



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO

**“RESPUESTA DE LA FUNCIÓN RENAL AL TRATAMIENTO
INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
NEFRITIS LÚPICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**PRESENTA:
DRA. JAZMÍN RODRÍGUEZ TAPIA**

TUTORA: DRA. IVON KARINA RUIZ LOPEZ
REUMATÓLOGA PEDIATRA ADJUNTA AL CURSO DE PEDIATRÍA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”.



DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ

**JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA Y TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

DRA. IVON KARINA RUIZ LOPEZ

**TUTORA DE TESIS, MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
PEDIATRICA EN HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

DRA. MARÍA TERESA CHAVARRIA JIMENEZ

**JEFE DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO DR EDUARDO LICEAGA.**

INDICE:

- AGRADECIMIENTOS.....	4
- INTRODUCCION.....	5
- MARCO TEORICO.....	9
- DIAGNOSTICO.....	11
- CLASIFICACION DE NEFRITIS LUPICA.....	12
- TRATAMIENTO.....	13
- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
- JUSTIFICACION.....	20
- OBJETIVO GENERAL	21
- METODOLOGIA.....	22
- RESULTADOS.....	24
- DISCUSION.....	26
- CONCLUSIONES.....	27
- BIBLIOGRAFIA.....	28

AGRADECIMIENTOS:

Gracias Dios por darme el don de la vida, la salud y permitir la oportunidad de vivir este gran reto, que algún día sonaba inalcanzable.

Gracias a mi familia porque siempre están a cada paso de este camino, por su paciencia, por su infinito amor y sobre todo a mis padres por siempre brindarme la oportunidad de alcanzar mis sueños.

Gracias Carlos por ser el más valiente y enseñarme a luchar por la vida y que LES no es sólo una enfermedad si no una gran batalla.

Gracias a mis profesores por ser un ejemplo a seguir, por su infinita paciencia y fortaleza.

Gracias a los guerreros más grandes y los mejores maestros en este camino, mis pacientes, que siempre tenían algo nuevo que enseñar y por siempre tener una sonrisa para mí.

Gracias a mis amigos por vivir este camino juntos, inolvidable.

INTRODUCCIÓN:

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria autoinmune, multisistémica, caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra los componentes nucleares.⁸

La respuesta inflamatoria desencadenada in situ o por los depósitos de complejos inmunes es responsable de la mayor parte de manifestaciones clínicas como vasculitis, nefritis e involucro de la piel. Especialmente el involucro renal permanece como una manifestación frecuente y severa de LES además de ser uno de los principales determinantes de pobre pronóstico de morbilidad y mortalidad en esta entidad.⁸

EL LES en la infancia presenta una incidencia de 0.3 – 0.9 casos en 100 mil niños por año con una prevalencia de 3.3 a 8.8 casos en 100 mil niños. Con mayor frecuencia se reporta en poblaciones asiáticas, afroamericanas, hispanas y de nativos americanos. La edad media de presentación es de 11 a 12 años (raro en niños menores de 5 años) y se presenta principalmente en sexo femenino, antes de la pubertad se presenta relación hombre – mujer de 1:3 y después de la pubertad incrementa de 1:9.³

Los mecanismos desencadenantes de la enfermedad aún son pobremente entendidos. Se piensa que es el resultado de la combinación de factores ambientales y hormonales en un individuo genéticamente susceptible. Diez por ciento de los pacientes con LES tienen un familiar de primer grado con afección por LES y pacientes afectados probablemente cuenten con carga genética con alguna enfermedad autoinmune. Los alelos DR2 y DR3 del antígeno de histocompatibilidad contribuyen a la susceptibilidad para la enfermedad en algunos pacientes, como en

deficiencia de complemento, más común deficiencia homocigota de C2 o C3. El factores ambientales desencadenantes pueden ser varios como infección (parvovirus, virus de Epstein – Barr), medicamentoso (antihipertensivos, anticonvulsivantes), cambios hormonales (hormonas sexuales) y exposición a rayos UV. Alteraciones en las células T y B y anormalidades en la apoptosis contribuyen a la patogénesis de la enfermedad. Estudios recientes implican interferon I, especialmente en la desregulación del interferon alfa, como principal contribuyente de la pérdida de la tolerancia, resultando un proceso autoinmune.⁷

Los criterios diagnósticos de LES están establecidos por el Colegio Americano de Reumatología los cuales cuentan con una alta sensibilidad y especificidad mayor al 95% al momento del diagnóstico de LES. Están comprendidos por eritema malar, eritema discoide, fotosensibilidad, úlceras nasofaríngeas u orales, artritis no erosiva, serositis, involucro renal, neurológico, hematológico, inmunológico y presencia de anticuerpos antinucleares.³

Con la nueva clasificación de SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) el paciente debe de cumplir al menos 4 criterios, incluyendo un criterio clínico o un criterio inmunológico o el paciente debe de tener biopsia la cual demuestre nefritis lúpica con ANA o anticuerpos anti DNA ds (TABLA 1).¹⁶

Sin embargo, es conocido que las manifestaciones clínicas no están limitadas a las descritas en dichos criterios y que cada paciente afectado con LES puede tener diferente escenario clínico, con presentación aguda o de forma insidiosa; los signos y síntomas al inicio de la enfermedad pueden incluir fatiga, fiebre, pérdida de peso, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, entre otras.

CRITERIOS CLÍNICOS E INMUNOLÓGICOS DEL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE SLICC.	
Criterios clínicos:	
Lupus cutáneo agudo	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Eritema malar lúpico (no cuenta si es lupus malar discoide) ❖ Lupus ampolloso ❖ Necrólisis epidérmica tóxica como variante de LES ❖ Eritema lúdico maculopapular ❖ Eritema lúpico fotosensible en ausencia de dermatomiositis ó lupus cutáneo subagudo (no indurado psoriaforme y/o lesiones policíclicas anulares que resuelven sin cicatriz, aunque ocasionalmente dejan despigmentación post inflamatoria o telangiectasias)
Lupus cutáneo crónico	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Lupus discoide clásico: <ul style="list-style-type: none"> ○ Localizado (encima del cuello) ○ Generalizado (arriba y debajo del cuello) ❖ Lupus hipertrófico (verrucoso) ❖ Paniculitis lúpica (profunda) ❖ Lupus mucoso ❖ Lupus eritematoso tumidus ❖ Lupus sabañón (lupus chillblain) ❖ Sobreposición lupus discoide/liquen plano
Úlceras orales	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Paladar: bucales o en lengua ❖ Nasales: en ausencia de otras causas como vasculitis, enfermedad de Behcet, infección (Herpes), enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva ó alimentos ácidos.
Alopecia no cicatrizante	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Adelgazamiento difuso o fragilidad capilar con cabello visible roto en ausencia de otras causas como alopecia areata, fármacos, deficiencia de hierro o alopecia androgénica
Sinovitis en dos o más articulaciones	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Caracterizada por derrama o edema o dolor en 2 o más articulaciones y rigidez matutina de 30 minutos
Serositis	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Pleuritis típica con duración mayor a un día ó derrame pleura o frote pleural ❖ Dolor pericárdico típico (dolor al acostarse que mejora al inclinarse hacia adelante) con duración mayor a un día o derrame pericárdico o frote pericárdico o pericarditis por EKG. ❖ En ausencia de otras causas como infección, uremia y síndrome de Dressler.
Renal	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Proteína/creatinina en orina o orina de 24 horas representando >500 mg de proteína/24 horas o cilindros hemáticos
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Convulsiones ❖ Psicosis ❖ Mononeuritis multiplex (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria) ❖ Mielitis ❖ Neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus) ❖ Estado confusional agudo (en ausencia de otras causas como uremia, fármacos y tóxico – metabólicas)
Anemia hemolítica	
Leucopenia o linfopenia	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Leucopenia <4000/mm³ al menos una vez en ausencia de otras causas como esteroides, fármacos e hipertensión portal ❖ Linfopenia <1000 en alguna ocasión en ausencia de otras causas como esteroides, fármacos e infección
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Menos de 100000/mm³ al menos una vez en ausencia de otra causa como fármacos, hipertensión portal y/o púrpura trombocitopénica trombótica.
Criterios inmunológicos	
ANA	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Por encima de rango de referencia del laboratorio
Anti – DNAs	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Por encima del rango de referencia por ELISA dos veces el rango de referencia
Anti – Smith	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Presencia de anticuerpo contra antígeno nuclear Smith
Anticuerpos antifosfolípidos	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Cualquiera de: anticoagulante lúpico, VDRL falso positivo, anticardiolipinas (IgM, IgG o IgA) título medio o alto, anti B2 glicoproteína (IgA, IgM o IgG)
Complemento bajo	<ul style="list-style-type: none"> ❖ C3, C4 o CH50
Coombs directo positivo	<ul style="list-style-type: none"> ❖ En ausencia de anemia hemolítica

Tabla 1: Criterios de SLICC

La nefritis lúpica (NL) como manifestación de LES en la infancia se presenta en un 50 hasta un 85% de los pacientes y es uno de los determinantes principales de

pobre pronóstico. La patogénesis de la NL involucra el depósito renal de complejos inmunes en el contexto de un daño en la regulación de la apoptosis.^{9,12}

En pacientes pediátricos, el involucro renal ocurre en la mayoría y en ocasiones llega a ser fatal. El uso de la biopsia renal es importante en el manejo de esta entidad para lograr su estadificación y después continuar con tratamiento óptimo y oportuno, el cual consiste en una fase de inducción y de mantenimiento, además de prevenir daño crónico.^{10,11}

Aún existen controversias acerca del mejor tratamiento en pacientes pediátricos con nefritis lúpica debido a la falta de estudios controlados en pacientes pediátricos y la mayoría de los tratamientos están basados en ensayos conducidos a adultos.⁷

El tratamiento constituye un verdadero desafío, ya que una adecuada intervención con el empleo de terapias actuales pueden mejorar el pronóstico, pero también de manera indirecta ensombrecerlo por los efectos secundarios que pueden llegar a desarrollarse. Existen pacientes que, a pesar de una adecuada intervención y cambios en las estrategias de tratamiento, no alcanzan la respuesta esperada.¹⁵

Los corticoesteroides siguen siendo el tratamiento de primera línea para terapia de inducción. formas menos severas de nefritis lúpica no requieren de terapia agresiva, sin embargo glomerulonefritis proliferativa focal y difusa requieren el uso de pulsos de esteroides, citotóxicos, diversos inmunosupresores y terapias biológicas. El uso de esteroides a altas dosis, por tiempo prolongado está asociado a un peor pronóstico y aumento de efectos adversos. Sin embargo el uso de inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales ha ido aumentando mejorando la calidad de vida previniendo menores efectos adversos.⁹

MARCO TEÓRICO:

Nefritis lúpica es una de las principales manifestaciones determinantes del curso y desenlace de LES. Ocurre en el 50 – 85% de pacientes pediátricos al inicio de la enfermedad y puede ser mayor durante los estadios tardíos de la enfermedad. La severidad de la enfermedad varía desde glomerulonefritis de cambios mínimos (poco frecuente) hasta esclerosis con insuficiencia renal terminal.⁴

Después de la introducción de la terapia inmunosupresora en las últimas décadas, el pronóstico de LES ha incrementado la supervivencia de 5 años hasta 90 – 95%.⁴

Nefritis lúpica es caracterizada por manifestaciones clínicas y de laboratorio definidas por los criterios del Colegio Americano de Reumatología (proteinuria persistente >0.5 gramos por día o mayor a 3 + por labstix en orina y células cilíndricas incluyendo (células rojas, hemoglobina, granular, tubular o mixto). Un criterio diagnóstico óptimo es una biopsia simple demostrando glomerulonefritis mediado por complejos inmunes compatibles con nefritis lúpica.¹

Está asociada con pobre supervivencia con una morbilidad considerable, particularmente en aquellos pacientes que desarrollan enfermedad renal terminal y requieren terapia de reemplazo renal. El desarrollo de involucro renal durante el curso de la enfermedad varía desde 20 – 60% en pacientes con LES con el riesgo más alto de enfermedad renal y falla renal en mujeres jóvenes de raza negra.⁵

La nefritis lúpica es caracterizada por daño inflamatorio a las nefronas durante la fase aguda. Las lesiones inflamatorias agudas destruyen rápidamente nefronas normales pero son potencialmente reversibles con tratamiento inmunosupresor. En contraste, lesiones crónicas como fibrosis y atrofia tubular no son sensibles a

tratamiento inmunosupresor llevando a insuficiencia renal crónica a través de un proceso lento y severo.⁶

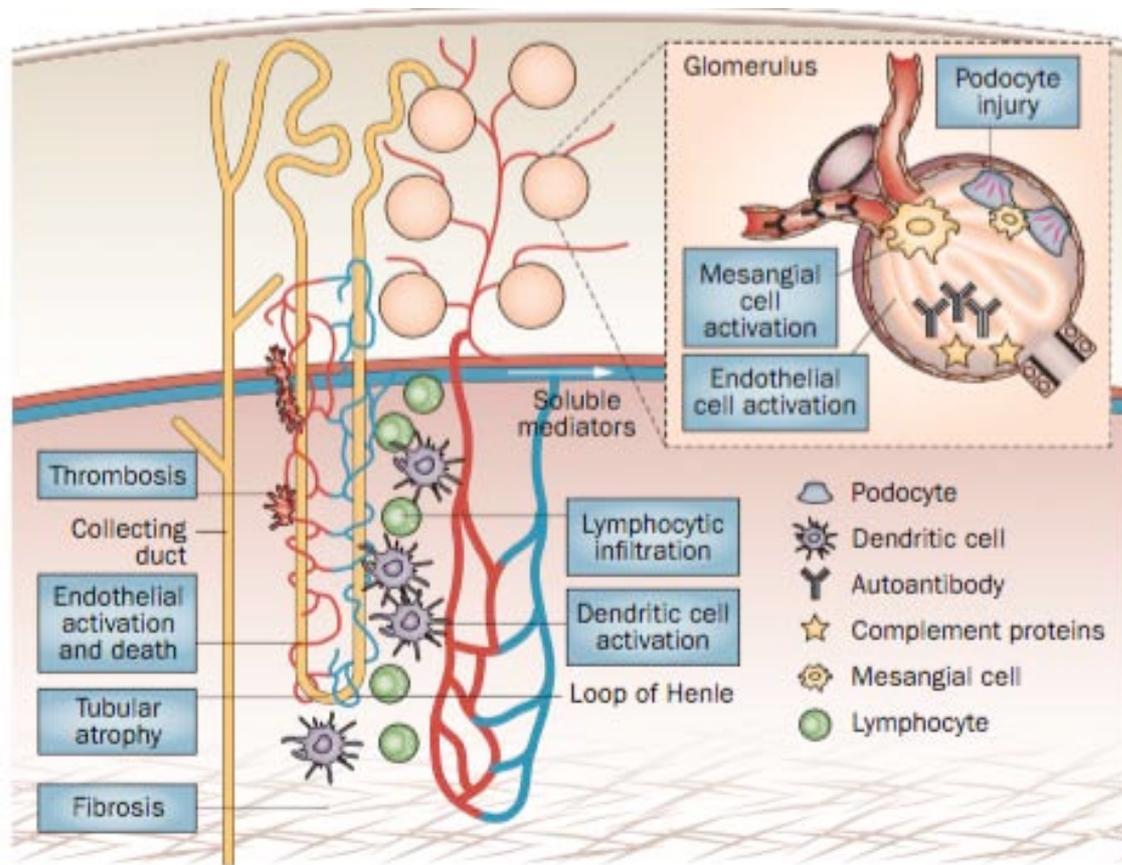


Figura 1. Patogénesis de nefritis lúpica. La formación in situ de los complejos inmunes con la activación del complemento y la inducción de mediadores inflamatorios en los resultados de la quimiotaxis y activación de células inflamatorias dentro del riñón y la liberación adicional de las señales proinflamatorias y mediadores, que conducen a lesiones y daños de los elementos celulares y estructurales dentro del parénquima renal.⁵

Nefritis lúpica es una de las principales causas de daño renal agudo y de enfermedad crónica renal especialmente en jóvenes causando enfermedad renal crónica la cual está asociada con un incremento de 26 a 63 veces de riesgo de mortalidad. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con nefritis lúpica severa activa responden adecuadamente a terapias inmunosupresoras estandarizadas, en las cuales se hace énfasis en la importancia de detección y tratamiento temprano de esta condición.⁶

El objetivo del tratamiento de nefritis lúpica activa es el preservar nefronas revirtiendo el proceso inflamatorio agudo y logrando un estado de equilibrio de la enfermedad. El manejo se comprende en dos fase: pacientes con enfermedad activa con inmunosupresores potentes con el objetivo de inducir la inactividad de la enfermedad, haciendo referencia como la fase de inducción. El tratamiento de inducción es seguido de una terapia de mantenimiento de largo plazo en la cual el manejo inmunosupresor es usado en dosis menores para mantener un estado de estabilidad y prevenir destrucción de nefronas por tasas de ataques, mientras se detienen efectos adversos.¹⁰

DIAGNÓSTICO:

El Panel Task Force recomienda que todos los pacientes con evidencia clínica de nefritis lúpica activa, previamente no tratados, se sometan a biopsia renal (a menos que esté contraindicada absolutamente) para que la enfermedad glomerular pueda ser clasificada por la clasificación ISN (International Society of Nephrology)/RPS (Renal Pathology Society). Sin embargo, la enfermedad puede ser evaluada por actividad y cronicidad y por cambios vasculares y tubulares.¹

En cada clase de afección renal existe un índice de actividad que va del 0 – 24 y de cronicidad 0 – 12 de acuerdo a los hallazgos evidenciados.¹⁷

Existen tres principales patrones de lesión con la afección renal en LES; El primero es un patrón mesangial que se caracteriza por hiper celularidad mesangial y depósitos en respuesta a la acumulación de complejos inmunes mesangiales; el segundo es un patrón proliferativo que ocurre en respuesta a la producción de complejos inmunes subendoteliales y es caracterizado por la obliteración del lumen capilar glomerular, debido a la acumulación leucocitaria, proliferación mesangial,

frecuentemente destrucción de la pared capilar y ruptura de la cápsula de Bowman, resultando en la formación de semilunas extra capilares y; tercero el patrón membranoso en donde hay incremento en el depósito de complejos inmunes en el espacio subepitelial, lo cual conduce a lesión citotóxica de los podocitos resultando en el engrosamiento de la membrana basal glomerular. Estos tres patrones son la base de la clasificación de la NL en la ISN ó RPS (Figura 2).¹⁷

Class I	Minimal mesangial lupus nephritis Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immunofluorescence
Class II	Mesangial proliferative lupus nephritis Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposits A few isolated subepithelial or subendothelial deposits may be visible by immunofluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy
Class III	Focal lupus nephritis^a Active or inactive focal, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving <50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations
Class III (A)	Active lesions: focal proliferative lupus nephritis
Class III (A/C)	Active and chronic lesions: focal proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class III (C)	Chronic inactive lesions with glomerular scars: focal sclerosing lupus nephritis
Class IV	Diffuse lupus nephritis^b Active or inactive diffuse, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving ≥50% of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class is divided into diffuse segmental (IV-S) lupus nephritis when ≥50% of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G) lupus nephritis when ≥50% of the involved glomeruli have global lesions. Segmental is defined as a glomerular lesion that involves less than half of the glomerular tuft. This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation.
Class IV-S (A)	Active lesions: diffuse segmental proliferative lupus nephritis
Class IV-G (A)	Active lesions: diffuse global proliferative lupus nephritis
Class IV-S (A/C)	Active and chronic lesions: diffuse segmental proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class IV-G (A/C)	Active and chronic lesions: diffuse global proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class IV-S (C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse segmental sclerosing lupus nephritis
Class IV-G (C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse global sclerosing lupus nephritis
Class V	Membranous lupus nephritis Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations Class V lupus nephritis may occur in combination with class III or IV in which case both will be diagnosed Class V lupus nephritis may show advanced sclerosis
Class VI	Advanced sclerotic lupus nephritis ≥90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity

^a Indicate and grade (mild, moderate, severe) tubular atrophy, interstitial inflammation and fibrosis, severity of arteriosclerosis or other vascular lesions.

^b Indicate the proportion of glomeruli with active and with sclerotic lesions.

^c Indicate the proportion of glomeruli with fibrinoid necrosis and/or cellular crescents.

Figura 2. Clasificación de nefritis lúpica (2003) por la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS).¹⁷

Algunas de las indicaciones para realizar biopsia en pacientes con LES están el aumento de la creatinina sérica sin otra causa específica como sepsis, hipovolemia o medicamentos, proteinuria mayor a 1 gramo en 24 horas y la combinación de las anteriores, asumiendo que los hallazgos son confirmados al menos en 2 pruebas en un periodo corto de tiempo y en ausencia de las siguientes causas: proteinuria mayor o igual dentro de 24 horas más hematuria, definida como más o igual de 5 eritrocitos por HPF ó proteinuria mayor o igual a 5 gramos dentro de 24 horas además de cilindros celulares.⁶

Aproximadamente del 5 al 15% de los pacientes desarrollan falla renal terminal a 10 años que, junto con las infecciones y la enfermedad cardiovascular, son las principales causas de mortalidad. La muerte asociada a enfermedad renal ha sido reportada en un 5 al 10%.¹⁶

Diversos factores se han asociado a un pronóstico renal adverso en pacientes con LES, entre los que se incluyen factores demográficos, histopatológicos y síndrome antifosfolípido, pero ninguno por si solo parece ser determinante.¹⁶

Entre los predictores de pobres resultados renales a corto plazo (6 – 24 meses), se han encontrado títulos elevados de anticuerpos contra ADN de doble cadena (anti-dsADN), complemento sérico bajo, edad de presentación (niños, adolescentes y ancianos), trombocitopenia e hipoalbuminemia.¹⁶

Histológicamente, los depósitos subendoteliales son el predictor más fuerte, ya que la persistencia en la cantidad de depósitos subendoteliales correlaciona con el deterioro de la función renal. Los factores asociados a pobres resultados a largo plazo son hipertensión, hematuria, tiempo de evolución de la enfermedad y falta a respuesta al tratamiento.¹⁶ En cada clase de afección renal existe un índice de actividad que va del 0 – 24 y de cronicidad 0 – 12 de acuerdo a los hallazgos evidenciados.

TRATAMIENTO:

El Task Force Panel recomienda que todos los pacientes con LES con nefritis tienen el antecedente de ser tratados con hidroxiquina al menos que haya alguna contraindicación, esta opinión esta basada en un estudio prospectivo controlado encontrando menores episodios tasas de ataque comparado en aquellos que cambiaron a placebo incluyendo daño renal.¹ La mayor complicación de

hidroxicloroquina es la toxicidad retiniana, por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados por un oftalmólogo al inicio y después cada 6 a 12 meses. El riesgo de cambios retinianos es raro, especialmente si los pacientes reciben menos de 6.5 mg/kg/día. Si los cambios retinianos son examinados temprano pueden ser reversibles, sin embargo se tiene que discontinuar el medicamento.¹

Todos los pacientes con nefritis lúpica con proteinuria mayor o igual a 0.5 gramos por hora (o el equivalente del ratio proteína/creatinina) deberán tener bloqueo del sistema renina – angiotensina, cual DRIVES presión intra-glomerular. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina los cuales disminuyen proteinuria aproximadamente un 30% y retrasa la progresión de enfermedad renal en estadios terminales en pacientes con enfermedad renal crónica no diabética. Este tipo de medicamentos están contraindicados en el embarazo.¹

El Task Force Panel recomienda control cuidadoso en pacientes con hipertensión con una meta menor o igual a 130/80 mmHg, esto basado en ensayos prospectivos y meta análisis encontrando que vigilando esta meta esta asociado con regresión significativa de enfermedad renal, comparada con metas más elevadas o control inadecuado de la tensión arterial. También terapia con estatinas está recomendada en pacientes con colesterolemia (LDL) > 100 mg/dL. Hay que tener en cuenta que una tasa de filtración glomerular < 60 mL/min/1.73 m² (equivalente a la niveles de creatinina > 1.5 mg/dL o 133 micromoles/Lt) es un factor de riesgo para aterosclerosis, sin embargo LES es un factor de riesgo independiente.¹

Clase I:

En general, no hay tratamiento necesario en pacientes en esta clase, la administración de inmunosupresor es dependiente de las manifestaciones extrarrenales y la actividad de la enfermedad. Los pacientes deben ser monitorizados con cautela y regularmente para detectar cambios tempranos a clases más severas de nefritis lúpica.²

Clase II:

En pacientes con proliferación mesangial los corticoesteroides pueden ser administrados para prevenir la progresión de la enfermedad y evitar el desarrollo de clase III o IV. Además se da tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con proteinuria mayor a 1 gr en 24 horas o sedimento urinario activo.²

Clase III/IV:

Estas entidades tienen similitudes patogénicas e histopatológicas y estos pacientes comparten un pobre pronóstico a largo plazo debido al deterioro de la función renal. La principal meta es reducir la actividad de la enfermedad y reestablecer la función renal o prevenir el deterioro clínico. En estos casos se utilizan estrategias agresivas (corticosteroides o drogas citotóxicas), llamadas terapia de inducción, las cuales son necesarias por un periodo de tiempo entre 6 a 24 meses.²

Dentro de la terapia de inducción se utilizan altas dosis de ciclofosfamida en combinación con altas dosis de prednisona, se ha notado que su combinación ha sido superior sobre el tratamiento únicamente con prednisona obteniendo preservación a largo plazo de la función renal (2), se ha visto que pacientes con insuficiencia renal severa (FGR < 80 mL/min) y/o >25% de glomérulos afectados por celularidad con medias tienen menor probabilidad de duplicar creatinina séricas

después de haber sido tratados con ciclofosfamida (0.5 – 1 gr/m²), sin embargo el uso de ciclofosfamida ha reporta infecciones de vías aéreas superiores, infecciones por virus zoster y amenorrea.³

The Task Force Panel recomienda micofenato de mofetilo MMF (2 – 3 gramos diarios orales) o ciclofosfamida (CYC) intravenosa junto con corticoides (nivel de evidencia A). MMF y CYC. Estudios a largo plazo con MMF no son tan abundantes como aquellos con CYC, se han visto resultados óptimos en la terapia de inducción con MMF con 3 gramos totales diarios durante 6 meses, seguidos con mantenimiento con menores dosis con MMF durante 3 años. MMF ha sido similar en eficacia en todas las razas estudiadas (blandos, asiáticos, afroamericanos, hispanos/latinos).¹

En la práctica clínica, varios parámetros de laboratorio incluyendo anti DNA de doble cadena y niveles de complemento son utilizados para monitorizar la actividad de la enfermedad sin embargo estudios recientes han indicado que la utilidad de estas pruebas aún sigue en controversia. Sin embargo, la biopsia renal sigue siendo el gold estándar para monitorizar la actividad renal y guía para el manejo de los pacientes.^{8,9}

Los corticosteroides siguen siendo las drogas de primera línea usadas para la terapia de inducción en LES infantil, para pacientes con NL leve (clase I o II), el tratamiento consiste en corticosteroides solos durante unos meses y aumento de la inmunosupresión no es necesario a menos que se presente involucro extrarrenal severo. Sin embargo, las formas proliferativas de NL (Clase III y IV) requieren tratamientos agresivos con terapia inmunosupresora. Este tratamiento incluyen altas dosis de corticosteroides (2 mg.kg.día dosis máxima 60 mg/día) o pulsos

intravenosos de metilprednisolona (30 mg/kg, máximo 1 gr) dados durante 3 días consecutivos seguido por una dosis alta de prednisolona junto con diferentes combinaciones de otras drogas inmunosupresoras. En casos severos estos pulsos necesitan ser repetidos. Debido a que los corticosteroides tienen varios efectos adversos como características cushinoides, hipertensión, ganancia de peso, estrías, alteraciones en el humor y sueño, hiperglucemia, osteoporosis, retraso en el crecimiento, entre otros.⁴

Ciclofosfamida ha sido la droga más frecuentemente usada para la terapia de inducción, la cual había sido utilizado en presentación oral (1 – 3 mg/kg/día). Después de haber sido introducida la presentación intravenosa y haber demostrado mayor efectividad que la oral, los protocolos de inducción en muchos centros incluyeron ciclofosfamida a pesar de que no hubieran muchos estudios prometedores. El régimen usado consiste en seis meses con ciclos de ciclofosfamida a una dosis de 0.5 a 1 gramo/m²SC con dosis de reducción en falla renal y usualmente seguido de infusiones cada 3 meses durante 18 – 24 meses. A pesar de que ciclofosfamida es efectivo en la terapia de inducción los efectos a corto y largo plazo como cistitis hemorrágica, náusea, supresión medular, infecciones severas, alopecia, amenorrea e infertilidad, no pueden ser evitados a pesar de medidas protectoras.⁴

Micofenolato de mofetilo fue introducido como terapia de nefritis lúpica severa a finales de los años 90 con buena respuesta, como ventaja con administración fácil y menos efectos adversos severos pero con efectos adversos como dolor abdominal y diarrea los cuales pueden ser menores cuando los pacientes son tratados inicialmente con dosis menores, incrementando gradualmente de 0.6 a 1.2 g/m²/día en dos dosis vía oral.⁴

Sin embargo aún no se han demostrado sus beneficios acerca de la terapia de inducción sobre ciclofosfamida intravenosa en pacientes pediátrico. Además, por su alto costo se ha limitado especialmente en países no desarrollados.^{4,6}

Los múltiples roles de los linfocitos B en la patogenia de LES han llevado la producción de terapias dirigidas hacia las células B para el tratamiento de nefritis lúpica. En recientes años, Rituximab (RTX) ha sido usado exitosamente en población pediátrica y en adultos con LES usualmente combinado con ciclofosfamida o con otros inmunosupresores. Podolskaya et al usaron RTX en 19 niños con LES con sintomatología aguda o con hallazgos que no han respondido al tratamiento estándar, la dosis de RTX fue de 750 mg/m² y fue administrado intravenoso en un periodo de do semanas, donde se observo una rápida reducción de la actividad en pacientes con LES y una mejoría en la función renal durante un periodo de un mes sin efectos adversos. Por otra parte, Willems et al trataron 11 niñas con LES severa con 2 a 12 infusiones intravenosas con RTX (350 a 450 mg/m²) además de administración de esteroides, encontrando efectos adversos en sólo 5 pacientes, los más frecuentes incluyeron infecciones severas y toxicidad severa hematológica y el retratamiento con dosis repetida de RTX no fue recomendada a menos que hubiera evidencia de la tase de actividad de la enfermedad después del regreso de linfocitos B en la circulación periférica. Existen consideraciones con respecto al desarrollo de anticuerpos humanos anti quimeras y leucoencefalopatía progresiva multifocal progresiva inducida por virus JC (polioma) como efectos adversos de RTX.⁴

La ciclosporina A puede ser usada en nefritis lúpica pero existen pocos ensayos clínicos además de tener poblaciones pequeñas. Aragon et al demostró que con la administración de MMF ha sido un agente alternativo en la terapia de inducción en pediatría con nefritis lúpica severa. Además existen estudios demostrando su

efectividad en casos refractarios pero con mayores tasas de recurrencia después del cese de la terapia.^{11,13}

Azatioprina es un tratamiento de primera línea usado en la terapia de mantenimiento en LES leve a una dosis de 2 a 2.5 mg/kg/día con adecuada tolerancia. Como sea, hay algunos reportes demostrado su uso exitoso en protocolos para terapia de inducción.⁴

Inmunoglobulina intravenosa puede ser usada en infusiones cada 4 a 6 semanas a una dosis de 2 g/kg con un máximo de 70 gr.^{4,5}

Con ocrelizumab y epratuzumab, cladribina, fludarabina, belimumab, epratuzumab, atacicept, abetimus, infliximab, tocilizumab, eculizuman, belatacept, abatacept, sirolimus y rigeromid son drogas nuevas utilizadas en LES ofreciendo algunas esperanzas para mejores resultados en pacientes con nefritis lúpica en un futuro cercano. Son limitados los reportes acerca del trasplante de células madre en pacientes adultos y en pacientes pediátricos son aún más.¹⁰

La terapia de mantenimiento tienen una duración más larga donde los regimenes son menos intensos con inmunosupresores los cuales son usados para mantener la remisión. La meta de esta terapia es el control de la actividad de la enfermedad.

Lamentablemente en el Hospital General de México la menor parte de los pacientes tienen acceso a terapias nuevas e innovadoras relacionados con los costos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuáles son los factores involucrados en la respuesta satisfactoria de la función renal en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico con tratamiento inmunosupresor en el Hospital General de México?.

JUSTIFICACIÓN:

La nefritis lúpica es un factor asociado a mortalidad elevada en población pediátrica con lupus eritematoso sistémico.

Como se ha descrito la nefritis lúpica es una de las manifestaciones principales en población pediátrica con lupus eritematoso sistémico, que progresa a enfermedad renal terminal crónica en estadíos avanzados.

Se necesita realizar biopsia renal para determinar el grado de estadificación de nefropatía para establecer manejo terapéutico sin embargo se conoce que a pesar de conocer el grado de nefritis lúpica no se correlaciona la progresión de la enfermedad con estos hallazgos, por lo que es importante valorar asimismo niveles de creatinina, complemento y tasa de filtración glomerular en ocasiones para mejorar el tratamiento establecido.

Si bien la biopsia renal es importante, ya que nos ayuda a conocer la clase histopatológica de la nefritis, a conocer el índice de actividad y cronicidad, así como a descartar otras vasculitis primarias y el involucro de angiopatía tromboembólica por anticuerpos antifosfolípidos. Sin embargo el no tener una biopsia renal basal no limita el inicio de tratamiento oportuno lo cual es prioritario y no debe de retrasarse en caso de estar en riesgo la vida o la función del paciente, ya que como se

mencionó existen manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio que pueden orientarnos a la clase histopatológica de que se trata.

Los factores asociados a pobre pronóstico renal que han sido reportadas son el retraso en el inicio del tratamiento, las formas proliferativas, membranosas, altos índices de actividad y cronicidad que al relacionarse con la presencia de semilunas y microangiopatía trombótica empeoran los resultados, lo que puede traducir en una falla de respuesta terapéutica una presentación silente de la enfermedad, una transformación histológica, una localización de depósitos inmunes y una trombosis capilar.

OBJETIVO GENERAL:

Conocer la respuesta de la función renal con base a la creatinina sérica, depuración de creatinina y proteinuria de 24 horas, así como los factores relacionados a pobre respuesta en pacientes pediátricos con nefritis lúpica y tratamiento inmunosupresor del Hospital General de México.

METODOLOGÍA:

- ❖ **Diseño de estudio:** retrospectivo, longitud y descriptivo.
- ❖ **Lugar de estudio:** Unidad 505 Pediatría, Hospital General de México
- ❖ **Muestra de estudio:** paciente con diagnóstico de lupus eritematoso sistémica en la unidad de Pediatría
- ❖ **Criterios de inclusión:**
 - Pacientes que cumplieran diagnóstico de LES por clasificación de ACR antes de los 17 años.
 - Pacientes con manifestaciones renales secundarias a Lupus Eritematoso Sistémico.
 - Pacientes con expediente completo y estudios complementarios completos (depuración de proteínas de 24 horas, creatinina y niveles de complemento).
 - Pacientes que acuden al Hospital General de México.
- ❖ **Criterios de exclusión:**
 - Pacientes que no cumplan con los criterios de lupus eritematoso sistémico establecidos por el ACR.
 - Pacientes con afección renal por otras causas
- ❖ **Recursos:**
 - Humanos:
 - Tutora del presente trabajo de tesis.
 - Autora del trabajo de tesis.
 - Materiales:
 - Expedientes Clínicos de los pacientes expuestos en los criterios de inclusión.

- Material de papelería.
- Programas Excel y Word de Microsoft Office para recopilar los datos y realizar el análisis correspondiente.

❖ Variables:

○ Cuantitativas:

- Niveles de complemento sérico (C3 y C4)
- Niveles de creatinina sérica
- Niveles de filtración glomerular
- Niveles de proteínas en 24 horas
- Edad al diagnóstico
- Tiempo desde inicio de las manifestaciones al diagnóstico.
- Tiempo del diagnóstico al inicio del tratamiento.

○ Cualitativas:

- Sexo
- Tratamiento inmunosupresor

RESULTADOS:

PACIENTE	SEXO	EDAD AL DX	EDAD ACTUAL	GRADO DE NL
1	FEMENINO	14	18	IV
2	FEMENINO	6	21	IV
3	FEMENINO	18	19	II
4	FEMENINO	16	18	IV
5	FEMENINO	11	13	IV
6	FEMENINO	13	17	V

Tabla 1: Sexo, edad de inicio de patología, edad actual y grado de nefropatía evidenciada por biopsia renal. DX: diagnóstico, NL: nefritis lúpica.

PACIENTE	FG INICIAL	FG ACTUAL	CT PREVIA	CT ACTUAL
1	37.15	50	0.8	1.6
2	42	40	0.4	0.6
3	126	123	0.6	0.9
4	87	86	0.8	0.6
5	48	42	1.9	1.9
6	175	132	0.7	1

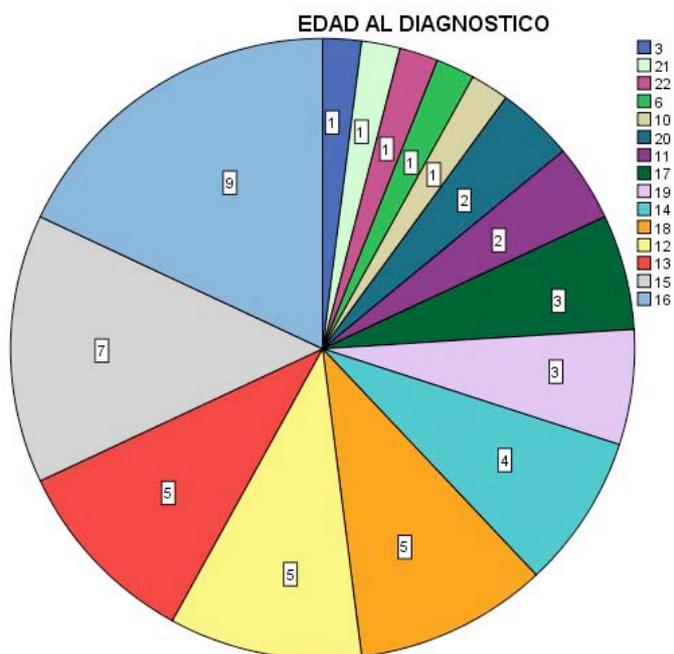
Tabla 2: Filtración glomerular actual y después de tratamiento inmunosupresor y creatinina actual y después de tratamiento inmunosupresor. FG: filtración glomerular, CT: creatinina.

PACIENTE	C3 PREVIO	C3 ACTUAL	C4 PREVIO	C4 ACTUAL
1	0.26	42.8	0.03	9.82
2	124	121	7	8.9
3	6.55	12	1.67	7
4	101	121	12	35
5	31.12	65	34	12
6	135	82.1	16.6	10.2

Tabla 3: Niveles de complemento previo y actual después de tratamiento inmunosupresor

PACIENTE	PROTEINURIA PREVIA	PROTEINURIA ACTUAL	TRATAMIENTO PREVIO	TRATAMIENTO ACTUAL
1	30	135	A,B,C,H,P	MMF
2	245	275	H,P	H,P
3	33	168	MTX,A,H,P	MTX, P, H
4	178	166	C,MMF, P	MMF,H
5	3180	600	B,P,MMF	P,MMF
6	7459	90	C,H,P	P,H,A

Tabla 4: Niveles de proteinuria de 24 horas en mg/dL previa y actual después de tratamiento inmunosupresor y tratamiento previo y actual con inmunosupresores: A: azatioprina, B: bolos de metilprednisolona, C: ciclofosfamida, H: hidroxiclороquina, MMF: micofenolato de mofetilo, P: prednisona.



EDAD AL DIAGNOSTICO DE LES

EDAD	# DE PACIENTES	% HGM
3	1	2.0
6	1	2.0
10	1	2.0
11	2	4.0
12	5	10.0
13	5	10.0
14	4	8.0
15	7	14.0
16	9	18.0
17	3	6.0
18	5	10.0
19	3	6.0
20	2	4.0
21	1	2.0
22	1	2.0
Total	50	100.0

Total de pacientes vistos en consulta externa y hospitalización durante un periodo comprendido de enero del 2011 a junio del 2016: 50.

Total de pacientes con biopsia renal durante un periodo comprendido de enero del 2011 a junio del 2016: 6.

DISCUSIÓN:

Los resultados obtenidos en el presente proyecto no son concluyentes por completo ya que la muestra no es significativa, ya que la minoría de nuestros pacientes cuenta con biopsia renal.

Cabe descartar que nuestra población comprende la mayoría por pacientes del sexo femenino de edad de presentación entre adolescentes con un pico máximo de edad de 16 años y un pico mínimo de 3 años, la cual es una presentación rara en población pediátrica.

Se recabaron de 50 pacientes únicamente 6 pacientes con toma de biopsia, de las cuales el 100% comprende población femenina con edad de inicio de adolescencia la mayoría asimismo con reporte de biopsia renal grado IV.

Se inicio terapia inicial con prednisona (100% de los pacientes) e hidroxicloroquina en la mayoría de los pacientes en sospecha con lupus eritematoso sistémico sin embargo se cambio la mayoría a tratamiento inmunosupresor en base de evidencia de proteinuria y filtración glomerular estimada, en la totalidad de los pacientes no se cuenta con hospitalizaciones durante el tratamiento únicamente al momento de diagnóstico y se decidió cambio de esquema a inmunosupresor por aumento de proteinuria y disminución de complemento.

Ninguno de nuestros pacientes es tratado con terapia de sustitución renal según reportado en expedientes del servicio de pediatría.

CONCLUSIONES:

- ❖ LES es una enfermedad autoinmune, crónica, multisistémica, que en población pediátrica se encuentra principalmente en mujeres adolescentes.
- ❖ La nefritis lúpica es una entidad la cual al no tratarse de manera oportuna puede presentar cambios irreversible a nivel glomerular en pacientes con lupus eritematoso sistémico y desencadenar enfermedad renal crónica.
- ❖ La biopsia renal es una herramienta diagnóstica para normar tratamiento óptimo.
- ❖ La terapia inmunosupresora a elegir no debe de depender sólo de la biopsia renal realizada si no también de hallazgos clínicos como hematuria, presencia de proteinuria, cilindros, niveles de complemento que son factores que nos hacen sospechar en nefritis lúpica y también a pesar de no contar con la biopsia, considerar cambio al manejo establecido en pacientes sólo con diagnóstico de LES.
- ❖ Aún no se cuenta con un manejo integral establecido ya que la mayoría de los pacientes de nuestra población con LES con manifestaciones de nefritis lúpica no cuenta con biopsia renal sin embargo como se ha descrito no es gold estandar para establecer tratamiento oportuno.
- ❖ Se debería de considerar establecer el manejo con el servicio de nefrología pediátrica para mayores beneficios a corto y largo plazo de nuestros pacientes con nefritis lúpica.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Hahn B, **American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment and Management of Lupus Nephritis**, et al, *Arthritis Care & Research*, Vol. 64, No 6, 2012.
2. Dolff, S, Berden, J, Bijl, M, **Treatment of lupus nephritis**, *Expert Review of Clinical Immunology*, 2010 Nov; 6 (6): 901 – 11.
3. Demircin G, **An Update on Treatment and Outcome of Lupus Nephritis in Children**, *Annals of Paediatric Rheumatology*, 2013, 2 (3): 99 – 106.
4. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, et al, **Lupus nephritis Management guidelines compared**, *Nephrol Dial Transplan* (2015) 0: 1 – 11.
5. Chan TM, **Treatment of severe lupus nephritis: the new horizon**, *Nat. Rev. Nephrol.* Advance online publication 2014: 1 – 12.
6. Weiss JE, **Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: More Than a Positive Antinuclear Antibody**, *Pediatrics in Review*, Vol 33, No. 2, February 2012.
7. Srivastava P, Abujam B, Misra R, et al, **Outcome of lupus nephritis in childhood onset SLE in North and Central India: single – centre experience over 25 years**, *Lupus*, 2015 0: 1 – 11.
8. Spittal GW, Lewandowski LB, Scott C, **A clinical update on paediatric lupus**, *SAMJ*, 2015, 105, No 12.
9. Perfumo F, Martini A, **Lupus nephritis in children**, *Lupus*, 2005, 14: 83 – 88.
10. Lech M, Anders HJ, **The Pathogenesis of Lupus Nephritis**, *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24: 1 – 10.
11. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, et al, **Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis**, *Lupus Science & Medicine* 2014; 1: 1 – 4.
12. Parikh SV, Malvar A, Song H, et al, **Characterising the immune profile of the kidney biopsy at lupus nephritis flare differentiates early treatment responders from non – responders**. *Lupus Science & Medicine* 2015; 2: 1 – 9.
13. Pereira T, Abitbol CL, Seeherunvong W, et al, **Three Decades of Progress in Treating Childhood – Onset Lupus Nephritis**, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6: 2192 – 2199.
14. Son MBF, Johnson VM, Hersh AO, et al, **Outcomes in Hospitalized Pediatric Patients With Systemic Lupus Erythematosus**, *Pediatrics* 2014; 133: 106 – 113.
15. Miranda D, Cruz C, Angeles U, et al, **Predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica**, *Reumatol Clin.* 2014; 10 (3): 164 – 169.
16. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al, **Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus**, *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 64, No. 8, 2012: 2677 – 2686.
17. Weening JJ, et al, **The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited**, *Kidney International*, Vol. 65, 2004: 521 – 530.