



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**CARACTERSTICAS CLINICAS Y DESENLACES SEGUN EL ESQUEMA DE  
TRATAMIENTO DE LA NEFROPATIA LUPICA Y CUADRO  
HISTOPATOLOGICO EN NIÑOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:  
**ALEJANDRA REBOLLEDO ZAMORA**

TUTORES:  
**DR SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH**  
Instituto Nacional de Pediatría

**DR CELSO TOMÁS CORCUERA DELGADO**  
Instituto Nacional de Pediatría

**MRN CHIHARU MURATA**  
Instituto Nacional de Pediatría – Torre de Investigación

**CIUDAD DE MEXICO, NOVIEMBRE DE 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y DESENLACES SEGUN EL ESQUEMA DE  
TRATAMIENTO DE LA NEFROPATIA LUPICA Y CUADRO  
HISTOPATOLOGICO EN NIÑOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**



**DRA ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



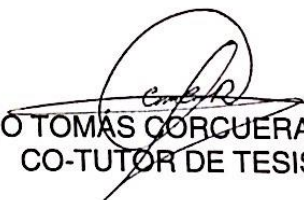
**DR MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH  
PROFESOR TITULAR DE NEFROLOGIA PEDIATRICA**



**DR SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH  
TUTOR DE TESIS**



**DR CELSO TOMAS CORCUERA DELGADO  
CO-TUTOR DE TESIS**



**MRN CHIHARU MURATA  
TUTOR METODOLÓGICO**

# CONTENIDO

MARCO TEÓRICO .....	5
Generalidades .....	5
Patogénesis de la Nefropatía Lúpica.....	6
Manifestaciones Clínicas.....	7
Diagnóstico y Clasificación Histológica .....	8
Factores Pronósticos.....	11
Tratamiento .....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	18
HIPÓTESIS.....	19
JUSTIFICACIÓN .....	20
OBJETIVOS.....	21
OBJETIVO GENERAL .....	21
OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	21
METODOLOGÍA .....	22
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	22
LUGAR .....	22
POBLACION BLANCO.....	22
POBLACION DE ESTUDIO.....	22
SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	22
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	22
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	22
PROCEDIMIENTOS.....	23
VARIABLES.....	23
ANÁLISIS DE LAS VARIABLES .....	26
CONSIDERACIONES ETICAS .....	27
CRONOGRAMA.....	28
RESULTADOS.....	29
Características clínicas: .....	29

Cuadro histopatológico.....	29
Biopsias secuenciales.....	30
Tratamiento .....	30
Tratamiento de inducción.....	31
Tratamiento de mantenimiento .....	32
DISCUSIÓN .....	34
BIBLIOGRAFIA.....	38
ANEXOS.....	41

## MARCO TEÓRICO

La nefropatía lúpica de inicio en la niñez es una enfermedad autoinmune sistémica severa con compromiso renal en los niños, a diferencia de los adultos, en un 50-75% de los casos al momento del diagnóstico<sup>1,2</sup>. El tratamiento inicialmente consistía en esteroides como monoterapia, sin embargo con el advenimiento de nuevos fármacos y los efectos secundarios de los esteroides<sup>3,4</sup>, se han incorporado medicamentos citotóxicos que pueden ayudar a disminuir la dosis de esteroides y actualmente constituyen el pilar del tratamiento; sin olvidar los nuevos medicamentos biológicos que parecen ofrecer resultados prometedores<sup>3,4</sup>. Sin embargo, no hay una estandarización en el tratamiento y los desenlaces observados son diferentes en cada grupo de pacientes.

### Generalidades

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica mediada por la reacción de diferentes anticuerpos séricos con componentes celulares. Tiene manifestaciones en diferentes órganos. La Sociedad Americana de Reumatología desarrolló 11 criterios que permiten diagnosticar con una sensibilidad del 95% y especificidad del 96% el lupus eritematoso sistémico<sup>5</sup>.

Su incidencia en la población pediátrica es de 1 en 100.000, siendo el 80% de los casos mujeres con una relación mujeres: hombres, en niños escolares de 2:1 aumentando a 4,5:1 en adolescentes<sup>6</sup>. Ésta preferencia por el sexo femenino se explica por factores hormonales, encontrándose desarrollo del lupus cuando hay deficiencia androgénica y predominio de estrógenos y prolactina, siendo de ésta manera las mujeres en edad fértil la etapa de la vida de mayor incidencia, explicándose el aumento de la relación en las niñas cercanas a la adolescencia.

Dentro de la fisiopatología de la enfermedad se han descrito factores genéticos con un patrón de herencia no mendeliano, complejo, multifactorial y que involucra diferentes genes. Estos polimorfismos llevan a la pérdida de la tolerancia inmunológica y al desarrollo de respuesta inmunológica contra células propias. Está descrito que uno de los principales factores para la pérdida de la tolerancia

inmunológica está ligado con la producción acelerada y deficiente depuración de productos celulares resultantes de la apoptosis; y es reconocida la deficiencia parcial o completa de la DNAsa I que es la principal endonucleasa renal, con la consecuente alteración en la capacidad de fragmentación de la cromatina<sup>7</sup>. Se ha logrado identificar que los productos derivados del DNA, específicamente los nucleosomas, que son la unidad fundamental de la cromatina, pueden precipitar éste proceso<sup>8, 9,10</sup>.

Aunque se han identificado diferentes mutaciones genéticas que como resultado llevan a los procesos descritos previamente, se conoce igualmente que la enfermedad es multifactorial y requiere de factores ambientales que desencadenen su presentación. Algunos ejemplos son la infección por Epstein Barr que lleva al desarrollo de mimetismo molecular, y la inducción de apoptosis por el silicio.

### Patogénesis de la Nefropatía Lúpica

Existen factores genéticos que predisponen al compromiso renal en el lupus eritematoso sistémico como es la deficiencia del C1q, el cual se ha relacionado al menor aclaramiento de las células apoptóticas. La fisiopatología de la nefritis lúpica se basa en la reacción inmunológica en contra de componentes celulares propios desencadenado por los nucleosomas como se mencionó previamente. Se describen dos mecanismos principales de lesión celular por medio de auto anticuerpos:

- Formación de complejos antígeno-anticuerpos circulantes que se depositan en el glomérulo, o la formación in situ de complejos por el depósito de productos de la degradación celular en el mesangio y la membrana basal donde se van a unir los anticuerpos anti DNA. Los anticuerpos anti DNA que se han relacionado con éste mecanismo, así como de generar un mimetismo molecular con estructuras celulares del glomérulo, son los anti DNA de doble cadena. Éstos se presentan en un 40-60% de los pacientes, por lo que se presumen alteraciones genéticas adicionales asociadas al sistema inmunológico como en la presentación antigénica, producción de anticuerpos por células B que intervienen en el desarrollo de la nefritis y de ahí que una

opción terapéutica atractiva sean los anticuerpos monoclonales contra el CD20 expresado en los linfocitos B y evitaría su activación, proliferación y producción de anticuerpos<sup>11, 12</sup>.

- Reacción cruzada contra componentes de la membrana basal glomerular (secundario al mimetismo molecular y la pérdida de la tolerancia inmunológica descrita previamente) ya sea mediado por anticuerpos anti DNA de doble cadena o por agentes infecciosos desencadenantes (EBV, CMV)<sup>13,14</sup>.

Así mismo, puede existir compromiso tubular secundario al depósito de complemento y complejos en la membrana basal tubular y al infiltrado celular intersticial sin identificarse anticuerpos específicos contra alguna estructura celular.

### Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas de la nefropatía lúpica son evidentes en el 40 a 75% de los pacientes. Puede encontrarse proteinuria moderada y hematuria microscópica como únicas manifestaciones o puede presentarse de forma más dramática como síndrome nefrítico con hipertensión de difícil control o síndrome nefrítico en anasarca, o una combinación de los dos<sup>16</sup>. De esta manera, la nefritis lúpica comprende un espectro clínico, desde una disminución progresiva y lenta de la función renal hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva. El compromiso tubular se manifiesta como acidosis tubular distal hasta en el 5% de los casos en los niños<sup>17</sup>.

Sin embargo el daño renal puede desarrollarse sin manifestaciones clínicas. Se calcula que en el 50% de los pacientes pediátricos se encuentra una disminución de la filtración glomerular al momento del diagnóstico y es así como las manifestaciones neurológicas en el adulto, son a las manifestaciones renales en los niños y es lo que se debe sospechar e investigar activamente al momento del diagnóstico<sup>15, 16</sup>.

No se ha encontrado una correlación adecuada entre la presentación clínica y la severidad de las lesiones renales en la histología, sin embargo cuando existe un



glomerulonefritis rápidamente progresiva, se ha evidenciado una importante actividad (proliferación) en las biopsias, como se profundizará a continuación<sup>16</sup>.

### Diagnóstico y Clasificación Histológica

El diagnóstico de la nefropatía lúpica se realiza en base a los cambios histopatológicos, una vez hay indicios clínicos y paraclínicos de compromiso renal. Está demostrado que las manifestaciones clínicas no se relacionan con los cambios histopatológicos en las biopsias renales, de ahí que su realización sea una prioridad confirmar el diagnóstico, orientar el tratamiento y establecer un pronóstico<sup>18</sup>. Sin embargo, un consenso en la población pediátrica para la realización de la biopsia renal inicial y las subsecuentes no se ha realizado como lo indica el Consorcio de Nefrología Pediátrica del Medio Oriente y la Alianza de la Investigación de Reumatología y Artritis Pediátrica<sup>19</sup>; sólo el 28% de los reumatólogos y nefrólogos pediatras siguen las indicaciones de biopsia renal de los adultos, dada la preocupación de un daño renal más temprano y umbrales de proteinuria diferentes en la población pediátrica.

Las indicaciones de biopsia incluyen una proteinuria mayor de 0,5 gr/día o una relación proteinuria/creatinuria >0,2, disminución de la filtración glomerular sin causa aparente y últimamente se acepta la presencia única de un sedimento activo (hematuria, leucocituria, cilindruria)<sup>19</sup>.

Las características histológicas encontradas en el momento del diagnóstico pueden progresar y por tanto se ha planteado la necesidad de realizar biopsia renal a los 6 meses en caso de sedimento urinario activo, proteinuria recurrente, hematuria posterior a la remisión o elevación de azoados sin causa identificable. La falta de respuesta al tratamiento o recaída puede corresponder a lesiones fibróticas que ya no van a responder al tratamiento o lesiones de mayor actividad que requieren un tratamiento más agresivo, y es por esto que la biopsia renal puede ayudar a orientar el tratamiento<sup>20,21</sup>. Por esto, la biopsia es la mejor manera de confirmar el diagnóstico, evaluar el pronóstico, orientar el tratamiento y realizar el seguimiento.

Para la interpretación adecuada de la biopsia se requiere una muestra de al menos 10 glomérulos (aunque en algunas ocasiones 5 glomérulos pueden ser suficientes) y estudiarse igualmente los túbulos, intersticio y vasos; debe realizarse inmunofluorescencia para evaluar el depósito de complemento e inmunoglobulinas. En la inmunofluorescencia se buscan depósitos de IgG acompañado de C3, C1q y en algunos casos IgM e IgA. Si se encuentran solamente depósitos de IgM y de IgA debe sospecharse en otra entidad.

La clasificación histológica propuesta en 1974 por Pirani, Kark y Polack, revisada en 1982 y nuevamente en 2003<sup>21</sup>, se basa en hallazgos en la microscopía de la luz, de cambios glomerulares. Sin embargo, deben reportarse los cambios tubulointersticiales y vasculares de forma separada. (Tabla1).

La **Clase I**, se caracteriza por nefritis mesangial mínima con depósitos de inmunocomplejos mesangiales por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, pero histología normal con la microscopía de luz. La **Clase II**, se denomina proliferativa mesangial, se evidencia hiper celularidad mesangial (más de 3 células por área mesangial, en cortes delgados de 2-3 micras) asociado a depósitos mesangiales, sin presentar esclerosis o depósitos subendoteliales. Su pronóstico es excelente a menos que progrese a formas más severas. La **Clase III**, es la nefritis lúpica focal que compromete menos del 50% de todos los glomérulos, que presentan usualmente lesiones proliferativas endocapilares con o sin necrosis de membrana basal o medias lunas con depósitos subendoteliales. Una combinación entre la Clase III y la Clase V requiere el compromiso de más del 50% de superficie de membrana basal glomerular en más del 50% de los glomérulos. Adicionalmente, en la Clase III y IV deben mencionarse los hallazgos de actividad y cronicidad. (Tabla 2). Sin embargo, su utilidad ha sido cuestionada debido a la falta de reproducibilidad inter-observador; además, su relevancia en cuanto a decisiones terapéuticas y pronóstico ha sido variable en diferentes trabajos. En la actualidad este índice se emplea por algunos grupos de acuerdo con sus protocolos, pero su utilidad en trabajos multicéntricos o para comparar trabajos es muy cuestionable.

Muchos no usan esta clasificación numérica porque consideran que es más importante y reproducible determinar con precisión el número total de glomérulos y cuantificar los que tienen lesiones activas: cuántos con medias lunas (y el tipo de éstas), cuántos con necrosis del penacho, con proliferación capilar, con esclerosis, etc., y determinar si es un compromiso global o segmentario. Además, siempre determinar semi-cuatitativamente (leve, moderada, severa) las lesiones tubulointersticiales y vasculares.

**Tabla 1.** Clasificación de la nefropatía lúpica por la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal

<i>Clase I</i>	<b>Nefritis lúpica mesangial mínima</b> Glomérulo normal por ML, y presencia de depósitos inmunes mesangiales por IF.
<i>Clase II</i>	<b>Nefritis lúpica mesangial proliferativa</b> Hiper celularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de la matrix mesangial por ML, con depósitos inmunes mesangiales. Depósitos subepiteliales o subendoteliales escasos y aislados que pueden ser visibles por IF o ME, pero no por ML.
<i>Clase III</i>  Clase III(A) Clase III(A/C) Clase III(C)	<b>Nefritis lúpica focal</b> Glomerulonefritis segmentaria o global endo o extracapilar, focal activa o inactiva que afecta <50% del glomérulo. Típicamente presenta depósitos inmunes subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales. Lesiones activas: NL proliferativa focal. Lesiones activas y crónicas: NL focal proliferativa y esclerosante. Lesiones crónicas inactivas con cicatriz glomerular: NL esclerosante focal.
Clase IV  Clase IV-S (A) Clase IV-G (A) Clase IV-S (A/C) Clase IV-G (A/C) Clase IV-S (C) Clase IV-G (C)	<b>Nefritis lúpica difusa</b> Glomerulonefritis segmentaria o global endo o extracapilar, activa o inactiva difusa que afecta $\geq 50\%$ de los glomérulos. Típicamente presenta depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Se divide en segmentaria difusa (IV-S) cuando $\geq 50\%$ del glomérulo afectado tiene lesiones segmentarias, y global difusa (IV-G) cuando $\geq 50\%$ del glomérulo afectado tiene lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión que afecta menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos de asas de alambre, pero con poco o nada de proliferación glomerular. Lesiones activas: NL proliferativa segmentaria difusa. Lesiones activas: NL proliferativa global difusa. Lesiones activas y crónicas: NL esclerosante y proliferativa segmentaria difusa. Lesiones activas y crónicas: NL esclerosante y proliferativa global difusa. Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: NL esclerosante segmentaria difusa. Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: NL esclerosante global difusa.
<i>Clase V</i>	<b>Nefritis lúpica membranosa</b> Depósitos inmunes subepiteliales segmentarios o globales por ML, IF, o ME con o sin alteraciones mesangiales. La NL clase V puede ocurrir en combinación con la clase III o clase IV. La NL clase V puede mostrar esclerosis avanzada.
<i>Clase VI</i>	<b>Nefritis lúpica esclerótica avanzada</b> $\geq 90\%$ de los glomérulos se encuentran globalmente esclerosados sin actividad residual.

Cuando el compromiso es menor del 20% de los glomérulos, hay un pronóstico favorable con progresión a enfermedad renal crónica en menos del 5% de los casos.

Sin embargo, cuando hay necrosis, proliferación y grandes depósitos subendoteliales que comprometen más del 40% de los glomérulos la clínica es más agresiva y progresan a insuficiencia renal moderada con un pronóstico similar a la clase IV.

**Tabla 2.** Índice de actividad y cronicidad (Austin, 1984)

<b>Actividad (0-24)</b>	<b>Cronicidad (0-12)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiper celularidad endocapilar (0-3)</li> <li>- Infiltración leucocítica (0-3)</li> <li>- Depósitos hialinos subendoteliales (0-3)</li> <li>- Necrosis fibrinoide / cariorrexis (0-3) x 2</li> <li>- Medias lunas celulares (0-3) x 2</li> <li>- Inflamación intersticial (0-3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclerosis glomerular (0-3)</li> <li>- Medias lunas fibrosas (0-3)</li> <li>- Atrofia tubular (0-3)</li> <li>- Fibrosis intersticial (0-3)</li> </ul>

La **Clase IV** se caracteriza por nefritis difusa que involucra más del 50% de los glomérulos en la biopsia. Los glomérulos, pueden tener un compromiso segmentario (menos del 50% del ovillo glomerular, IV-S) o global (más del 50% del ovillo glomerular IV-G). La **Clase V**, se define como membranosa, con depósitos subepiteliales y puede acompañarse de depósitos mesangiales. Insuficiencia renal crónica moderada e hipertensión se observa en el 25% de los pacientes. La **Clase VI** es la nefritis lúpica avanzada en la que se encuentra glomeruloesclerosis global del más del 90%, no hay evidencia de lesiones activas.

Los índices de cronicidad y actividad se han relacionado con el pronóstico del paciente, de esta manera el índice de actividad mayor de 12/24 y un alto índice de cronicidad se relacionan con un mal pronóstico. En cuanto al índice de cronicidad: menor de 2 hay una supervivencia renal en el 100% de los casos; con una supervivencia renal del 70% cuando el índice se encuentra entre 2 y 4; finalmente cuando es mayor a 4 sólo hay una supervivencia renal del 35%<sup>21</sup>.

### Factores Pronósticos

Hay factores que se han asociado a una menor respuesta al tratamiento y mayor probabilidad de progresión como la edad, el sexo, la etnia, hipertensión, la creatinina basal, el retraso del inicio del tratamiento, la respuesta al tratamiento después del primer mes y la recurrencia de exacerbaciones<sup>22,23</sup>.

De ésta manera, hay un peor pronóstico en hombres que en mujeres, hay menor repuesta en afroamericanos que en caucásicos (supervivencia renal a 5 años de 58% vs 95% respectivamente) probablemente por factores genéticos. Se ha determinado que una creatinina basal mayor de 2 mg/dl es un factor independiente de progresión a la cronicidad, al igual que la proteinuria en rango nefrótico. Así mismo, se ha confirmado que al momento del diagnóstico una filtración glomerular baja, clase IV en la patología y un puntaje histológico total mayor se asocian a peor pronóstico<sup>24</sup>.

De la misma manera, se ha descrito en los niños que los anticuerpos anti Ro pueden ser protectores para la progresión de la enfermedad renal<sup>22</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento de la nefropatía lúpica representa un reto clínico para controlar la enfermedad minimizando simultáneamente los efectos secundarios de los medicamentos utilizados<sup>25</sup>. Las metas del tratamiento son: la conservación a largo plazo de la función renal, prevención de recaídas, prevención de los efectos secundarios de los medicamentos y mejorar la calidad de vida y la supervivencia<sup>26</sup>. El seguimiento de los pacientes se realiza con proteinuria de 24 horas y la respuesta al tratamiento se ha considerado completa cuando hay una proteinuria menor 0,5gr/24 horas con una filtración glomerular normal o cercano a lo normal (hasta 10% por debajo de lo normal); es una respuesta parcial si disminuye en 50% la proteinuria y la filtración glomerular es normal o cercano a lo normal preferiblemente en los siguientes 6 meses, máximo en los 12 meses siguientes del inicio del tratamiento<sup>26</sup>. El tratamiento integral incluye el control de cifras tensionales y reducción de la proteinuria a través de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de aldosterona. Se ha descrito también el uso de antimaláricos como la hidroxicloroquina ya que se ha evidenciado una mejor respuesta renal y menores secuelas en adultos<sup>26</sup>.

Es indispensable el seguimiento y monitoreo para evaluar la respuesta al tratamiento. Para el estudio de la proteinuria se pueden calcular la relación proteinuria/creatinuria en muestra al azar, sin embargo si se piensa en realizar

cambios significativos en el tratamiento se prefieren las recolecciones de 12 a 24 horas<sup>26</sup>; y el examen general de orina nos permite identificar un sedimento activo (más de 5 eritrocitos por campo, más de 5 leucocitos por campo), al igual que la presencia de cilindros los cuales tienen una sensibilidad y especificidad mayor del 80% para la detección de nefritis lúpica. También deben monitorizarse las concentraciones plasmáticas de creatinina y la filtración glomerular con una concordancia aceptable de la fórmula de Schwartz con la recolección de 24 horas<sup>27</sup>. El control serológico de la enfermedad con niveles de C3, C4 tienen pobre especificidad para el monitoreo, con mejoría en la especificidad con el C1q; sus cambios no se van a evidenciar rápidamente por lo que deben solicitarse cada mes, no más frecuente<sup>26</sup>.

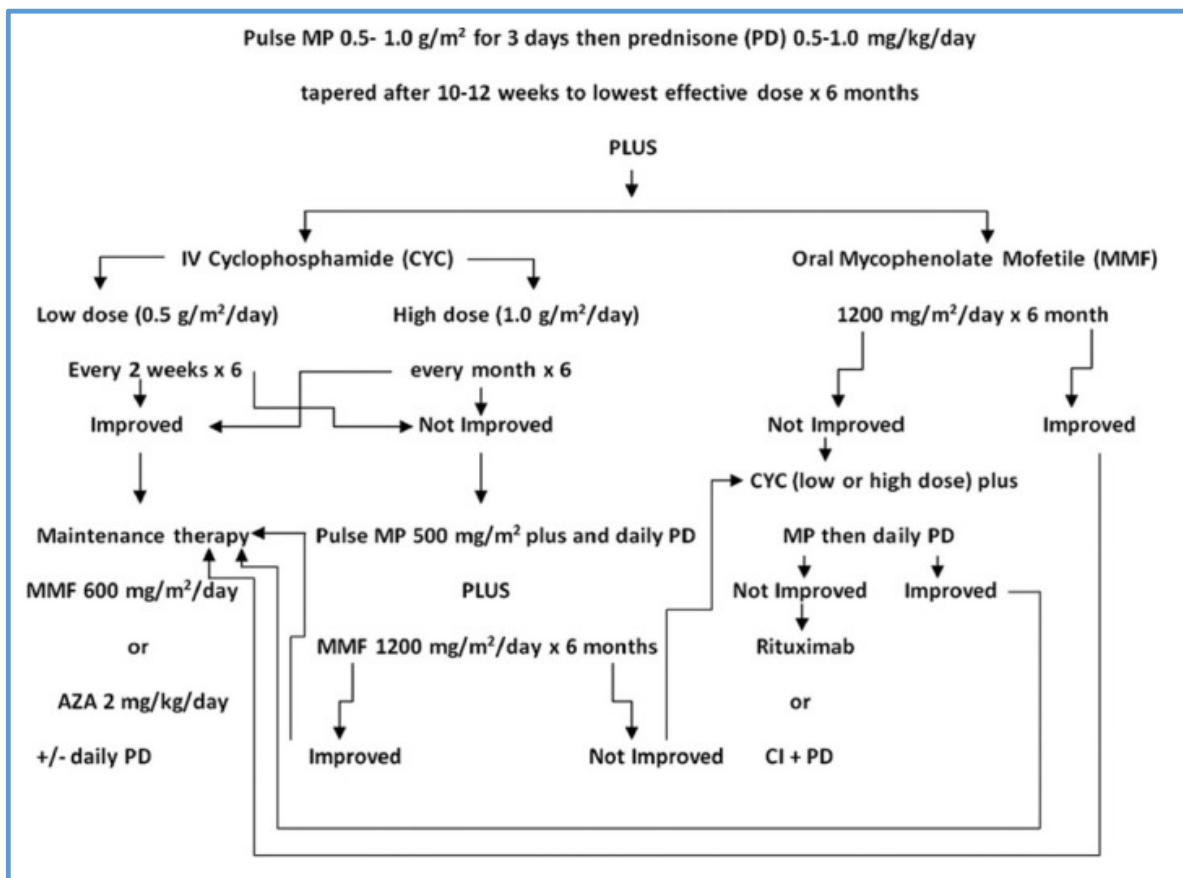
El tratamiento específico se basa en el uso de esteroides y se ha descrito el uso de pulsos de metilprednisolona para disminuir la dosis posterior de esteroides y sus efectos o secundarios o el uso de un segundo inmunosupresor que a su vez puede ser un “ahorrador de esteroides”. En términos generales cuando se utiliza un segundo inmunosupresor y no se cuenta con una respuesta parcial a los 6-12 meses o una respuesta completa a los 2 años debe considerarse el cambio de segundo inmunosupresor o adicional anticuerpos monoclonales como adyuvantes o monoterapia<sup>26</sup>.

Ahora bien, para el inicio del tratamiento, como se mencionó anteriormente es de gran utilidad de la biopsia renal. Por esta razón se menciona el tratamiento según la clase histológica encontrada en la biopsia. Para la clase I y la clase II es suficiente el tratamiento con glucocorticoides a dosis bajas e hidroxicloroquina. Sin embargo para las clases proliferativas III-IV para la inducción se recomienda el uso de pulsos de metilprednisolona continuando con dosis oral de prednisona y posteriormente el inicio de micofenolato o ciclofosfamida con igual efectividad; para el mantenimiento se recomienda micofenolato o azatioprina (algunos estudios encontrando una diferencia entre los dos, con mayores recaídas con la azatioprina). Cuando no hay respuesta a micofenolato se puede cambiar a ciclofosfamida y viceversa<sup>26, 27</sup>. Para

la clase V pura, la evidencia es aún más controversial, aunque en algunos reportes sólo inician tratamiento inmunosupresor si hay evidencia de proteinuria en rango nefrótico, en la mayoría de guías se encuentra el uso de esteroides a diferentes dosis y un tratamiento similar al de las clases proliferativas en el mantenimiento: con micofenolato o azatioprina<sup>20</sup>. Para los casos resistentes al tratamiento se ha descrito el uso de anticuerpos monoclonales anti CD20 como el Rituximab, cuyo uso empieza a ser frecuente en el área de hospitalización, sin embargo no hay evidencia significativa aún que soporte su uso completamente y se debe ser precavido en su uso. El tratamiento inmunosupresor no se utiliza en la Clase I y VI a menos que haya compromiso de otros órganos.

A continuación se describe un algoritmo de tratamiento propuesto en base a la revisión de la literatura y la comparación de las guías de práctica clínica<sup>25</sup>:

**Gráfica1.** Algoritmo de tratamiento para la Nefropatía Lúpica Clase III-IV<sup>25</sup>



Anteriormente se describió el tratamiento según la eficacia para la inducción a la remisión y el mantenimiento de la nefropatía lúpica teniendo en cuenta el control de la actividad de la enfermedad y el pronóstico renal, sin embargo debe considerarse igualmente la reducción de los efectos secundarios de los medicamentos utilizados.

A pesar de la leucopenia, asplenia funcional, disminución del complemento, disminución en la capacidad de fagocitosis que predisponen a los pacientes con lupus eritematoso sistémico a **infecciones**, el factor más importante es el tratamiento inmunosupresor, siendo los más potentes los esteroides y representa un alto porcentaje de mortalidad entre los niños con lupus. Pueden infectarse por organismos comunes de la comunidad y gérmenes oportunistas y generalmente se presentan con síntomas atípicos o enfermedad diseminada. La vacunación por tanto debe estimularse con vacunas no vivas<sup>28</sup>.

La **malignidad** es otro aspecto a considerar. El lupus eritematoso sistémico se asocia a linfoma y los inmunosupresores en general se han asociado con un aumento en las neoplasias cutáneas y alteraciones hematológicas.

La **supresión medular** es común a los inmunosupresores excepto a los corticoesteroides y la hidroxicloroquina. El tratamiento en estos casos debe modificarse si se evidencia leucopenia menor de 3500, neutrófilos menores de 1500 o plaquetas menores de 100000.

El **riesgo cardiovascular** se aumenta significativamente por un proceso de aterosclerosis acelerado desde la adolescencia e incluso la niñez que lleva a un riesgo elevado de infarto agudo de miocardio en adultos jóvenes. Debe entonces recomendarse hábitos de vida saludable y dar signos de alarma<sup>28</sup>.

A parte de los puntos comunes mencionados anteriormente, existen particularidades según el grupo de medicamentos:

- Glucocorticoides: estimulan la osteólisis e inhiben la formación de novo, por lo que se disminuye la densidad mineral ósea con aumento en el riesgo de fracturas. En los niños pueden causar talla baja por estas mismas razones y por interferir en la producción del factor similar a la insulina I (IGF-I). Llevan a la formación de cataratas subcapsulares y aumento de la presión



intraocular. Adicionalmente tiene efectos cosméticos que pueden representar un problema para la adherencia al tratamiento (acné, fascies cushinoides).

- Hidroxicloroquina: genera retinopatía por lo que requiere igualmente vigilancia anual por oftalmología
- Azatioprina: produce mielosupresión significativa que puede comprometer la vida y alteración de enzimas hepáticas. Pueden tratarse inicialmente con reducción de la dosis, sin embargo si persiste o empeora debe suspenderse el tratamiento. El micofenolato también tiene un importante efecto mielosupresor.
- Ciclofosfamida: mielosupresión de 1-2 semanas. Es de particular importancia la hidratación durante su administración por el alto riesgo de cistitis hemorrágica. Debe monitorizarse la presencia de hematuria no glomerular por el riesgo de carcinoma de vejiga hasta 15 años después de su suspensión. En adultos es conocido el compromiso gonadal que se manifiesta como amenorrea secundaria, sin embargo cuando es administrada en mujeres menores de 25 años el riesgo es bajo y aun menor en prepúberes.
- Inhibidores de la calcineurina: sus efectos nefrotóxicos parecen estar relacionados con la dosis. Secundarios al vasoespasmo de la arteriola aferente y toxicidad tubular con hipomagnesemia, hipercalemia y disminución de la filtración glomerular. Aumentan también el riesgo cardiovascular por alteración en el metabolismo de hidratos de carbono, dislipidemia en mayor proporción con tacrolimus que con ciclosporina<sup>28</sup>.
- Rituximab: se han descrito casos de pancreatitis, reacciones alérgicas durante la infusión pero también se ha asociado a infecciones invasivas severas, especialmente fúngicas que pueden llevar a la muerte. Debe usarse con especial cautela en pacientes con leucopenia y linfopenia asociada<sup>29-30</sup>.

Finalmente, debe realizarse una guía de tratamiento de la nefropatía para lograr un control de la enfermedad teniendo en cuenta la eficacia y los efectos secundarios de los medicamentos y la orientación del mismo según la clase histológica; de lo que dependerá el pronóstico renal y vital.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nefropatía lúpica severa se presenta en 50% de los niños con lupus. La literatura en niños específicamente es escasa y un consenso en el tratamiento aún no es aceptado y aplicado de manera sistemática en esta población, por la falta de estudios prospectivos a largo plazo que evalúen efectividad (respuesta) y seguridad (efectos adversos); sobre todo con las nuevas estrategias de tratamiento biológico.

El estándar de oro para el diagnóstico de la nefropatía lúpica es el estudio histopatológico, la cual no sólo confirma el diagnóstico sino que guía el tratamiento a establecer según el grado de afección renal, ya que muchas veces la clínica no se correlaciona adecuadamente con la clase histopatológica. Sin embargo, ésta no se realiza con la misma prontitud en todos los pacientes, y algunos llegan a insuficiencia renal avanzada secundaria a lupus sin contar con una biopsia renal y por tanto su tratamiento se ha orientado según el compromiso de otros órganos y/o marcadores inmunológicos de la enfermedad.

Por esta razón los desenlaces clínicos según el esquema de tratamiento seleccionado son variables y podrían afectarse por el retraso en su inicio por la falta de datos histopatológicos que lleven a un tratamiento más agresivo y a un mejor pronóstico de la nefropatía lúpica. Por ésta razón, el propósito de éste estudio es describir los desenlaces clínicos de la nefropatía lúpica según el tratamiento escogido y estimar si la realización de la biopsia renal se realiza de forma temprana; de ésta forma contribuir al conocimiento de nuestros pacientes y ser pauta para considerar cambios en el tratamiento si fuese necesario, es por ello que este estudio pretende responder la siguiente pregunta de investigación ¿Cuáles son los desenlaces clínicos según los diferentes tratamientos instaurados en la nefropatía lúpica en el Instituto Nacional de Pediatría?

## PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes en los pacientes de 0-18 años con nefropatía lúpica en el Instituto Nacional de Pediatría, entre el 1 enero de 2010 y 31 de diciembre de 2015?

¿Cuáles son los desenlaces clínicos más frecuentes niños entre 0-18 años con nefropatía lúpica en el Instituto Nacional de Pediatría, según el esquema de tratamiento instaurado?

¿Cuáles son los cambios histopatológicos más frecuentes en la nefritis lúpica en niños de 0-18 años en el Instituto Nacional de Pediatría?

¿Se realiza de forma temprana la biopsia renal en niños entre los 0 y 18 años con signos clínicos de nefritis lúpica para orientar el tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría?

## HIPÓTESIS

Las características clínicas más frecuentes en los pacientes de 0-18 años con nefropatía lúpica en el Instituto Nacional de Pediatría, son la proteinuria en significativa y la microhematuria con un porcentaje mayor del 80%. Con alteración en la función renal en el momento del diagnóstico del 50%

Los desenlaces clínicos más frecuentes en niños entre 0 y 18 años con nefritis lúpica en el Instituto Nacional de Pediatría, son la remisión parcial en más del 70%, sin embargo con una remisión completa en menos del 50% de los casos. Siendo similar en el grupo tratado con ciclofosfamida y micofenolato

Los cambios histopatológicos más frecuentes en niños entre 0 y 18 años con nefritis lúpica en el Instituto Nacional de Pediatría son la Clase III y IV superando el 50% de los casos

La biopsia renal se realiza de forma temprana en menos del 80% de los pacientes entre 0 y 18 años con nefritis lúpica en el Instituto Nacional de Pediatría.

## JUSTIFICACIÓN

La nefropatía lúpica de inicio en la niñez es una enfermedad autoinmune sistémica severa, con compromiso renal en los niños (a diferencia de los adultos), en un 50-75% de los casos al momento del diagnóstico<sup>1, 2</sup>. El pronóstico renal y vital, depende de la instauración oportuna y adecuada de un tratamiento que lleve al control de la enfermedad y evitar así la progresión a la cronicidad<sup>25,26</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico, el tratamiento instaurado es variable entre las subespecialidades médicas y la dosificación, frecuencia y medicación citotóxica a utilizar difiere radicalmente, existiendo diferentes esquemas de tratamiento, con desenlaces no medidos e igualmente variables<sup>27</sup>. Debe establecerse la respuesta y los efectos secundarios ante los diferentes esquemas de tratamiento para realizar una pauta para estandarizar el tratamiento de éstos pacientes.

Para instaurar este tratamiento debe diagnosticarse y clasificarse la nefropatía lúpica de forma rápida por medio de la biopsia renal, la cual nos va a brindar información acerca de la actividad y cronicidad de la enfermedad, por tanto nos guiará las estrategias terapéuticas y la posibilidad de respuesta<sup>21,20</sup>. En el Instituto Nacional de Pediatría existen protocolos de tratamiento del lupus eritematoso sistémico que no toman en cuenta la biopsia renal temprana una vez hay hallazgos que sugieran nefritis.

Por lo mencionado anteriormente, surge la necesidad de realizar un estudio que estime la frecuencia de los desenlaces clínicos incluyendo la respuesta y los efectos adversos de los pacientes expuestos a los diferentes esquemas de tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría, y determinar la prontitud de realización de la biopsia renal.

# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL

Describir los desenlaces clínicos de la nefropatía lúpica según el esquema de tratamiento en niños del Instituto Nacional de Pediatría entre el primero de Enero del 2010 y el 31 de Diciembre del 2015

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar los niños con nefropatía lúpica confirmado por biopsia en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 2010 y 2015.
2. Determinar el esquema de tratamiento aplicado en los niños con nefropatía lúpica en el Instituto Nacional de Pediatría
3. Estimar la frecuencia de los desenlaces clínicos (respuesta parcial, respuesta completa, efectos secundarios: talla baja, infecciones, malignidad, supresión medular, dislipidemia, hiperglicemia, oculares, hepáticas, mortalidad) según el esquema de tratamiento aplicado en los niños con nefropatía lúpica en el Instituto Nacional de Pediatría
4. Identificar el momento de la realización de la biopsia en los niños con nefropatía lúpica en el Instituto Nacional de Pediatría

# METODOLOGÍA

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal, retrolectivo.

## LUGAR

Departamento de nefrología pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría

## POBLACION BLANCO

Expedientes de los pacientes con nefropatía lúpica entre los 0 y 18 años

## POBLACION DE ESTUDIO

Expedientes de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de nefropatía lúpica confirmada con biopsia renal del Instituto Nacional de Pediatría entre el primero de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2015.

## SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se realizará un censo, que corresponde a todos los expedientes de aquellos niños de 0 a 18 años con reporte de biopsia con diagnóstico de nefropatía lúpica, en el Instituto Nacional de Pediatría en el período del primero de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2015.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Expediente de todos los niños, cualquier sexo y entre 0 y 18 años, con diagnóstico de nefropatía lúpica confirmada con biopsia renal en el Instituto Nacional de Pediatría entre el primero de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2015, con tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Expedientes de los pacientes con historia clínica incompleta sobre la información del presente estudio: edad, sexo, momento de la realización de la biopsia, características clínicas (tasa de filtración glomerular, proteinuria, hematuria, cilindruria, hipocomplementemia), desenlaces (respuesta completa o parcial, talla

baja, supresión medular, infecciones, dislipidemia, hiperglicemia, complicaciones oculares, compromiso hepático y eventos de muerte).

Presencia de vasculitis ya que puede confundir los hallazgos en la biopsia renal.

## PROCEDIMIENTOS

Se analizarán los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica confirmada por biopsia renal, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría. La búsqueda de los casos se realizará a través de los registros del servicio de Patología de las biopsias renales reportadas durante el periodo de 2005 al 2015. Se revisarán todas las biopsias por un patólogo experto y se reclasificarán según la clasificación de la nefropatía lúpica por la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal. Se registrará el tiempo entre el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y la nefropatía lúpica y el tiempo entre la afectación renal y la realización de la biopsia. Se seleccionarán las historias clínicas que cumplan con los criterios de inclusión y se evaluarán y recolectarán los datos por medio de un formato de recolección que incluya las características de la población (edad, género, tasa de filtración glomerular, proteinuria, hematuria, síndrome nefrótico, clase histológica, índice de actividad, complemento) y el esquema de tratamiento instaurado (esteroides, ciclofosfamida, micofenolato, otros). Se determinará la respuesta parcial o completa y los efectos secundarios al tratamiento. Adicionalmente se registrarán las variables que según la literatura pueden influir en los desenlaces (creatinina basal  $>1,2$  o  $\text{TFG} < 70 \text{ml/min/1,73}$ , proteinuria en rango nefrótico, índice de actividad  $>8$ , inicio de tratamiento después de 1 mes, microhematuria, cilindruria, género masculino, C3 bajo, histología proliferativa clase III y IV)

## VARIABLES

Las variables a evaluar son las características clínicas, la respuesta (parcial o completa) al tratamiento instaurado y los efectos adversos documentados. Las variables se describen a continuación.



VARIABLE	DEFINICIÓN	MEDICIÓN	CATEGORÍA	TIPO DE VARIABLE	
Tiempo entre la realización el diagnóstico de LES y biopsia renal	Tiempo en meses que transcurre entre el diagnóstico de LES con signos sugestivos de nefritis (proteinuria, hematuria, cilindruria, alteración de la función renal) y la realización de la biopsia.	Medida en meses	Cuantitativa	Independiente	Discreta
Momento de realización de la biopsia renal	Momento en la evolución desde el diagnóstico en el que se realiza la biopsia renal. -Biopsia renal temprana: realizada antes de 1 mes después de realizar el diagnóstico clínico. -Biopsia renal tardía: realizada después de 1 mes de realizado el diagnóstico.	Temprana/Tardía	Cualitativa	Independiente	Nominal, dicotómica
Tratamiento instaurado	El tratamiento incluye esteroides (se discrimina la dosis de pulsos de metilprednisolona y las dosis de prednisona posteriores) y citotóxico o medicamento biológico.	-Corticoide: pulsos de metilprednisolona mg/kg/día -Prednisona a dosis bajas: 0,5 – 1 mg/k/día -Prednisona a dosis altas: 2mg/k/día -Ciclofosfamida -Micofenolato -Inhibidor de calcineurina -Hidroxicloroquina -Rituximab	Cualitativa	Independiente	Nominal, politómica
Alteración significativa de la función renal	Evidencia por laboratorio de alteración de la función renal por: -Concentración plasmática de creatinina mayor de 1,2mg/dL -Filtración glomerular menor de 70 mil/min/1.73	Si / No	Cualitativa	Independiente	Nominal, dicotómica
Edad	Tiempo de vida medida en años	Medida en años cumplidos.	Cuantitativa	Independiente	Discreta
Sexo	Características sexuales por los genitales externos	Femenino/Masculino	Cualitativa	Independiente	Nominal, dicotómica
Proteinuria en rango nefrótico	Presencia de proteínas en orina que supera alguna de las siguientes: -Relación Pr/Cr >2 -40 mg/m <sup>2</sup> /h -50 mg/k/día	Si / No	Cualitativa	Independiente	Nominal, dicotómica
Índice de actividad >8	Características histológicas que superen más de 8/24 en la puntuación de actividad por Austin 1984, teniendo en cuenta: -Hiperplasia endocapilar (0-3) -Infiltración leucocítica (0-3)	Mayor de 8 / Menor de 8	Cualitativa	Independiente	Nominal dicotómica

	-Depósitos hialinos subendoteliales (0-3) -Necrosis fibrinoide / cariorrexis (0-3) x 2 -Medias lunas celulares (0-3) x 2 -Inflamación intersticial (0-3)				
Tratamiento tardío	Inicio de tratamiento específico para nefropatía lúpica después de 1 mes de realizar el diagnóstico	Si / No	Cualitativa	Independiente	Nominal dicotómica
Hematuria	Evidencia de más de 5 eritrocitos por campo de poder en el sedimento urinario	Si / No	Cualitativa	Independiente	Nominal dicotómica
Cilindruria	Evidencia de cilindros (cualquier cantidad) de características no hialinas en el sedimento urinario	Si / No	Cualitativa	Independiente	Nominal dicotómica
C3 bajo	Nivel de C3 bajo para la edad del paciente medido en mg/dL	Valor reportado en el laboratorio en mg/dL	Cuantitativa	Independiente	Continua
Clasificación histológica	Clasificación histológica de la nefropatía lúpica compatible con clase III (glomerulonefritis focal) o IV (glomerulonefritis difusa)	Si / No	Cualitativa	Independiente	Ordinal
Respuesta completa	Cumple los siguientes criterios posterior al inicio del tratamiento: -Filtración glomerular >90mil/min/1,73 o menos del 10% de lo normal para la edad -Proteinuria negativa -Sedimento inactivo (leucocitos menor o igual a 5, eritrocitos menor o igual a 5, sin cilindros no hialinos)	Si / No	Cualitativa	Dependiente	Nominal dicotómica
Respuesta parcial	No cumple con los criterios de respuesta completa, pero tiene los siguientes criterios posterior al inicio del tratamiento -Mejoría del 25% de filtración glomerular basal -Disminución del 50% de proteinuria -Sedimento inactivo (leucocitos menor o igual a 5, eritrocitos menor o igual a 5, sin cilindros no hialinos)	Si / No	Cualitativa	Dependiente	Nominal dicotómica
Talla baja	Definida como una talla ubicada por debajo del percentil 3 o 2 desviaciones estándar por debajo de lo esperado para la edad y el género	Si / No	Cualitativa	Dependiente	Nominal dicotómica
Número de Infecciones	Cantidad de infecciones presentadas posterior al inicio del tratamiento inmunosupresor	Cantidad en números enteros	Cuantitativa	Dependiente	Discreta
Malignidad	El diagnóstico de enfermedad neoplásica posterior al inicio del tratamiento inmunosupresor	Si / No	Cualitativa	Dependiente	Nominal dicotómica

Supresión medular	Disminución en el recuento de líneas celulares en la biometría hemática: -Leucocitos menores de 3500 -Neutrófilos menores de 1500 -Plaquetas menores de 150000	Si / No	Cualitativa	Dependiente	Nominal dicotómica
Dislipidemia	Valores de triglicéridos séricos mayores de 150mg/dL, colesterol total >200mg/dL o LDL mayor de 130mg/dL	Valor reportado por el laboratorio en números enteros mg/dL	Cuantitativa	Dependiente	Discreta
Hiperglicemia	Valor de glucosa en ayunas mayor de 100mg/dL o mayor de 126mg/dL en cualquier momento del día	Si / No	Cualitativa	Dependiente	Nominal dicotómica
Oculares	Presencia de alteraciones oculares atribuidas a la medicación por oftalmología (se incluyen cataratas, queratopatías, glaucoma como las más frecuentes)	Si / No	Cualitativa	Dependiente	Nominal dicotómica
Hepatotoxicidad	Aumento de las pruebas de transaminasas consistente con la administración del medicamento al menos el doble de lo basal	Si / No	Cualitativa	Dependiente	Nominal dicotómica
Mortalidad	Fallecimiento del paciente atribuido al curso de la enfermedad	Si / No	Cualitativa	Dependiente	Nominal dicotómica

## ANALISIS DE LAS VARIABLES

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se calcularán las medidas de tendencia central y dispersión con sus respectivas pruebas de normalidad. Las variables cualitativas se expresarán en porcentajes. Los desenlaces clínicos (respuesta al tratamiento y efectos secundarios) se describirán en grupos según el tratamiento inmunosupresor utilizado.

## CONSIDERACIONES ETICAS

El desarrollo del presente estudio se ajustará a los principios señalados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Sera evaluado por el comité de enseñanza del Instituto Nacional de Pediatría y se realizará bajo los estándares de la Norma para Investigación en México, Ley General de Salud, artículos 96-103. Se considera un estudio sin riesgo dado que es retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas y no incluye intervención alguna.

Confidencialidad de los datos: la información de las historias clínicas incluidas en el estudio será manejada por los autores. Esta información se mantendrá confidencial y ninguna persona podrá acceder externamente a los datos. Así mismo se dispondrá de copias de seguridad de la información periódicamente.

## CRONOGRAMA

2015		2016						
Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Presentación anteproyecto								
	Realización de protocolo							
				Presentación y aprobación de protocolo				
					Recolección de datos			
								Análisis de datos y realización de trabajo final

## RESULTADOS

Se encontraron en el archivo de patología 50 reportes de nefritis lúpica, en el período del 1 de Enero de 2010 y 31 de Diciembre de 2015. Se revisaron igualmente los reportes de los 5 años anteriores, sin embargo por no tener acceso a los expedientes en el archivo clínico, se excluyeron. De los 50 casos encontrados, fueron adicionalmente excluidos 7 expedientes porque el diagnóstico no corresponde a lupus (4) y por muestra insuficiente (3). Se incluyeron 42 expedientes en total con diagnóstico de nefritis lúpica confirmada por biopsia y con expediente disponible completar la información.

### Características clínicas:

Se encontró, predominio del sexo femenino con 34 pacientes y 8 pacientes de sexo masculino. El rango de edad se encontró entre los 2 y 17 años, sin embargo solo 2 casos se encontraron por debajo de los 8 años (2 y 5 años) y el resto fueron mayores de 8 años. Los 42 pacientes, al momento del diagnóstico del diagnóstico de nefropatía lúpica tenían proteinuria significativa y por tanto encontramos signos de nefritis lúpica desde su ingreso en el 100% de los casos y 33 pacientes tenían proteinuria en rango nefrótico. Las características clínicas evaluadas en el momento del diagnóstico, se describen en el cuadro 1, sin encontrar diferencias significativas entre los pacientes a los que se realizó biopsia renal temprana y tardía.

El sexo masculino es un factor independiente de mal pronóstico que incide en la respuesta al tratamiento, por ésta razón se describen las características clínicas en ambos sexos. Encontrando que en los pacientes de sexo masculino, es más frecuente la alteración significativa de la función renal, la microhematuria, la cilindruria y la hipocomplementemia. Sin embargo sólo es estadísticamente significativo el C4 bajo, como se ilustra en el cuadro 2.

### Cuadro histopatológico

Se revisaron las laminillas de los pacientes incluidos por un patólogo experto unificando criterios y reclasificando todas las biopsias según la clasificación de la

Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal. Encontrando que la mayoría de nuestros pacientes presentan una histopatología proliferativa. Sin embargo, no podemos determinar que sea ésta la condición al momento del diagnóstico ya que no todos los pacientes cuentan con una biopsia renal temprana. Los cambios histopatológicos se expresan en el gráfico 3, encontrando una actividad en promedio por debajo de 12 y una cronicidad discretamente mayor a 2.

### Biopsias secuenciales

En 8 casos se realizaron biopsias de control, no programadas, por falta de respuesta a tratamiento o recaída. Se evidencia cómo en éstos casos la biopsia era proliferativa en su inicio y posteriormente encontramos un aumento en la actividad en la mayoría de ellos (6 casos, 75%) aunque sólo 2 casos tuvieron aumento simultáneo de actividad y cronicidad. Se encontraron otros dos casos con aumento de la cronicidad sin aumento en la actividad (menor a 8), que corresponde a daño crónico con las subsecuentes secuelas.

Los pacientes a los que se les realizó biopsia de control, recibieron tratamiento acorde a la clase histopatológica encontrada, y ninguno de ellos presentó alteración significativa de la función renal a los 12 meses y tampoco los 3 que se encontraban en tratamiento en el Instituto a los 5 años. Ninguno logró una respuesta completa a los 12 meses, sin embargo 6 (75%) lograron respuesta parcial y sólo 2 no respondieron. Éste parece ser un ejemplo de los buenos resultados obtenidos al orientar el tratamiento según la clase histopatológica y el grado de actividad y cronicidad. Sin embargo, se requiere más tiempo para determinar la alteración de la función renal y estimar las secuelas que deja el daño crónico en estos pacientes.

### Tratamiento

El tratamiento para la nefropatía lúpica se divide en dos: el tratamiento de inducción y el tratamiento de mantenimiento, éste último se inicia si existe una respuesta al tratamiento. Ya se mencionó que el tratamiento debe instaurarse antes del primer mes posterior a la realización del diagnóstico y en nuestro caso sucede en el 79%

(33 pacientes) de los casos, y la razón por la cual los 9 pacientes restantes no recibieron tratamiento específico en el primer mes fue por procesos infecciosos asociados. Idealmente el tratamiento debe guiarse por los resultados de la biopsia renal, la cual también debe realizarse durante el primer mes después de haber datos de compromiso renal.

### Tratamiento de inducción

Todos los casos utilizaron esteroides (14 pacientes a dosis bajas y 28 pacientes a dosis altas), 30 pacientes recibieron pulsos de metilprednisolona (71%). El tratamiento para inducción es muy variable, con una gran combinación de medicamentos; el segundo inmunosupresor más utilizado es la ciclofosfamida, seguida por el micofenolato, azatioprina.

Sólo en 3 casos se utilizó prednisona a dosis altas como monoterapia, sin embargo de éstos 3 casos el tratamiento fue acorde a la biopsia en un solo caso (clase V), los otros dos tenían biopsia proliferativa.

Se utilizó un segundo inmunosupresor en la mayoría de los pacientes, sin embargo se utilizó también terapia triple e incluso cuádruple en la inducción, como lo demuestran los cuadros 4 y 5.

Discriminando el tipo de medicación utilizada para la inducción y los parámetros medidos el primer mes, encontramos una filtración glomerular alterada sólo para el grupo de ciclofosfamida y micofenolato, sin embargo con una reducción del 50% de pacientes que al momento del diagnóstico. De la misma manera, la gran diferencia entre proteinuria significativa y en rango nefrótico al ingreso, se redistribuye al mes, aumentando el porcentaje de casos de proteinuria significativa y disminuyendo el porcentaje de casos en rango nefrótico (reducción del 22%). A pesar de esta aparente mejoría, el porcentaje de no respuesta predomina de forma importante sobre la respuesta parcial o total en el grupo tratado con ciclofosfamida, micofenolato y azatioprina. La infección fue la complicación más frecuente en los cuatro grupos, distribuidos de forma homogénea. La supresión medular se observó en un paciente con ciclofosfamida y la hiperglicemia en un paciente tratado con azatioprina, sin embargo se consideró secundario a los esteroides asociados.



## Tratamiento de mantenimiento

Como era de esperarse, según la respuesta al tratamiento o las recaídas, el tratamiento de inducción se cambia a mantenimiento o se reinicia tratamiento de inducción con el paso del tiempo; por esta razón, no se puede continuar con los mismos grupos de tratamiento, y se realiza un análisis a los 3 meses, 6 meses, 12 meses y 5 años. Se resume en los cuadros 6 y 7.

A los 3 meses, se continuó tratamiento asociado a esteroides en descenso paulatino de dosis. El segundo inmunosupresor asociado fue ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina, ciclosporina y prednisona como monoterapia en 1 ocasión. Dentro de los efectos adversos se encontró hiperglicemia en 1 caso (que se atribuyó a los esteroides asociados) y 1 caso de hepatotoxicidad, sin otras complicaciones. Se trató un paciente con ciclosporina el paciente tuvo respuesta completa con función renal normal y sin proteinuria ni efectos secundarios. La proteinuria en rango nefrótico disminuye progresivamente en ambos grupos de forma similar y las infecciones se mantienen. Se encuentra mayor dislipidemia en los pacientes tratados con micofenolato y mayor supresión medular con la ciclofosfamida. No se registraron eventos de hepatotoxicidad, complicaciones oculares o eventos de muerte.

A los 6 meses la distribución de los medicamentos utilizados como segundo inmunosupresor, fueron muy similares que a los 3 meses. Llama la atención que se inició tratamiento de mantenimiento con metotrexate en 1 paciente, con remisión parcial, función renal normal y proteinuria leve, sin complicaciones; su cuadro histopatológico correspondía a una clase proliferativa IV+V con actividad de 8 y cronicidad de 2. Las infecciones prevalecen en discreta menor proporción para la ciclofosfamida respecto al micofenolato. La supresión medular se acentúa más para el micofenolato (23%) que para la ciclofosfamida (17%). La hiperglicemia se mantiene igual para el micofenolato y la dislipidemia disminuye ligeramente respecto a los 3 meses. No hay complicaciones oculares o eventos de muerte registrados.

A los 12 meses, se mencionan los pacientes tratados en el cuadro 7. La respuesta completa se mantiene en los 3 grupos y aumenta de forma importante también la respuesta parcial para la ciclofosfamida y el micofenolato, con menor porcentaje de no respuesta. Las infecciones nuevamente presentes en similares condiciones para la ciclofosfamida y el micofenolato y en aumento en la azatioprina. Se reporta hepatotoxicidad por el micofenolato y la ciclofosfamida en un paciente. La complicación ocular con la ciclofosfamida se atribuyó a los esteroides asociados. La supresión medular presenta disminución respecto a los 6 meses. No se reportaron eventos de muerte en ningún grupo. El paciente que recibió tratamiento con ciclosporina recae secundario a un proceso infeccioso severo asociado a supresión medular; conserva función renal, sin embargo presenta proteinuria masiva, y una complicación ocular secundaria a los esteroides. Y el paciente tratado con metotrexate se encontró en remisión completa, presentando solo un proceso infeccioso menor, sin otras complicaciones.

De los 42 pacientes que se diagnosticaron en ese periodo de tiempo, 42 se continuaron tratando a los 3 meses, 41 pacientes a los 6 meses, 35 pacientes a los 12 meses y 14 pacientes a los 5 años. Esto se debe a que el diagnóstico se realiza generalmente en la infancia tardía y adolescencia y se refieren posteriormente a hospitales de adultos para continuar su seguimiento. En los cuadros 8 y 9 se menciona de forma detallada los dos fallecimientos registrados en el período de tiempo estudiado y los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal crónica por estadíos. Igualmente el cuadro 10 compara las características de los pacientes con y sin insuficiencia renal, evidenciándose de forma significativa la alteración de la función renal al inicio como un factor de riesgo para progresar a cronicidad.

## DISCUSIÓN

En el período estudiado se incluyeron 42 pacientes, que de acuerdo a la literatura mundial<sup>6</sup>, la mayoría corresponden al sexo femenino y más del 50% se presenta en mayores de 12 años (adolescentes). Dentro de las características clínicas de la población, es de vital importancia la función renal, ya que se estima que al momento del diagnóstico se compromete en el 50% de los casos<sup>15, 16</sup>. En nuestro estudio encontramos un compromiso de la función renal del 45% de los pacientes al momento del diagnóstico y manifestaciones de nefritis lúpica dada por proteinuria significativa en el 100% de los casos.

Las indicaciones de biopsia renal en pacientes con lupus eritematoso sistémico incluyen la proteinuria significativa, la alteración en la tasa de filtración glomerular y/o un sedimento urinario activo<sup>19</sup>. Sin embargo, en nuestra institución al momento del diagnóstico se realizó biopsia renal temprana sólo en el 64% de los casos. De éstos, siendo acorde el tratamiento a la clasificación histopatológica el 73% de los casos. Esto implica que el tratamiento de inducción se indica según los hallazgos histopatológicos sólo en el 48% de los casos. Se realizaron biopsias subsecuentes en 8 pacientes, indicadas por recaída o no respuesta al tratamiento; se intensificó tratamiento en aquellos pacientes que presentaban aumento de actividad (que fue el hallazgo más frecuente) con respuesta parcial posterior y sin evidencia de compromiso de la función renal a los 5 años. Por otro lado, se registraron eventos de muerte en 2 casos por procesos infecciosos asociados a supresión medular por inmunosupresión, 1 de los casos no ameritaba tratamiento inmunosupresor agresivo, ya que tenía un alto índice de cronicidad y la función renal ya perdida, no se iba a recuperar. Teniendo en cuenta lo anterior, los resultados demuestran cómo el tratamiento guiado por los hallazgos histopatológicos, son los que mejoran el pronóstico renal y vital. Se debería realizar en la medida en que las condiciones del paciente lo permitan un estudio histopatológico renal temprano para evaluar el grado de compromiso renal y establecer un pronóstico real.

Dentro de las manifestaciones clínicas llama la atención que en el momento del diagnóstico se presentó en gran porcentaje factores de mal pronóstico como son la hipocomplementemia (78%), proteinuria en rango nefrótico (78%), alteración de la función renal (45%), microhematuria (86%), cilindruria (50%) y hallazgos histopatológicos proliferativos (79%)<sup>22,23, 24</sup>. El sexo masculino presentó hipocomplementemia en mayor grado.

El hallazgo histopatológico más frecuentemente encontrado fue la glomerulonefritis proliferativa, siendo la más frecuente la clase IV seguida por la clase IV con componente membranoso (clase V), lo que es congruente a la literatura mundial y latinoamericana. Teniendo en cuenta que el sexo masculino es un factor que incide en la mala respuesta al tratamiento, se analizó de forma separada, encontrando en glomerulonefritis proliferativa clase IV (con o sin componente membranoso) en el 100% de los casos. Lo anterior es relevante, ya que el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en niños de sexo masculino parecen debutar con un cuadro histopatológico más avanzado, que aunado al sexo y las características clínicas más graves, representa un factor adicional de mala respuesta al tratamiento, el cual debe ser con mayor razón oportuno y lo más probable, incluyendo un segundo inmunosupresor.

Se describe en la literatura, tratamiento para la clase I y II glucocorticoides a dosis bajas e hidroxicloroquina; en nuestro estudio no encontramos clase I, pero los pacientes con clase II recibieron en la inducción un segundo inmunosupresor. Sin embargo para las clases proliferativas III-IV para la inducción se recomienda el uso de pulsos de metilprednisolona continuando con dosis oral de prednisona y posteriormente el inicio de micofenolato o ciclofosfamida los cuales tienen igual efectividad; el uso de esteroides fue constante en el estudio y cambiaron los esquemas de reducción. El segundo inmunosupresor más utilizado fue la ciclofosfamida y el micofenolato; sin embargo encontramos el uso de otros inmunosupresores como la azatioprina y el rituximab o la asociación de éstos u otros medicamentos a su inicio, sin esperar resistencia al tratamiento para justificar su

indicación (34% de los casos). Éstos se encuentran reservados para cuando no hay respuesta al tratamiento. Para el mantenimiento se recomienda micofenolato o azatioprina (algunos estudios encontrando una diferencia entre los dos, con mayores recaídas con la azatioprina)<sup>26, 27</sup>; sin embargo en nuestro estudio encontramos el uso de ciclofosfamida como el medicamento más frecuente, incluso después del año. Para la clase V pura, la evidencia es aún más controversial, pero similar a como lo reporta la literatura se utilizó esteroides como monoterapia o con un segundo inmunosupresor según el grado de proteinuria.

La respuesta al tratamiento a corto plazo, permite la recuperación de la función renal y la disminución del grado de proteinuria, con lo cual se reduce el riesgo a largo plazo de progresión. En nuestro estudio al mes, encontramos una recuperación de la función renal en más del 50% con disminución de la proteinuria significativa. Los resultados generales son satisfactorios a pesar de la heterogeneidad en el tratamiento y la tendencia de la función renal en el tiempo es hacia la mejoría y no hacia la progresión a cronicidad hasta los 12 meses, con datos aparentes a los 5 años de permanecer estable para el grupo de la ciclofosfamida pero no así para el micofenolato, esto se explica por los hallazgos histopatológicos descritos en éstos pacientes, ya que la cronicidad era la característica predominante. No pudo realizarse una comparación adecuada entre los grupos de tratamiento dada la heterogeneidad y muestra en algunos subgrupos para el estudio, sin embargo la respuesta completa a los 3 meses es mucho más baja a la reportada en la literatura.

Dentro de los efectos adversos a los medicamentos, se encontró una baja frecuencia en cuanto a dislipidemia, hiperglicemia y hepatotoxicidad; sin embargo, llama la atención dos complicaciones importantes de los esteroides que son las complicaciones oculares<sup>28</sup> (glaucoma y catarata) que comprometieron sustancialmente la calidad de vida de los pacientes y en un caso dejó secuelas permanentes. Y la talla baja que a los 5 años se hace evidente, secundario al uso prolongado de esteroides, ya que durante los 5 años aunque se redujeron las dosis persiste su administración en tiempo para la gran mayoría. No existe un protocolo

para evaluar la densidad mineral ósea, aunque no se presentaron fracturas patológicas. Se debe reevaluar el tratamiento con esteroides a largo plazo, ya que el advenimiento de los segundos inmunosupresores y con adecuada respuesta a tratamiento, permite “ahorrar” esteroides con reducción de dosis oportuna hasta su suspensión.

El estudio actual tiene limitaciones porque las asociaciones encontradas no tienen una relación de causalidad por el diseño trasversal. Sin embargo, es un punto de partida para el diseño de futuros estudios que evalúen de forma acuciosa la evolución de nuestros pacientes con nefropatía lúpica y por un tiempo más prolongado que permita determinar realmente la progresión a cronicidad.

En conclusión, el pronóstico renal y vital en la nefropatía lúpica, depende de la instauración oportuna y adecuada de un tratamiento que lleve al control de la enfermedad y evitar así la progresión a la cronicidad<sup>25,26</sup>. Existen diferentes esquemas de tratamiento, y se ha demostrado que dada la no concordancia de las manifestaciones clínicas con los hallazgos histopatológicos, la mejor forma de evitar la progresión de la enfermedad renal es el tratamiento de acuerdo a la biopsia renal. De esta forma, debe mejorarse la oportunidad de la realización de la biopsia renal e instaurar o modificar el tratamiento según los resultados.

Múltiples sociedades científicas comparan los esquemas de tratamiento, sin embargo para lograr desenlaces y pronósticos similares en todos los niños que atiende el Instituto Nacional de Pediatría se requiere unificar conceptos entre subespecialidades teniendo en cuenta los siguientes puntos clave: la necesidad de la realización de la biopsia renal temprana para tomar decisiones del tratamiento y establecer un real pronóstico, evitar el uso de más de 2 medicamentos inmunosupresores para el control de la enfermedad a menos que la evolución indique resistencia al tratamiento, evitar el uso prolongado de esteroides y realizar la reducción en el momento oportuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, Urowitz M, Fortin PR, Petri M, Barr S, Gordon C, Bae SC, Isenberg D, Zoma A, Aranow C, Dooley MA, Nived O, Sturfelt G, Steinsson K, Alarcón G, Senécal JL, Zummer M, Hanly J, Ensworth S, Pope J, Edworthy S, Rahman A, Sibley J, El-Gabalawy H, McCarthy T, St Pierre Y, Clarke A, RamseyGoldman R. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006 Aug; 54 (8): 2550-2557
2. Alarcón GS, McGwin G, Petri M, Reveille JD, RamseyGoldman R, Kimberly RP. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* 2002 Feb; 11 (2): 95-101
3. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, Le Riche N, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. 1986 Mar 6;314(10):614-9
4. Rovin BH, Parikh SV. Lupus Nephritis: The Evolving Role of Novel Therapeutics. *Am J Kidney Dis*. 2014 April; 63(4): 677–690.
5. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997 Sept;40 (9):1725.
6. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999 Feb;10(2):413–424
7. Seredkina N, van der Vlag J, Berden J, Mortensen E, Rekvig OP. Lupus Nephritis: Enigmas, Conflicting Models and an Emerging Concept. *Mol Med*. 2013 Jun; 19(1): 161–169
8. Muñoz LE, Janko C, Grossmayer GE, Frey B, Voll RE, Kern P, Kalden JR, Schett G, Fietkau R, Herrmann M, Gaipl US. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun; 60 (6):1733–42.
9. Kruse K, Janko C, Urbonaviciute V, Mierke CT, Winkler TH, Voll RE, Schett G, Muñoz LE, Herrmann M. Inefficient clearance of dying cells in patients with SLE: anti-dsDNA autoantibodies, MFG-E8, HMGB-1 and other players. *Apoptosis*. 2010 Sept; 15 (9):1098–113.
10. Licht R, Dieker JW, Jacobs CW, Tax WJ, Berden JH. Decreased phagocytosis of apoptotic cells in diseased SLE mice. *J. Autoimmun*. 2004 Mar; 22 (2):139–45.
11. James JA. Clinical Perspectives on Lupus Genetics: Advances and Opportunities. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 August ; 40(3): 413–432

12. Choi J, Kim ST, Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus— an update. *Curr Opin Immunol*. 2012 Dec, 24 (6):651–657
13. Crispín JC, Liossis SC, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med*. 2010 Feb; 16 (2): 47-57
14. Gualtierotti R, Biggioggero M, Penatti AE, Meroni PL. Updating on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010 Nov; 10 (1): 3–7
15. Perfumo F, Martini A. Lupus nephritis in children. *Lupus*. 2005 Jan; 14 (1): 83–88
16. Tarr T, Dérfalvi B, Gyori N, Szántó A, Siminszky Z, Malik A, Szabó AJ, Szegedi G, Zeher M. Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015 Jul; 24 (8), 796–803
17. Hataya H, Ikeda M, Ide Y, Kohayashi Y, Kuramochi S, Awazu M. Distal tubular dysfunction in lupus nephritis of childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol*. 1999 Nov; 13 (9):846-849
18. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, Haas M, Parekh H, Petri M, Fine DM. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007 Feb; 34 (2): 332–335
19. Wenderfer SE, Lane JC, Shatat IF, von Scheven E, Ruth NM. Practice patterns and approach to kidney biopsy in lupus: a collaboration of the Midwest pediatric nephrology consortium and the childhood arthritis and rheumatology research alliance. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Jun;13 (1):26-35.
20. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, Tesar V, Jayne DR. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Apr; 0: 1–11
21. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Feb;15(2):241-50
22. Sule SD, Moodalbail DG, Burnham J, Fivush B, Furth SL. Predictors of kidney disease in a cohort of pediatric patients with lupus. *Lupus*. 2015 Feb; 24 (8), 862–868.



23. Niaudet P, Solomon R. *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2009. Chapter 47, Systemic Lupus Erythematosus; p1127-53
24. Batinic D, Milosevic D, Coric M, Topalovic-Grkovic, Jelusic M, Turudic D. Lupus nephritis in Croatian children: clinicopathologic findings and outcome. *Lupus*. 2015 Mar; 24 (3), 307–314
25. Hajizadeh N, Laijani FJ, Assadi F. A Treatment Algorithm for Children with Lupus Nephritis to Prevent Developing Renal Failure. *Int J Prev Med*. 2014 Mar;5(3):250-5
26. Bertsias GK<sup>1</sup>, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dörner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771-82.
27. Bennett M, Brunner HI. Biomarkers and Updates on Pediatrics Lupus Nephritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2013 Nov;39(4):833-53
28. Hsu DC, Katelaris CH. Long-term management of patients taking immunosuppressive drugs. *Aust Prescr*, 2009 Jun; 32 (3): 68-7
29. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuca R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012 Apr;64(4):1215–26.
30. Ale'ed A, Alsonbul A, Al-Mayouf SM. Safety and efficacy of combined cyclophosphamide and rituximab treatment in recalcitrant childhood lupus. *Rheumatol Int*. 2014 Apr;34(4):529-33

# ANEXOS

## ANEXO I. CUADROS Y FIGURAS

**Cuadro 1.** Características iniciales de pacientes con nefritis lúpica incluidos en el estudio

Característica	N° pacientes estudiados n=42	Bx temprana n=27	Bx tardía n=15	p
Sexo masculino, n (%)	8 (19%)	4 (15%)	4 (27%)	0.356 <sup>§</sup>
Edad en años, media (DE)	12.6 (3.2)	13.2 (3.0)	12.3 (3.4)	0.375 <sup>¶</sup>
FG, media (DE)	92.4 (58.6)	88.7 (56.6)	99.2 (63.5)	0.585 <sup>¶</sup>
Proteinuria mg/m <sup>2</sup> /h, media (DE)	107.8 (72.4)	104.1 (59.4)	114.5 (93.4)	0.663 <sup>¶</sup>
Proteinuria en rango nefrótico, n (%)	33 (79%)	23 (85%)	10 (67%)	0.168 <sup>§</sup>
Hematuria, n (%)	36 (86%)	24 (89%)	12 (80%)	0.438 <sup>§</sup>
Cilindruria, n (%)	21 (50%)	12 (44%)	9 (60%)	0.333 <sup>§</sup>
C3, media (DE)	58.4 (50.9)	60.9 (49.5)	53.9 (54.8)	0.672 <sup>¶</sup>
C3 bajo, n (%)	35 (83%)	21 (78%)	14 (93%)	0.169 <sup>§</sup>
C4, media (DE)	9.7 (9.4)	10.0 (8.7)	9.1 (11.0)	0.758 <sup>¶</sup>
C4 bajo, n (%)	33 (79%)	20 (74%)	13 (87%)	0.327 <sup>§</sup>
Inicio de tratamiento temprano, n (%)	33 (79%)	21 (78%)	12 (80%)	0.866 <sup>§</sup>
Tiempo entre Dx y Bx en meses, media (DE)	8.0 (18.5)	0.51 (0.34)	21.4 (26.4)	<0.001 <sup>¶</sup>

FG: tasa de filtración glomerular estimada, Dx: diagnóstico, Bx: biopsia. DE: desviación estándar. <sup>§</sup>Prueba de  $\chi^2$ , <sup>¶</sup>Prueba de *t* de Student para muestras independientes

**Cuadro 2.** Características clínicas según sexo

Característica	Femenino n=34	Masculino n=8	p
Edad en años, media (DS)	12.8 (3.4)	11.9 (2.7)	0.492
Tasa de filtración glomerular estimada, media (DS)	99.6 (60.8)	61.8 (36.7)	0.102
Proteinuria mg/m <sup>2</sup> /h, media (DS)	103.5 (67.4)	126.4 (96.6)	0.426
Proteinuria en rango nefrótico, n (%)	27 (79%)	6 (75%)	0.787
Hematuria, n (%)	28 (82%)	8 (100%)	0.097
Cilindruria, n (%)	16 (47%)	5 (63%)	0.430
C3, media (DS)	62.3 (53.1)	42.1 (38.8)	0.319
C3 bajo, n (%)	28 (82%)	7 (88%)	0.718
C4, media (DS)	10.4 (10.2)	6.5 (4.7)	0.297
C4 bajo, n (DS)	25 (74%)	8 (100%)	0.037
Inicio de tratamiento temprano, n (%)	7 (21%)	2 (25%)	0.787

**Cuadro 3.** Cambios histopatológicos de los pacientes incluidos en el estudio

Característica	N° pacientes estudiados n=42	Bx temprana n=27	Bx tardía n=15	p
Clase II, n (%)	4 (10%)	3 (11%)	1 (7%)	0.630 <sup>§</sup>
Clase III, n (%)	5 (12%)	3 (11%)	2 (13%)	0.832 <sup>§</sup>
Clase IV, n (%)	28 (67%)	18 (67%)	10 (67%)	1.000 <sup>§</sup>
Clase V, n (%)	4 (10%)	2 (7%)	2 (13%)	0.539 <sup>§</sup>
Clase VI, n (%)	1 (2%)	1 (4%)	0 (0%)	0.344 <sup>§</sup>
Clase proliferativa, n (%)	33 (79%)	21 (78%)	12 (80%)	0.866 <sup>§</sup>
Actividad, media (DS)	9.2 (4.4)	8.8 (4.3)	10.1 (4.7)	0.418 <sup>¶</sup>
Actividad mayor a 8, n (%)	17 (52%)	10 (48%)	7 (58%)	0.553 <sup>§</sup>
Cronicidad, media (DS)	2.6 (2.0)	2.8 (2.0)	2.4 (2.2)	0.603 <sup>¶</sup>

Bx: biopsia. DE: desviación estándar. <sup>§</sup>Prueba de  $\chi^2$ , <sup>¶</sup>Prueba de t de Student para muestras independientes

**Cuadro 4.** Tratamiento de la nefropatía lúpica al diagnóstico

Tratamiento	N° pacientes estudiados n=42	Bx proliferativa	Bx no proliferativa	No biopsiados n=15
<i>Pacientes tratados con esteroides como monoterapia o terapia combinada</i>				
Sólo esteroides, n (%)	3 (3%)	2/3	0/3	1/3
Prednisona dosis bajas, n (%)	14 (33%)	2/14	3/14	9/14
Prednisona dosis altas, N (%)	28 (67%)	19/28	3/28	6/28
Metilprednisolona, N (%)	30 (71%)	17/30	4/30	9/30
<i>Segundo medicamento citotóxico utilizado con esteroides</i>				
Ciclofosfamida, n (%)	23 (55%)	14/23	4/23	5/23
Micofenolato, n (%)	9 (21%)	3/9	0/9	6/9
Calcineurínico, n (%)	2 (5%)	1/2	0/2	1/2
<i>Medicamentos utilizados adicionales a la terapia combinada (esteroides + segundo citotóxico)</i>				
Azatioprina, n (%)	3 (7%)	0/3	2/3	1/3
Hidroxicloroquina, n (%)	11 (26%)	4/11	3/11	4/11
Rituximab, n (%)	3 (7%)	1/3	0/3	2/3
Gamaglobulina, N (%)	5 (12%)	1/5	1/5	3/5

Bx: biopsia

**Cuadro 5.** Tratamiento de la nefropatía lúpica al diagnóstico (combinación de medicamentos)

Medicamento (s)	n	%
Esteroides + Ciclofosfamida	17	40%
Esteroides + Ciclofosfamida + Hidroxicloroquina	5	12%
Esteroides + Ciclofosfamida + Gamaglobulina	3	7%
Esteroides + Micofenolato	5	12%
Esteroides + Micofenolato + Azatioprina	1	2%
Esteroides + Micofenolato + Hidroxicloroquina	1	2%
Esteroides + Micofenolato + Hidroxicloroquina + Rituximab	1	2%
Esteroides + Ciclosporina + Hidroxicloroquina	1	2%
Esteroides + Ciclosporina + Hidroxicloroquina + Rituximab	1	2%
Esteroides + Azatioprina + Hidroxicloroquina	2	5%
Esteroides + Azatioprina + Gamaglobulina	1	2%
Esteroides + Rituximab + Gamaglobulina	1	2%
Sólo Prednisona Dosis Altas	3	7%

**Cuadro 6.** Tratamiento de mantenimiento de la nefropatía lúpica a los 3 y 6 meses

Tratamiento	N° Pacientes estudiados	Bx proliferativa	Bx no proliferativa	No biopsiados
<i>Tratamiento de la nefropatía lúpica a los 3 meses, n=42 (no biopsiados=15)</i>				
Ciclofosfamida, n (%)	25 (60%)	16 (64%)	6 (24%)	3 (12%)
Micofenolato, n (%)	13 (31%)	7 (54%)	0 (0%)	6 (46%)
Calcineurínico, n (%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Azatioprina, n (%)	2 (5%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)
Sólo esteroides, n (%)	1 (2%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Tratamiento de la nefropatía lúpica a los 6 meses, n=41 (no biopsiados=9)</i>				
Ciclofosfamida, n (%)	23 (56%)	14 (61%)	6 (26%)	3 (13%)
Micofenolato, n (%)	13 (32%)	8 (62%)	0 (0%)	5 (38%)
Calcineurínico, n (%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Azatioprina, n (%)	3 (7%)	2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)
Metotrexate, n (%)	1 (2%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

Bx: biopsia.

**Cuadro 7.** Tratamiento de mantenimiento de la nefropatía lúpica a los 12 y 60 meses

Tratamiento	N° Pacientes estudiados	Bx proliferativa	Bx no proliferativa	No biopsiados
<i>Tratamiento de la nefropatía lúpica a los 12 meses, n=35 (no biopsiados =5)</i>				
Ciclofosfamida	18 (51%)	12 (67%)	4 (22%)	2 (11%)
Micofenolato	10 (29%)	5 (50%)	1 (10%)	4 (40%)
Calcineurínico	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Azatioprina	5 (14%)	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)
Metotrexate	1 (3%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Tratamiento de la nefropatía lúpica a los 60 meses, n=14 (no biopsiados =2*)</i>				
Ciclofosfamida	8 (57%)	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)
Micofenolato	4 (29%)	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)
Prednisona dosis bajas	1 (7%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Metotrexate	1 (7%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

Bx: biopsia. \* Se realizó la biopsia a los 83 y 72 meses con clase histopatológica proliferativa

**Cuadro 8.** Pacientes con nefropatía lúpica fallecidos a los 5 años

Causa de muerte	Sexo	Edad (años)	Respuesta al tratamiento	FG inicial	FG final	Recaída	Tratamiento final
Sepsis	Femenino	16	Parcial desde los 3 meses	124	146	SI	MP+CYC+GAMA
Sepsis	Femenino	12	Total desde los 6 meses	208	131	SI	MP+MMF+GAMA

MP: metilprednisolona, CYC: ciclofosfamida, GAMA: gamaglobulina, FG: filtración glomerular estimada

**Cuadro 9.** Pacientes que desarrollaron insuficiencia renal crónica incluidos en el estudio

N°	Sexo	Edad (años)	Clase	Actividad	Cronicidad	Bx temprana	Respuesta al tratamiento	FG inicial	Proteinuria	C3	Tiempo a IRC (meses)	Estadio	Respuesta completa (3 meses)
1	F	15	VI	NA	NA	SI	Sin respuesta a CYC	6.8	18.7	86.5	3	5	NO
2	F	14	IV	10	0	SI	Sin respuesta a CYC	52.4	32	21	3	5	NO
3	F	17	IV	7	7	SI	Sin respuesta, MMF	11.5	99.4	83.4	3	5	NO
4	F	9	IV	14	8	NO	Respuesta parcial a los 6 meses con MMF, recaída a los 12 meses, se cambia tratamiento a CYC sin remisión	101	64.5	32.1	60	5	NO
5	F	13	IV	18	4	SI	Sin respuesta a MMF y rituximab	26.2	66.5	29.1	6	4	NO
6	F	14	IV	13	1	NO	Sin respuesta a CYC	45.5	197	6.8	3	3	NO
7	F	14	IV	19	3	NO	Sin respuesta a CYC + Hx + Rtuximab	126.5	20	61.8	12	3	NO
8	F	8	III	4	0	NO	Respuesta parcial a los 12 meses con MMF y posterior recaída sin remisión	20.2	17.8	22.3	3	3	NO
9	F	9	IV	4	4	SI	Presenta respuesta completa al mes con MMF, pero se mantiene posteriormente con respuesta parcial y recae sin recuperación de función renal	116	74	114	12	2	NO
10	M	17	IV	10	4	NO	Remisión por completa por 10 meses con AZT, suspende tratamiento con recaída y deterioro de función renal	112	29	18	60	2	SI
11	F	14	IV	4	5	SI	Sin respuesta a tratamiento con CYC	36.9	117	33	12	2	NO
12	M	12	IV	6	3	NO	Sin respuesta con CYC	23.2	159	48.8	3	2	NO
13	F	17	II	NA	NA	NO	Sin respuesta a MMF + Hx	17.6	53	238	6	2	NO
14	M	9	IV	9	2	NO	Sin respuesta a CYC	115	255	26	60	2	NO

Bx: biopsia, NA: no aplica, IRC: insuficiencia renal crónica, FG: tasa de filtración glomerular estimada, CYC: ciclofosfamida, MMF: micofenolato, Hx: hidroxilcloroquina

**Cuadro 10.** Pacientes con insuficiencia renal crónica

Característica	Pacientes sin IRC N=28	Pacientes con IRC N=14	p
Edad, media (DS)	12.3 (3.5)	13.1 (2.3)	0.446
Sexo masculino, N (%)	5 (18%)	3 (21%)	0.783
Filtración glomerular inicial, media (DS)	109.7 (57.4)	57.9 (45.4)	0.006
Proteinuria mg/m <sup>2</sup> /h, media (DS)	118.8 (70.9)	85.9 (72.9)	0.168
C3, media (DS)	58.3 (46.8)	58.6 (60.2)	0.986
C4, media (DS)	9.4 (8.3)	10.3 (11.7)	0.758
Respuesta inicial (3 meses)	3 (11%)	1 (7%)	0.704
Biopsia proliferativa, N (%)	21 (75%)	12 (86%)	0.413
Actividad, media (DS)	8.9 (4.9)	9.8 (5.3)	0.570
Cronicidad, media (DS)	2.2 (1.6)	3.4 (2.5)	0.112
Recaídas >2, N(%)	1 (4%)	3 (21%)	0.072

IRC: insuficiencia renal crónica

**Cuadro 11.** Función renal y respuesta al tratamiento desde el mes hasta los 5 años

Característica	Inicio n=42	1 mes n=42	3 meses n=42	6 meses n=41	12 meses n=35	5 años n=14
FG < 70 ml/min/1.73	19 (45%)	9 (21%)	7 (17%)	6 (15%)	4 (11%)	3 (25%)
Proteinuria mg/m <sup>2</sup> /h	42 (100%)	16 (38%)	16 (38%)	20 (49%)	17 (49%)	3 (25%)
Proteinuria nefrótica	33 (79%)	24 (57%)	21 (50%)	14 (34%)	11 (31%)	4 (33%)
Respuesta Completa	0 (0%)	2 (5%)	5 (12%)	7 (17%)	7 (20%)	5 (42%)
Respuesta Parcial	0 (0%)	15 (36%)	16 (38%)	18 (44%)	17 (49%)	1 (8%)
No Respuesta	0 (0%)	25 (60%)	21 (50%)	16 (39%)	11 (31%)	6 (50%)

FG: filtración glomerular estimada