



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON
NEFRITIS LÚPICA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ EN UN PERIODO DE ENERO 2011 A ENERO
2015.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. PAOLA BERNARDETT LARA HERRERA

TUTOR ACADEMICO:

DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ

TUTOR METODOLÓGICO

DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 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.

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ
JEFA DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
TUTOR ACADÉMICO



DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
TUTOR METODOLÓGICO

INDICE

1.- RESUMEN	4
2.- INTRODUCCION	5
3.- MARCO TEÓRICO	6
4.- ANTECEDENTES	18
5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
6.- PREGUNTA DE INVESTIGACION.	24
7.- JUSTIFICACION.	24
8.- OBJETIVOS.....	25
9.- HIPOTESIS.....	25
10.- MÉTODOS.	26
11.- PLAN DE ANÁLISIS ESTADISTICO.	26
12.- DESCRIPCION DE VARIABLES.....	27
13.- RESULTADOS.....	29
14.- DISCUSION.....	33
15.- CONCLUSION.....	35
16.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	36
17.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	37
18.- ANEXOS.	39

RESUMEN:

Introducción: El Lupus eritematoso sistémico de inicio pediátrico es una enfermedad autoinmune, multisistémica, la afección renal es una de los principales factores pronósticos de la enfermedad, ya que en la edad pediátrica la presentación de la actividad a nivel renal es de mayor gravedad que la que presenta en la edad adulta. Esta se presentara del 50 al 90 % de los pacientes en la edad pediátrica en los primeros 5 años del inicio de la enfermedad, se dice que el 50% la presentan al momento del diagnóstico.¹ Este estudio se encargará de valorar la respuesta al manejo en la nefritis lúpica en pacientes mexicanos.

Objetivo. Describir la respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica en el hospital infantil de México Federico Gómez en un periodo de enero 2011 a enero 2015

Material y método. Se trata de un estudio cohorte, retrospectivo, y descriptivo.

El investigador principal reviso todos los expedientes que cumplieron con los criterios de selección en el periodo comprendido de Enero 2011 a Enero 2015.

Resultados. Se identificaron un total de 60 pacientes de los cuales 52 fueron de sexo femenino y 8 masculino, con un promedio de edad media de 12.6 ± 4 , la Clase de Nefropatía que predomino la clase IV con un 70.5%, seguido con la clase III 18%, Clase V 4.9%, II, IV/V, y sin estadificar solo el 1.6% respectivamente, encontramos que la clase II y III tuvo mayor porcentaje de remisión tanto parcial como completa, seguida de la clase IV, y encontramos que no hubo remisión en un 27.9 % de la clase IV, 9.1% en la clase III siendo esta la de menor porcentaje, en la clase IV/V, V en el 100% de los pacientes no hubo remisión. Respecto al manejo los tratados con ciclofosfamida/micofenolato de mofetil (CFM/ MMF) tuvieron remisión en un 58.1 % en comparación con los tratados con ciclofosfamida / Azatioprina (CFM/ AZA) del 81.8 %, siendo esta última superior.

Conclusiones. Nuestro estudio no coincide con lo reportado en la literatura internacional la cual refiere que es mejor el tratamiento con CFM y MMF, principalmente en pacientes hispanos donde la presentación de la nefritis lúpica (NL) es de manera más agresiva, y en nuestro estudio fue superior la remisión completa con CFM/AZA ya que los pacientes que recibieron dicho esquema fue la clase III, la cual fue la clase de NL que mayor remisión completa presentó. La clase más frecuente fue la clase IV como lo descrito en la literatura internacional seguida de la III, II, V. Así como coincide que la clase V o/y IV/V difícilmente se refiere que responde al manejo de primera línea, requiriendo de terapia biológica, por lo cual nuestro estudio tiene relevancia por tratarse de un estudio en pacientes pediátricos mexicanos lo cual hasta el momento no hay estudios realizados en esta población.

INTRODUCCION:

El Lupus eritematoso sistémico de inicio pediátrico es una enfermedad autoinmune multisistémica la cual está asociada significativamente con morbilidad y mortalidad.

La Nefritis Lúpica (NL) es una de los principales factores pronósticos de la enfermedad, ya que en la edad pediátrica la presentación de la actividad a nivel renal es de mayor gravedad que la que presenta en la edad adulta. Esta se presentara del 50 al 90 % de los pacientes en la edad pediátrica en los primeros 5 años del inicio de la enfermedad, se dice que el 50% la presentan al momento del diagnóstico.¹

La NL está en gran parte determinada por la histología encontrada en la biopsia renal la cual está clasificada por la sociedad internacional de Nefrología / Sociedad de patología renal., la presencia de NL proliferativa descrita como clase III y IV, y el fracaso para alcanzar la remisión en la primera fase del tratamiento son factores de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedad renal crónica y para un mal pronóstico.²

Aunque el pronóstico a largo plazo de LN en niños ha mejorado significativamente en las últimas décadas, con el introducción de los corticoides (CS) el uso de los inmunosupresores siendo estos los de primera línea la ciclofosfamida (CFM) y el micofenolato de mofetil (MMF) o ácido micofenólico (AM), no es eficaz para un porcentaje significativo de pacientes con NL juvenil, ya que se encuentran tasas de fracaso reportadas para el tratamiento de inducción a la remisión que van desde 10 a 43%. En los pacientes adultos se ha sugerido que esto se puede tratar de pacientes que no solo tienen una presentación proliferativa (CLASE III ó IV) sino que se encuentra en combinación con una afección membranosa (clase V) ya que se ha visto que la tasa de remisión en estos pacientes con el tratamiento de 1ra línea es solo del 27% en comparación del 51% de los pacientes con clase IV.²

Recientemente la función de los linfocitos B ha sido reconocidos como un componente importante en la patogenia del lupus motivo por el cual en los últimos años la introducción de los agentes biológicos, principalmente contra los linfocitos B como el rituximab ha sido usado en pacientes con NL que presentan fracaso al tratamiento de primera línea, encontrando éxito en el control de la enfermedad.¹

A pesar de esto muchos de los pacientes tiene una presentación agresiva de la enfermedad y a pesar del manejo agresivo no se logra controlar la enfermedad, así como otros desarrollan toxicidad al tratamiento, o complicaciones como múltiples infecciones graves por la inmunosupresión recibida, por lo tanto el tratamiento para la NL en la edad pediátrica sigue siendo un desafío.²

Por este motivo el trabajo que se presenta es evaluar la respuesta al tratamiento en los pacientes con nefritis Lúpica de nuestra institución, los cuales por el hecho de ser hispanos tienen un mayor riesgo de fracaso al tratamiento, ya que la presentación suele ser de manera más agresiva a la vista en otras etnias, hasta el momento no existe un estudio en pacientes pediátricos mexicanos acerca de NL, ni de la respuesta al manejo.

MARCO TEÓRICO.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática, crónica, autoinmune multisistémica, caracterizada por la producción de anticuerpo contra diversos antígenos propios del individuo su etiología es desconocida; se han involucrado en su patogenia la participación de factores inmunológicos, genéticos, ambientales y hormonales. La expresión de la enfermedad es pleomórfica, con múltiples manifestaciones clínicas y bioquímicas; ³ cura con exacerbaciones y remisiones parciales, provocando daño acumulado en órganos específicos. Afecta predominantemente a mujeres jóvenes en edad fértil, se dice que del 15 al 20 % de los pacientes inician en la edad pediátrica.⁴

Debido a que él LES afecta múltiples órganos en 1971 la asociación americana del reumatismo ahora el Colegio Americano de Reumatología (ACR), ideó un sistema de clasificación de la enfermedad en 1982 y nuevamente reclasificados en 1997 (cuadro 1), se deben de cumplir 4 de los 11 criterios descritos para integrar el diagnóstico de LES los cuales fueron creados para pacientes adultos sin embargo se adaptó también a pacientes pediátricos ; en el 2012 el grupo de los colaboradores clínicos internacionales de Lupus sistémico (SLICC) propone nuevos criterios para el diagnóstico de LES (cuadro 2) los cuales aún no han sido aprobados de manera oficial; se requieren 4 de 17 incluyendo 1 clínico y 1 inmunológico, o Nefritis Lúpica con ANA o Anti DNA positivo con una sensibilidad del 94% y especificidad del 92%⁴

Dentro de los factores de riesgo para él LES tenemos múltiples teorías, es probable que él LES es una combinación de susceptibilidad genética y los factores ambientales, incluyendo la exposición a la luz del sol, infecciones, drogas y productos químicos, alergia a medicamentos, la radiación ultravioleta.

Es bien conocido que en algunos pacientes la exposición a la radiación ultravioleta en especial los UVB pueden exacerbar la afección cutánea o sistémica de la enfermedad ya que se dice que induce una apoptosis, permitiendo que las vacuolas que se encuentran en la superficie de los queratinocitos en la piel liberen las vacuolas que poseen autoantígenos.^{4,5}

Una de las teorías son las infecciones virales, durante muchos años se ha propuesto que la exposición a ciertos virus como los de la familia del herpes virus, puede conducir a una activación autoinmune policlonal por medio de un mimetismo molecular, así como el virus del Epstein Barr, parvovirus B19, nos pueden hacer susceptibles a desarrollo de LES.

El lupus inducido por medicamentos es bien conocido, la exposición a sustancias químicas, incluyendo tintes de cabello, tabaco, L- canavanina y otros factores ambientales han sido asociados al LES. ^{3,4}

Una de las teorías más conocidas es la desregulación inmune o pérdida de la tolerancia, donde tanto el sistema inmune innato y el adaptativo presentan una anomalía lo que implica una desregulación generando auto-anticuerpos en la superficie celular. En las personas con LES se ha comprobado que hay una anomalía en la apoptosis de linfocitos, macrófagos y neutrófilos, creando un ambiente pro-apoptótico. Los pacientes con LES se ha comprobado que tienen una producción anormal de moléculas anti apoptóticas (bcl-2), programación de muerte celular PD1, cualquier Fas, que pueda conducir a una duración prolongada de las células autoreactivas.^{1,4}

Criterio	Descripción.
1. Eritema Malar:	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos
2. Rash Discoide:	<ul style="list-style-type: none"> • Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas
3. Fotosensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. Úlceras Orales	<ul style="list-style-type: none"> • Ulceración oral o nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. Serositis:	<ul style="list-style-type: none"> • Pleuritis: Claro antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural, o bien • Pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.
6. Trastorno renal:	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3en tira reactiva, o bien Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
7. Trastorno neurológico:	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico, o bien • Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.
8. Trastorno hematológico:	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o bien • Leucopenia: menos de 4.000/mm³ en dos o en más ocasiones • Linfopenia: menos de 1.500/mm³ en dos o más ocasiones, o bien • Trombocitopenia: menos de 100.000/mm³ en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
9. Artritis:	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.

10. Trastorno inmunitario:	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o bien • Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm. • Hallazgo positivo de Anticuerpos antifosfolipídicos (AFL) basado en: Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolopina IgG o IgM, resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o • Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de Treponema pallidum o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).
11. Anticuerpos antinucleares:	<ul style="list-style-type: none"> • Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico

Cuadro 1. Criterios para el diagnóstico de LES, descritos por la Academia americana de Reumatología en 1997⁴

CRITERIOS CLÍNICOS:	
LUPUS CUTÁNEO AGUDO	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema malar lúpico (no cuenta si es lupus malar discoide) • Lupus ampoloso • Necrosis epidérmica tóxica como variante de LES • Eritema lúpico maculopapular • Eritema lúpico fotosensible (en ausencia de dermatomiositis) o • lupus cutáneo subagudo (lesiones policíclicas anulares y/o psoriasiformes no induradas que resuelven sin cicatriz, aunque ocasionalmente dejan despigmentación postinflamatoria o telangiectasias)
2. LUPUS CUTÁNEO CRÓNICO	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus discoide clásico <ul style="list-style-type: none"> -Localizado (por encima del cuello) -Generalizado (por encima y debajo del cuello) Lupus hipertrofico (verrucoso) Paniculitis lúpica (lupus profundus) Lupus mucoso Lupus eritematoso tumidus Lupus sabañón (lupus chillblain) Sobreposición lupus discoide/liquen plano

3. ULCERAS ORALES:	<ul style="list-style-type: none"> • Paladar • Bucales • Lengua • Nasaes <p>(en ausencia de otras causas tales como vasculitis, Behcet, infecciosas como herpes, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comidas ácidas)</p>
4. ALOPECIA NO CICATRIZANTE	<ul style="list-style-type: none"> • Adelgazamiento difuso o fragilidad capilar con cabello visiblemente roto <p>(en ausencia de otras causas como alopecia areata, fármacos, deficiencia de hierro o alopecia androgénica)</p>
5. SINOVITIS EN DOS Ó MAS ARTICULACIONES	<ul style="list-style-type: none"> • Caracterizada por derrame o edema ó dolor en 2 o más articulaciones y rigidez matutina de >30 minutos
6. SEROSITIS	<ul style="list-style-type: none"> • Pleuresia típica > 1 día, o derrame pleural, o frote pleural • Dolor pericárdico típico (dolor al recostarse que mejora al inclinarse hacia adelante) > 1 día, o derrame pericárdico, o frote pericárdico, o pericarditis por EKG <p>En ausencia de otras causas como infección, uremia y Síndrome de Dressler</p>
7. RENAL	Proteína/creatinina en orina o orina de 24 horas representando > 500 mg de proteína/24 horas o cilindros hemáticos
8. NEUROLÓGICO	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones • Sicosis • Neuritis multiplex (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria) • Mielitis • Neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus) • Estado confusional agudo (en ausencia de otras causa como uremia, fármacos y toxico-metabólicas)
9. ANEMIA HEMOLITICA	

10. LEUCOPENIA O LINFOPENIA	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia <4000/mm³ al menos una vez en ausencia de otras causas como Un Felty, fármacos e hipertensión portal • Linfopenia <1000 en alguna ocasión en ausencia de otras causas como esteroides, fármacos e infección
11. TROMBOCITOPENIA	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia por < 100 000
CRITERIOS INMUNOLÓGICOS:	
12. ANA	<ul style="list-style-type: none"> • Por encima del rango de referencia del laboratorio
13. ANTI DNA ds	<ul style="list-style-type: none"> • Por encima del rango de referencia. • Por ELISA dos veces el rango de referencia
14. ANTI_SM	<ul style="list-style-type: none"> • Títulos Positivos.
15. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS (cualquiera de)	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulante lupicp • VDRL falso positivo • Anticardiolipinas (IgM, IgG o IgA) título medio o alto • AntiB2 glicoproteina (IgA, IgM o IgG)
16. COMPLEMENTO BAJO	<ul style="list-style-type: none"> • C3, c4 o CH50
17. COOMBS DIRECTO POSITIVO	<ul style="list-style-type: none"> • En ausencia de anemia hemolítica

Cuadro 2. Criterios Propuestos por SLICC para diagnóstico de LES en el 2012.⁵

Incidencia y Prevalencia.

La incidencia y prevalencia varían según el grupo étnico de los pacientes , es más alto en los hispanos, afroamericanos, américa del norte, sur, al sur de Asia con una prevalencia de 6 a 18.9 casos / 100 000 mujeres blancas, con una tasa más alta en afroamericanos y afro caribeños; La relación hombre mujer se sugería que era similar a la edad adulta la cual es de 9:1 , sin embargo en los niños se ha encontrado una relación 1:2 a 1:5, esta gran variación del masculino en relación a la proporción femenina parece ser secundaria a las diferencias raciales y étnicas.⁴

La edad media de presentación es a los 12 a 13 años, el momento del diagnóstico de LES y el inicio de los síntomas es variable y puede oscilar entre 1 mes a 5 años esto variará dependiendo del país de origen, la tasa de supervivencia a los 10 años en general para los pacientes adultos con LES es de 85 al 92% en los pacientes pediátricos la tasa de supervivencia a los 5 años la tasa es de > 95%, y a los 10 años > a 86% .^{2,4}

Las tasas de mortalidad se ha demostrado que se asocia con el nivel socioeconómico, formación académica, racial, el origen étnico y el acceso a la atención sanitaria, formación académica, racial.

Dentro de las principales causas de muerte es la actividad de la enfermedad a nivel de sistema nervioso central, y a nivel renal, seguidas de pancreatitis, hemorragia pulmonar, tromboembolia, infecciones.⁴

Existen múltiples índices para medir la actividad de la enfermedad, la utilizada en nuestro país, así como en países en desarrollo es el MEX SLEDAI en el año de 1992⁶. (Cuadro 3).

Calificación	Descriptor	Definición.
Trastorno Neurológico (8)	Psicosis	Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana, debido a un trastorno grave en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencias, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado, catatónico. Se debe excluir uremia, tóxicos y drogas que pueden producir psicosis.
	Evento Vascular Cerebral	Episodio Nuevo. Se excluye aterosclerosis.
	Convulsiones	De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundaria a drogas.
	Síndrome Orgánico Cerebral	Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteración de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad psicomotora. Deben de excluirse causas metabólicas,

		infecciosas y secundarias a drogas.
	Mononeuritis	Déficit Sensorial o motor de inicio reciente en uno o más nervios craneales o periféricos.
	Mielitis	Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de esfínteres excluyendo otras causas.
Trastorno Renal (6)	Cilindros granulosos o eritrocitarios, hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas. Proteinuria de inicio reciente mayor de 0.5g/L en una muestra al azar. Aumento de la creatinina mayor de 5 mg/dL.	
Vasculitis (4)	Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.	
Hemólisis / Trombocitopenia (3)	Hb < 12g/dl y con reticulocitos corregidos > 3%. >100, 000 plaquetas, no debidas a drogas u otras cosas.	
Miositis (3)	Mialgias y debilidad muscular proximal asociada a elevación de CPK.	
Artritis (2)	Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular.	
Afección cutánea (2)	Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Áreas difusas de alopecia, o fácil de cabello.	
Serositis (2)	Pleuritis: Historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. Pericarditis: Historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: Dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intra abdominales)	
Fiebre, Fatiga (1)	Más de 38 C después de la exclusión de proceso infeccioso Fatiga inexplicable.	
Leucopenia – Linfopenia (1)	Leucocitos < 4000 x mm ³ , no secundario al uso de drogas Linfocitos < 1200 x mm ³ no secundario al uso de drogas	
Puntaje Total de Índice Mex SLEDAI: LES activo > de :	9: cuando el médico evalúa al paciente. 7: Cuando el médico evalúa la historia clínica.	

Cuadro 3. Índice de Actividad de LES: MEX – SLEDAI.⁶

PATOGENIA:

Factores genéticos

Los datos epidemiológicos, la fuerte agregación familiar del LES y la tasa de concordancia conocida de la enfermedad en gemelos sugieren la existencia de factores genéticos que predisponen al desarrollo del LES. Existe una mayor concordancia entre gemelos homocigotos comparada con heterocigotos (60% vs 9% respectivamente). Pero el hecho de que el 90% de pacientes carezcan de historia familiar lúpica confirma el hecho de que coexisten otros factores además de éstos. Aunque la predisposición genética en el desarrollo del LES parece evidente, la mayoría de genes de susceptibilidad todavía se desconocen. Se ha observado una

asociación del LES con antígenos HLA clase II (HLA DR2 y DR3), así como que la deficiencia de componentes del complemento, especialmente C4A.^{4,7}

Alteraciones inmunológicas

El LES se puede deber a alteraciones inmunológicas diversas que requieren de la contribución de linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas y otras células no linfoides. Las alteraciones inmunológicas que se observan con más frecuencia son: producción de autoanticuerpos patológicos, activación anormal de los linfocitos T y B y eliminación defectuosa de cuerpos apoptóticos e inmunocomplejos por el sistema inmunológico.⁹

Linfocitos T

Aunque se han descrito numerosas alteraciones en la función de los linfocitos T en el LES no se encuentran de forma constante en todos los pacientes. Existe evidencia de:

- a. Linfopenia a expensas de linfocitos T, muchos estudios demuestran la reducción de los linfocitos T CD8+, mientras que otros estudios describen una reducción en linfocitos T CD4+.
- b. Defectos funcionales, como una disminución de la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8+50 y una menor capacidad de controlar la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B.
- c. Activación sostenida de linfocitos T CD8+ y producción anómala de citocinas.¹⁰

Los linfocitos T de los pacientes con lupus exhiben respuestas aberrantes a estímulos como por ejemplo una mayor producción de calcio y menor secreción de interferón- α (IFN- α) e IL-2.¹¹ Estos linfocitos también expresan marcadores de activación como los antígenos DR+52 y son capaces de facilitar la producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B.⁸ Se piensa que los linfocitos T en el lupus, utilizan mecanismos diferentes de supervivencia ante la coestimulación comparado con los linfocitos T normales. Se ha descrito recientemente que los linfocitos T activados de pacientes con LES son más resistentes a la anergia y la apoptosis debido a un aumento en la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la cual, en cambio, aumenta c-FLIP (homólogo celular de la proteína inhibidora viral FLICE) y atenúa la señal de FAS, uno de los mediadores de apoptosis. Sin embargo, únicamente ciertos inhibidores de COX-2 parecen poder inducir apoptosis de linfocitos T autorreactivos y suprimir la producción de autoanticuerpos anti-ADN patológicos en ratones propensos a padecer lupus.⁹

Linfocitos B y autoanticuerpos

Los linfocitos B desempeñan un papel importante en la patogenia del LES por ser responsables de la hipergammaglobulinemia y producción de anticuerpos contra el antígenos nucleares y de superficie celular, una de las anomalías inmunológicas más prevalentes en el LES. El desarrollo de algunos de los autoanticuerpos, como los anticuerpos anti-ADN de cadena doble, se correlaciona estrechamente con el inicio de la enfermedad 33 mientras que otros anticuerpos, como los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y anti-Ro, pueden ser detectados meses o años antes de la presentación de síntomas clínicos de LES.³⁶ Los pacientes con LES sufren intensa linfopenia que afecta tanto a los linfocitos B vírgenes como a los de memoria, mientras que las células plasmáticas precursoras oligoclonales se encuentran muy expandidas en sangre periférica.¹¹

Estudios genéticos en individuos sanos han demostrado que los linfocitos B en la médula ósea y los recientemente emigrados a sangre periférica expresan anticuerpos autoreactivos. Sin embargo, la mayoría de los linfocitos B autoreactivos son eliminados del repertorio de linfocitos B maduros en dos estadios de su desarrollo.¹² Estos puntos de control son defectuosos en los pacientes con LES. El 25-50% de los linfocitos B

vírgenes de pacientes con LES producen anticuerpos autoreactivos aun antes de su participación en la respuesta inmunológica contra antígenos externos, comparado con sólo un 5-20 % en la población control.¹²

Células dendríticas

Los individuos con LES muestran importantes alteraciones en la homeostasia de las células dendríticas. Se ha observado que estos pacientes producen un exceso de IFN α , el cual induce la diferenciación de monocitos CD14+ de sangre periférica en células dendríticas maduras capaces de capturar células apoptóticas y presentar sus antígenos a linfocitos T y B autorreactivos, lo que da lugar a una alteración en la tolerancia hacia estos antígenos.^{13,14}

A pesar de que solamente una fracción de los pacientes con enfermedad activa presentan valores elevados de IFN- α circulante, recientes análisis sobre la expresión global de genes (microarrays) han demostrado la presencia de genes inducidos por el IFN- α en las células sanguíneas mononucleares de los pacientes con LES.⁴ Estos estudios también demostraron que grandes dosis de glucocorticoides revierten la expresión de los genes inducidos por IFN. Estudios preliminares parecen indicar que estos medicamentos inducen la apoptosis de las células productoras de IFN o células dendríticas plasmacitoides. Por tanto, es posible que una de las acciones más importantes de los glucocorticoides en LES se produzca a través de la inhibición de la secreción de IFN- α .¹²

Apoptosis

Una característica común de los autoantígenos del LES es que están expuestos en la superficie de las células apoptóticas, donde pueden ser detectados por el sistema inmunitario. Hay pruebas recientes de que los cuerpos apoptóticos son eliminados en condiciones normales por las células dendríticas inmaduras y presentadas para inducir tolerancia en linfocitos T. La deficiente eliminación de células apoptóticas podría proporcionar una carga excesiva de antígenos nucleares a las células dendríticas maduras, extremadamente inmunógenas, y como consecuencia estos antígenos serían presentados a los linfocitos T, facilitando la rotura de tolerancia y el desarrollo de LES.^{4,11}

Factores Hormonales.

Se considera que los estrógenos desempeñan un papel importante en la etiología de la enfermedad, ya que exacerba, facilitando la producción de anticuerpos anti-DNA y de inmunocomplejos circulantes. Existe evidencia de afectación hormonal por la mayor incidencia femenina, especialmente en la etapa de la vida en que están elevados. Así mismo, el estudio de niveles de hormonas sexuales en varones con LES arroja cifras elevadas de estrógenos en sangre y bajas en andrógenos

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los niños y adolescentes con LES suelen presentar síntomas constitucionales sistémicos como fiebre, pérdida difusa del cabello, fatiga, pérdida de peso y evidencia de enfermedad difusa, como demuestra la existencia de linfadenopatías y hepatoesplenomegalia, manifestaciones que se observan durante el curso de la enfermedad. La piel, el sistema musculoesquelético y el sistema renal son los órganos que se afectan con mayor frecuencia. Las importantes decisiones terapéuticas se basan principalmente en la evidencia de afectación grave de los órganos, incluyendo nefritis, enfermedad neuropsiquiátrica y enfermedad hematológica importante. La afectación gastrointestinal, incluyendo la afectación hepática significativa, la miositis y la miocarditis, son raras en los niños.^{1,8,9}

Al inicio, el 40-90% de los niños se manifestarán con síntomas constitucionales (fiebre, cansancio o pérdida de peso), el 20-82 % con afectación renal, el 20-74 % con síntomas musculoesqueléticos, el 22-74 % con eritema malar, el 15-45% con linfadenopatías y el 15-74% con visceromegalia.¹⁰

Manifestaciones cutáneas

La piel se afecta con frecuencia en el LES. Se han descrito diversas manifestaciones cutáneas en niños durante la evolución de la enfermedad incluyendo: eritema malar (22-74 %), úlceras orales (26-48 %), erupción vasculítica (10-52 %), fotosensibilidad (16-50%), alopecia (7-48 %), lesiones discoides (5-19 %) y fenómeno de Raynaud.^{4,8}

Manifestaciones musculoesqueléticas

La artritis ocurre en más del 75 % de los pacientes pediátricos con LES. Puede ser variable, habitualmente se presenta como una poliartrosis simétrica, no erosiva, muy dolorosa, que afecta a articulaciones grandes y pequeñas y rara vez se asocia con cambios radiográficos. En general, la artritis lúpica responde al tratamiento convencional. Ciertamente, la artritis puede ser la única manifestación del LES y, aunque algunos pacientes son inicialmente diagnosticados de artritis juvenil según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), posteriormente cumplen los criterios diagnósticos clínicos y serológicos de LES.^{4,8}

Entre el 20 y el 30 % de los pacientes presentan mialgias, aunque el desarrollo de verdadera miositis es menos frecuente. Las manifestaciones musculoesqueléticas también pueden ser secundarias a efectos adversos de los diversos tratamientos utilizados. Se han descrito complicaciones musculoesqueléticas derivadas del tratamiento como necrosis avascular, osteoporosis y retraso del crecimiento⁸.

Alteraciones hematológicas

Hasta el 39 % de los niños con LES desarrollan alteraciones hematológicas durante el transcurso de la enfermedad.^{7,15}

La trombocitopenia autoinmunitaria es la manifestación inicial en el 15 % de los casos pediátricos, aunque puede preceder en varios años a la aparición de LES.⁴ Se ha sugerido que entre el 20 y el 30 % de los niños con púrpura trombocitopénica idiopática y anticuerpos antinucleares positivos en suero, desarrollarán posteriormente LES. En el 27-52% de los casos pediátricos se observa leucopenia, principalmente debido a la disminución del número de linfocitos totales. La granulocitopenia también es común.¹⁰

Las alteraciones en la coagulación son hallazgos frecuentes. La prueba de Coombs es positiva en aproximadamente el 30-40% de los pacientes; sin embargo, menos del 10 % desarrollarán hemólisis.⁸ En el 75 % de los pacientes se detectan anticuerpos antifosfolípido.¹² Los pacientes pediátricos con LES y AAF, específicamente el anticoagulante lúpico (AL), corren riesgo de desarrollar fenómenos tromboembólicos. La incidencia de tromboembolismos en pacientes con AL positivo es del 54%.¹¹ Por tanto, se debe considerar la anticoagulación de por vida después del primer episodio tromboembólico.¹⁸

Manifestaciones cardíacas

La afectación cardíaca por lupus en niños es similar a la de adultos con LES. Las formas principales son cuatro: pericarditis (la forma más común de afectación cardíaca), miocarditis, enfermedad valvular y enfermedad coronaria secundaria a arteritis coronaria o aterosclerosis.⁸ Las alteraciones cardíacas asintomáticas se ven con frecuencia en estos pacientes. De hecho, la isquemia miocárdica se ha descrito en el 16 % de los niños asintomáticos.⁹

La afectación cardíaca se reconoce hoy en día como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta población. Los niños con LES presentan tasas mucho mayores de enfermedad coronaria que la población control. Este aumento en la incidencia de enfermedad coronaria se explica en parte por el incremento en los factores de riesgo cardíacos convencionales.¹⁰ Estos factores de riesgo incluyen: dislipidemia, concentraciones elevadas de homocisteína, presencia de AAF, AL, hipertensión arterial, hiperinsulinemia, proteinuria en rango nefrítico, expresión aumentada del ligando del CD40 y obesidad secundaria al uso de esteroides.^{10,16}

Manifestaciones neuropsiquiátricas

El LES neuropsiquiátrico (LES-NP) se produce en el 20-45% de niños y adolescentes, y constituye la tercera causa de mortalidad en esta población.^{8, 9,10} A diferencia de otras manifestaciones de la enfermedad, existe afectación del sistema nervioso central (SNC) entre el 75 y el 80 % de los pacientes durante el primer año tras el diagnóstico. Las manifestaciones del LES-NP son diversas, y varían desde una disfunción global del SNC con parálisis y convulsiones, hasta síntomas más leves o focales como cefalea o pérdida de la memoria.¹² La presencia de AAF se asocia a trombosis y accidente cerebrovascular.^{11,17}

El diagnóstico del LES-NP continúa siendo un reto debido a la falta de pruebas serológicas específicas.¹² Aunque en general las pruebas de neuroimagen suelen ser de bastante utilidad clínica, el análisis del líquido cefalorraquídeo, el electroencefalograma, la tomografía computarizada y la resonancia magnética pueden ser completamente normales en estos pacientes.⁸ Por otra parte, las pruebas funcionales de neuroimagen pueden presentar alteraciones en pacientes por lo demás asintomáticos lo cual complica su interpretación.⁴ Se han estudiado diversas modalidades radiológicas para determinar si existe relación entre el estado clínico y las anomalías radiológicas del SNC, sin que exista consenso en la actualidad.¹⁸

Afectación pulmonar

En el LES el rango de afectación pulmonar es muy variable (5-77 %) según las diferentes series publicadas hasta el momento.^{13,14,17,18} Las manifestaciones pulmonares varían desde alteraciones subclínicas hasta formas más complicadas que pueden llevar a la muerte. Las formas más frecuentes de afectación pulmonar incluyen pleuritis (forma más común), neumonitis, neumonía, neumotórax, enfermedad intersticial difusa, hipertensión pulmonar y hemorragia pulmonar; complicación infrecuente pero potencialmente letal.¹⁴ La mayoría de los niños desarrollan manifestaciones pulmonares en algún momento de la evolución de la enfermedad.^{8,10}

La afectación pulmonar asintomática o subclínica puede ser más común de lo que se piensa. Hasta en el 40 % de los pacientes sin evidencia clínica o cambios radiológicos de afectación pulmonar, se han encontrado pruebas de función pulmonar alteradas.¹² El patrón de enfermedad pulmonar que se observa con más frecuencia es la enfermedad pulmonar restrictiva.^{8,9} A pesar de que las pruebas de función pulmonar no se correlacionan con las manifestaciones clínicas, proporcionan una cuantificación objetiva del tipo e intensidad de la lesión funcional observada.¹³

Afectación renal

La afectación renal no sólo representa la primera manifestación de la enfermedad en el 60-80% de pacientes con lupus, sino que también determina el pronóstico de los pacientes.^{15,16} Aproximadamente el 80 % de los pacientes que desarrollan alteraciones renales presentarán las alteraciones durante el primer año de enfermedad.¹³ Debido a que las manifestaciones clínicas no se correlacionan con los hallazgos histológicos, la

biopsia renal es necesaria con el objetivo de establecer un diagnóstico preciso y decidir el tratamiento específico.¹² En 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó la nefritis lúpica en seis categorías, basándose en los hallazgos histológicos.¹³ La nefropatía más común es el grado IV y es la que más comúnmente se asocia con el desarrollo de enfermedad renal terminal o mortal.²

Los episodios de exacerbación de las alteraciones de la función renal son comunes durante la evolución de la nefritis lúpica y con frecuencia se detectan por aumento de la proteinuria. La presencia de hipertensión arterial y edema periférico usualmente se asocian con las nefropatías en grados III y IV.⁹ El pronóstico de los niños con nefritis lúpica depende principalmente de la intensidad de las lesiones histopatológicas según la clasificación de la OMS (cuadro 4). A pesar de que la mayoría de los centros determinan el tratamiento a seguir dependiendo del grado histológico de nefropatía, el pronóstico a largo plazo continúa siendo difícil de predecir.⁸

El pronóstico de la nefritis Lúpica ha mejorado en gran medida en la última década. La tasa actual de supervivencia a los 5 años para los niños afectados varía entre el 78 y el 92%¹⁵ y la tasa de supervivencia renal desde el momento del diagnóstico oscila entre el 44 y el 93%.^{8,9}

DIAGNÓSTICO.

La naturaleza heterogénea del lupus hace que sea un reto médico diagnóstico. Debido a que no existe un síntoma o hallazgo exclusivo para hacer el diagnóstico de la enfermedad, el ACR ha establecido criterios clínicos generales para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de lupus. Las normas, creadas en 1982 y actualizadas en 1997 (cuadro 1), combinan 11 criterios (clínicos y de laboratorio) que permiten establecer el diagnóstico de LES cuando cuatro o más criterios están presentes.^{10,13}

TRATAMIENTO.

El tratamiento del LES depende de las manifestaciones clínicas y de la presencia/ausencia de afectación de órganos vitales. Aunque los corticoides constituyen una causa importante de morbilidad, continúan siendo parte fundamental del tratamiento debido al dramático y rápido impacto que tienen sobre las exacerbaciones de la enfermedad. Su efectividad en el tratamiento del LES ha sido reconocida desde 1950. La metilprednisolona (MPS) intravenosa (IV) en forma de bolo se ha usado para tratar con éxito la afectación de órganos vitales y/o ciertas manifestaciones que conllevan una elevada mortalidad.¹⁴ Los antilupídicos son efectivos para tratar manifestaciones más leves y, a su vez mejoran la densidad ósea y la dislipoproteinemia.⁶ La ciclofosfamida (CYC) permanece como primera línea de tratamiento para la afectación de órganos vitales. Se ha demostrado que reduce la morbilidad y mejora la mortalidad de pacientes con lupus. Desde entonces, el tratamiento estándar para la nefritis lúpica siguen siendo los bolos IV mensuales de CYC durante 6-7 meses, con glucocorticoides concomitantes a dosis elevadas, seguido de una fase de mantenimiento de 2 años (CYC cada 2-3 meses).^{4,10}

Todo paciente que recibe CYC y altas dosis de glucocorticoides también debe recibir trimetoprima-sulfametoxazol profiláctico con el fin de prevenir la infección oportunista más común en pacientes con LES, la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.^{4,8}

El tratamiento del LES no es solamente farmacológico. Otras medidas son asimismo muy importantes, como la educación del paciente, la protección contra los rayos ultravioletas, el tratamiento y la prevención de las infecciones y de los factores de riesgo cardiovascular, y el tratamiento de otras complicaciones como por ejemplo la osteoporosis.^{4,8}

A pesar de que el pronóstico ha mejorado de manera considerable durante los últimos años, sigue siendo una enfermedad que plantea grandes retos, sobre todo en casos de respuesta parcial al tratamiento donde el riesgo de complicaciones graves es elevado. A medida que se comprenda mejor la patogenia del LES se desarrollarán nuevos tratamientos más eficaces y menos tóxicos, de lo cual se beneficiarán sin duda los pacientes con LES, especialmente a la población pediátrica.

ANTECEDENTES:

El involucro renal en los pacientes con LES tiene un impacto significativo en la morbi-mortalidad del paciente, así como en el tratamiento tanto de inducción como de mantenimiento, del 25 al 75% de los pacientes desarrollarán afección renal y del 18 al 50 % van evolucionar a enfermedad renal terminal, así como del 80 al 90% presentara afección en el primer año del diagnóstico, y el otro 10 al 20% lo desarrollara entre el 2 do y 5to año posterior al diagnóstico de LES.^{2,4}

PATOGENIA:

Existen mecanismos que nos conducen a la lesión a nivel renal como es el depósito de anticuerpos lo que lleva a la activación del complemento y Fcy. De hecho lo vemos en la característica histológica del “Full House” donde se encuentran depósitos de IgA, IgM, IgG; C1q, C3, cadenas ligeras λ y κ .²⁰

Hay una disminución del aclaramiento de los restos de la apoptosis lo que conduce a la acumulación de la cromatina en los nucleosomas dentro del riñón. También es posible que circulen fragmentos de cromatina lo que eventualmente conduce a la formación de anticuerpos y estos van directo al riñón lo que conlleva a la activación del complemento, inflamación y daño al tejido renal.⁴

Los ácidos nucleicos y anticuerpos anti-ADN pueden activar directamente a nivel glomerular las células endoteliales y células mesangiales para producir un estado proinflamatorio con liberación de citoquinas, INF- α e INF- β . La activación de los TLR, Fcy, y receptores del complemento también activan células renales para producir un estado proinflamatorio liberando citosinas y quimiocinas, así como inducir a una expresión luminal de selectinas y moléculas de adhesión en la vasculatura renal.¹⁵

Las quimiocinas reclutan macrófagos y las células T en los glomérulos y en el intersticio renal, donde causan inflamación y daño tisular. Las células T y B forman agregados linfoides en la la región túbulo –intersticio renal creando centros germinales foliculares, estos podrían desempeñar un papel en la persistencia de la inflamación renal con la generación de nuevos anticuerpos.^{4,15}

Una vez depositado en la matriz mesangial, los anticuerpos parecen disminuir la producción de DNasa I, la nucleasa renal principalmente se desconocen los mecanismos por los cuales se lleva a cabo. La disminución de la actividad DNasa I deteriora la eliminación de células apoptóticas y conduce a exposición de fragmentos de la cromatina.^{2,4}

Una vez que la NL se ha establecido, el daño tisular puede progresar a etapas crónicas e irreversibles a través de procesos similares en distintas formas de enfermedad renal. La necrosis focal de los capilares glomerulares conducirá a una glomérulo esclerosis en la membrana basal glomerular (MBG) permitiendo la fuga de filtrado de plasma en la cápsula de bowman y la formación de semilunas celulares, posteriormente convirtiéndose en fibro - foliculares lo que terminará en esclerosis del glomérulo (clase VI).¹⁵

CLASIFICACION DE LA NEFRITIS LÚPICA.

La clasificación de la nefritis Lúpica fue descrita en el 2003 por la sociedad internacional de nefrología y la sociedad de patología Renal (cuadro 4). El tejido de la biopsia renal es examinado por microscopía de luz para evaluar las características generales, hallazgos celulares, glomerular lesiones tubulares y grado de fibrosis; microscopía de inmunofluorescencia para determinar la naturaleza y extensión de los depósitos inmunes; y microscopía electrónica para determinar características ultraestructurales y ubicación de depósitos inmunes dentro de la membrana basal.⁴

El daño se mide por actividad (rango 0-24) y cronicidad (CI, gama 0-12) se puede usar para cuantificar el grado de los cambios agudos y crónicos. Estos puntajes pueden determinar la elección del tratamiento.²

CLASE	DESCRIPCION
CLASE I	Nefritis lúpica mesangial mínima Glomérulo normal por Microscopía de Luz (ML), y presencia de depósitos inmunes mesangiales por inmunofluorescencia (IF)
CLASE II	Nefritis lúpica mesangial proliferativa Hiper celularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de la matrix mesangial por ML, con depósitos inmunes mesangiales. Depósitos subepiteliales o subendoteliales escasos y aislados que pueden ser visibles por IF o Microscopía Electrónica (ME), pero no por ML.
CLASE III	Nefritis lúpica focal, Glomerulonefritis segmentaria o global endo o extracapilar, focal activa o inactiva que afecta <50% del glomérulo. Típicamente presenta depósitos inmunes

CLASE III(A) CLASE III(A/C) CLASE III(C)	subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales. Lesiones activas: NL proliferativa focal. Lesiones activas y crónicas: NL focal proliferativa y esclerosante. Lesiones crónicas inactivas con cicatriz glomerular: NL esclerosante focal.
CLASE IV Clase IV-S (A) Clase IV-G (A) Clase IV-S (A/C) Clase IV-G (A/C) Clase IV-S (C) Clase IV-G (C)	Nefritis lúpica difusa. Glomerulonefritis segmentaria o global endo o extracapilar, activa o inactiva difusa que afecta $\geq 50\%$ de los glomérulos. Típicamente presenta depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Se divide en segmentaria difusa (IV-S) cuando $\geq 50\%$ del glomérulo afectado tiene lesiones segmentarias, y global difusa (IV-G) cuando $\geq 50\%$ del glomérulo afectado tiene lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión que afecta menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos de asas de alambre, pero con poco o nada de proliferación glomerular. Lesiones activas: NL proliferativa segmentaria difusa. Lesiones activas: NL proliferativa global difusa. Lesiones activas y crónicas: NL esclerosante y proliferativa segmentaria difusa. Lesiones activas y crónicas: NL esclerosante y proliferativa global difusa. Lesiones crónicas inactivas con cicatrices: NL esclerosante segmentaria difusa. Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: NL esclerosante global difusa
CLASE V	Nefritis lúpica membranosa. Depósitos inmunes subepiteliales segmentarios o globales por ML, IF, o ME con o sin alteraciones mesangiales. La NL clase V puede ocurrir en combinación con la clase III o clase IV. La NL clase V puede mostrar esclerosis avanzada.
CLASE VI	Nefritis lúpica esclerótica avanzada $\geq 90\%$ de los glomérulos se encuentran globalmente esclerosados sin actividad residual.

Cuadro 4. Clasificación de la NL. Por la sociedad internacional de nefrología/ Sociedad de Patología Renal en el 2003.⁴

PRESENTACION CLÍNICA.

Aunque las correlaciones menudo se pueden hacer entre la presentación clínica y hallazgos histológicos en LN, la presentación de las diversas clases de LN puede superponerse, y en algunas ocasiones pacientes con la misma clínica y manifestaciones de laboratorio pueden tener diferentes patrones histológicos. Además, la NL grave

puede ser "silenciosa" o mostrar los hallazgos clínicos y de laboratorio con mínimas características a menudo presentan síndrome nefrítico agudo, definido por hematuria (microscópica u ocasionalmente macroscópica), generalmente acompañado de hipertensión y una variable grados de proteinuria. La proteinuria en síndrome nefrítico puede variar de leve a nefrótico ⁴. Membranoso (Clase V) enfermedad a menudo se presenta con el síndrome nefrítico, definido por proteinuria en rango nefrótico, la hiperlipidemia, la hipoalbuminemia y edema. Hematuria asintomática aislada y / o proteinuria no nefrótica generalmente se ve en la clase II LN sin embargo se puede ver en otras clases, por lo cual la severidad de la sintomatología no siempre va relacionada con la clase histológica de la nefritis. ^{2,21}

INDICACIONES DE BIOPSIA:

Las indicaciones claras para la biopsia incluyen el síndrome nefrótico, síndrome nefrítico agudo, y la elevación persistente de la creatinina. Más controvertido son indicaciones para la biopsia en sintomatología leve, hematuria asintomática y / o proteinuria. ¹⁵

Teniendo en cuenta las consecuencias de LN puede tener pocos síntomas y dada la posibilidad de que clínicamente LN "silenciosa" con un mínimo cambio en los laboratorios se recomienda en general, la biopsia con cualquier anomalía urinaria tal como proteinuria persistente (> 0,2 mg / mg) y / o microhematuria persistentes (≥5 eritrocitos por campo) además de los ya comentados, sin embargo no se recomienda si el paciente aún no se ha establecido un manejo inmunosupresor. Existen pocos estudios que proporcionan evidencia sobre cuándo repetir una biopsia renal en LN. En general, una biopsia de repetición debería ser considerado para proteinuria persistente o crecientes, empeoramiento de la función renal, o desarrollo de sedimento urinario cuando no lo había. ²²

En general, una biopsia de repetición puede ayudar a evaluar la respuesta del individuo al tratamiento y guías de tratamiento posterior. Así como posterior a terminar la terapia de inducción para valorar el seguimiento de tratamiento agresivo o la suspensión del mismo. ⁴

TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA.

El tratamiento específico para la nefritis Lúpica se inicia de manera agresiva cuando tenemos una clase III, IV y V por histopatología, los primeros ensayos de medicamentos por parte de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) la cual empezó en los años 70 – 80, con la introducción de la CFM, ²¹ demostraron que adicionado con esteroides se lograba una remisión y mantenimiento de la enfermedad, un grupo europeo propuso otra esquema de manejo con dosis bajas de CFM la cual resulto de manera positiva para la población caucásica, no siendo así para la población hispana y la afroamericana, ya que en este tipo de raza la enfermedad se presenta de forma agresiva. ²

Durante la última década, una serie de estudios de referencia en los adultos tienen demostrado que el MMF tiene equivalente o mejores resultados que CFM, con menores tasas de efectos adversos para el Fase de inducción de 6 meses ya largo para el mantenimiento. ¹⁹

El mayor estudio aleatorizado que se ha hecho en pacientes pediátricos sobre el tratamiento para nefritis lúpica es la dirección del grupo de estudio de Lupus Aspreva (ALMS) informó recientemente que MMF y la CFM tenían altas tasas de remisión y que para el mantenimiento a largo plazo era similar el resultado a la inducción a la remisión del MMF fue superior a la Azatioprina (AZA). Se demostró que los afroamericanos y los hispanos respondieron mejor a CFM que al MMF. ⁴

Un reciente y amplio meta análisis de Cochrane refiere que el MMF fue tan eficaz como CFM para inducir a la remisión, con un menor riesgo de cáncer de ovario y que para el tratamiento de mantenimiento, la tasa de recaída fue menor con MMF que con AZA.²²

En cuanto a las terapias biológicas, la Evaluación de la nefritis Lúpica con Rituximab (LUNAR) en un ensayo no demostró ningún beneficio en los resultados renales con la adición de RTX, un anticuerpo monoclonal CD-20 que agota circulan las células B, a los esteroides y MMF.¹

Sin embargo, una reciente revisión de 26 informes y 300 pacientes tratados con dicho tratamiento demostró remisión completa y parcial combinado en el 87% (Clase III), 76% (clase IV) y 67% (clase V) NL⁴

El tratamiento de la mixta LN membranosa y proliferativa (clase III / V o IV / V) sigue en general los tratamientos recomendados para la enfermedad proliferativa. Pocos estudios han examinado tratamiento de pura clase V, ya que hay un menor riesgo de enfermedad renal crónica (20% a 10 años). La Clase V con proteinuria de bajo grado y la función renal bien conservada sólo podría requerir tratamiento con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina para reducir la proteinuria y preservar la función renal.²

Varios estudios pequeños tienen corticoides combinados con otro agente, como MMF, tacrolimus (TAC), ciclosporina A (CSA), AZA, o CFM intravenosa, con resultados beneficiosos.^{19,20} Hay pocos ensayos pediátricos, en su mayoría pequeños estudios observacionales, que analizan los diversos regímenes de tratamiento para adultos antes mencionados en el contexto de nefritis lúpica pediátrica. Estos estudios han demostrado beneficiosos efectos en el tratamiento de NL pediátrica con diferentes combinaciones de esteroides con MMF, CYC, TAC y CSA, sin embargo todos parten de estudios en pacientes adultos, así como en nuestro país no existe ningún tipo de estudio que analice el curso de los pacientes pediátricos con nefritis Lúpica, así como del tratamiento.

En nuestra institución nos basamos en el esquema del NIH, el cual indica iniciar ciclofosfamida 750 mg a 1gr/M2SC/ al mes por 6 meses y posterior de manera trimestral hasta completar 3 años ó Micofenolato de Mofetil 3 gr al día dividido en 2 dosis el mismo tiempo y cambiar de uno a otro en caso de no tener adecuada respuesta al manejo, sin embargo este está indicado en pacientes adultos, sin mencionar pacientes pediátricos, por tal motivo podíamos iniciar a implementar los propuestos por la Alianza de investigación de reumatología y Artritis en la niñez (CARRA) para pacientes pediátricos (cuadro 5) el cual fue propuesto en el 2012 las cuales son guías de consenso para la terapia de inducción de la remisión en la nefritis Lúpica la cual recomiendan ya sea MMF o CMF para la etapa inicial o inducción la cual es de 6 meses en combinación con corticoesteroides ya sea vía oral(VO) , por vía intravenosa (IV), la mezcla IV con VO o en pulsos de metilprednisolona(MTP) la cual figura en los tres esquemas al inicio del tratamiento.²

Selección del Inmunosupresor (seleccionar 1 de los siguientes 2)
 Ciclofosfamida IV cada 4 semanas por 6 meses.
 Ó
 Micofenolato de Mofetil 600mgM2SC 2 veces al día (máximo 3 gr/día) por 6 meses ó Ácido Micofenólico 400mgM2SC 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	Dosis	Semana	#Pulsos	Dosis	Dosis	Sema	# Pulsos	Dosis	Dosis diaria

	diaria <30 kg (mg)	diaria > 30kg		De MTP.	diaria <30 kg (mg)	diaria >30 kg. (mg)	na	de MTP.	diaria < 30 kg (mg)	> 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 a 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.

Cuadro 5. Esquema de tratamiento propuesto por CARRA para nefritis Lúpica en edad pediátrica. ²

CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Existen Criterios de respuesta al tratamiento de inducción a la remisión los cuales deben de cumplirse al final de dicha fase que es a los 6 meses del inicio del mismo (cuadro 6)⁴, lo cual sería indicativo de pasar a una segunda línea de manejo como son los biológicos, específicamente con rituximab.^{2,4}

Así como existen criterios para valorar cuando un paciente se encuentra en recaída de la enfermedad posterior a haber tenido una remisión de la misma, lo cual es indicativo de reiniciar el manejo, ya sea el de primera línea o pasar a una segunda línea, así como nos habla de mal pronóstico para el paciente con un alto riesgo de evolucionar a enfermedad renal crónica.²²

Criterios de Remisión.	
Respuesta Parcial	Función renal estable y reducción de la proteinuria > 50% de la basal
Respuesta Completa	Función renal normal y proteinuria < a 0.5g/ día en 2 determinaciones.
Recaída	Aumento de > 50% de la proteinuria basal, ó disminución de la tasa de filtración glomerular > 25 %.

Cuadro 6. Criterios de Remisión o recaída según la Academia americana de Reumatología ⁴

ESTUDIOS RELACIONADOS.

En el 2013 Trashana, Koutsonikoli et al., hacen un estudio de 4 pacientes con nefritis Lúpica implementando el esquema del NIH, con fracaso al mismo 2 de los pacientes tenían una clase IV, otro clase IV/V, y el ultimo clase III, al no encontrar remisión con la inducción del manejo, se pasan 4 dosis, 1 por semana de Rituximab a dosis de 375 a 500 mgM2/dosis, con un resultado exitoso logrando la remisión completa de la enfermedad.¹

En el 2013 Ruggiero et al. Elaboraron un trabajo con 161 pacientes pediátricos con nefritis Lúpica, evaluando la respuesta al manejo, y los factores de recaída concluyendo que el 83.2% tuvieron una remisión parcial, y el 53.3% completa, y a 10 años el 50% tubo recaída de la enfermedad a riñón. Así como concluye que la mayoría de los pacientes con mala respuesta eran clase IV y tenían menor edad.²²

Tanto en nuestro país como en nuestra institución no existe un estudio del comportamiento de los pacientes con nefritis Lúpica, así como de la respuesta al manejo ya establecido y comentado. En los últimos meses el uso de rituximab en los pacientes con fracaso al tratamiento convencional ya mencionado encontrando adecuada respuesta y una remisión de la actividad de la enfermedad a nivel renal, motivo por el cual es interesante adaptar un esquema de tratamiento adecuado tanto en pacientes pediátricos, como en los pacientes mexicanos, los cuales como ya lo comentamos nuestra etnia tiene mayor riesgo de presentar una forma agresiva de la enfermedad a nivel renal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Lupus eritematosos sistémico juvenil es una patología autoinmune multisistémica de baja incidencia sin embargo de suma importancia su diagnóstico temprano así como el inicio del manejo ya que un retraso en la misma conllevaría a un mal pronóstico., gracias a los avances en tratamientos médicos la sobrevida ha aumentado hasta el 90% en los primeros 10 años de vida. Dentro de los factores de mal pronóstico es la nefritis Lúpica la cual en múltiples ocasiones una vez que se diagnostica el grado de la lesión renal se encuentra en estadios avanzados lo que nos conlleva a una mala respuesta al tratamiento, y por lo tanto estos pacientes pueden terminar en enfermedad renal crónica requiriendo de sustitución renal. Por lo cual es necesario identificar en nuestra población cuales son los principales factores de riesgo, así como evaluar la respuesta en la población mexicana al tratamiento convencional ya descrito y usado en nuestra institución.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cuál es la Respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con nefritis Lúpica que acuden al servicio de Reumatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo de enero 2011 a diciembre del 2014?

JUSTIFICACION.

En la literatura actual existen pocos estudios realizados que describan la respuesta al tratamiento de la nefritis Lúpica en pacientes pediátricos y los que encontramos es en población europea o estadounidense, los cuales la presentación de la nefropatía es distinta a la encontrada en pacientes hispanos. Es necesario contar con información que nos ayuden a determinar la respuesta al tratamiento y el curso probable de los pacientes mexicanos con diagnóstico de NL así como a diferenciar la relevancia pronostica de las diferentes variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio; debido a la alta incidencia de mala respuesta al tratamiento y al gran impacto social y económico en la vida de los pacientes y de sus familias

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

- Describir la respuesta al tratamiento en los pacientes con nefritis lúpica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Comparar la respuesta del tratamiento según la clase de nefritis Lúpica.
- Describir el tiempo en que se presenta remisión parcial, completa, o fracaso al tratamiento.
- Comparar la respuesta al tratamiento según los fármacos recibidos.

HIPOTESIS:

En el Hospital Infantil de México, Si hubo comparación entra la clase III y IV, resultando que la clase III tuvo mayor remisión completa que la clase IV, siendo esta última la más frecuente.

Así como encontramos que en el Hospital Infantil de México, la combinación de Ciclofosfamida con Azatioprina fue el grupo que presentó mayor remisión completa frente a ciclofosfamida con micofenolato.

METODOS

Criterios de Inclusión de la muestra.

- Edad menor de 18 años.
- Pacientes con lupus eritematoso sistémico y nefritis Lúpica.
- Haber cumplido esquema de tratamiento indicado según la clase de nefritis Lúpica

Criterios de Exclusión de la muestra.

- Abandono de tratamiento.
- Pérdida del seguimiento por el servicio de reumatología.
- Pacientes sin biopsia

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 XP.
- 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.
- Se realizaron gráficas de Kaplan – Meier, para describir las medianas de remisión.

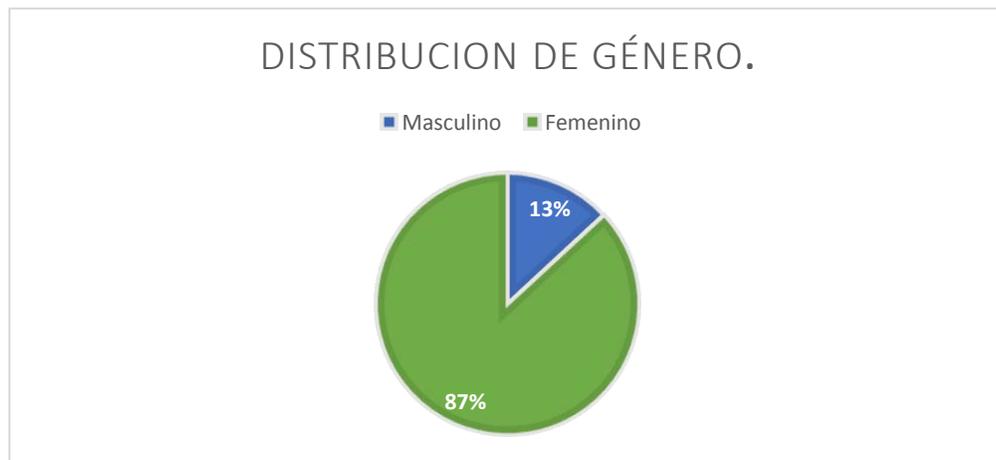
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

Descripción de variables					
Variable	Tipo de Variable	Concepto	Categorías	Operacionalidad	Escala de Medición
Edad	Cuantitativa	Indica la edad del paciente		Se expresa en años hasta los 18 años	Numérica
Sexo	Cualitativo	Indica el sexo de los pacientes	Femenino Masculino		Nominal
Clasificación de la Nefritis Lúpica	Cualitativa	Según la clasificación de la sociedad internacional de nefrología/	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		

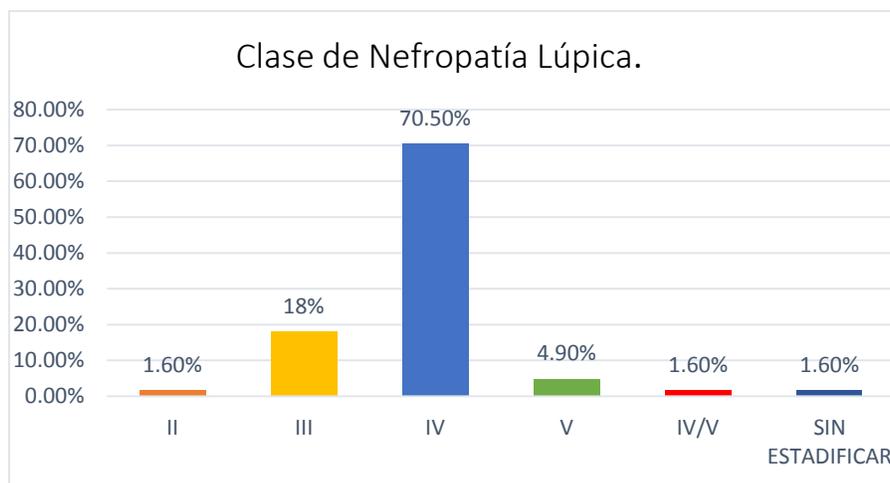
		Sociedad de Patología Renal del 2003.	Lúpica focal. Clase IV Nefritis Lúpica Difusa Clase V: Nefritis Lúpica Membranosa Clase VI: Nefritis Lúpica Esclerosante avanzada.		
Tipo de Remisión		Indica si el paciente se encuentra en remisión parcial, completa o Sin Remisión.	Remisión completa Remisión Parcial Sin Remisión	Según el tipo de remisión que presente el paciente.	Nominal
Laboratorio					
Creatinina	Cuantitativa		Ninguno	Mg/dl	Numérica
Proteinuria	Cuantitativa		Ninguno	Mg/L	Numérica
C3	Cuantitativa		Ninguno		Numérica
C4	Cuantitativa		Ninguno		Numérica
Tratamiento.	Cuantitativo	Los distintos esquemas utilizados de tratamiento	Ciclofosfamida con Azatioprina Ciclofosfamida con Micofenolato de Mofetil	Se clasificaran según el esquema de tratamiento utilizado.	Nominal.
Tiempo de remisión	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

RESULTADOS.

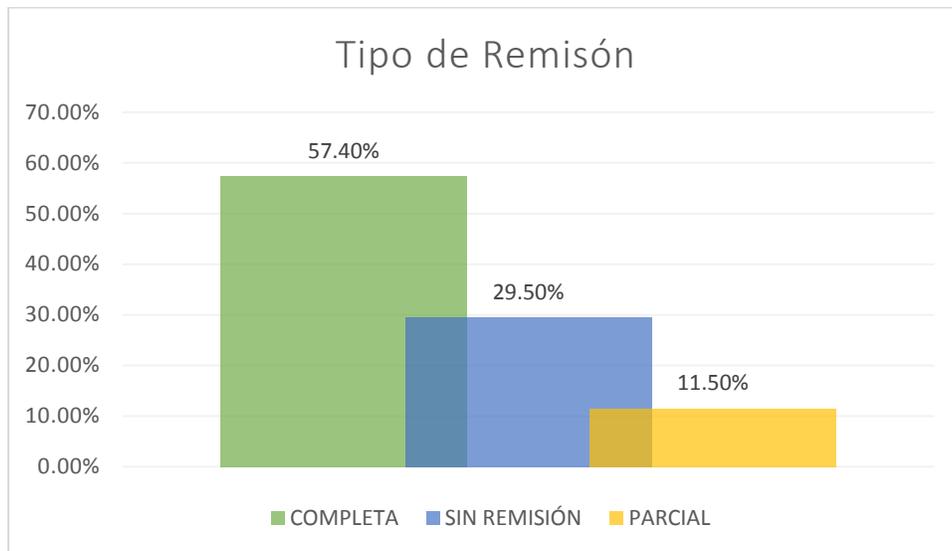
Se evaluaron un total 70 expedientes de los cuales solo 60 cumplieron con los criterios de inclusión ya descritos. Los 60 expedientes incluidos son pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico, menores de 18 años, con afección renal, en un periodo comprendido entre enero de 2011 y Enero del 2015 en seguimiento por el servicio Reumatología Pediátrica en la Clínica de Enfermedades de Origen Inmunológico (CEDI) del Hospital infantil de México "Federico Gómez". El 87% (n= 51) del sexo femenino, y 13% (n= 8) masculino, con una edad de presentación media de 12.63 años \pm 2.45 (mínima de 7 años y máxima de 17).



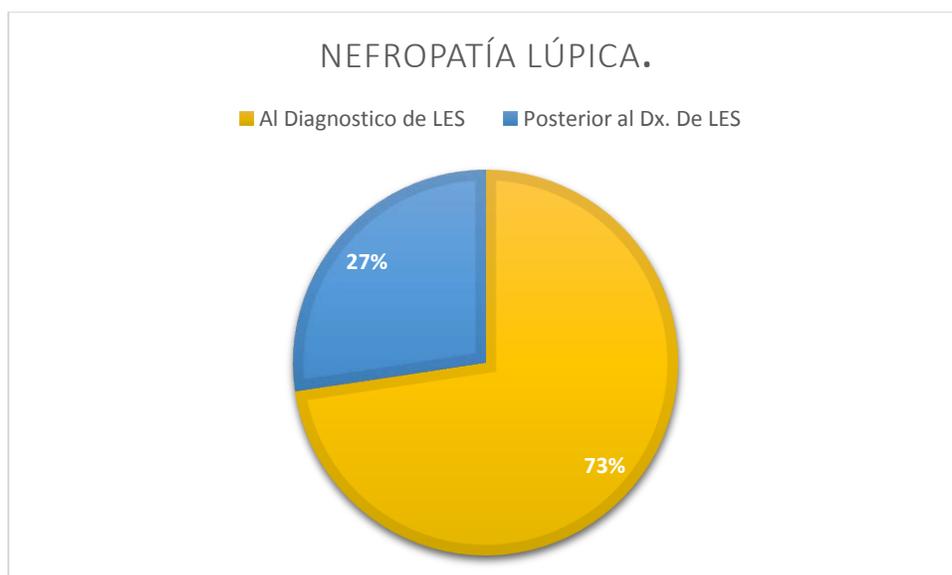
La Clase de Nefropatía predominó la clase IV con un 70.5% (n=43), seguido con la clase III 18% (n=11), Clase V 4.9%, II (n=3), IV/V, y sin estadificar solo el 1.6% (n=1) respectivamente.



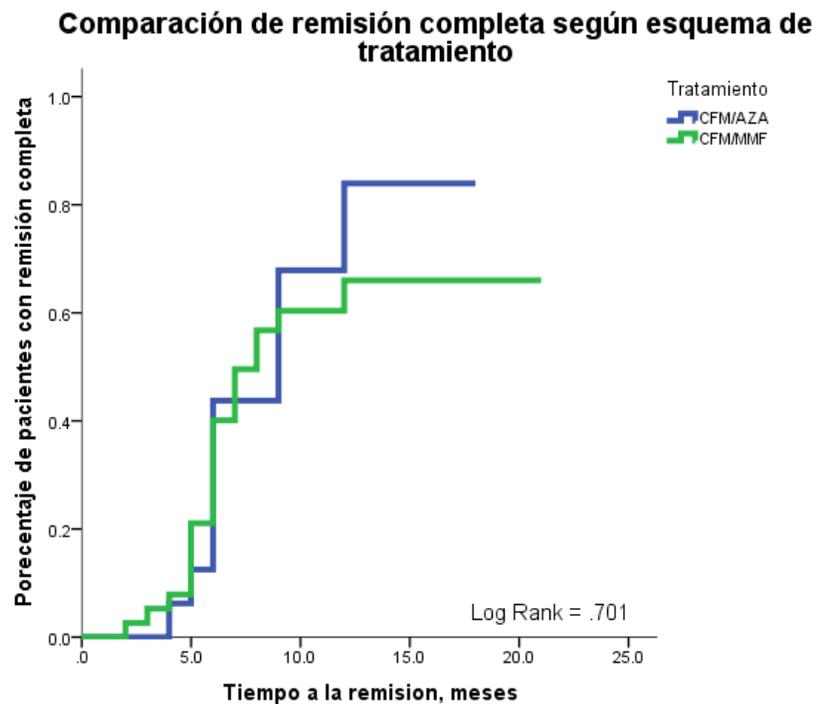
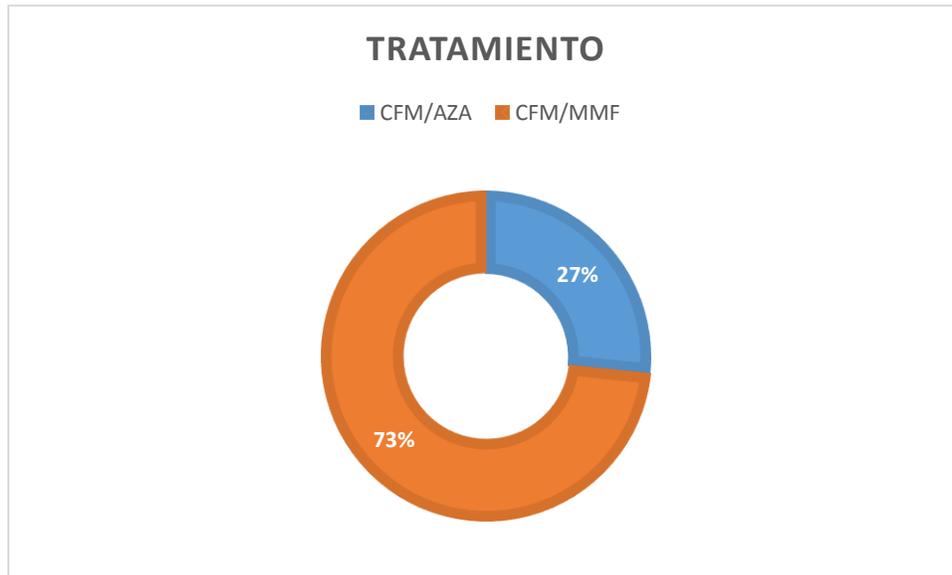
Encontramos una remisión completa en un 57.4% (n=35), parcial 29.5% (n=18) y sin remisión un 11.5% (n=7), el tiempo de remisión tuvo una media de 6.13 ± 4.38 (mínimo de 4 meses y máximo de 18 meses)



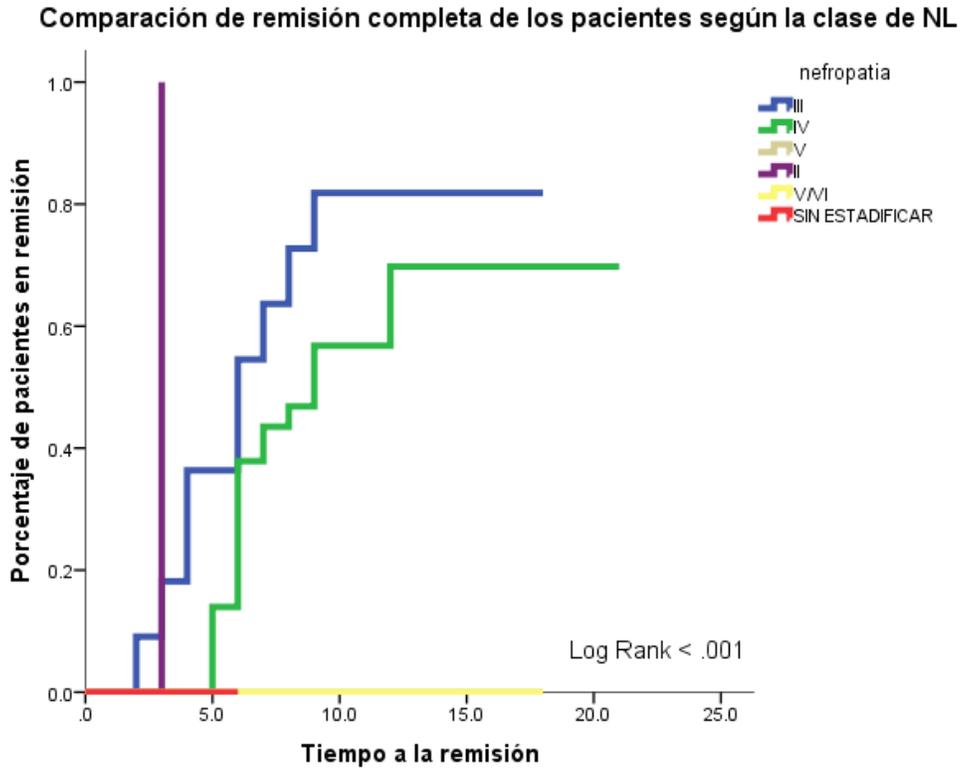
El 27% (n=12) de pacientes presentaron afección renal al momento del diagnóstico, y el 73% (n=48) durante el curso de la enfermedad, de los cuales el 100% (n=60) presentaron sedimento activo al momento del diagnóstico de la nefropatía lúpica, así como el 54.1% (n=33) presentó Sx. Nefrótico al diagnóstico de la nefropatía.



Respecto a al tratamiento el 73 % (n= 64) fue tratado con CFM/MMF y 27% (n= 16) CFM/AZA encontramos que los pacientes tratados con CFM/AZA tuvieron mayor tasa de remisión completa con un porcentaje de 81.8% vs 58.1% de los tratados con CFM/ MMF, esto pudiera tratarse a que los pacientes con Clase III tuvieron mayor tasa de remisión completa y eran los pacientes manejados con CMF/AZA.



Encontramos que la clase que tiene mejor pronóstico, independientemente del manejo utilizado, ya que presenta tasas de remisión completa mayores que las otras clases, especialmente III vs IV (81 vs 58%), además que presenta mejor mediana de meses a la remisión comparada con las otras clases (6 vs 9 meses, Log Rank < 0.001), como se aprecia en la siguiente figura.



Los niveles de C3 encontrados tuvieron una media de 64.49 ± 29.05 (nivel máximo de 134 y mínimo de 13), el C4 con una media de 9.76 ± 6.8 (máximo de 29.7 y mínimo de 1.6), así como los niveles de Creatinina encontramos una media de 1.13 ± 1.98 (máximo de 9.76 y mínimo de 0.5).

DISCUSION.

El Lupus Eritematoso Sistémico es una patología autoinmune multisistémica de baja incidencia en comparación con otro tipo de patologías en nuestro país , ha requerido en los últimos años ponerle atención ya que con el aumento de recursos para el Diagnóstico, Tratamiento y manejo de la incapacidad de esta patología, así como aumento de la sobrevivencia independientemente del grado de afección y tipo de afección, siendo la afección renal la causa principal de muerte, es necesario y fundamental un diagnóstico temprano, ya que aún así en un gran porcentaje la afección renal la encontramos como debutante al momento del diagnóstico de Lupus.

Podemos Observar , lo que marca la epidemiología son más pacientes mujeres 6:1 en relación a los hombres, que por lo general en la literatura universal se menciona misma incidencia con respecto al sexo, así mismo en el grupo etario pediátrico nuestra incidencia de edad es de 7 a 17 años con tendencia a aumentar en mujeres en edad adolescente.

Respecto a la respuesta al tratamiento en nuestra población encontramos mayor remisión en los pacientes que se trataron con ciclofosfamida y azatioprina como terapia inmunosupresora, en comparación donde se usó micofenolato con ciclofosfamida que si bien en algunos se logró la remisión completa el porcentaje fue menor, esto se puede deber a que la mayoría de los pacientes con azatioprina y ciclofosfamida eran los clase III y estos fueron los de la tasa de remisión completa más elevada, así como se puede deber a que los dos grupos tienen manejo con ciclofosfamida , y este último está demostrado es el fármaco indicado para lograr la remisión de la enfermedad, justo como se reporta en la literatura internacional reciente, lo que no coincide es que específicamente se comenta que en los pacientes hispanos y afro americanos el manejo con ciclofosfamida y micofenolato tiene mejor respuesta que la combinación de azatioprina y ciclofosfamida, lo cual nos traduce que es mejor desde el inicio empezar dicha combinación de MMF/CFM, sin importar la clase de nefropatía encontrada.

La clase de nefropatía más frecuente es la clase IV, misma que se reporta en la literatura internacional, siendo esta la más encontrada tanto al momento del diagnóstico, así como encontramos que la clase II, III, IV tuvieron una buena respuesta y remisión de la nefropatía como se reporta en la literatura, siendo la II y III las de mayor remisión completa en comparación con las demás , sin embargo también observamos en un porcentaje menor de la clase III, IV no hubo remisión lo cual coincide con que la enfermedad en algunas ocasiones se presenta de manera agresiva a pesar del manejo.

Se reporta que en las clases IV/V, V no encontramos remisión, en 6 de estos pacientes que no pudimos alcanzar la remisión, fue necesario pasar a tratamiento más específico como Rituximab (anti CD20) teniendo adecuada respuesta igual como lo reportado en la literatura internacional, si bien no existen múltiples estudios en pacientes pediátricos, lo existentes reportan resultados de remisión completa con el uso del mismo, lo cual sería de suma importancia tener la posibilidad de ofrecérselo a todos los pacientes que sean candidatos al no mostrar una adecuada respuesta al manejo convencional de primera línea, sin embargo una limitante que encontramos son los recursos económicos que tenemos en nuestra institución, por lo cual además no podemos asegurar que los pacientes tengan un adecuado apego al manejo en su hogar y que esto nos modifique nuestros resultados de respuesta al manejo.

El tiempo de remisión encontrado fue el mismo que encontramos en la literatura la cual nos habla de remisión en los primeros 6 meses de la enfermedad ya sea una remisión parcial o completa como lo encontramos en

nuestros pacientes, ya que es el tiempo de inducción a la remisión de la nefropatía, si en este tiempo no vemos una adecuada respuesta difícilmente el paciente responderá de manera adecuada y será necesario pasar a otro tipo de tratamiento como son los biológicos anti CD20.

Este estudio que consto en valorar la respuesta al tratamiento en los pacientes con nefritis lúpica podemos observar que por lo menos los niños tratados en Hospital Infantil de México en más de dos tercios de los casos se encuentran con una adecuada respuesta al manejo establecido , no hay estudios en pacientes pediátricos con respecto a esto en México , comparando con países de primer mundo como Estados Unidos y países Europeos como la Liga Italiana donde se encuentran estos pacientes con mayor incidencia de adecuada respuesta al manejo de primera línea debemos de tener en cuenta que la etnia es distinta lo cual influye de manera importante ya que ellos mismos lo refieren en su literatura, así como nuestro país se encuentra en vías de desarrollo no se poseen los medicamentos de terceras líneas de tratamiento accesibles en cuanto al costo así como la cultura es un factor negativo para obtener factores de riesgo y de comorbilidad para afectar el adecuado apego al manejo.

Conclusiones:

Se describieron la distribución respecto al género, la edad, el tratamiento recibido así como la respuesta que tuvieron al mismo en los pacientes del hospital infantil de México Federico Gómez en el periodo de enero 2011 a enero 2015, encontrando similitudes con lo reportado en la literatura internacional.

Nuestro estudio no coincide con lo reportado en la literatura internacional la cual refiere que es mejor el tratamiento con CFM y MMF, principalmente en pacientes hispanos donde la presentación de la NL es de manera más agresiva, y en nuestro estudio fue superior la remisión completa con CFM/AZA ya que los pacientes que recibieron dicho esquema fue la clase III, la cual fue la clase de NL que mayor remisión completa presentó. La clase más frecuente fue la clase IV siendo la más frecuente a nivel internacional. Así como coincide que la clase V o IV/V difícilmente se refiere que responde al manejo de primera línea, requiriendo de terapia biológica, por lo cual nuestro estudio tiene relevancia por tratarse de un estudio en pacientes mexicanos lo cual hasta el momento no hay estudios realizados en esta población.

Entendemos que es difícil saber si los pacientes en los cuales no hubo remisión de la enfermedad se debió a factores externos como falta de apego al tratamiento de manera adecuada por la cualquiera que fuera la causa, ya que la mayoría de los pacientes tiene un nivel socioeconómico y de escolaridad bajo lo que nos limita tanto el entendimiento del manejo como las posibilidades de la compra del mismo.

Entendemos las limitaciones del estudio por el tamaño de la muestra en cuanto a la realización de pruebas estadísticas, proponemos la realización de estudios similares con un tamaño de muestra mayor, dándole seguimiento al ya existente.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad	Noviembre 2014	Diciembre 2014	Enero 2015	Febrero 2015	Marzo 2015	Abril 2015	Mayo 2015	Junio 2015
Recolección de la muestra.								
Recepción de Información e ingresos de datos.								
Análisis de la Información.								
Elaboración del Informe Final.								
Entrega de Informe Final.								

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Trachana M, Koutsonikoli A . Safety and efficacy of Rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. *Rheumatol Int* (2013) 33:809–813.
- 2.- Boneparth A., Ilowite NT. Comparison of renal response parameters for juvenile membranous plus proliferative lupus nephritis versus isolated proliferative lupus nephritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *Lupus* (2014) 23, 898–904.
- 3.- Mina R., Brunner H. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15:218.
- 4.- Petty RE, Laxer L. editors. *Systemic Lupus Erythematosus* . In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia. WB Saunders; 2015: 365 - 380
- 5.- Ighe A., Örfjan D., Application of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register .*Arthritis Res Ther*. 2015; 17(1): 3
- 6.- Khanna S. Pal H. The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004; 43:1536 – 1540.
- 7.- Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M. Clinical differences between juvenile and adult onset patients with systemic lupus erythematosus: results from a multiethnic longitudinal cohort. *Arthritis Rheum* 2006; 54(6):S162.
- 8.- Arkachaisri T, Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus and related disorders of childhood. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(5): 384-92.
- 9.- Ansell SM, Bedhesi S, Ruff B, et al. Study of critically ill patient with systemic lupus erythematosus. *Critical Care Medicine* 1996; 24: 981-86.
- 10.- Hsu CL, Chen KY, Yeh PS, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill patient with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Critical Care* 2005; 9: 177-83.
- 11.- Wang LC, Yang YH, Lu MY, Chiang BL. Retrospective analysis of the renal outcome of pediatric lupus nephritis. *Clin Rheumatol* 2004; 23(4): 318-23.
- 12.- Wadee S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(9): 1487-91.
- 13.- Drenkard C, Alarcón-Segovia D. The new prognosis of systemic lupus erythematosus: treatment-free remission and decreased mortality and morbidity. *Isr Med Assoc J* 2000; 2(5): 382-7.
- 14.- Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, Abadi I, Caeiro F, Alvarellos A, Alarcón-Segovia D. Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus. The GLADEL multinational Latin American

prospective inception cohort of 1214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among Hispanics. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(1):1-17.

15.- Jhong Y, Kuo Wei Y. Early Predictors of outcomes in pediatric lupus nephritis: Focus on proliferative lesions. *Arthritis and Rheumatism* 43 (2014) 513 – 520.

16.- Font J, Cervera R, Espinosa G, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(8): 456–9.

17.- Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* 2008; 17(4):314–22.

18.- Brunner H, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2): 556-62.

19.- Mubarak M, Nasri H. Classification of lupus nephritis: time to take a look on the achievements and limitations of the schema *J Nephropathol.* 2014 Jul; 3(3): 87–90.

20.-. Mina R., Emily Von. Consensus Treatment Plans for Induction Therapy of Newly Diagnosed Proliferative Lupus Nephritis in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research* Vol. 64, No. 3, March 2012, pp 375–383.

21.- Lehman T, Chahait S. Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systematic administration of rituximab and cyclophosphamide. *Pediatric Rheumatology* 2014, 12:3

22.- Ruggeiro B, Vivarelli M. Lupus Nephritis in children and adolescents: results of the italian collaborative Study. *Nephrol Dial Transplant* (2013) 28: 1487 -1496.

ANEXOS.

HOJA DE RECLECCION DE DATOS.

N O M B R E	EDAD en años	R E G I S T R O	DX	N A L E D X F R O P A T I A	N E F R O P A T Í A	T R A T A M I E N T O	SEXO	C N E L A F S E O P A D E T I A	# B O L O S	R E M I S I O N	T R I E M P I O S I D O N	C3	C4	PROT	Cr	SX. N E F R O T I C O	S E D I M E N T O