproximada de 4 mujeres por cada varón y una mediana de edad de 12 años (RIC: 10–14 años). Este predominio femenino guarda relación con lo encontrado por Aguilera Barragán y otros autores en México, quienes trabajando con 193 pacientes adultos con nefritis lúpica reportaron un 80 % de sexo mujer, cifra prácticamente igual a la obtenida en el presente estudio, lo que confirma que la distribución por sexo del lupus pediátrico se mantiene bastante constante entre distintas poblaciones.[19]

También coincide de forma general con lo señalado en el reporte de caso ecuatoriano que citó una relación 5:1 a favor de las mujeres para el lupus,[21] aunque en esta investigación la relación resultó algo menor, cercana a 4:1; de cualquier forma, ambos hallazgos van en la misma dirección de que la enfermedad se presenta con mucha mayor frecuencia en el sexo femenino desde la edad pediátrica, lo cual también fue mencionado en el estudio de Sánchez *et al*., en Paraguay, donde el 87 % de los 164 pacientes analizados fueron mujeres, aunque en ese caso la mediana de edad fue de 28,5 años, bastante mayor a la de la presente muestra, ya que ese trabajo incluyó población adulta y no exclusivamente pediátrica.[20]

El mismo registro nacional de Loor *et al*., que agrupa el total de enfermedades reumatológicas pediátricas atendidas en el país encontró un 60,8 % de pacientes de sexo femenino sobre 1.440 casos.[8] En la muestra de este trabajo, ese porcentaje sube a 80,7 %, casi veinte puntos por encima del registro nacional, y a primera vista la brecha entre sexos parece mayor cuando se aísla el lupus del resto de enfermedades reumatológicas.

En cuanto a la edad, el mismo registro nacional situó a los adolescentes de 11 a 18 años como el grupo etario con más diagnósticos entre todas las enfermedades reumatológicas pediátricas del país.[8] La muestra de este trabajo sigue ese mismo patrón dentro del lupus infantil, el grupo de 13 a 15 años concentra el 39,8 % de los casos y el de 10 a 12 años el 38,6 %, mientras que el grupo de 5 a 9 años queda en 21,6 %.

Con respecto a la proporción de positividad de anticuerpos anti-DNA, en el presente trabajo se encontró positividad en el 53,9 % de los 76 pacientes que contaban con resultado disponible, y en el 46,6 % si se calcula sobre la muestra total de 88. Esta cifra resulta más baja que la reportada por Sánchez *et al*., quienes encontraron anti-DNA positivo en el 59,8 % de sus pacientes,[20] aunque hay que considerar que ese estudio trabajó con una población de mayor edad y con un perfil clínico distinto al pediátrico. La teoría revisada señala que en los niños y adolescentes con LES entre el 54 y el 93 % desarrollan anti-DNA, lo que sitúa la proporción de positividad general encontrada aquí, 53,9 % sobre el subgrupo evaluado, en el límite inferior de ese rango descrito.[1]

En cuanto a los anticuerpos antinucleosomas, la proporción de positividad encontrada fue bastante más alta, con un 85,7 % de positividad entre los 28 pacientes evaluados y un 27,3 % sobre el total de la muestra.

Aquí conviene mencionar lo reportado por Méndez et al., en el suroccidente de Colombia, quienes en el grupo con nefritis lúpica de su estudio hallaron positividad para antinucleosomas en el 59,2 % de los casos,[13] porcentaje sensiblemente menor al obtenido en la presente investigación, aunque cabe aclarar que ese antecedente calculó la cifra únicamente dentro del subgrupo con nefritis, mientras que en el presente trabajo la cifra del 85,7 % corresponde al subgrupo total con resultado disponible, no diferenciado por presencia o ausencia de compromiso renal, de modo que la comparación no es del todo equivalente y debe tomarse con cautela. De cualquier manera, ambos hallazgos apuntan en la misma dirección de que la positividad de antinucleosomas suele acompañar con frecuencia relativamente alta al lupus pediátrico, lo cual también fue mencionado en la teoría, donde se indicó que este anticuerpo puede detectarse incluso antes que el anti-dsDNA en fases tempranas de la enfermedad, aunque su implantación en los laboratorios siga siendo menor.[2]

Sobre la clasificación de la severidad renal, en la presente muestra el grado 1 fue el más frecuente con 39,8 %, seguido del grado 0 con 26,1 %, el grado 3 con 20,5 % y el grado 2 con 13,6 %. Al comparar estos resultados con el estudio de Estévez del Toro *et al*., en La Habana, donde de 595 pacientes adultos con lupus eritematoso

sistémico seguidos 124 desarrollaron nefritis lúpica, equivalente al 20,8 %,[12] se observa cierta cercanía con el porcentaje del grado 3 obtenido en la presente investigación, que fue de 20,5 %, aunque hay que considerar que ese antecedente definió la nefritis lúpica de forma distinta a como se gradó la severidad renal en este trabajo, por lo que la coincidencia numérica podría ser más casualidad metodológica que un hallazgo comparable en estricto sentido.

Por otro lado, Gruezo *et al*., en su cohorte ecuatoriana de 48 pacientes reportaron compromiso renal en el 68,8 % de los casos, con predominio del síndrome nefrótico en 48,5 % y del nefrítico en 27,3 %,[16] cifra de compromiso renal considerablemente más alta que la que resultaría de sumar los grados 1, 2 y 3 de la presente muestra, que en conjunto llegarían al 73,9 %, por lo que en realidad la cifra total de alteración renal, sin diferenciar severidad, se acerca bastante a lo reportado por Gruezo, aunque la forma de clasificar las manifestaciones fue distinta entre ambos trabajos.

En lo que respecta a la biopsia renal, el presente estudio solo contó con siete pacientes biopsiados, de los cuales la clase IV fue la más frecuente con cuatro casos, seguida de la clase II con dos y la clase I con uno. Este hallazgo, aunque con una muestra muy reducida, coincide con la tendencia descrita por Moral *et al*., en Madrid, quienes en 16 pacientes pediátricos biopsiados encontraron predominio de los grados III con 46,6 % y IV con 33,3 %,[17] y también con Aguilera Barragán y otros autores, quienes en 193 pacientes adultos hallaron clase IV en 42 % y clase III en 23 %.[19] Que la clase IV sea la más frecuente tanto en la presente muestra como en estos dos antecedentes va de la mano con lo señalado en la teoría, donde se indica que esta clase es la forma difusa, la más frecuente y la de peor pronóstico dentro de la clasificación ISN/RPS,[30] y que la mayoría de los pacientes pediátricos a quienes se realiza biopsia presentan grados III o IV al momento del diagnóstico histológico, lo que habla de un daño ya establecido cuando se confirma la enfermedad.[17]

En cuanto a los valores cuantitativos en UI/mL, ni el anti-DNA (rho=−0,168, p=0,534) ni los antinucleosomas (rho=−0,016, p=0,944) mostraron evidencia estadística de correlación con la severidad renal en este trabajo. No se dispuso en los antecedentes referenciales revisados de un análisis de correlación cuantitativa equiparable que permita contrastar directamente estas cifras, aunque la teoría señala que la cuantía

absoluta del anticuerpo en un único momento no resulta tan informativa como su variación a lo largo del tiempo,[26] lo que podría explicar en parte por qué el valor aislado en UI/mL, medido solo en una fracción reducida de la muestra, no logró mostrar relación con el grado de severidad renal alcanzado por cada paciente.

El hallazgo más relevante de este trabajo tuvo que ver con la asociación estadística entre anti-DNA y severidad renal, donde se encontró un Chi-cuadrado de 14,571 con p=0,002, V de Cramér=0,438, con positividad especialmente elevada en el grado 3 (93,3%) frente al 31,6 % en el grado 0, sin incremento monotónico entre todos los grados (54,8 % en grado 1 y 36,4 % en grado 2).

Esta asociación coincide con lo reportado por Estévez del Toro *et al*., en una cohorte de adultos con LES, quienes en su modelo multivariado obtuvieron un Odds ratio de 15,82 para el anti-DNA de doble cadena elevado como variable asociada a nefritis lúpica,[12] y también con Sánchez *et al*., en su serie de población adulta y mixta, cuyo análisis señaló una asociación estadística entre el anti-DNA y la nefritis.[20]

Esto también es consistente con la teoría revisada, donde se menciona que el anti-DNA nativo, a diferencia de otros autoanticuerpos del perfil lúpico, sí se ha relacionado de forma consistente con la actividad del lupus de inicio infantil,[1] y que la combinación de anti-dsDNA positivo junto con complemento bajo rara vez se encuentra en pacientes sin actividad histológica de nefritis proliferativa;[26] en la presente muestra no se contó con datos de complemento para hacer esa lectura combinada, pero la asociación aislada del anti-DNA con la severidad renal fue clara.

En cambio, para los antinucleosomas la asociación con severidad renal no resultó estadísticamente significativa, con prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton p=0,519. Este resultado contrasta con lo hallado por Méndez *et al*., cuyo estudio sí describió asociación entre antinucleosomas y formas de compromiso renal, además de correlaciones con anti-DNA y complemento bajo.[13] La diferencia entre ambos hallazgos podría explicarse por el tamaño de muestra disponible en cada caso, ya que en el presente trabajo solo 28 de los 88 pacientes contaron con resultado de antinucleosomas, mientras que Méndez trabajó con 84 pacientes adultos de los cuales 27 tenían nefritis lúpica, una proporción de datos evaluables bastante mayor a la del

presente estudio, lo cual reduce la potencia estadística disponible aquí y limita la posibilidad de encontrar una asociación real aunque esta exista.

La teoría, sin embargo, sí plantea que la combinación de anti-nucleosoma con otros marcadores como el anti-C1q y la creatinina se asocia a la actividad lúpica general,[27] y que este anticuerpo participaría en la patogénesis renal al mediar la unión de autoanticuerpos a la membrana basal,[11] lo que sugiere que la asociación biológica entre antinucleosomas y daño renal tiene respaldo teórico, aunque en la submuestra disponible de 28 pacientes no pudo demostrarse estadísticamente. No es posible determinar si la ausencia de significancia refleja inexistencia de asociación o insuficiencia de datos.

Debe señalarse que la comparación directa entre ambos marcadores no es metodológicamente válida en este trabajo, dado que el análisis de anti-DNA se realizó sobre 76 pacientes y el de antinucleosomas sobre 28, con solo 27 pacientes que contaron con ambos resultados simultáneamente. Una comparación cabeza a cabeza entre los dos marcadores requeriría un análisis restringido a ese subgrupo de 27 pacientes con datos completos, análisis que por su tamaño reducido no permite extraer conclusiones estadísticamente robustas. Los resultados de cada biomarcador deben interpretarse de forma independiente y dentro de su propia submuestra.

Limitaciones del estudio

Buena parte de lo que se pudo o no se pudo demostrar en este trabajo depende de cuántos pacientes llegaron con el dato completo, y ahí las dos serologías no partieron del mismo punto. De los 88 pacientes, 12 se quedaron sin resultado de anti-DNA, un 13,6 % que no entró ni a la proporción de positividad ni al análisis inferencial, y aunque no es una cifra menor, no compromete demasiado la lectura general porque el subgrupo evaluable sigue siendo amplio.

Con los antinucleosomas el problema es de otra magnitud, 60 de los 88 pacientes se quedaron sin este resultado, un 68,2 % de la muestra, y esa ausencia no es un simple recorte de n, es la razón de fondo por la que la asociación con severidad renal no alcanzó significancia. La baja disponibilidad de antinucleosomas limita no solo la

potencia estadística sino también la posibilidad de generalizar cualquier conclusión sobre este anticuerpo al conjunto de pacientes con lupus infantil atendidos en el hospital, porque los 28 que sí tienen el dato, pudieron llegar a esa determinación por alguna razón clínica particular, y no hay forma de saber si esa razón introdujo algún sesgo hacia formas más o menos activas de la enfermedad.

A menor escala, solo el 18,2 % de los pacientes con anti-DNA tenían el valor en UI/mL y para antinucleosomas la cifra sube apenas a 26,1 %. La muestra no tiene potencia suficiente para detectar una correlación moderada; por eso la ausencia de significancia no descarta una relación entre título y severidad. A esto se suma que esos valores numéricos no siempre traen consignada la plataforma de laboratorio que los generó, así que tampoco pueden compararse entre sí con total confianza, un problema que ya se discutió en el marco teórico sobre la falta de estandarización entre fabricantes y que aquí influye en la parte cuantitativa del análisis.

La tasa de filtración glomerular faltó en 48 de los 88 pacientes (54,5 %), en esos casos la severidad renal se clasificó con la regla jerárquica de creatinina y sedimento urinario; esa sustitución no es equivalente a tener la TFG real, es una aproximación construida para no perder pacientes del análisis, y aunque se aplicó de forma uniforme, introduce un margen de error que afecta más en los pacientes de menor edad y masa muscular donde la creatinina sola tiende a subestimar el deterioro funcional. La biopsia renal que sería la confirmación histológica solo constó en 7 de los 88 pacientes, la severidad renal se clasificó con criterios clínicos y de laboratorio, sin confirmación histológica y eso deja a la escala operacional que se construyó aquí sin la validación que sí tienen los pacientes con clase ISN/RPS documentada.

La revisión de expedientes la hizo la propia autora del estudio, sin que una submuestra pasara por verificación de un segundo investigador, y aunque se siguió una ficha de extracción estandarizada, el riesgo de sesgo en la selección o en la codificación de algún dato no puede descartarse del todo. La definición de fecha índice, que exigía que los resultados serológicos y renales correspondieran a la misma consulta o al mismo ingreso, tampoco pudo verificarse con precisión uniforme en todos los casos dado que se trabajó con expedientes físicos y digitales de calidad desigual; una separación temporal no detectada entre la serología y los parámetros renales

introduciría un error de clasificación que afectaría directamente la validez de las asociaciones que se reportan como resultado principal.

El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico infantil, por su parte, se aceptó tal como quedó consignado por el equipo tratante, sin que fuera posible confirmar de forma uniforme qué sistema de clasificación se aplicó en cada caso, lo que deja abierta cierta variabilidad diagnóstica que no se puede cuantificar con los datos disponibles.

Tampoco se registraron como variables los criterios de exclusión referidos a causas renales alternativas al lupus, sepsis, síndrome antifosfolípido catastrófico, nefrotoxicidad farmacológica, así que no puede confirmarse ni descartarse que algún paciente de la muestra haya tenido compromiso renal explicado, al menos en parte, por una causa distinta a la nefritis lúpica.

El análisis estadístico quedó bivariado, no se ajustó por tratamiento ni por tiempo de evolución o complemento; la asociación no puede considerarse independiente de estos factores. Por último, la comparación directa entre anti-DNA y antinucleosomas, que sería la pregunta más interesante desde el punto de vista clínico, no llega a ser metodológicamente válida aquí. Cada marcador se analizó sobre una submuestra distinta, 76 pacientes para uno y 28 para el otro, con apenas 27 que contaron con ambos resultados a la vez, así que cualquier lectura sobre cuál de los dos anticuerpos pesa más frente a la severidad renal excede lo que este diseño puede sostener con la evidencia que reunió.

Propuestas de nuevas investigaciones

Con el antinucleosoma evaluado en apenas 28 de los 88 pacientes, la pregunta de si tiene un valor predictivo propio frente a la severidad renal y no solo un valor acompañante del anti-DNA, sigue completamente abierta; un estudio que solicite este marcador de forma sistemática en toda la cohorte, y no según la disponibilidad puntual del laboratorio, es la única vía para saber si la ausencia de asociación encontrada aquí refleja falta de potencia estadística o una relación biológica genuinamente más débil que la del anti-DNA.

Lo que no se pudo controlar en este análisis fue el resto del panel serológico, sin datos de C3 y C4 disponibles de forma sistemática y sin anti-C1q no hay manera de saber si la asociación del anti-DNA con la severidad renal se sostiene al ajustar por ese panel. Con el tratamiento inmunosupresor y el tiempo de evolución de la enfermedad ocurre algo parecido, solo se describieron de forma narrativa cuando el expediente lo permitía y no fue posible ajustar por ellos.

Queda también la pregunta de qué tan bien se sostiene en el tiempo la clasificación de severidad renal construida para este estudio. Aquí se aplicó sobre un corte transversal, en la fecha índice de cada paciente, sin observar si un grado 1 evoluciona hacia un grado 2 o 3 con el paso de los meses. Un seguimiento longitudinal de la misma cohorte, o de una cohorte nueva reclutada de forma prospectiva, permitiría ver si el nivel de anti-DNA en un momento dado anticipa el grado de severidad renal que el paciente tendrá más adelante, que es una pregunta distinta a la que este trabajo, por su propio diseño retrospectivo y transversal, no estaba en condiciones de responder. Una revisión sistemática reciente que agrupó factores pronósticos de nefritis lúpica infantil según el momento del seguimiento en que se midieron, es la evidencia directa de que parte de lo que define el desenlace renal solo se ve siguiendo al paciente en el tiempo; esa es justamente la mirada que este trabajo, por su diseño transversal, no puede ofrecer.[42]

Novedad científica

Los hallazgos de este trabajo tienen un alcance descriptivo y asociativo dentro de la muestra estudiada, y ese alcance conviene no perderlo de vista, pero hay algo en lo que se hizo aquí que no estaba hecho antes en el país. Gruezo *et al*., que es el antecedente ecuatoriano más cercano a este trabajo, describieron el compromiso renal en su cohorte de forma dicotómica, presente o ausente, sin entrar en de qué tan comprometido estaba ese riñón; lo que se hizo en este trabajo fue distinto, se gradó la severidad en cuatro niveles y se cruzó ese gradiente contra los niveles serológicos, no solo contra su positividad, y eso, hasta donde permite ver la revisión de antecedentes hecha aquí, no se había realizado antes en niños ecuatorianos con lupus.

Es una diferencia que puede sonar más metodológica que sustancial, pero no lo es tanto, porque cambia la pregunta que se está respondiendo, de si el anticuerpo se relaciona con tener o no tener nefritis, a si se relaciona con qué tan grave es esa nefritis, que es una pregunta bastante más cercana a lo que un clínico necesita cuando tiene enfrente a un paciente con anti-DNA positivo y se pregunta qué tan preocupado debe estar.

Los antecedentes internacionales revisados en este trabajo, Estévez del Toro, Méndez, Sánchez, todos trabajan con población adulta o con cohortes mixtas donde el lupus pediátrico no se separa del que empieza en la vida adulta; Moral y Aguilera Barragán sí trabajan con series más cercanas a lo pediátrico o con nefritis lúpica establecida, pero ninguno gradúa la severidad renal de la forma en que se hizo aquí, ni cruza esa gradación contra niveles cuantitativos de anti-DNA y antinucleosomas en la misma población. La escala operacional construida para este trabajo, aunque no está validada y aunque solo pudo apoyarse en biopsia para siete de los ochenta y ocho pacientes, es en sí misma un aporte que queda disponible para que otros trabajos la retomen, la corrijan o la pongan a prueba en una muestra distinta, que es de las pocas maneras en que un instrumento construido de forma pragmática termina, con el tiempo, convirtiéndose en algo más sólido. Documentar esta asociación en el contexto ecuatoriano, con todas las limitaciones que ya se señalaron, deja información que antes no existía sobre cómo se comportan estos dos anticuerpos en la población pediátrica local, y ese es el aporte concreto que deja este trabajo, más allá de la asociación estadística en sí misma.

CONCLUSIONES

- En cuanto al primer objetivo específico, se determinó que poco más de la mitad de los pacientes que contaron con resultado disponible presentó positividad para este anticuerpo, mientras que un grupo menor de la muestra no llegó a tener el dato registrado en el expediente, lo cual restó información al panorama general de la proporción de positividad. La mayoría de los registros consignó únicamente la positividad de forma cualitativa, sin un valor numérico que acompañara el resultado, por lo que la caracterización cuantitativa del anticuerpo terminó limitada a una fracción reducida de los casos.

- Con respecto al segundo objetivo específico, se encontró que este anticuerpo tuvo una determinación mucho menos frecuente dentro de los expedientes revisados, ya que la gran mayoría de los pacientes no contó con este resultado registrado en el sistema de laboratorio del hospital. Entre quienes sí dispusieron del dato, la positividad resultó bastante elevada, superando de forma clara a la proporción de resultados negativos, aunque esta lectura debió tomarse con cautela dado lo reducido del subgrupo que llegó a evaluarse.

- Sobre el tercer objetivo específico, se estableció que la mayor parte de la muestra se ubicó en los grados que reflejan algún tipo de alteración urinaria, ya sea con función renal conservada o con cierto grado de compromiso funcional, mientras que una proporción menor de pacientes no mostró ninguna alteración renal objetivable y otro grupo, más reducido, alcanzó el grado de mayor severidad asociado a un deterioro relevante de la función renal o a hallazgos histológicos de mayor gravedad en la biopsia. Dentro de los componentes individuales evaluados, la proteinuria y la hematuria se presentaron con frecuencia relevante entre los pacientes, mientras que la disponibilidad de biopsia renal fue baja, lo que limitó la caracterización histológica completa de los casos más severos.

- En relación con el cuarto objetivo específico, la descripción de los niveles de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas estuvo limitada por la disponibilidad

del valor cuantitativo en UI/mL: este dato estuvo disponible únicamente en 16 de los 76 pacientes con resultado de anti-DNA y en 23 de los 28 con resultado de antinucleosomas. La mediana de anti-DNA fue 35,1 UI/mL (RIC: 7,0–60,1) y la de antinucleosomas fue 54,0 UI/mL (RIC: 23,3–200,0), ambas con distribución no normal. La categorización por niveles bajo, medio y alto no pudo realizarse mediante terciles por el tamaño insuficiente de las submuestras con dato numérico disponible.

- En relación con el quinto objetivo específico, se encontró que la presencia de anti-DNA sí mostró una asociación estadísticamente significativa con el grado de severidad renal en la submuestra de 76 pacientes con resultado disponible, observándose positividad especialmente elevada en el grado 3 (93,3 %), sin que se verificara un incremento monotónico entre todos los grados de la escala de gradación. En la submuestra de 28 pacientes con resultado de antinucleosomas, la presencia de este anticuerpo no alcanzó significancia estadística en su relación con la severidad renal, el tamaño fue insuficiente para demostrar o descartar la asociación en esta población. Los análisis de correlación de Spearman entre los valores en UI/mL y la severidad renal no mostraron evidencia estadística de correlación en ninguno de los dos marcadores. Para anti-DNA fue rho=−0,168, p=0,534, n=16, y para antinucleosomas rho=−0,016, p=0,944, n=23. Son análisis exploratorios, dado el tamaño reducido de las submuestras con valor numérico disponible.

- Como aporte a la pediatría, este trabajo deja en niños ecuatorianos con lupus, hasta donde alcanzó la revisión de antecedentes, una primera lectura del anti-DNA frente a cuatro grados de severidad renal, con una asociación estadísticamente significativa y de magnitud moderada (V de Cramér=0,438) que se concentra en el grado 3, donde el 93,3 % de los pacientes evaluados fue positivo frente al 31,6 % del grado 0. Para el médico que atiende a estos niños, un anti-DNA positivo cuenta ahora con un respaldo propio del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante como dato que acompaña a la mayor severidad renal, y se lee junto a C3, C4, la proteinuria y el sedimento urinario del paciente. Con los antinucleosomas el aporte es otro, que es dejar documentado que solo 28 de los 88 pacientes tuvieron el resultado, cifra que

queda como punto de partida para estudiarlos con una muestra mayor. La clasificación de severidad renal en cuatro grados, que no está validada, queda a disposición de otros trabajos pediátricos.

RECOMENDACIONES

- Establecer como parte del protocolo de laboratorio del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, la solicitud sistemática de anticuerpos anti-DNA con reporte del valor cuantitativo en UI/mL y no solo de la positividad cualitativa, de manera que los pacientes que ingresen al programa de reumatología o nefrología pediátrica, cuenten con un dato numérico que permita un seguimiento más preciso de la actividad serológica a lo largo del tiempo, en lugar de depender únicamente del resultado positivo o negativo consignado en el expediente. Los criterios a considerar empiezan por a quién se le pide, que es todo paciente pediátrico con diagnóstico de lupus consignado por el equipo tratante, desde su primer control dentro del programa y otra vez en los controles posteriores, siempre en la misma consulta o en el mismo ingreso en que constan los datos renales, ya que esa coincidencia de fechas es la que deja cruzar el anticuerpo con la severidad renal del paciente. El valor en UI/mL se anota junto al positivo o negativo y con la fecha de la toma. Se agrega también la plataforma que lo procesó, con su punto de corte, porque un mismo número se lee distinto según el equipo y por eso el seguimiento de un paciente debería hacerse siempre con el mismo método. Cada resultado se lee junto a C3, C4, proteinuria y sedimento urinario del mismo momento, tal como se revisó en el marco teórico.

- Mejorar el registro de los datos que más limitaron este trabajo en los expedientes clínicos del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, que son el resultado de los anticuerpos antinucleosomas, el cual debe quedar consignado con fecha identificable en el sistema de laboratorio, y los parámetros necesarios para la clasificación de la severidad renal, en particular la tasa de filtración glomerular. La baja disponibilidad de los antinucleosomas fue la limitación más significativa del presente trabajo y no permite sustentar una recomendación de solicitud rutinaria universal. Se propone que futuras investigaciones prospectivas evalúen la utilidad clínica de este marcador en esta población antes de considerar su incorporación al panel serológico estándar. En cuanto a la biopsia renal, su indicación debe seguir los criterios clínicos y las guías vigentes de nefritis lúpica, independientemente de los

hallazgos de este trabajo, dado que la clasificación operacional utilizada no ha sido validada como instrumento para definir indicaciones de procedimientos invasivos.

- Considerar la positividad de anti-DNA como un dato relevante dentro de la valoración serológica del paciente pediátrico con lupus, en el contexto de los hallazgos de este trabajo que documentaron asociación entre este anticuerpo y la severidad renal en la muestra estudiada. Esta asociación es consistente con la literatura internacional, aunque su interpretación debe integrarse con otros parámetros disponibles en la atención habitual como C3, C4, proteinuria, sedimento urinario y evolución clínica, sin atribuir al anticuerpo aislado capacidad predictiva individual.

- Desarrollar estudios prospectivos y multicéntricos que superen las limitaciones metodológicas identificadas en este trabajo. Un diseño prospectivo permitiría obtener ambos biomarcadores de forma sistemática en los mismos pacientes, utilizando técnicas estandarizadas con fabricante y punto de corte documentados, dentro de una ventana temporal definida respecto a la evaluación renal. Estos estudios deberían incorporar variables que no pudieron controlarse en el presente trabajo, como los niveles de complemento (C3 y C4), el tratamiento inmunosupresor recibido, el tiempo de evolución de la enfermedad y los índices de actividad clínica, de manera que sea posible evaluar la asociación entre los marcadores serológicos y la severidad renal con ajuste por factores de confusión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avar-Aydın P, Brunner H. Revisiting childhood-onset systemic lupus erythematosus. Turk Arch Pediatr. 2024 Jul;59(4):336-44. doi:10.5152/TurkArchPediatr.2024.24097. PMID: 39102578; PMCID: PMC11332533.

2. González C, Aparicio B, Alarcón I. Actualización y manejo clínico de los anticuerpos anti-ácido desoxirribonucleico. Adv Lab Med. 2021 Sep;2(3):322-31. doi:10.1515/almed-2020-0067

3. Echevarría D, Kokuina H, Peña Y, Santana S, Marrero D. Sobre la capacidad discriminativa de diferentes autoanticuerpos en el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico. JONNPR [Internet]. 2020 [citado 2026 Jun 30];5(11). Disponible en: https://revistas.proeditio.com/jonnpr/article/view/3657

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis. Kidney Int. 2024 Ene;105(1S):S1-69. doi:10.1016/j.kint.2023.09.002. PMID: 38182286.

5. Mönkemöller K, Weber L, Häusler M, Kallinich T, Benseler S, Brunner HI, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines for patient-centred management of juvenile-onset systemic lupus erythematosus. EULAR Rheumatol Open. 2025 Nov 21;1(4):380-93. doi:10.1016/j.ero.2025.10.005

6. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders HJ, Andersen J, Aringer M, Beresford MW, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. Ann Rheum Dis. 2026;85(1):75-90. doi:10.1016/j.ard.2025.09.007

7. Etchegaray-Morales I, Mendoza-Pinto C, Arellano-Avendaño FJ, Ibáñez-Ovando S, Munguía-Realpozo P, Orbe-Sosa JG, et al. Epidemiología del lupus eritematoso sistémico en Latinoamérica. Reumatol Clin. 2024 Dic;20(10):560-6. doi:10.1016/j.reuma.2024.09.005

8. Loor R, Tomala J, Chacón K, Rivera J, Rayo K, Herrera C. Epidemiología nacional de las enfermedades reumatológicas pediátricas en Ecuador: estudio multicéntrico 2021-2024. Reumatología al Día. 2026 Ago 12;20(2):10-22. doi:10.62484/rad.v20i2.13389

9. Pagkopoulou E, Loutradis C, Papaioannou M, Daoudaki M, Stangou M, Dimitroulas T. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: diagnostic and pathogenic insights. J Clin Med. 2025 Ago 12;14(16):5714. doi:10.3390/jcm14165714

10. Pennesi M, Benvenuto S. Lupus nephritis in children: novel perspectives. Medicina (Kaunas). 2023 Oct 16;59(10):1841. doi:10.3390/medicina59101841

11. Goda T, Kamel R, Riyadh A, Abd El-Hameed A. Study of anti-nucleosome antibodies as a predictor of early renal affection in systemic lupus erythematosus

patients. Egypt J Hosp Med. 2022 Oct;89(2):6928-36. doi:10.21608/ejhm.2022.271913

12. Estévez del Toro M, Varela Ceballos I, Chico Capote A, Kokuina E, Sánchez Bruzón Y, Casas Figueredo N. Predictive factors for the development of lupus nephritis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. Reumatol Clin (Engl Ed). 2022 Nov;18(9):513-7. doi:10.1016/j.reumae.2021.08.003

13. Méndez T, Posso I, Nieto I, Aragón C, Naranjo J, Ruiz I. Utility of anti-C1q and anti-nucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in southwestern Colombia. Rev Colomb Reumatol. 2021 Mar;28(1):4-10. doi:10.1016/j.rcreu.2020.05.017

14. Condori R. Reporte de un caso clínico: lupus eritematoso sistémico en paciente joven con complicaciones renales y artritis. Hospital IPTK, «Instituto Politécnico Tomas Katari» Sucre Bolivia, agosto 2023. Archivos Bolivianos de Medicina. 2025;37(105):57-66. doi:10.56469/abm.v37i105.1752

15. Rengifo Mosquera MP, Pacheco R, Gómez Mora MP. Manifestaciones renales y cardiopulmonares en pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil, experiencia clínica en Cali, Colombia. Rev Colomb Reumatol. 2026;33(3):504909. doi:10.1016/j.rcreu.2026.504909

16. Gruezo P, Loor J, Vivanco M, Morales J, Álvarez M de los Á, Rosero I, et al. Presentación clínica del compromiso renal en lupus eritematoso sistémico juvenil en una cohorte de 48 pacientes. Reumatología al Día. 2023 Dic 27;17(3). doi:10.62484/rad.v17i3.7154

17. Moral A, Cuenca S, Aparicio C, Clemente D, López J, De Lucas C. Nefropatía lúpica en pacientes pediátricos. Andes Pediatr. 2021 Jun 22;92(3):420-7. doi:10.32641/andespediatr.v92i3.2960

18. Moriano C, Bellido Pastrana D, San Román Gutiérrez C, Rodríguez E. Evolución del diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica en España. Nefrologia. 2023 Nov;43(6):668-75. doi:10.1016/j.nefro.2022.12.008

19. Aguilera G, Herrera van-Oostdam D, Irazoque-Palazuelos F, Saavedra-Salinas M, Cerpa-Cruz S, Mendoza-Pinto C, et al. Lupus nephritis in Mexican patients: response to intensive therapy. Reumatol Clin. 2025 May;21(5). doi:10.1016/j.reuma.2025.501896

20. Sánchez J, Ospino M, Salas J, Morales J. Lupus eritematoso sistémico: generalidades sobre su fisiopatología, clínica, abordaje diagnóstico y terapéutico. Rev Parag Reumatol. 2023 Jun;9(1):25-32. doi:10.18004/rpr/2023.09.01.25

21. Tipán JM, Orellana XG, Patiño CF, Tipán TM, Freire JA. Lupus eritematoso sistémico pediátrico asociado a hepatitis autoinmune y síndrome nefrítico: reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Ecuat Pediatr. 2023 Abr 24;24(1):7-15. doi:10.52011/194

22. Jaramillo K, Valenzuela G. Biomarcadores utilizados para el diagnóstico y pronóstico en lupus eritematoso sistémico. Salud, Ciencia y Tecnología [Internet].

2023 [citado 2026 Abr 1];(3):422. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9072013

23. Brazón A, Frias J, González N, Pérez R. Lupus eritematoso: anticuerpos antinucleares (AAN), anti ADN, anti RNP, anti Sm. Tribuna del Investigador [Internet]. 2020 [citado 2026 Jun 30];21(2). Disponible en: https://www.tribunadelinvestigador.com/ediciones/2020/2/art-16

24. González A, Cusácovich I, Ruiz G. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico: nuevas opciones terapéuticas. Rev Clin Esp (Barc). 2023 Dic;223(10):629-39. doi:10.1016/j.rce.2023.11.001

25. Bauer CJ, Karakostas P, Weber N, Behning C, Stoffel-Wagner B, Brossart P, et al. Comparative analysis of contemporary anti-double stranded DNA antibody assays for systemic lupus erythematosus. Front Immunol. 2023;14:1305865. doi:10.3389/fimmu.2023.1305865

26. Rojas J, García C, Ávila A, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, et al. Documento de consenso del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) para el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Nefrologia. 2023 Ene;43(1):6-47. doi:10.1016/j.nefro.2022.10.005

27. Casablanca E, Terán M, Sosa L. β2-microglobulina: un biomarcador de actividad en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev Med Clin Condes. 2020 Sep;31(5):481-6. doi:10.1016/j.rmclc.2020.03.009

28. Carlé C, Fortenfant F, Bost C, Belliere J, Faguer S, Chauveau D, et al. The added value of coupling anti-dsDNA and anti-chromatin antibodies in follow-up monitoring of systemic lupus erythematosus patients. J Transl Autoimmun. 2025 Jun;10:100274. doi:10.1016/j.jtauto.2025.100274

29. Ding Y, Zhou Y, Zhao J, Wu C, Zhang S, Jiang N, et al. The additional role of anti-nucleosome antibodies in the prediction of renal damage in systemic lupus erythematosus based on CSTAR (XXV). Lupus. 2024;33(9):986-97. doi:10.1177/09612033241260231

30. Martínez M, Almanza A, Rodríguez J, Rodríguez T, Daza R, Aroca G. Nefropatía lúpica: una puesta al día. Rev Colomb Reumatol. 2023 Jul;30(3):250-61. doi:10.1016/j.rcreu.2021.06.008

31. López A, Zarauza A, Ramos M. Glomerulonefritis crónicas. Protoc diagn ter pediat. 2022;1:355-78.

32. Forero J, Ochoa V, Torres L, Duque N, Torres D, Jiménez C, et al. Acuerdo entre biopsia y función renal en pacientes pediátricos con nefritis lúpica. Un estudio retrospectivo. Rev Colomb Reumatol. 2021 Oct;28(4):237-44. doi:10.1016/j.rcreu.2020.10.003

33. Badhan R. Association of activity and chronicity indices with clinical presentation and biochemical parameters in pediatric lupus nephritis. Cureus. 2025 Nov 19;17(11):e97237. doi:10.7759/cureus.97237

34. Choi SE, Park DJ, Kang JH, Lee SS. Significance of co-positivity for anti-dsDNA, -nucleosome, and -histone antibodies in patients with lupus nephritis. Ann Med. 2023 Dic;55(1):1009-17. doi:10.1080/07853890.2023.2187076. PMID: 36896834; PMCID: PMC10795605.

35. Lim SC, Chan EWL, Mandal SS, Tang SP. A preliminary predictive model for proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. Rheumato. 2023;3(1):86-97. doi:10.3390/rheumato3010007

36. Choi SE, Fogo AB, Lim BJ. Histologic evaluation of activity and chronicity of lupus nephritis and its clinical significance. Kidney Res Clin Pract. 2023 Mar;42(2):166-73. doi:10.23876/j.krcp.22.083. PMID: 37037479; PMCID: PMC10085727.

37. Cody EM, Wenderfer SE, Sullivan KE, Kim AHJ, Figg W, Ghumman H, et al. Urine biomarker score captures response to induction therapy with lupus nephritis. Pediatr Nephrol. 2023 Ago;38(8):2679-88. doi:10.1007/s00467-023-05888-z

38. Tyagi A, Salhotra R, Agrawal A, Vashist I, Malhotra RK. Use of Pearson and Spearman correlation testing in Indian anesthesia journals: an audit. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2023;39(4):550-6. doi:10.4103/joacp.joacp_13_22. PMID: 38269154; PMCID: PMC10805225.

39. Kallogjeri D, Piccirillo JF. A simple guide to effect size measures. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2023 May;149(5):447-51. doi:10.1001/jamaoto.2023.0159

40. De Mutiis C, Wenderfer SE, Basu B, Bagga A, Orjuela A, Sar T, et al. Development of clinical and laboratory biomarkers in an international cohort of 428 children with lupus nephritis. Pediatr Nephrol. 2024;39(10):2959-68. doi:10.1007/s00467-024-06405-6

41. Aslan E, Sahin S, Bektas S, Akay N, Gul U, Kilic Konte E, et al. The performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Lupus. 2025;34(5):511-8. doi:10.1177/09612033251325321

42. Hu Y, Li H, Deng W, Diao S, Zeng L, Huang L, et al. Time-stratified prognostic factors for poor renal outcomes in childhood-onset lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Front Immunol. 2026;17:1939149. doi:10.3389/fimmu.2026.1939149

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Johana Carolina Rivera Pérez, con C I # 1804648606, autora del trabajo de titulación: **Asociación entre la presencia de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas y las manifestaciones renales en pacientes con lupus eritematoso sistémico infantil, Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2020-2024,** previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formatodigital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador parasu difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo detitulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, septiembre 2026

Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
JOHANA CAROLINA RIVERA PEREZ

f. _____

Md. Johana Carolina Rivera Pérez,

C I # 1804648606

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Asociación entre la presencia de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas y las manifestaciones renales en pacientes con lupus eritematoso sistémico infantil, Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2020-2024		
AUTOR	Md. Johana Carolina Rivera Pérez		
REVISORES	Dra. Mercedes Margarita Chimbo Jiménez, Dr. Antonio María Aguilar Guzmán / Dr. Xavier Emilio Tomalá Haz, Dr. Francisco Obando Freire		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Escuela de Graduados en Ciencias de la Salud/Sub-Sistema de Posgrado		
CARRERA:	Especialización en Pediatría		
TÍTULO OBTENIDO:	Especialista en Pediatría		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	Septiembre 2026	**No. DE PÁGINAS:**	63
ÁREAS TEMÁTICAS:	Pediatría		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Lupus eritematoso sistémico, anticuerpos anti-DNA, antinucleosomas, nefritis lúpica, pediatría.		

Introducción: El lupus eritematoso sistémico infantil presenta un curso más agresivo que el de inicio adulto, con mayor compromiso renal y peor pronóstico relativo, y dentro de su perfil serológico los anticuerpos anti-DNA de doble cadena y los antinucleosomas se han relacionado con la actividad renal, aunque la evidencia pediátrica, y en particular la evidencia ecuatoriana, sigue siendo escasa. Objetivo: determinar la asociación entre la presencia de anticuerpos anti-DNA y antinucleosomas y las manifestaciones renales en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico. Metodología: se realizó un estudio transversal analítico retrospectivo con una muestra censal de 88 pacientes atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, Guayaquil, periodo 2020- 2024, analizando la presencia y los niveles de ambos anticuerpos frente a una escala de gradación de severidad renal de cuatro grados mediante Chi-cuadrado, prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton, prueba exacta de Fisher y correlación de Spearman. Resultados: el 80,7 % de los pacientes fue de sexo femenino, con una mediana de edad de 12 años (RIC: 10–14 años; rango: 5–15 años). El anti-DNA resultó positivo en el 53,9 % de los 76 pacientes evaluables, y se encontró una asociación estadísticamente significativa con la severidad renal (χ^2=14,571; p=0,002), con positividad especialmente elevada en el grado 3 (93,3 %) frente al 31,6 % en el grado 0, sin incremento monotónico entre todos los grados. Los antinucleosomas, positivos en el 85,7 % de los 28 pacientes evaluables, no mostraron asociación estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton: p=0,519), resultado que debe interpretarse con cautela por la limitada disponibilidad de datos. Conclusión: el anti-DNA se asoció de forma consistente con la severidad renal, mientras que la asociación de los antinucleosomas no pudo confirmarse ni descartarse debido a su escasa determinación en la práctica clínica del hospital.

ADJUNTO PDF:	☒ SI	☐ NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	**Teléfono:**	**E-mail:**
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	**Nombre: Vinces Balanzategui, Linna**	
	Teléfono: 0987165741	
	E-mail: linna.vinces@cu.ucsg.edu.ec	

SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA

Nº. DE REGISTRO (en base a datos):	
Nº. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):	