



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON DOBLE ESQUEMA  
INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
CON NEFROPATÍA LÚPICA CLASE IV

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. YURIDIANA RAMÍREZ LOYOLA

DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018



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.



A Dios, por mostrarme su amor y presencia cada día de mi vida.

A mis Padres,  
por darme unas alas tan grandes para volar,  
y unas raíces tan fuertes para nunca perder el suelo.

A los niños, por ser los mejores maestros en este camino.

## AGRADECIMIENTOS

### ***¿Qué es el éxito?***

*Reír mucho y con regularidad;  
Ganarse el respeto de personas inteligentes  
y el cariño de los niños...  
Apreciar la belleza, encontrar lo mejor de los demás;  
Dejar el mundo un poco mejor,  
Ya sea mediante un niño sano o el rescate de un grupo social.  
Saber que por lo menos una vida respiró mejor,  
Por haber vivido tú.  
Eso, es tener éxito.  
**Ralph Waldo E.***

Hoy sólo me resta dar gracias a Dios por bendecirme y darme la oportunidad de seguir ayudando.

A mi familia, porque ellos son mi motor y mi apoyo. Gracias Papá y Mamá por hacer lo necesario para cumplir nuestros sueños. Los amó.

A mi compañera de aventura Talizumab, por brindarme su amistad incondicional estos dos años, sin duda este camino no hubiese sido lo mismo sin tu apoyo. Agradeceré infinitamente el poder coincidir. ¡Te quiero mucho!

A la Dra. Rocío Maldonado, Dr. Enrique Faugier y Dr. Andrés Rodríguez. Gracias por el conocimiento compartido y las enseñanzas de vida recibidas.

A mis amigas Moni y Rosy. Ustedes saben que su apoyo fue fundamental en mis proyectos. Las admiró y las quiero. Gracias por tanto.

Y a los mejores pacientes “*mis niños*”, porque en el camino descubres que en realidad ellos son lo que te curan a ti.

## ÍNDICE

Resumen	1
I. Introducción	2
II. Antecedentes	3
II.1 Patogenia de Afección Renal	3
II.2 Clasificación de Nefropatía Lúpica	4
II.3 Presentación clínica	6
II.4 Indicaciones de Biopsia Renal	6
III. Marco Teórico	7
IV. Planteamiento del Problema	11
V. Pregunta de investigación	12
VI. Justificación	12
VII. Objetivos	13
VIII. Métodos	13
IX. Consideraciones éticas	14
X. Plan Estadístico	14
XI. Descripción de variables	15
XII. Resultados	16
XIII. Discusión	23
XIV. Conclusión	27
XV. Limitaciones del estudio	28
XVI. Cronograma de actividades	29
XVII. Referencias Bibliográficas	30
XVIII. Anexos	32

## RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con afección multisistémica. En pacientes pediátricos la afección renal es mayor en comparación con lo observado en adultos, reportándose que hasta el 99% de los pacientes con LES desarrolla cierto grado de afección a lo largo de la enfermedad. La Nefropatía Lúpica en pacientes hispanos es más agresiva, con reportes de falla al tratamiento de primera línea hasta en 43% de los casos, por lo que actualmente se están estudiando terapias multitarget, es decir el uso de dos o más inmunosupresores, para lograr una remisión completa en pacientes con nefropatía lúpica, específicamente clase IV. El objetivo del estudio fue evaluar la respuesta al tratamiento utilizando esquemas con doble inmunosupresor: Ciclofosfamida intravenosa asociado a micofenolato de mofetilo o azatioprina. En material y métodos se revisaron 60 expedientes de pacientes tratados en esta Institución, de los cuales solo 40 cumplieron con el esquema de tratamiento al menos 6 meses y contaban con reporte escrito de biopsia renal para Nefropatía Lúpica clase IV realizada en el Hospital Infantil de México. El análisis estadístico de variables cualitativas y cuantitativas fue descriptivo. De los resultados se encontró que el 82% correspondió a pacientes femeninos y 18% a pacientes masculinos, la edad promedio durante el seguimiento fue de 12.4 años. El patrón principal reportado de anticuerpos ANA fue patrón homogéneo y 92.5% presentaron anti-DNA doble cadena por Elisa positivo. La respuesta al tratamiento se evaluó con 2 parámetros, el primero de ellos basado en función renal (creatinina) y sedimento urinario encontrando que 67.5% presentaron remisión completa, mientras que basado en la respuesta a la proteinuria de 12 horas se reportó una remisión completa de 46%. Se observó mejoría en otros índices como hemoglobina, creatinina y niveles de complemento. Los efectos adversos de tipo infeccioso reportados fueron de 28% neumonías y 22% infección de vías respiratorias superiores, con estancia hospitalaria media de 5.1 días ( $\pm 3.5$ ). Sólo 20% de los pacientes presentaron vomito asociado a aplicación de ciclofosfamida. Concluimos que nuestra población presentó una respuesta mayor al 50% con el uso de doble esquema inmunosupresor, valor que es comparable con lo reportado en otras series y además sin presentar mayor índice de efectos adversos asociados. Si bien, el estudio presentó limitaciones debido a que no se solicitaron todos los índices para valorar remisión de acuerdo a las definiciones actuales, es un estudio descriptivo inicial que nos muestra que la terapia utilizada en nuestra institución presenta buenos resultados.

**(Palabras clave:** Nefropatía Lúpica, Terapia inmunosupresora, Micofenolato de Mofetilo, Azatioprina, Ciclofosfamida).

## I. INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune en la cual la presencia de múltiples anticuerpos condicionan la afección multisistémica característica. Los pacientes pediátricos presentan una enfermedad más severa que la observada en pacientes adultos, incrementando la tasa de mortalidad a 5 años hasta 95% cuando no se logra un tratamiento adecuado<sup>1</sup>.

En la actualidad, el diagnóstico de LES se basa en los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en su última modificación de 1997, donde se toman en cuenta 11 criterios clínicos y de laboratorio, dentro de los cuales es necesario cumplir con al menos 4 criterios para realizar el diagnóstico. Si bien, en el 2012 se realizó un consenso por parte del *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)*, revisando el sistema de clasificación y estableciendo 11 criterios clínicos y 6 inmunológicos, en donde se establece que para realizar el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico se requiere contar con por lo menos con 1 criterio clínico más 1 criterio inmunológico o Nefropatía Lúpica confirmada por biopsia renal y la presencia de anticuerpos ANA o anti-DNA de doble cadena positivos. Diversos estudios han evaluado la utilidad diagnóstica de ambos criterios en la población pediátrica. Sag y cols., identificaron que los criterios de SLICC muestran una sensibilidad de 98.7% y una especificidad de 93.4% comparada con los criterios de ACR 1997 con una sensibilidad de 76.6% y una especificidad de 93.4%, por lo que los criterios del Colegio Americano de Reumatología continúan siendo la base para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes pediátricos<sup>2</sup>.

Los pacientes pediátricos representan aproximadamente el 20% del total de pacientes afectados por LES, siendo necesario recalcar que, en este grupo de edad, las manifestaciones clínicas suelen ser más graves y con mayor implicación de trastornos neuropsiquiátricos, hematológicos y renales. Incluso dentro del mismo grupo puede haber diferencias en la presentación clínica de acuerdo a la edad del inicio de la enfermedad<sup>3</sup>.



En términos generales, la afección renal en pacientes pediátricos es casi dos veces mayor que la observada en adultos<sup>6</sup>. Se estima que durante el primer año de diagnóstico, cerca del 80 al 90% de los pacientes desarrollan nefropatía lúpica y, el 10% al 20% restante desarrollará afección dentro de los 2 a 5 años siguientes<sup>1,5</sup>.

En nuestro país, el Hospital Infantil de México Federico Gómez, es el principal centro de referencia para pacientes con padecimientos reumatológicos. Los niños con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico representan aproximadamente el 60% de la Consulta de Reumatología, con una incidencia anual de 10 a 12 pacientes/año, referidos de diversos estados de la República Mexicana. Al diagnóstico, muchos de estos pacientes cuentan ya con datos de afección renal, por lo que es primordial iniciar un tratamiento adecuado para evitar el desarrollo de complicaciones y progresión a falla renal crónica.

Por lo anterior, es necesario conocer cuál es la respuesta al tratamiento inicial en nuestra población e identificar cuáles son las principales complicaciones asociadas a los tratamientos establecidos.

## **II. ANTECEDENTES**

La afección renal es considerada una de las manifestaciones más importantes en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico condicionando un incremento en la morbimortalidad. En pacientes pediátricos se observa que del 20% al 75% desarrollará algún grado de Nefropatía Lúpica en el transcurso de la enfermedad y de estos cerca de un 18% a 50% evolucionará a enfermedad renal crónica terminal<sup>4,5</sup>.

### **II.1 PATOGENIA DE LA AFECCIÓN RENAL**

Diversos mecanismos contribuyen a la lesión renal en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Modelos animales han demostrado que la formación de inmunocomplejos y la activación del complemento a nivel de la membrana basal del glomérulo, contribuye de forma directa al daño renal. Por otro lado, la disminución en el aclaramiento de inmunocomplejos así como de restos celulares apoptóticos y fragmentos

de cromatina, inicien su depósito a nivel renal, ocasionando la producción de anticuerpos, reconocimiento y activación de células presentadoras de antígenos, activación del complemento, Linfocitos T y B, liberación de sustancias pro-inflamatorias y finalmente daño al tejido. Se conoce que principalmente los anticuerpos anti-DNA de doble cadena y antinucleosomas, producen una activación directa de las células endoteliales glomerulares y células mesangiales, con la producción de citosinas pro-inflamatorias, INF- $\alpha$  y  $\beta$ , activación de receptores tipo toll (TLRs) dando como resultado final la expresión de moléculas de adhesión celular en la vasculatura renal. Por su parte, la activación de macrófagos, linfocitos T y B inician la formación de agregados a nivel túbulo-intersticial, ocasionando incluso centros germinales alrededor de células dendríticas. Estos centros germinales tienen un rol principal en la persistencia de inflamación renal crónica, así como en la formación de anticuerpos<sup>13,14,15</sup>. Estudios realizados en autopsias de pacientes con Nefropatía Lúpica, ha reportado la presencia de anticuerpos en 0.3% a 41%, siendo los más conocidos anti-DNA doble cadena, anti-cromatina, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB y anti-histonas. Posteriormente, una vez que el daño se ha establecido, la inflamación crónica y progresión de la enfermedad renal es muy parecida a la observada en otro tipo de patologías. Existe entonces la presencia de necrosis focal o glomerular de los capilares afectados, con afección a las células epiteliales parietales y finalmente la producción de material de matrix extracelular que culminan en el desarrolló glomeruloesclerosis<sup>16</sup> con la consecuente disminución en la tasa de filtrado glomerular y desarrolló de enfermedad crónica terminal.

## **II.2. CLASIFICACIÓN DE LA NEFROPATÍA LÚPICA**

En el 2003, la Sociedad Internacional de Nefrología y Sociedad de Patología Renal ISN/RPS por sus siglas en inglés, realizaron una nueva clasificación de la Nefropatía Lúpica, que incluye cambios agudos y crónicos (Tabla 1). La biopsia renal es examinada por microscopia, incluyendo cambios celulares, lesión tubular o glomerular, así como fibrosis extensa. La inmunofluorescencia determina la presencia y depósito de complejos inmunes, y la microscopia electrónica determina los cambios y localización de estos complejos inmunes en la membrana. El grado de actividad se define en un rango de 0-24 puntos, mientras que la cronicidad en rango de 0-12 puntos de acuerdo a los cambios

encontrados. Esto es importante porque dependiendo del grado y cronicidad de las lesiones se deberán tomar decisiones para el tratamiento.

**Tabla I: Clasificación de la Nefropatía Lúpica de Acuerdo a la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) 2003.**

<b>Clase</b>	<b>Descripción</b>
<b>Clase I</b>	<b>Nefritis lúpica mesangial mínima</b> Glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia.
<b>Clase II</b>	<b>Nefropatía Lúpica Proliferativa Mensagial</b> Hiper celularidad y expansión mesangial leve, en microscopia óptica, con depósitos menagiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o microscopia electrónica.
<b>Clase III</b>	<b>Nefritis Lúpica Focal</b> Lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapialr, con depósitos subendoteliales, con o sin afección del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se dividen en: <b>Clase III (A):</b> Lesiones activas (Nefritis Lúpica proliferativa focal) <b>Clase III (A/C):</b> Lesiones activas y crónicas (Nefritis Lúpica proliferativa focal y esclerosante) <b>Clase III (C):</b> Lesiones crónicas inactivas con cicatrices (Nefritis Lúpica Esclerosante focal)
<b>Clase IV</b>	<b>Nefritis Lúpica difusa</b> Lesiones en >50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando >50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando >50% de los glomérulos afectados tiene más de la mitad del ovillo con lesiones) En esta clase se incluyen los depósitos en “asas de alambre”. Se subdivide en: <b>Clase IV-S(A):</b> Lesiones segmentarias activas (Nefritis Lúpica proliferativa segmentaria difusa) <b>Clase IV-G(A):</b> Lesiones globales activas (Nefritis Lúpica Proliferativa global difusa) <b>Clase IV-S(A/C):</b> Lesiones segmentarias activas y crónicas (Nefritis Lúpica Esclerosante y proliferativa global difusa) <b>Clase IV-G(A/C):</b> Lesiones globales activas y crónicas (Nefritis Lúpica esclerosante y proliferativa global difusa) <b>Clase IV-S(C):</b> Lesiones segmentarias crónicas (Nefriitis Lúpica esclerosante segmentaria difusa) <b>Clase IV-G(C):</b> Lesiones globales crónicas (Nefritis Lúpica esclerosante global difusa)
<b>Clase V</b>	<b>Nefritis Lúpica Membranosa</b> Engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con exposición mensagial. Puede aparecer en combinación con las clases III y IV. También pueden tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales.
<b>Clase VI</b>	<b>Nefritis Lúpica Esclerosada</b> Con afección de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual.

### **II.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La presentación clínica de Nefropatía Lúpica es muy variable en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, e incluso el grado de afección histopatológica no correlaciona con la presentación clínica en estos. Ocasionalmente, puede presentarse de forma silente a lo largo de la evolución con cambios mínimos en el laboratorio. Algunos pacientes pueden manifestar síndrome nefrítico, caracterizado por hematuria (microscopía u ocasionalmente macroscópica), hipertensión arterial en grado variable, así como proteinuria. Clases más avanzadas, pueden presentar síndrome nefrótico caracterizado por proteinuria en rango nefrótico, hiperlipidemia, hipoalbuminemia y edema. Dependiendo del grado de afección y duración de la enfermedad pueden progresar a enfermedad crónica terminal con elevación persistente de creatinina y disminución en la tasa de filtrado glomerular (TFG), ameritando en etapas finales terapia de sustitución renal.

Por otro lado, la presencia de hematuria en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico no solo no indica presencia de síndrome nefrítico, sino que debe sospecharse y excluirse otras causas tales como trombosis de la vena renal (como complicación de síndrome nefrótico o por anticuerpos antifosfolípidos), así como microangiopatía trombótica o deficiencias de factores de la coagulación (como protrombina).

En pacientes pediátricos, la proteinuria es definida como significativa cuando en una recolección de 24 horas de encuentra por arriba de  $4 \text{ mg/m}^2\text{sc/hora}$ , mientras que el rango nefrótico se establece cuando es mayor a  $40 \text{ mg/m}^2\text{sc/hora}$ . Cuando se realiza la recolección de orina, es necesario eliminar la primera orina de la mañana debido a la posibilidad de presentarse proteinuria ortostática.

### **II.4 INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL**

Es necesario identificar de forma temprana el grado de afección renal en pacientes con nefropatía lúpica, debido a que es un determinante en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Si bien no existen guías para establecer el momento exacto de la toma de biopsias en pacientes pediátricos, la presencia de los síndromes anteriormente mencionados son indicación para solicitar una biopsia renal. Por lo que, si nos encontramos ante un paciente con síndrome nefrótico, síndrome nefrítico o persistencia de elevación de

creatinina sérica es necesario evaluar las condiciones para realizar la toma de biopsia y evaluar el grado histopatológico de daño. Sin embargo, muchos niños pueden cursar con datos clínicos mínimos, por lo que otros autores sugieren la toma de biopsia renal ante la presencia de anomalías urinarias como cilindros, proteinuria persistente (índice proteinuria/creatinina de 0.2mg/mg) o persistencia de micro hematuria ( $\geq 5$  eritrocitos/campo). Es necesario reconocer que la biopsia renal no debe retrasar el inicio del tratamiento. En algunos casos será necesario repetir la toma de biopsia renal, sobre todo considerando que el paciente se encuentra incremento de la proteinuria o incremento del sedimento urinario.

### III. MARCO TEÓRICO

Características propias de la enfermedad son de vital importancia cuando se realiza la evaluación del riesgo para desarrollo de afección renal. Dentro de estas, la presencia de anticuerpos anti-DNA se relacionan directamente con el daño glomerular, al activar células endoteliales y células mesangiales para producir citosinas pro-inflamatorias como INF- $\alpha$  and INF- $\beta$  así como la expresión de selectinas y moléculas de adhesión celular. Estas citosinas reclutan macrófagos y células T en los glomérulos y en el intersticio renal donde inicia la inflamación y el daño tisular<sup>1</sup>. Sin embargo, otros juegan un papel poco conocido<sup>1,6</sup>. La raza es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de falla renal progresiva debido a nefropatía lúpica proliferativa difusa. Los afroamericanos tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal, hipertensión, fibrosis intersticial, mayores índices de cronicidad, hipocomplementemia y una respuesta más pobre al tratamiento<sup>7</sup>.

El espectro de presentación en la afección renal por LES se ha reportado desde proteinuria significativa (46%), hematuria (44%), presencia de cilindros urinarios (21%), hasta disminución importante de la función renal con falla renal aguda (12%) y enfermedad renal crónica con hipertensión arterial secundaria (24%)<sup>3</sup>.

La nefritis lúpica se define de acuerdo a los criterios de la ACR como proteinuria persistente mayor a 0.5 g por día o más de 3+ y/o presencia de cilindros hemáticos, granulares, tubulares o mixtos<sup>9</sup>. Un criterio adicional es demostrar presencia de glomerulonefritis mediada por complejos compatible con nefritis lúpica. Por lo que se

establece que todos los pacientes con cuadro clínico de actividad lúpica, idealmente sin tratamiento previo, se sometan a biopsia renal para estadificación de la enfermedad. La Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS), establecen la clasificación en donde además de evaluar el cambio tubular y vascular se puede establecer un índice de actividad y cronicidad de la enfermedad<sup>10</sup>. Se establece entonces que los pacientes con clase I (cambios mínimos mesangiales) y clase II (hipercelularidad mesangial con depósitos inmunes confinados al mesangio) generalmente no requieren manejo inmunosupresor (Nivel C). Los pacientes con clase III (depósitos inmunes subendoteliales y cambios proliferativos en <50% de los glomérulos) y clase IV (depósitos subendoteliales y cambios proliferativos glomerulares que implican ≥50% de los glomérulos) requieren una terapia agresiva con glucocorticoides y agentes inmunosupresores. La clase V (depósitos inmunes subepiteliales y engrosamiento membranoso de capilares glomerulares) cuando se combina con III o IV debe ser tratado en de la misma manera que una clase III o IV. Así mismo en la clase V sola (“Nefritis lúpica membranosa pura”) se inicie tratamiento con un esquema específico. Finalmente, la clase VI (esclerosis de ≥90% de los glomérulos) generalmente requiere terapia de reemplazo renal en lugar de inmunosupresión.

## **MANEJO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA**

Actualmente el manejo de la nefropatía lúpica se establece con base en las guías de CARRA (*Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance*)<sup>8</sup>. El tratamiento inmunomodulador en todos los pacientes con afección renal está basado en la administración de hidroxicloroquina (Nivel C), a menos que exista una contraindicación para la misma. Múltiples estudios demuestran que el uso de hidroxicloroquina condiciona menores tasas de recaída, menor daño renal y reduce el riesgo de eventos asociados a alteraciones en la coagulación. Así mismo, los pacientes con nefritis lúpica con proteinuria ≥ 0,5 g / día 24 horas (o equivalente de proteína /creatinina en orina al azar) deben tener bloqueadores del sistema renina-angiotensina. El tratamiento con inhibidores de la angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA II) reducen la proteinuria aproximadamente el 30%, y de manera significativa la progresión de la enfermedad renal terminal<sup>8</sup>.

**Cuadro 1: Esquema de Inducción a la remisión en Nefropatía Lúpica. Guías CARRA (Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance)**

Selección del Inmunosupresor (seleccionar 1 de los siguientes 2)  
 Ciclofosfamida IV cada 4 semanas por 6 meses.  
 Ó  
 Micofenolato de Mofetil 600mg/m<sup>2</sup>/sc 2 veces al día (máximo 3 gr/día) por 6 meses ó  
 Ácido Micofenólico 400mg/m<sup>2</sup>/sc 2 veces por día (máximo 1080 gr/día) por 6 meses.



Selecciona una opción del régimen de esteroide (elegir 1 de los 3)

ORAL			INTRAVENOSO				MIXTO			
Semana	Dosis diaria <30 kg (mg)	Dosis diaria >30kg	Semana	#Pulsos De MTP.	Dosis diaria <30 kg (mg)	Dosis diaria >30 kg. (mg)	Semana	# Pulsos de MTP.	Dosis diaria < 30 kg (mg)	Dosis diaria > 30 kg (mg/kg/día)
1 – 4	60 – 80	2 mg/kg/d	1	3/ sem	20	10	1	3/ Sem	60	1.5
5- 6	60	2 mg/kg/d	2	1-3 /sem	20	10	2	1 / Mes	60	1.5
7 - 10	50	↓ De 5-10 mg	3	1 - 3/ sem	20	10	3	1 / Mes	50	1.2
11- 12	40	↓ De 5 mg	4	1 – 3/ sem	20	10	4	1 / mes	40	1
13 –14	40	↓ De 5 mg	5 – 7	1 -3/ sem	20	10	5-8	1/ mes	35	0.9
15 –18	30	↓ De 5mg	8 – 11	1 / mes	20	10	9 -12	1/ mes	30	0.8
19 -22	25	↓ De 2.5 mg	12 -18	1 / mes	15	7.5	13 -16	1 / mes	25	0.7
23 -24	20	↓ De 2.5 mg	19 - 24	1/ mes	10	5	17 -20	1/ mes	20	0.6
Puede aplicar en la primera semana 3 pulsos de MTP							21 -24	1/ mes	15	0.5

\*\* Los Pulsos de Metilprednisolona son de 30mg/kg/día como máximo 1000 mg / día.

Específicamente para la nefropatía lúpica clase IV, se establece una terapia para inducción a la remisión considerando dos opciones de tratamiento inicial: ciclofosfamida intravenosa cada 4 semanas durante 6 meses o el uso de micofenolato de mofetilo diariamente durante 6 meses, en asociación con glucocorticoides ya sea de forma intravenosa u oral. Desde entonces, diversos estudios se han realizado para valorar la

eficacia de ambos esquemas de tratamiento, reportando incluso en muchos de ellos mínima o nula diferencia respecto a la eficacia de cada uno (cuadro 1).

En un estudio realizado por *Mina et al.*, se valoran las características correspondientes a cada esquema de tratamiento, encontrando que son varios los factores que influyen en la elección del tratamiento como la vía de administración y dosificación. Se reportó entonces, que la ciclofosfamida intravenosa fue prescrita como inmunosupresor en 79% de los pacientes comparado con micofenolato de mofetilo prescrito en un 17%. Azatioprina o Rituximab fueron prescritos raramente como terapia de inducción a la remisión (1%)<sup>11</sup>. Se han evaluado las tasas de respuesta, demostrando que el micofenolato de mofetilo tiene resultados equivalentes e incluso mejores que la ciclofosfamida intravenosas, con menores efectos secundarios durante la fase de inducción a 6 meses y en el seguimiento a largo plazo. *MAINTAIN Nephritis Trial* demostró que el micofenolato de mofetilo y azatioprina tienen una eficacia similar para el mantenimiento a largo plazo.

Así mismo se conoce que los afroamericanos e hispanos responden mejor a la ciclofosfamida que al micofenolato de mofetilo, con menores tasas de recaída.<sup>12</sup> Sin embargo, las tasas de fracaso a estos tratamientos de primera línea continúan siendo elevadas, reportándose hasta en 10 al 43% de los pacientes. Si bien, estos regímenes se han considerado como estándares de tratamiento en la nefropatía lúpica, actualmente se han investigado opciones de tratamiento seguros y efectivos para establecer una remisión completa de la afección renal, utilizando la definición de CARRA para respuesta completa a tratamiento, como aquellos pacientes con normalización de la función renal, presencia de sedimento urinario inactivo ( $\leq 5$  leucocitos/campo,  $< 5$  eritrocitos/campo, sin presencia de cilindros) además de índice proteína/creatinina  $< 0.2$  o apropiado para la edad del paciente.

Se ha valorado el uso de terapia combinada para el tratamiento y remisión de la Nefropatía Lúpica. *Jian Sun et al.*, evaluaron la eficacia y seguridad del uso combinado de Ciclofosfamida más micofenolato de mofetilo como esquema de inducción a la remisión en pacientes chinos con nefropatía lúpica clase IV. En este estudio se valoraron 82 pacientes de 14 a 60 años con diagnóstico de LES con base en criterios de ACR 1997 y que presentaban actividad de la enfermedad basados en índice SLEDAI  $> 12$ , con presencia de biopsia confirmatoria de nefropatía lúpica clase IV. Se establecieron 2 grupos de estudio: el primer grupo de 40 pacientes recibió tratamiento con ciclofosfamida ( $750\text{mg}/\text{m}^2/\text{sc}$



mensual), de acuerdo a las guías CARRA, y el segundo grupo una combinación de ciclofosfamida (400mg/m<sup>2</sup>sc/mensual) asociado a micofenolato de mofetilo (1gr/día). La tasa de remisión completa en el grupo de pruebas fue superior en 9.8% comparado con el grupo que recibió únicamente monoterapia (45.0% frente a 54.8%), sin embargo, el seguimiento se realizó durante únicamente 6 meses. Respecto a las reacciones adversas, se observó menor incidencia de efectos colaterales en los pacientes con doble terapia inmunosupresora, especialmente para los efectos gastrointestinales secundarios a la ciclofosfamida. Así mismo, la tasa de infección asociada en el grupo de estudio fue de solo 11.9% comparado con el grupo que recibió monoterapia con ciclofosfamida alcanzando hasta 32.9% de los pacientes, con infecciones de tracto urinario y respiratorio principalmente.<sup>13</sup>

Por otra parte, se han estudiado terapias multitarget utilizando inhibidores de la calcineurina como Tacrolimus. *Hidekazu y cols*, evaluaron la respuesta del uso de Tacrolimus asociado a micofenolato de mofetilo en 13 pacientes con nefropatía lúpica clase IV, comparado con uso de Tacrolimus como monoterapia. Se observaron durante un período de 16.4 meses posterior a iniciar el tratamiento. Todos los pacientes recibieron inicialmente una dosis de prednisolona de 0.5 a 1.0 mg/kg/día por 4 semanas, con un descenso posterior de 10 a 20% cada 1-2 semanas. Se utilizaron dosis de micofenolato de mofetilo hasta 1000mg/día. Se realizó el cambio a azatioprina (50 – 100mg/día) o mizoribina (150 mg/día) en algunos pacientes posterior a que presentaron remisión de la enfermedad. La administración de Tacrolimus se realizó una vez al día en dosis de 1-3mg/día manteniendo concentraciones de 5 ng/ml posteriores a las 12 horas de la administración de la última dosis. La remisión completa de enfermedad renal se presentó en un periodo de 4.6 meses posterior al inicio de la terapia multitarget, posterior a los 6 meses de seguimiento estos pacientes presentaron mayor tasa de respuesta completa y respuesta parcial comparado con el grupo de monoterapia.<sup>17</sup>

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad el tratamiento de la nefropatía lúpica en pacientes pediátricos se establece de acuerdo a las guías CARRA, considerando el uso de un inmunosupresor (micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida intravenosa), asociado a glucocorticoide como

parte del esquema de inducción a la remisión. Esta estudiado que la enfermedad renal secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico es más agresiva en pacientes pediátricos asociado además a mayor tasa de falla al tratamiento (10 al 43%), motivo por el cual es necesario establecer nuevos esquemas de manejo para lograr una remisión completa de la actividad renal y disminuir la progresión a enfermedad renal crónica terminal impactando en morbilidad y mortalidad asociada a Lupus Eritematoso Sistémico.

## **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál fue la respuesta al tratamiento con doble esquema inmunosupresor (micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida) en pacientes pediátricos con Nefropatía Lúpica Clase IV?

## **VI. JUSTIFICACIÓN**

La afección renal es considerada una de las manifestaciones más importantes en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, condicionando un incremento en la morbimortalidad. En pacientes pediátricos se observa que del 20% al 99% desarrollará algún grado de Nefropatía Lúpica en el transcurso de la enfermedad y de estos cerca de un 18% a 50% evolucionará a enfermedad renal crónica terminal. Es por ello que a pesar de que se cuenta ya con protocolos de tratamiento establecidos para inicio de tratamiento de inducción a la remisión, muchos pacientes presentan fracaso a los tratamientos de primera línea, siendo necesario implementar tratamiento biológico o incluso combinación de fármacos para lograr frenar la actividad a nivel renal. En la actualidad, se plantea el uso de terapia multitarget, enfocada en lograr una remisión completa de la afección renal y disminuir con ello complicaciones fatales en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Se ha estudiado, que el grado de afección en pacientes pediátricos latinoamericanos el grado de presentación de nefropatía lúpica es más agresivo comparado con otras poblaciones, por esta razón requieren un manejo inmunosupresor mayor. En nuestra Institución, se ha establecido desde hace más de 5 años, el inicio de tratamiento con doble esquema inmunosupresor para inducción a la remisión en nefropatía lúpica clase IV, por lo

que este estudio revisará la respuesta al tratamiento con doble esquema inmunosupresor, así como los efectos adversos.

## **VII. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

1. Describir la respuesta al tratamiento con doble esquema inmunosupresor (micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida) en pacientes pediátricos con Nefropatía Lúpica Clase IV.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Comparar la respuesta al tratamiento en pacientes tratados con azatioprina y ciclofosfamida.
2. Describir la presencia de efectos adversos en pacientes tratados con doble esquema inmunosupresor.

## **VIII. MÉTODOS (DISEÑO Y PROCEDIMIENTO CON DETALLE)**

### **Criterios de Inclusión de la muestra.**

- Edad menor de 18 años.
- Pacientes con Nefropatía Lúpica Clase IV, estadificada por biopsia renal realizada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y que cuenten con reporte escrito anexo al expediente.
- Cumplir con las mediciones de laboratorio al inicio de la enfermedad, posterior a la aplicación de la 4ta y 6ta dosis de ciclofosfamida.

## **Criterios de Exclusión de la muestra**

- Abandono de tratamiento.
- Pérdida del seguimiento por el servicio de reumatología.
- Pacientes sin biopsia o biopsia renal con material insuficiente para estadificación.

## **IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se consideraron los aspectos éticos vigentes de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación clínica, descritos en la Declaración de Helsinki y de Tokio en su última revisión de Corea (2008), manteniendo la privacidad y confidencialidad de la información de los pacientes.

## **X. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un estudio cohorte, retrospectivo y descriptivo.

### **Análisis Estadístico**

- Para la tabulación de los datos se utilizaron los medios electrónicos a través del programa *Statistical Product for the Social Science* versión 22.0 (SPSS)
- Se utilizó como procesador de texto Microsoft Word MAC
- Para las variables nominales se realizaron frecuencias y porcentajes.
- Para las variables numéricas se utilizaron media y desviación estándar.
- Se aplicó la prueba *chi cuadrado* para las diferencias estudiadas las variables estudiadas.

## XI. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Descripción de variables					
Variable	Tipo de Variable	Concepto	Categorías	Operacionalidad	Escala de Medición
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Indica la edad del paciente	Años	Se expresa en años hasta los 18 años	Numérica
<b>Sexo</b>	Cualitativo	Indica el sexo de los pacientes	Femenino Masculino		Nominal
<b>Clasificación de la Nefritis Lúpica</b>	Cualitativa	Según la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/ Sociedad de Patología Renal del 2003.	Clase I. Nefritis Lúpica mesangial mínima.	Según la clasificación histológica encontrada en la biopsia renal se clasificará al paciente.	Nominal
			Clase II Nefritis Lúpica mesangio - proliferativa		
			Clase III Nefritis Lúpica focal.		
			Clase IV Nefritis Lúpica Difusa		
			Clase V: Nefritis Lúpica Membranosa		
			Clase VI: Nefritis Lúpica Esclerosante avanzada.		
<b>Tipo de Remisión</b>		Indica la respuesta al tratamiento	Remisión completa	Según el tipo de remisión que presente el paciente.	Nominal
			Remisión Parcial		
			Sin Remisión		
<b>LABORATORIO</b>					
<b>Creatinina</b>	Cuantitativa		Ninguno	mg/dl	Numérica
<b>Proteinuria</b>	Cuantitativa		Ninguno	mg/L	Numérica
<b>C3</b>	Cuantitativa		Ninguno		Numérica
<b>C4</b>	Cuantitativa		Ninguno		Numérica
<b>Tratamiento.</b>	Cuantitativo	Los distintos esquemas utilizados de tratamiento	Ciclofosfamida + Azatioprina	Se clasificaran según el esquema de tratamiento utilizado.	Nominal.
			Ciclofosfamida + Micofenolato de Mofetil		
<b>Tiempo de remisión</b>	Cualitativo	Tiempo en el que el paciente logra la remisión parcial o completa		Se expresara en meses el tiempo en el que presenta remisión.	Nominal

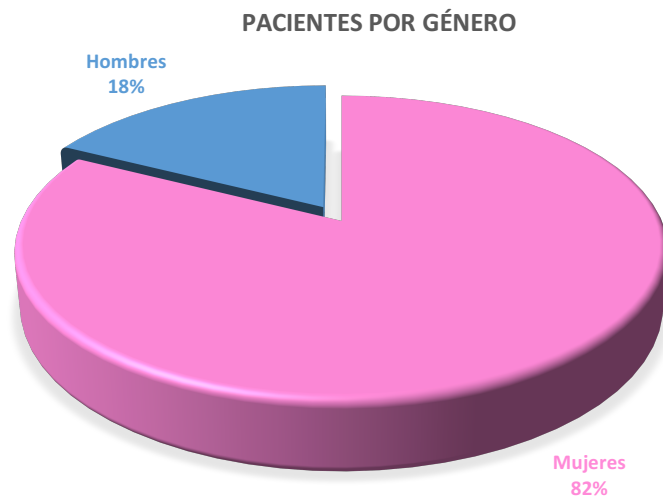
## XII. RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 40 pacientes (n=40) que cumplieron con los criterios de inclusión. Se revisaron los expedientes de pacientes que acudieron al Hospital Infantil de México Federico Gómez al servicio de Reumatología en el período comprendido entre enero de 2011 a marzo de 2017, descartando pacientes que no completaron al menos 6 meses de tratamiento. No se presentaron defunciones durante el seguimiento.

De los 40 pacientes, se encontró que el 82% (n=33) correspondió a pacientes femeninos y 18% (n=7) pacientes masculinos, con una relación de pacientes femeninos y masculinos de 4.7:1, coincidiendo con lo reportado en la literatura internacional (Gráfico 1).

La edad media durante el seguimiento fue de 12.4 años ( $\pm 2.4$ ), con edad mínima de 6 años y máxima de 17 años.

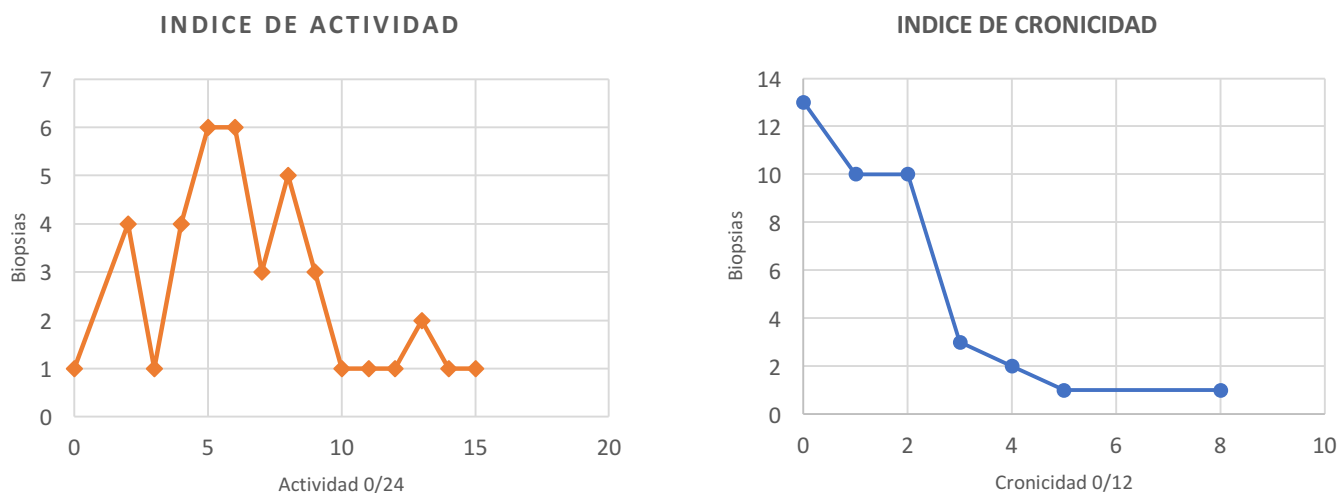
**Gráfico 1. Distribución de pacientes por Género.**



**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Respuesta al tratamiento con doble esquema inmunosupresor en pacientes pediátricos con Nefropatía Lúpica Clase IV en el Hospital Infantil de México"

El criterio principal de inclusión fue que los pacientes contarán con biopsia renal realizada en la institución y revisada por el servicio de patología, estableciendo como resultado final concluyente con nefropatía lúpica clase IV. De las 40 biopsias revisadas, se evaluaron los índices de actividad y cronicidad reportados, encontrando que hasta 15% de los pacientes presentaban un índice de actividad de 5 y 9 puntos, mientras que solo una biopsia reportó un índice de actividad de 15 puntos, siendo este el más alto encontrado en este estudio. Respecto al índice de cronicidad, el 32.5% de los pacientes (n=13) tuvieron biopsias con cronicidad de 0 puntos, y 50% de ellos se reportaron con 1 a 2 puntos de cronicidad. Ninguna biopsia presentó un índice de cronicidad mayor de 8 puntos, resultado que evidencia de forma indirecta el diagnóstico temprano de la enfermedad renal (Gráfico 2).

**Gráfico 2. Reporte de Índice de Actividad y Cronicidad.**

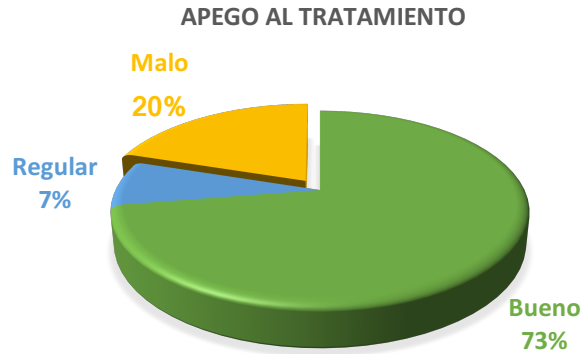


**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Respuesta al tratamiento con doble esquema inmunosupresor en pacientes pediátricos con Nefropatía Lúpica Clase IV en el Hospital Infantil de México".

De las biopsias revisada, el 7.5% (n=3) fue reportado con presencia de microangiopatía trombótica. El resto se reportó sin alteraciones en la vasculatura renal.

El apego al tratamiento se valoró de acuerdo a lo reportado en las notas de seguimiento, encontrando que 73% fue referido con buen apego al tratamiento, 7% presentó apego regular y hasta 20% mal apego al tratamiento (Gráfico 3).

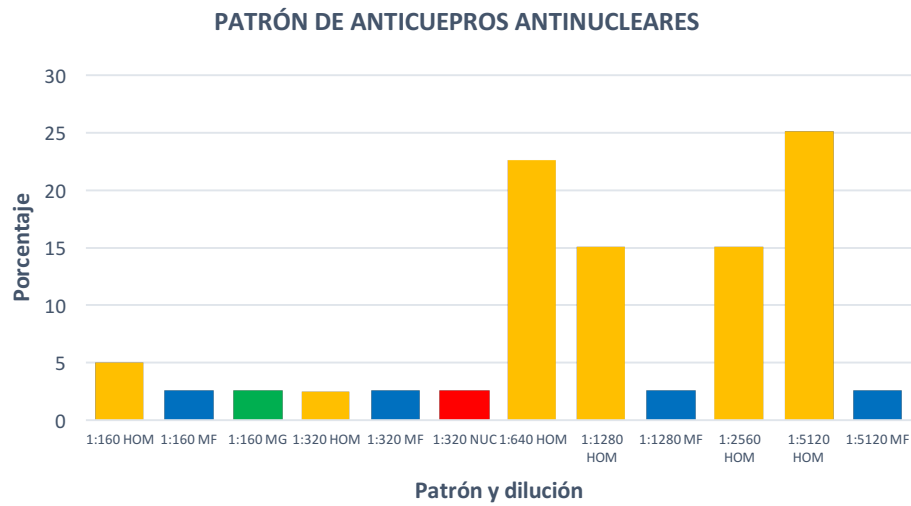
**Gráfico 3. Apego al tratamiento**



**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Respuesta al tratamiento con doble esquema inmunosupresor en pacientes pediátricos con Nefropatía Lúpica Clase IV en el Hospital Infantil de México".

Al inicio del tratamiento se realizó la determinación de anticuerpos presentes en suero de los pacientes. Se encontró que para los anticuerpos antinucleares (ANA), el patrón con mayor frecuencia reportado fue homogéneo con diluciones de 1:160 hasta 1:5120. (Gráfico 4).

**Gráfico 4. Patrón de Anticuerpos ANA reportado**



**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Respuesta al tratamiento con doble esquema inmunosupresor en pacientes pediátricos con Nefropatía Lúpica Clase IV en el Hospital Infantil de México".

**HOM:** Homogéneo, **MF:** Moteado Fino, **MG:** Moteado grueso, **NUC:** Nucleolar.



Respecto al anticuerpo Anti-DNA de doble cadena, se encontró que el 92.5% (n=37) presentaron resultado positivo al inicio del tratamiento con solo 7.5% (n=3) reportado como negativo. Se incluyó la presencia de anticuerpos antinucleosomas, sin embargo, sólo 7 pacientes contaron con la determinación del mismo, encontrándose positivo en 12.5% de los pacientes (n=5).

Dentro del tratamiento, se instauró como primer inmunosupresor Ciclofosfamida intravenosa. De los 40 pacientes en el estudio 55% (n=22) recibieron micofenolato de mofetilo y 45% (n=18) azatioprina (Gráfico 5).

**Gráfico 5. Segundo Inmunosupresor utilizado**



**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Respuesta al tratamiento con doble esquema inmunosupresor en pacientes pediátricos con Nefropatía Lúpica Clase IV en el Hospital Infantil de México".

La dosis de ciclofosfamida intravenosa administrada a los pacientes se mantuvo en rango de 500 – 750 mg/m<sup>2</sup>sc con dosis máxima de 1 gramo. El micofenolato de mofetilo se administró en 2 dosis diarias con máximo/día de 2 gramos, mientras que la azatioprina se administró en dosis única diaria con máximo de 150 mg/día. Todos los pacientes se siguieron por un período mínimo de 6 meses, en donde se realizó la medición de variables como hemoglobina (Hb), albúmina, creatinina sérica (Cr), proteinuria y complemento (C3 y C4) al iniciar el tratamiento (Dosis 1), al cuarto mes de tratamiento (Dosis 4) y al finalizar el

tratamiento (Dosis 6). La tabla 1 muestra la comparación de los índices previamente mencionados.

Se puede observar la mejoría en los niveles de albúmina sérica al inicio del tratamiento y posterior a la administración de la sexta dosis de ciclofosfamida (2.7 vs 3.7 mg/dl). En relación a proteinuria de 12 horas, se observó mejoría de rango nefrótico (>40mg/m<sup>2</sup>sc/hr) a rango significativo (4 – 40mg/m<sup>2</sup>sc/hr).

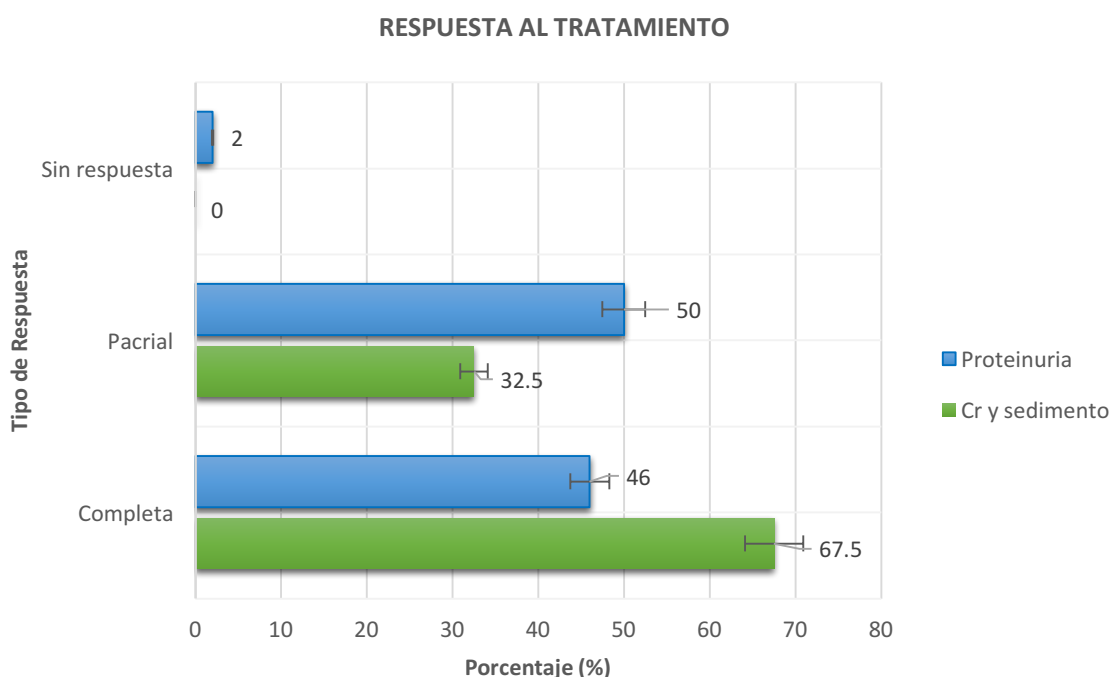
**Tabla 1. Comparación de los índices antes, durante y después del tratamiento**

Índice	Basal Inicio Dosis 1	Posterior a la 4ta dosis	Posterior a la 6ta dosis	Valor p
<b>Hb (g/dl)</b>	12.6 (± 9.2)	14.8 (± 17.9)	12.5 (± 2.2)	0.35
<b>Albumina (g/dl)</b>	2.7 (± 0.7)	4.2 (± 3.8)	3.7 (± 0.4)	0.06
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0.8 (± 0.59)	0.8 (± 1.1)	1.9 (± 6.6)	0.09
<b>Proteinuria (mg/m<sup>2</sup>sc/hr)</b>	60.3 (± 62)	18.7 (± 31)	9 (± 13.9)	2.2
<b>C3 (mg/dl)</b>	62.9 (± 34.7)	94.6 (± 23.5)	89.2 (± 27.7)	4.2
<b>C4 (mg/dl)</b>	8.9 (± 2.1)	17.3 (± 10.4)	19.9 (± 20.7)	1.1

**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Respuesta al tratamiento con doble esquema inmunosupresor en pacientes pediátricos con Nefropatía Lúpica Clase IV en el Hospital Infantil de México".  
**Hb:** Hemoglobina, **C3:** Complemento C3, **C4:** Complemento C4

Para evaluar la respuesta al tratamiento se evaluó la normalidad en la función renal, expresada por la creatinina sérica para la edad y la presencia de sedimento urinario negativo (≤5 leucocitos/campo, <5 eritrocitos/campo, sin presencia de cilindros). Se obtuvo que el 67.5% de los pacientes (n=27) presentaron respuesta completa, es decir mejoría en las dos variables, mientras que 32.5% (n=13), presentaron respuesta parcial al tratamiento, manteniendo sedimento activo al final de la administración de 6 dosis mensuales de ciclofosfamida (Gráfico 6).

**Gráfico 6. Respuesta al tratamiento con doble inmunosupresor.**



**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Respuesta al tratamiento con doble esquema inmunosupresor en pacientes pediátricos con Nefropatía Lúpica Clase IV en el Hospital Infantil de México".

\*La Creatinina sérica (Cr) se valoró de acuerdo a rango normal para edad del paciente y el sedimento urinario considerando sedimento negativo ( $\leq 5$  leucocitos/campo,  $< 5$  eritrocitos/campo, sin presencia de cilindros). La proteinuria se refiere al valor de  $\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{hr}$  – Considerando Respuesta completa  $< 4\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{hr}$ , Respuesta parcial  $4\text{--}40\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{hr}$  y Sin respuesta  $> 40\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{hr}$ .

La segunda forma de medir la respuesta al tratamiento fue con base en la disminución de proteinuria expresada en  $\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{hr}$ , en donde se consideró que los pacientes con respuesta completa son los que mantuvieron proteinuria final menor a  $4\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{hr}$  encontrando en nuestro estudio que el 46% de los pacientes lograron alcanzar estos niveles. Por otro lado, se consideró como respuesta parcial la presencia de proteinuria en rango significativo, es decir de 4 a  $40\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{hr}$ , correspondiendo al 50% de los pacientes. Finalmente, los pacientes que presentaron proteinuria en rango nefrótico ( $> 40\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{hr}$ ) al final del seguimiento, se consideraron como ausencia de respuesta al tratamiento, correspondiendo sólo al 2% de los pacientes (Gráfico 6).

Durante el seguimiento se evaluaron los efectos adversos al tratamiento, considerándose tanto eventos infecciosos y no infecciosos, considerando dentro de estos últimos la presencia de leucopenia persistente menor a 2000mil leucocitos, alopecia

(referida en las notas de seguimiento), así como reacciones gastrointestinales (náusea y vómito).

Dentro de los 18 eventos infecciosos reportados (n=18), el 28% (n=5) correspondieron a neumonías y 22% (n=4) a infecciones de vías respiratorias superiores, 11% (n=2) presentó reactivación de varicela (Herpes zooster) y 6% (n=1) presentó primoinfección por varicela. La estancia intrahospitalaria promedio fue de 5.1 días ( $\pm$  3.5) con una estancia máxima reportada de 60 días (Gráfico 7).

**Gráfico 7. Eventos adversos Infecciosos reportados**

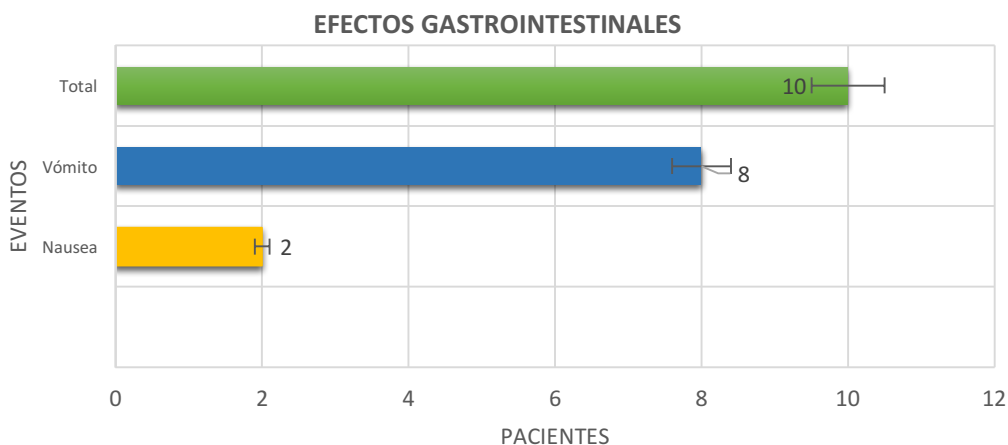


**Fuente:** Hoja de recolección de datos "Respuesta al tratamiento con doble esquema inmunosupresor en pacientes pediátricos con Nefropatía Lúpica Clase IV en el Hospital Infantil de México".

\***Sepsis s/f** : Sepsis sin foco, **IVRS**: Infección de Vías Respiratorias Superiores

Se identificó la presencia de leucopenia en 15% de los pacientes (n=6), reportándose esta cifra en más de una determinación en 83% de los casos.

**Gráfico 8. Eventos adversos Gastrointestinales**



**Fuente:** Hoja de recolección de datos “Respuesta al tratamiento con doble esquema inmunosupresor en pacientes pediátricos con Nefropatía Lúpica Clase IV en el Hospital Infantil de México “.

Dentro de los efectos adversos no infecciosos se reportó la presencia de alopecia en sólo un caso, mismo que se documentó en todas las notas de seguimiento de este paciente. Los efectos gastrointestinales estuvieron presentes en 25% de los pacientes (n=10), de los cuales 20% refirieron náusea y 80% presentaron vómito persistente durante 48 horas posterior a la administración de ciclofosfamida (Gráfico 8).

### **XIII. DISCUSIÓN**

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo y descriptivo, dónde se revisaron 60 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que presentaban afección renal, solo 40 pacientes contaban con biopsia para estadificación de Nefropatía Lúpica clase IV. Estos pacientes acudieron al servicio de Reumatología del Hospital Infantil de México, dónde recibieron tratamiento con un esquema de doble Inmunosupresor el cual consistía en la administración de ciclofosfamida intravenosa más micofenolato de mofetilo o azatioprina. No se presentaron defunciones durante el seguimiento de estos pacientes.

La relación entre género femenino y masculino fue de 4.7:1 pacientes, correspondiendo con lo reportado en la literatura internacional, en donde se conoce que existe predominio de esta patología en el género femenino. Durante el seguimiento, la edad promedio fue de 12.4 años ( $\pm 2.4$ ) correspondiendo a pacientes adolescentes. El criterio de inclusión principal fue que los pacientes contratarán con biopsia renal realizada en la Institución y revisada por el servicio de patología de la misma, con la finalidad de disminuir los sesgos tanto de procesamiento de la muestra como interobservador. Se revisó además que se contará con reporte escrito y anexo al expediente. De las 40 biopsias revisadas se analizaron los índices de actividad y cronicidad. Estos índices son establecidos con base en la escala de Austin, donde se establece la actividad en una escala de 0 a 24 puntos y la cronicidad de 0 a 12 puntos. En nuestro estudio se encontró que 15% de las biopsias mostraban un índice de actividad de 5/24 y 9/24, mientras que solo una biopsia se reportó con un índice de actividad de 0/24 puntos y otra con actividad de 15/24, siendo esta la mayor escala de actividad reportada. Lo anterior es importante debido a que estos índices tienen un impacto directo en la respuesta al tratamiento y pronóstico de la enfermedad renal. De igual forma es importante considerar la presencia de microangiopatía trombótica, la cual es considerada la más severa de las manifestaciones clínicas, además de contar con alta mortalidad. Esta patología se refiere a la presencia de lesión estructural en la pared vascular (principalmente arteriolas y capilares), con engrosamiento de la misma, trombosis plaquetaria intraluminal y obstrucción parcial o completa de la luz vascular. En nuestro estudio sólo en 3 biopsias (7.5%) se evidenció la presencia de esta patología.

Una vez establecido el diagnóstico de Nefropatía Lúpica clase IV y previo al inicio de tratamiento se realizaron las mediciones de los principales anticuerpos relacionados con actividad de la enfermedad. Todos los pacientes reportaron títulos positivos para anticuerpos antinucleares en diluciones desde 1:160, siendo el patrón homogéneo el patrón principal, lo cual se ha descrito desde varias décadas atrás. El anticuerpo anti-DNA de doble cadena se realizó por la técnica de ELISA encontrando que 92.5% de los pacientes presentaron este anticuerpo positivo. Es importante recordar que este tipo de anticuerpos se ha asociado con la activación directa de células endoteliales glomerulares y células mesangiales produciendo citosinas inflamatorias, INF- $\alpha$  e INF- $\beta$ . La presencia de estos anticuerpos se ha reportado en 84 a 100% de los pacientes con LES activo. En lo que respecta a los anticuerpos antinucleosomas, solo fueron determinados en 7 pacientes resultando positivo en 5 de ellos. Dichos anticuerpos están relacionados con una de las

estructuras primarias del DNA, resultando positivos incluso antes de se demuestre la presencia de Anti-DNA positivo, por lo que se debe considerar necesario la realización en todos los pacientes con sospecha de afección renal. Se debe comentar que la medición de anticuerpos se realizó en la unidad de Inmunología del Hospital Infantil de México, así como en la unidad de Inmunología del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubiran.

El esquema de tratamiento que se ha utilizado en nuestro servicio de Reumatología está basado en el esquema CARRA (*Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance*)<sup>8</sup>, sin embargo considerando que en pacientes afroamericanos, hispanos y mestizos la presencia de nefropatía lupica es más agresiva, desde 2011 se inició manejo con doble esquema inmunosupresor, es decir administración mensual intravenosa de ciclofosfamida en dosis de 500 a 750mg/m<sup>2</sup>sc como lo sugerido en las guías CARRA asociado a un inmunosupresor oral como micofenolato de mofetilo con dosis máxima de 2000 mg o azatioprina con dosis máxima de 150mg/día. En nuestro estudio se encontró que 55% de los pacientes fueron tratados con micofenolato de mofetilo y 45% con azatioprina. No se realizó una distribución aleatorizada de los pacientes que recibieron uno u otro inmunosupresor, sin embargo, diversos estudios han demostrado que, a pesar de no existir diferencias en la eficacia de ambos tratamientos, los pacientes con micofenolato de mofetilo han demostrado menos episodios de anemia y leucopenia que los pacientes tratados con azatioprina. De igual forma es necesario comentar que en el período previo a 2014 se administraba de primera intención Azatioprina por cuestiones económicas de nuestra población en estudio.

El seguimiento de los pacientes se realizó durante al menos 6 meses, en donde se evaluaron niveles de hemoglobina, creatinina sérica, albúmina sérica, sedimento urinario, proteinuria de 12 horas y niveles de complemento. Si bien, la respuesta al tratamiento de inducción a la remisión se basa en lo establecido por CARRA para Lupus Eritematoso Juvenil, en donde se establecen 3 categorías: respuesta media, respuesta parcial y respuesta completa. Para poder ubicar a los pacientes en una u otra categoría es necesario contar con tres parámetros: 1) creatinina sérica, 2) sedimento urinario y 3) relación albúmina/creatinina. En nuestro estudio solo 2 pacientes contaban con la determinación de albúmina/creatinina, por lo que no es posible evaluar a nuestra población con estos criterios.

Es por ello, que para poder valorar la respuesta al tratamiento, se establecieron 2 parámetros: El primero basado en la función renal conservada (valor de creatinina sérica) más presencia de sedimento urinario inactivo. El porcentaje de pacientes que presentaron mejoría en estos dos índices fue de 67.5%, reportándose como pacientes con respuesta completa al tratamiento, mientras que, si presentaban alteración en uno de los índices se consideraron como respuesta parcial al tratamiento, correspondiendo al 32.5% de la población estudiada. Por otro lado, se estableció como segundo criterio de remisión la mejoría en la proteinuria de 12 horas, estableciendo como respuesta completa aquellos pacientes que al final de la administración del sexto bolo presentaron proteinuria  $< 4\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{hr}$  constituyendo el 46% de la población estudiada, mientras que los pacientes que mantuvieron proteinuria en rango significativo es decir de 4 a  $40\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{hr}$  se consideraron con respuesta parcial (50%), y aquellos con proteinuria en rango nefrótico  $> 40\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{hr}$  se clasificaron sin respuesta al tratamiento. *Jian Sun y cols*, reportaron en su estudio un porcentaje de remisión completa en pacientes con doble terapia inmunosupresora de 54.8%, comparada con aquellos que solo fueron tratados con Ciclofosfamida intravenosa con una respuesta completa de solo 45%.

Si bien en nuestro estudio, solo proporcionamos un estimado en los índices más característicos observados en los pacientes con remisión de enfermedad renal no se pueden considerar como concluyentes por los sesgos que se tienen al no contar con la determinación del índice albúmina/creatinina y por otro lado porque el rango considerado como proteinuria significativa es muy amplio y las mediciones no se realizaron en el mismo laboratorio, considerando que los pacientes que mostraron una proteinuria de 5 o  $6\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{hr}$ , es decir valores cercanos a lo normal, pudieron ser en realidad proteinurias negativas si se hubiesen realizado en el laboratorio de nefrología de esta Institución.

Respecto a la correlación de los índices evaluados en momento del estudio, se puede observar una mejoría en los niveles de hemoglobina y albúmina sérica al comparar los valores al iniciar el tratamiento y posterior a la administración de última dosis. De igual forma los niveles de complemento C3 y C4 mostraron una mejoría importante al finalizar el tratamiento. Si bien estos índices no se toman en cuenta en los criterios de remisión renal, son valores indirectos para evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.



Los eventos infecciosos reportados en nuestro estudio ocurrieron solo en 18 pacientes, en donde el 25% correspondió a neumonías, las cuales ameritaron manejo intrahospitalario y 22% a infecciones de tracto respiratorio superior. Diversos estudios han reportado que la presencia de efectos adversos de carácter infeccioso en pacientes que reciben tratamiento con doble inmunosupresor es de 11.9% comparado con pacientes que reciben únicamente ciclofosfamida (32.5%), por lo que podemos concluir que en nuestros pacientes no se observó mayor índice de infecciones asociadas al tratamiento. Por otro lado, los principales efectos adversos no infecciosos reportados en la literatura médica asociados al uso de ciclofosfamida son las reacciones gastrointestinales, reportadas en diversas series desde 7.1% hasta 22%. En nuestro estudio el 25% de los pacientes reportaron manifestaciones gastrointestinales 48 horas posteriores a la administración, de los cuales solo el 20% de los pacientes presentó vomito.

#### **XIV. CONCLUSIÓN**

Se describió la respuesta al tratamiento en pacientes con Nefropatía Lúpica clase IV que fueron tratados con doble esquema inmunosupresor, el cual es un tratamiento que se ha establecido como terapia de inducción a la remisión en nuestros pacientes desde 2011. Es el primer estudio de este tipo que describe la respuesta al tratamiento utilizando este esquema y que valora además los efectos adversos asociados al tratamiento. Si bien cuenta con diversas limitaciones por tratarse de un estudio retrospectivo, en el cual no podemos controlar completamente las variables, es una base para poder realizar estudios prospectivos en donde se pueda comparar realmente la eficacia de nuestra terapia establecida. Por lo anterior podemos concluir que:

1. La remisión completa de la actividad renal basada en la mejoría de la función renal y presencia de sedimento inactivo de 67.5%, la cual fue mayor que la reportada en estudios similares donde se alcanzó una respuesta completa de 54.8%.
2. La respuesta basada en los rangos de proteinuria al final del tratamiento fue de 32.5% para proteinuria en rango normal y 50% para proteinuria en rango

significativo. Sólo 2% de los pacientes presentaron proteinuria en rango nefrótico al finalizar el tratamiento.

3. Se reportó un mal apego al tratamiento en 20% de los pacientes, sin embargo, no contamos con los criterios que se tomaron en cuenta para incluir a los pacientes en cada grupo.
4. Los eventos adversos registrados fueron similares a los reportados en la literatura médica cuando se utiliza tratamiento con doble inmunosupresor.
5. Este estudio representa la primera descripción de la respuesta clínica al utilizar una terapia más agresiva para lograr una remisión completa de la enfermedad renal en pacientes mexicanos.
6. Es necesario realizar estudios prospectivos, aleatorizados donde se pueda valorar la eficacia del uso de doble inmunosupresor versus la monoterapia convencional.

## **XV. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Este estudio se realizó de forma retrospectiva, por lo que dentro de las principales limitaciones se encuentran el no contar con información completa durante el seguimiento de los pacientes, como lo es la toma del índice albumina/creatinina, el cual es un parámetro para establecer respuesta al tratamiento basados en criterios CARRA para Nefropatía Lúpica.

## XVI. CRÓNOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2016						2017				
	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May
Selección de tutores y asignación de tema	X										
Revisión Bibliográfica	X	X									
Diseño de estudio		X									
Registro de Nombre/Tema		X									
Diseño de presentación de anteproyecto							X				
Búsqueda y revisión de expedientes			X	X	X						
Redacción de antecedentes					X	X					
Reporte de Avances								X			
Interpretación y Análisis de Resultados									X		
Reporte de resultados										X	
Redacción y presentación de proyecto final											X

## **XVII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Cassidy, J. T., Petty, R. E., Laxer, R. M., & Lindsley, C. B. (2010). Textbook of pediatric rheumatology. Elsevier Health Sciences.
2. Sag, E., Tartaglione, A., Batu, E. D., Ravelli, A., Khalil, S. M., Marks, S. D., & Ozen, S. (2013). Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clinical and experimental rheumatology*, 32(3), 440-444.
3. Silva, C. A. (2016). Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. Expert review of clinical immunology, (just-accepted).
4. Maroz, N., & Segal, M. S. (2013). Lupus nephritis and end-stage kidney disease. *The American journal of the medical sciences*, 346(4), 319-323.
5. Hafeez, F., Tarar, A. M., & Saleem, R. (2008). Lupus nephritis in children. *Journal of The College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 18(1), 17-21.
6. Lech, M., & Anders, H. J. (2013). The pathogenesis of lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, ASN-2013010026.
7. Mina, R., & Brunner, H. I. (2010). Pediatric lupus—are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus?. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 36(1), 53-80.
8. Hahn, B. H., McMahon, M. A., Wilkinson, A., Wallace, W. D., Daikh, D. I., Fitzgerald, J. D., ... & Ramsey-Goldman, R. (2012). American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis care & research*, 64(6), 797-808.
9. Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F., Masi, A. T., Mcshane, D. J., Rothfield, N. F., ... & Winchester, R. J. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 25(11), 1271-1277.
10. Markowitz, G. S., & D'agati, V. D. (2007). The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney international*, 71(6), 491-495.

11. Mina, R., Von Scheven, E., Ardoin, S. P., Eberhard, B. A., Punaro, M., Ilowite, N., ... & Radhakrishna, S. M. (2012). Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*, 64(3), 375-383.
12. Houssiau, F. A., D'Cruz, D., Sangle, S., Remy, P., Vasconcelos, C., Petrovic, R., ... & Blockmans, D. (2010). Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(12), 2083-2089.
13. Sun, J., Zhang, H., Ji, Y., Gui, M., Yi, B., Wang, J., & Jiang, J. (2015). Efficacy and safety of cyclophosphamide combined with mycophenolate mofetil for induction treatment of class IV lupus nephritis. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(11), 21572.
14. A.T. Borchers, N. Leibushor, S.M. Naguwa, et al., Lupus nephritis: a critical review, *Autoimmun. Rev.* 12 (2012) 174–194.
15. A. Chang, S.G. Henderson, D. Brandt, et al., In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis, *J. Immunol.* 186 (2011) 1849–1860.
16. B. Smeets, C. Kuppe, E.M. Sicking, et al., Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis, *J. Am. Soc. Nephrol.* 22 (2011) 1262–1274.
17. Nomura, A., Shimizu, H., Kishimoto, M., Suyama, Y., Rokutanda, R., Ohara, Y., ... & Okada, M. (2012). Efficacy and safety of multitarget therapy with mizoribine and tacrolimus for systemic lupus erythematosus with or without active nephritis. *Lupus*, 21(13), 1444-1449.

