



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FAACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TRATAMIENTO DE NEFRITIS LÚPICA EN HUMANOS, CON INMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA

ADOLFO MARTÍN DÍAZ FLORES

TUTORES

DR. VÍCTOR M. HERNÁNDEZ BAUTISTA

M.C. IGNACIO MORA MAGAÑA

DR. FRANCISCO E. RIVAS LARRAURI



MÉXICO

MMIX

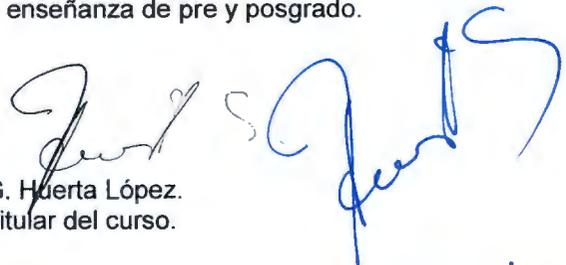
TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA EN HUMANOS, CON INMUNOGLOBULINA HUMANA
INTRAVENOSA. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA



Dr. José N. Reyes Manzur.
Director de enseñanza.



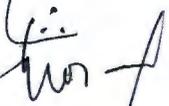
Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefe del departamento de enseñanza de pre y posgrado.



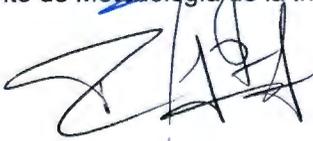
Dr. José G. Huerta López.
Profesor titular del curso.



Dr. Víctor M. Hernández Bautista.
Jefe del Servicio de Inmunología Clínica Pediátrica y Tutor



Dr. Ignacio Mora Magaña.
Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación y Tutor



Dr. Francisco Rivas Larrauri
Medico Adscrito del Servicio de Inmunología Clínica Pediátrica y Tutor



Agradecimientos

DIOS: Padre y fuente de toda sabiduría, gracias por haberme permitido haber llegado hasta donde tu me lo has permitido, por tu infinita generosidad y por todas las bendiciones que he recibido en mi vida.

A MI MADRE GLORIA: usted siempre me enseñó que en la vida siempre debemos perseverar, ser positivos, sumar y no restar, que nada es estático, y sobretodo que siempre hay que tener fe, ayer todo era un sueño, hoy es realidad. Gracias por su infinito amor. Este titulo como los demás, es suyo mama.

A MI PADRE ADOLFO: por enseñarme a ser noble, buen amigo, respetuoso, y a ser el mejor cuarto bate en todas las actividades de mi vida, gracias por su apoyo incondicional.

A MIS HERMANOS GISSELA Y DAVID: Por su alegría y apoyo moral constante, espero que sus logros superen los míos.

A MI NOVIA ISABEL: Mi bebecita desde que te conocí todo en mi vida cambio, no solo por que conocí el amor puro y genuino, sino porque durante todos estos años me enseñaste que no existen barreras que no podamos superar, por su fortaleza, paciencia y sus buenos deseos hacia mi, por eso y más, *sweetie you are the one, because you complete me*, Dios te bendiga siempre bebe.

MI FAMILIA Y PADRINOS (Aquino y Kettelkamp): Por demostrarme ese gran amor y por también apoyarme en todo sentido y en todo momento, haciendo que todas mis dificultades se volvieran sencillas y fáciles.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS: por la solidaridad, hospitalidad y por todos los momentos que compartimos, gracias por su amistad y afecto.

A MIS MAESTROS: "todos tenemos un propósito en la vida, un don único o talento especial para darle a otros"

DR Huerta: Infinitas gracias por todos sus consejos, por su amabilidad, por compartir su conocimiento, siempre recordare y aplicare su frase "tried again".

Dr. Hernández: gracias por enseñarme el conocimiento de la inmunología y por sus buenos consejos.

Dr. Espinosa: Siempre estaré agradecido por habernos abierto las puertas y darnos la oportunidad de ampliar nuestro conocimiento y seguir siempre adelante.

Dres adscritos de alergia e inmunología: gracias por ser parte de mi formación profesional y formación personal, por compartir su conocimiento y por ayudarnos en nuestras dificultades.

DR IGNACIO MORA: Por su amistad y por su alegría de enseñarnos y ayudarnos en nuestro trabajo como investigadores.

DR JOSÉ LEÓN Y DRA SANDRA BAUTISTA: Gracias infinitas a los dos, por hacer de un sueño, de un deseo, de algo casi efímero, algo real, solo Dios podrá pagarles el eterno agradecimiento que siento por ustedes. "Fueron dos costillas y dos manos milagrosas las que me curaron" GRACIAS.

INP: A sus autoridades y a todas las personas involucradas que hacen de esta institución un lugar ejemplar y digno de admirar en todo Latinoamérica, por haberme abierto sus puertas al conocimiento y sobretodo por inculcarnos el humanismo y el valor de dedicarnos a los niños del mundo.

INDICE

Agradecimientos	3-4
Índice	5
Resumen estructurado	6-7
Marco teórico	8-16
Planteamiento del problema	16
Justificación	17
Objetivo General	18
Material métodos	18
Criterios de selección	19
Método de revisión	19
Análisis cualitativo	20
Descripción de los estudios	21-24
Calidad metodológica	24-26
Resultados	27-29
Discusión	29-31
Conclusiones	31
Conflictos de interés	32
Cuadro # 1	33
Bibliografía	34-35

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: Lupus eritematoso sistémico es un padecimiento multisistémico causado por mecanismos auto inmunitarios lesionantes desencadenados por agresores medioambientales en la presencia de genes de susceptibilidad. La Nefropatía Lúpica, criterio de lupus eritematoso sistémico, afecta al riñón en más del 60% de los pacientes durante el curso de la enfermedad y es muy importante para el pronóstico del paciente. En niños el daño renal esta presente en un 40% a 80% con diagnostico de lupus. Sabemos que se ha utilizado inmunoglobulina humana en enfermedades autoinmunes, con una eficacia variada, De las cuales se describen patologías hematológicas autoinmunes como purpura trombocitopénica autoinmune, síndrome anti-fosfolípidos, vasculitis sistémicas y enfermedades reumatológicas. Se menciona en la literatura, que aproximadamente el 15% de pacientes con nefritis lúpica proliferativa son refractarios al tratamiento con ciclofosfamida y los corticoesteroides y del 30 al 50% desarrollan enfermedad renal Terminal, por lo que se mencionan que hay alternativas al tratamiento. En la actualidad se recomienda el uso de GGIV en aquellos casos de resistencia al manejo convencional, como medida de inmuno modulación en los casos severos, o en las formas severas de la enfermedad que son controladas con corticoesteroides a altas dosis. **Justificación:** El tratamiento de la nefropatía lúpica con inmunoglobulina humana en la literatura internacional es escaso o anecdótico, sin embargo se ha demostrado su utilidad como parte del tratamiento no convencional o como terapia alternativa en el tratamiento de nefropatía lúpica resistente al uso de medicamentos convencionales. Se ha reportado la disminución de la proteinuria y el mejoramiento de la función renal. Nuestra finalidad es documentar en una revisión sistemática de la literatura el tratamiento con GGIV para la Nefritis Lúpica. **Objetivo General:** Documentar la eficacia y seguridad de la GGIV en nefropatía lúpica en niños, a través de la función renal (aclaración de creatinina, disminución de proteinuria y de azoados). **Material y Métodos:** Los estudios elegibles se identificaran mediante búsquedas en EMBASE, PUBMED, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, ARTEMISA, LILACS, SCIELO, IMBIOMED.

Resultados: Dos estudios cumplieron los criterios de selección y se incluyeron en la presente revisión. (Yuang Lin 1989, Boletis 1999). El primer estudio su diseño fue una cohorte y el segundo un ensayo clínico. No existió desacuerdo con respecto a la inclusión/exclusión del estudio, la evaluación de la calidad o la extracción de los datos entre los investigadores.

Conclusiones: De acuerdo a los estudios evaluados el uso de la GGIV es efectivo en la nefritis lúpica, sin embargo debe de realizarse mas estudios multicentricos, de tipo ensayo clínico aleatorizados con el fin de comprobar su eficacia y seguridad en estos pacientes.

Antecedentes

Lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune multisistémica compleja, que se caracteriza por una amplia gama de manifestaciones clínicas y laboratoriales, como las alteraciones en las articulaciones, pulmonares, cardíacas, en piel, hematológicas, renales, sistema nervioso central, y esta extensa variedad de síntomas hace para el clínico un reto diagnóstico, y que además esta asociado a la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en más del 95% de los casos.^{1,2}

Es un padecimiento relativamente frecuente, en EUA la prevalencia en mujer caucásica es de 71 en 1, 000,000 y en afroamericanas es de 283 en 100,000. En general es de 1 en 2000 caucásicos y de 1 en 250 afroamericanos, asiáticos e hispanos, 20 a 30% de los casos se inicia en la edad pediátrica, en adultos predomina el género femenino en 90% de los casos.

En cuanto a su etiopatogenia sabemos que sus actividades son influidas por factores medioambientales, neuroendocrinos y hormonas sexuales que condicionan o permiten hiperactividad de linfocitos T y B, e impiden las respuestas normales de regulación negativa y como consecuencia constituyen el mecanismo de daño. La participación genética esta ampliamente documentada, identificados los genes del HLA, genes involucrados en la depuración de complejos inmunitarios, genes implicados en la tolerancia y en la regulación de la inflamación. Para el diagnóstico debe de establecerse los datos clínicos, de laboratorio y de gabinete, y se han seleccionado criterios escogiendo aquellos cuya sensibilidad asociada con la especificidad permita establecerlo. Son 11 los criterios establecidos por el **Colegio Americano de Reumatología** (ACR), con cuatro o más que se presenten simultáneamente a través del tiempo se establece el diagnóstico de lupus.³

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) estableció 11 criterios clínicos, con una sensibilidad y especificidad de un 95%, los cuales son:

1. Rash malar
2. Rash discoide
3. Foto sensibilidad
4. Ulceras orales o nasofaríngeas
5. Artritis
6. Serositis
7. Alteraciones renales
8. Alteraciones neuropsiquiátricas
9. Alteraciones hematológicas
10. Alteraciones inmunológicas (anticuerpos antifosfolípidos, Ac DNA nativo o doble cadena, anti-smith y falso positivo para sífilis)
11. Títulos anormales de anticuerpos antinucleares (ANA positivo)

Alopecia, fenómeno de raynaud, y manifestaciones sistémicas como fiebre, pérdida de peso, fatiga, son también manifestaciones de actividad de la enfermedad. También es frecuente en paciente con lupus la asociación con síndrome antifosfolípidos, particularmente en los pacientes que presentan al inicio de la enfermedad manifestaciones trombo embólicas o eventos neuropsiquiátricos.
1,2,3,4

La afección renal o la nefropatía lúpica se presenta con frecuencia y es importante para el pronóstico del paciente, su incidencia oscila entre el 31 a 53%. Esta enfermedad autoinmune afecta al riñón, en más del 60% de los pacientes durante el curso de la enfermedad y es muy importante para el pronóstico del paciente. En niños el daño renal está presente en un 40% a 80% con diagnóstico de lupus, en el INP de asociación nefropatía en un 81% y en la segunda serie fue de 80%, y es la segunda causa de mortalidad, después de las infecciones en lupus. Nefritis en la población pediátrica puede manifestarse de forma asintomática (proteinuria y sedimento urinario), anomalías mínimas, o enfermedad proliferativa difusa. Si se emplean métodos finos como la microscopía electrónica, el diagnóstico se detecta en dos tercios de los casos en niños y adolescentes.³

Nefritis lúpica difusa proliferativa grado IV es la causa mas común de falla renal y muerte, según OMS (Organización mundial de la salud) tiene el peor pronóstico, con un reporte de 17% de sobrevivida a 5 años sin tratamiento.^{5, 6}

La Organización mundial de la salud, clasifica la nefritis lúpica en seis grupos:

1- Normal

- a- sin alteraciones
- b- Presencia de depósitos

2- Mesangiopatía pura

- 3- a- leve
- 4- b- moderada

3- Glomerulonefritis segmentaria y proliferativa focal

- a- actividad necrotizante
- b- actividad esclerosante
- c- esclerosante

4- Glomerulonefritis proliferativa difusa

- a-sin lesiones segmentarias necrosantes
- b-con lesiones segmentarias necrosantes
- c-con lesiones segmentarias activasy escleróticas
- d-inactiva, esclerótica

5- Glomerulonefritis membranosa difusa

- a- membranosa pura
- b- asociada con lesiones de los grupos II A – II B
- c- asociada con lesiones de los grupos III A- III B o III C
- d- asociada con lesiones de los grupos IV A, IV B o IV C

6- Glomerulonefritis esclerosante avanzada.

La fisiopatología consiste en la agregación de complejos inmunes localizados en los sitios de daño como el glomérulo, inclusive en los túbulos renales como lo observado en dos tercios de las biopsias, así como los componentes del complemento. Característicamente existen múltiples auto anticuerpos en lupus dirigidos contra los ácidos nucleicos y proteínas concernientes con la maquinaria intracelular de transcripción y translocación, siendo los mas afectados los nucleosomas (DNA histonas), o los antígenos cuaternarios de la cromatina, los pacientes con nefropatía lúpica usualmente presenta anticuerpos dirigidos contra DNA de doble cadena, Sm y C1q.

Las manifestaciones renales son proteinuria y comúnmente en rangos nefróticos, hematuria microscópica, macroscópica es raro, hipertensión arterial no es común, aproximadamente la mitad de los pacientes presentan alteradas la filtración glomerular renal y ocasionalmente los pacientes presentan falla renal aguda, además tubulopatía, y recientemente se incluye la hiperkalemia y la acidosis tubular renal como manifestaciones de lupus.⁶

Reportes han demostrado la mejoría en el pronóstico de niños con nefritis lúpica en los últimos 30 años, en 1968 Meslin reportó un 20% a 10 años de sobrevida, en 1978 Wanraves reportó 75% a 10 años de sobrevida, seguido de reportes en 1980 a más del 80% de sobrevida a 10 años, y en la década de los noventas del 83 al 92% en 5 años.^{7, 8}

El tratamiento para nefritis lúpica tiene dos etapas con dos problemas terapéuticos, primero la fase de inducción con medidas terapéuticas agresivas para conservar la vida y disminuir la afección sistémica por la enfermedad, y segundo la fase terapéutica de mantenimiento de largo tiempo (crónico), cuidando de la remisión de la enfermedad y de los efectos secundarios del agente citotóxico. Sin embargo esta patología es todavía un reto para los clínicos, por el

curso variable de la enfermedad, caracterizado por remisiones y exacerbaciones de la enfermedad, haciendo difícil el pronóstico.

Los objetivos del tratamiento van dirigidos hacia:

1-Inducción de la remisión (controlando la actividad de la enfermedad inmune, para minimizar el daño renal)

2- Mantenimiento de la remisión (Abordando las secuelas renales, y disminuyendo el riesgo de insuficiencia renal crónica).

La definición propuesta por el ACR para remisión renal completa es cuando el estimado del índice de la filtración glomerular es $>90\text{ml/min/1.73m}^2$, disminución al menos del 50% de la proteína urinaria en relación a la creatinina con una relación de $<0.2\text{ mg/mg}$, y sedimento urinario inactivo.⁹

La decisión terapéutica para cada paciente con nefritis lúpica debe ser basada según su presentación clínica, resultados de laboratorio, y los hallazgos histológicos en las biopsias. Siendo el principal objetivo mejorar o prevenir la progresión de la falla renal. Prevenir la enfermedad renal terminal es importante, ya que la morbilidad y mortalidad se asocia con el tratamiento. Los rangos de mortalidad en paciente con lupus y con diálisis no difieren de la población general con diálisis (10% por año), pero los pacientes con lupus son significativamente más jóvenes, más frecuentemente mujeres, y tienen más co-morbilidad como diabetes o infecciones.¹⁰

Los inmunosupresores que se utilizan como tratamiento son ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate, el ácido micofenólico, clorambucil, ciclosporina y los corticoesteroides, todos ellos con riesgos por sus reacciones secundarias, siendo la inmunosupresión el factor que incrementa el riesgo de infecciones. Interesantemente se encontró en un estudio que pacientes tratados con glucocorticoides y ciclofosfamida mejoraron su sobrevida, pero al mismo tiempo se asoció la sepsis como causa de muerte. Sepsis es frecuentemente citado como la primera causa de muerte en pacientes con lupus, siendo responsable del 19 al

54% de todas las muertes. Teniendo en estos casos la inmunoglobulina humana como alternativa del tratamiento convencional y disminuir así el riesgo de infección y sepsis en estos pacientes.^{3, 10}

Se menciona en la literatura que aproximadamente un 15% de pacientes con nefritis lúpica proliferativa son refractarios al tratamiento con ciclofosfamida y los corticoesteroides y que de estos, el 30 al 50% desarrollan enfermedad renal Terminal, por lo que se mencionan que hay alternativas al tratamiento.^{11, 12}

En el estudio retrospectivo reportado por Bogdanović y colaboradores, en el cual se dio a seguimiento a 53 pacientes menores de 18 años de edad, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y nefropatía lúpica, se encontró que la afección renal se produjo en los dos años subsecuentes al diagnóstico de lupus al igual que lo reportado en otros estudios, así mismo en la clasificación histopatológica OMS, el resultado más frecuente de las biopsias renales fue el grado IV (64.1%), al igual que otros estudios de la literatura internacional, sin tener correlación entre los hallazgos anatomopatológicos con la clínica del paciente. En cuanto al tratamiento se encontró la prednisona como el fármaco más efectivo de primera línea, controlando la enfermedad con este único tratamiento en 7 pacientes, incluyendo 3 con grado IV según la clasificación OMS. No así en la mayoría (46/53), donde se indicó tratamiento con prednisona asociado a un inmunosupresor, como ciclofosfamida ó azatioprina con buenos resultados, y sin progresión de la enfermedad, reportando una efectividad en la prevención de progresión a etapas de daño renal terminal o muerte en un 75% en 22 pacientes con grado IV de afección renal severa y siendo estos tratados con ciclofosfamida intravenosa. 5 pacientes fueron refractarios al tratamiento convencional, utilizando la plasmaféresis como alternativa al tratamiento, teniendo una mejoría transitoria, sin embargo los 5 pacientes evolucionaron a falla renal terminal.¹³

Sabemos que se ha utilizado inmunoglobulina humana en enfermedades autoinmunes, con una eficacia variada, De las cuales se describen patologías

hematológicas autoinmunes como la purpura trombocitopénica autoinmune, también en miopatías inflamatoria autoinmunes, síndrome anti fosfolípidos, vasculitis sistémicas, y enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide, y lupus eritematoso sistémico, demostrándose en un estudio retrospectivo de 59 pacientes con LES y tratamiento con inmunoglobulina humana (n=31), encontrándose mejoría clínica en el 65% de los pacientes tratados, donde en los casos de reportes con dosis altas de GGIV se asoció a la resolución de la enfermedad en pacientes con lupus y afectación de órganos específicos. El reporte incluyo pacientes con miocarditis, polirradiculopatía, supresión de medula ósea, enfermedad multiorgánica y nefritis lúpica. Sin embargo por la experiencia limitada en reportes anecdóticos y el riesgo potencial de efecto pro trombo embolico debe de aplicarse con precaución como terapéutica en LES y otras entidades autoinmunes^{14, 15}

La inmunoglobulina humana fue utilizada por primera vez en 1952 para reemplazar el déficit de inmunoglobulinas, como profilaxis en las infecciones. Fue autorizada en 1981 por la FDA (Food and Drug Administration) y aprobada para seis entidades específicas, ya que se observo sus beneficios como terapia de reemplazo de anticuerpos, así también para otros efectos, como ser los anti-inflamatorios e inmunomoduladores, desafortunadamente algunas veces su utilidad a sido basada en pequeños estudios o reportes anecdóticos¹⁵

Existen 6 indicaciones clínicas, aprobadas por la FDA para el uso de inmunoglobulina humana, y son las siguientes:

- 1-Tratamiento de las inmunodeficiencias primarias
- 2-Prevención de infecciones bacterianas en hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes causada por leucemia linfocítica crónica
- 3-Prevención de aneurismas coronarios causados por enfermedad de Kawasaki
- 4-Prevención de infecciones, neumonitis y Enfermedad de injerto contra huésped agudo post-transplante de medula ósea.
- 5- Reducción de infecciones bacterianas severas en pacientes con HIV

6-Incremento en el conteo de plaquetas, en púrpura trombocitopénica idiopática, en la prevención o control de sangrado. ¹⁵

La inmunoglobulina humana, administrada intravenosamente tiene un efecto de regulación por retroalimentación negativa, en disminuir la activación por los receptores de Fc-Gamma (FcRIIa y FcRIIc) y/o aumentando el efecto en los diferentes inhibidores de los receptores Fc-gamma (FcRIIB).⁵

Así mismo hay otros efectos que pueden explicar el beneficio en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, como ser la neutralización de los anticuerpos patogénicos, disminución en la producción de auto-anticuerpos, apoptosis en los linfocitos y monocitos, modulación en la producción de citoquinas y antagonistas de citoquinas, disminución en la diferenciación de las células dendríticas, e inhibición de complemento mediador de daño. También tiene actividad anti idiótipo, anti DNA, anticuerpos anticardiolipína, contribuyendo así al control de la enfermedad, regulación del complemento, y regulación de células T y B.^{5, 11}

Se han reportado series de casos que respaldan el beneficio de la inmunoglobulina humana en LES. Donde Se ha encontrado el control de la actividad de la enfermedad desde un 33 a 100% en las diferentes series de casos en los diferentes espectros de la enfermedad.

Orbach y colaboradores en su revisión a la literatura en el uso de la inmunoglobulina en glomerulonefritis lúpica encontró que la mayoría de los reportes clínicos mostraron un efecto predominantemente positivo en la disminución de los niveles de proteinuria y creatinina sérica, inclusive mejoría en la clasificación de la OMS, y en la reducción de depósitos de inmunocomplejos que se demostró en un número limitado de pacientes. Zandman-Goddard y colaboradores también mencionan el uso de inmunoglobulina humana en un total de 106 pacientes con nefritis lúpica en donde también la proteinuria, y el aclaramiento de creatinina mejoran; Por ejemplo en un estudio, 9 niños con

resistencia a los pulsos con ciclofosfamida, se indicó inmunoglobulina humana a altas dosis, reportando una reducción importante de la proteinuria de 6.1 a 1.4gr/día y recuperando la depuración de creatinina de 31 a 77ml/min; 4 de 7 pacientes con nefritis grado IV tuvieron remisión completa después de un año. ^{12, 14,16}

Así mismo los estudios respaldan su eficacia, siempre y cuando se valoren los riesgos, costo y beneficio, ya que existe el potencial de desarrollar insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal previa al tratamiento. Los productos de GGIV que tenían sacarosa como estabilizador fué asociado a nefrotoxicidad, por un mecanismo de nefrosis osmótica, Orbach y colaboradores refieren que se han publicado 32 reportes que incluye a 78 pacientes donde el desarrollo de la toxicidad renal se relaciona con GGIV. Y La FDA de junio de 1985 a noviembre de 1996, ha recibido 120 reportes de todo el mundo, 88 de estados unidos americanos y ambos grupos se observo que al menos la mitad de los pacientes tenían enfermedad renal pre-existente y que la GGIV tenía sacarosa como contenido (90% en el grupo de FDA y 72% en la publicación de casos). ^{5, 10,14}

En la actualidad se recomienda el uso de GGIV en aquellos casos de resistencia al manejo convencional, como medida de inmunomodulación en los casos severos, o en las formas severas de la enfermedad que son controladas con corticoesteroides a altas dosis.

Planteamiento del Problema

La morbilidad y mortalidad de pacientes con nefritis lúpica ha mejorado considerablemente en las ultimas dos décadas, esto en parte por una mejor comprensión y entendimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad, y por la mejoría en los estándar o regímenes de tratamiento. Sin embargo existe un grupo

de pacientes en quienes existe una resistencia a la terapia convencional con esteroides y citotóxicos como la ciclofosfamida que es el fármaco de elección, y otras opciones terapéuticas como la azatioprina, cuya evolución con recaídas y deterioro de la función renal, hace considerar la utilidad de terapias alternativas y nos replantea la pregunta sobre los beneficios reportados por la inmunoglobulina humana en estos casos en particular.

Pregunta de Investigación

- P En pacientes humanos con nefropatía lúpica, cual es la eficacia
I de tratamiento convencional mas administración de inmunoglobulina
Humana
C Comparada con la administración de tratamiento convencional solo, para
O Reducir el grado de daño renal evaluado mediante pruebas de función
renal.

Justificación

El tratamiento de la nefropatía lúpica actualmente es con inmunosupresores y en el caso de la inmunoglobulina humana, los reportes en la literatura internacional son escasos y/o anecdótica, sin embargo se ha demostrado su utilidad como parte del tratamiento no convencional o como terapia alternativa en el tratamiento de nefropatía lúpica resistente al uso de medicamentos convencionales, ya que se ha reportado la disminución de la proteinuria y el mejoramiento de la función renal. El propósito de este proyecto es documentar la eficacia del uso de la gammaglobulina en la nefropatía lúpica.

Objetivo General

Documentar la eficacia y seguridad de la GGIV en nefropatía lúpica en humanos, a través de función renal (aclaración de creatinina, disminución de proteinuria y de azoados)

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Revisión sistemática de la literatura.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Artículos en pacientes humanos con nefropatía lúpica que reciban inmunoglobulina humana a dosis inmunomoduladoras (1gramo/kilo/dosis) versus cualquier otra terapia mas tratamiento convencional como prednisona, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate, el ácido micofenólico, clorambucil, ciclosporina.

Medidas de resultado:

Primarias:

Disminución de la proteinuria, mejoría en la depuración de creatinina, mejoría de Pruebas de la función renal.

Secundaria:

Biopsia renal, Hipertensión arterial, elevación de azoados, oliguria, reacción alérgica.

Material y métodos

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios.

Métodos:

Estrategia de búsqueda para identificación de estudios con termino *MeSh* "lupus nephritis", "gammaglobuline", "intravenous immunoglobuline"

Se utilizó información presente en los centros de documentación e información bibliográfica utilizando las siguientes bases de datos de internet: Pubmed, Lilacs, Artemisa, Cochrane, Embase.

Los límites fueron: estudios en humanos, referentes a la utilización de inmunoglobulina humana intravenosa en pacientes con nefritis lúpica. No se aplicó ninguna restricción de idioma, ni límite de tiempo.

Criterios de selección

Se incluyeron artículos con diseño de investigación de ensayo clínico, cohorte, realizados en humanos, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología y cuyo objetivo principal fuera evaluar la eficacia de la GGIV en nefritis en esta población. Si bien en la actualidad en el Lupus Eritematoso Sistémico la dosis de la GGIV no se encuentra estandarizada, ingresamos al estudio los reportes sin limitación por la dosis utilizada.

Métodos de la revisión

Se realizó el cribaje del título y el resumen de cada cita identificada de acuerdo con la estrategia de búsqueda para valorar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada publicación.

Cada artículo se evaluó en forma independiente de acuerdo a los criterios de inclusión. Dos revisores (FERL, AMDF) determinaron si era elegible o no. En caso de no tener acuerdo, el tercer revisor (IMM) definió la elegibilidad o no del artículo. En ningún caso hubo desacuerdo. De un total de 45 artículos, fueron considerados potencialmente elegibles 7, de los cuales 5 fueron excluidos y solo 2 fueron incluidos.

Se utilizó un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido. Se calificaron los artículos con base en el sistema CASP para ensayos clínicos y cohortes y la escala de Jadad, para ensayos clínicos.

Análisis cualitativo

Variables operacionalizadas

- 1.- Autor: persona(s) que escribieron el estudio.
- 2.- Año: año de publicación del estudio.
- 3.- Revista: medio escrito donde se publicó el artículo
- 4.- Lugar: país donde se realizó el estudio.
- 5.- Diseño: tipo de estudio. (Ensayos clínicos aleatorios, cuasi aleatorios y cohorte)
- 6.- Población: humanos.
- 7.- n: Total de población reportada en cada artículo
- 8.- Inmunoglobulina intravenosa: Derivado sanguíneo que se obtiene a través de la purificación del plasma de por lo menos 1000 donadores sanos, Administrada al paciente por vía endovenosa.
- 9.- Dosis del fármaco: contenido de principio activo de un medicamento, expresado en cantidad por unidad de toma, por unidad de volumen o de peso, que se administrara de una sola vez. En este caso se mide en mg/kg.
- 10.- Citotóxico: fármaco inmunosupresor de tipo químico, como el uso de corticoesteroides, antifólicos, análogos de bases púricas, alquilantes, inhibidores enzimáticos, antagonistas enzimáticos, análogos de adenina y otros. Esta variable se medirá en: 1) Corticosteroides, 2) Inmunosupresores.
- 11.- Corticoesteroides: son los fármacos más potentes y efectivos en la prevención y supresión de la inflamación, causada por estímulos mecánicos, químicos, infecciosos e inmunológicos, su efecto se basa en la inhibición de la transcripción

genética de numerosos genes que codifican proteínas proinflamatorias; siendo estos: Prednisona, prednisolona, hidrocortisona, dexametasona.

12.- Inmunosupresores: son fármacos que deprimen la respuesta inmunológica de forma directa o indirecta, un grupo puede actuar sobre todo interfiriendo severamente en la proliferación celular y llegando a efectos citotóxicos como los antifólicos, y el otro grupo es el que presentan efectos mientras se están empleando y son rápidamente reversibles, estos fármacos son: ciclofosfamida, metotrexate, azatioprina, clorambucil, ciclosporina A, tacrolimus, ácido micofenólico

13.- Efectos adversos del fármaco: síntomas indeseables previstos que pueden presentar los pacientes ante la prescripción de un determinado tratamiento. Estudiaremos los efectos adversos de la gammaglobulina intravenosa. Los efectos adversos reportados de la gammaglobulina son:

- Mareos. ¹
- Vómito. ²
- Artralgia. ³
- Alteraciones de la tensión arterial sistémica. ⁴
- Insuficiencia renal. ⁵
- Choque anafiláctico. ⁶
- Meningitis aséptica. ⁷

14.- Calidad de evidencia: el que asigne por la aplicación de CASP y Jadad.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ver Anexo 1

Descripción de los estudios

Se realizó la búsqueda mediante los términos MeSh y se identificaron 7 estudios como potencialmente elegibles. 5 estudios fueron excluidos, siendo 2 los que cumplieron con los criterios de inclusión.

Artículos excluidos

Micheloud D 2006¹⁷, Levy Y 2000¹⁸, De Vita S 1991¹⁹, Corvetta A 1989²⁰, Sugisaki T 1983²¹.

Estos artículos se excluyeron porque todos fueron reportes de casos y ninguno fue de cohortes o ensayo clínico.

Estudios incluidos

Se incluyeron 2 artículos en esta revisión, siendo uno un estudio de cohorte y el segundo un ensayo clínico, el primero se realizó en Taipei, Taiwán y el segundo en Atenas, Grecia.

El primer estudio fue realizado por el grupo de investigadores de Yuang Lin, de los departamentos de investigación médica en pediatría y patología, escuela de medicina, en Taipei, Taiwán, en 1989. Siendo este un estudio de cohorte.

Yuang Lin¹⁶ y colaboradores realizaron un estudio que se realizó entre julio de 1984 y diciembre de 1987, en el cual se incluyeron 9 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico conforme a los criterios de diagnóstico revisados en 1982 y con nefropatía lúpica que no respondieron al tratamiento con pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida oral. Se les administró posteriormente inmunoglobulina humana a dosis de 2 gr/kg, distribuido en 5 dosis subsecuentes. Todos niños entre los 11 y 14 años de edad, 5 del género femenino y 4 masculinos. Todos manifestaron síndrome nefrótico y elevación de azoados. Además se les realizó biopsia renal antes del tratamiento con GGIV, clase IV en 5 casos, clase V en dos casos y clase IV con clase V en dos casos. Se realizó

posterior a la aplicación de GGIV biopsia renal en 7 de los 9 casos y su correlación de resultados de laboratorio y clínica con medición de azoados, proteinuria y aclaramiento de creatinina, en los 9 casos. En los resultados se observó una mejoría clínica e histológica importante. De una a dos semanas después del tratamiento, la proteinuria y los niveles de creatinina sérica disminuyeron y el aclaramiento de creatinina aumento. Posterior a la mejoría clínica, se realizo la biopsia renal, revelando mejoría y disminución en la clasificación OMS, a clase IIb en dos casos y clase III en un caso, otro no mostro ningún cambio. Los casos con grado V se observo una efectividad disminuida, requiriendo para su mejoría clínica la administración de esteroide a dosis de 5 a 10 mg en días alternos, mejorando en un tiempo de dos a seis meses. Inmunológicamente se observó que después de la aplicación de GGIV, los niveles de C3, C4, CH50 incrementaron y los complejos inmunológicos circulantes (CIC) y los anticuerpos DNA de doble cadena disminuyeron. Los resultados se expresaron como $\text{media} \pm \text{desviación estándar}$ y las comparaciones se hicieron con t-student. Los efectos secundarios fueron mínimos como escalofríos y temblores.

El segundo estudio, fue realizado por el grupo de Boletis del departamento de nefrología y fisiopatología de la escuela de medicina de la Universidad de Atenas y departamento de Higiene y Epidemiología de la Universidad de Loannina en 1999, siendo este un estudio de ensayo clínico.

Boletis²² y colaboradores, realizaron su estudio entre diciembre de 1994 y abril de 1997, en el cual aleatorizarón 14 pacientes para valorar la eficacia y seguridad de la inmunoglobulina intravenosa, este estudio fue éticamente aprobado y la aleatorización fue con pacientes con nefropatía lúpica, que ya habían recibido ciclofosfamida a $1\text{gr}/\text{mt}^2$ una vez al mes por 6 meses y una dosis de prednisona a $0.5\text{mg}/\text{kg}$ al día. Fueron luego dos grupos, el primero que recibió ciclofosfamida cada dos meses por 6 meses y luego cada tres meses por un año y el segundo

grupo recibió GGIV 400mg/Kg una vez al mes por 18 meses. Se excluyó a los pacientes que habían recibido ciclofosfamida por más de 6 meses, embarazo, edad menor de 18 años ó mayor de 75 años de edad, e historia de malignidad. Se tomaron en cuenta las variables de actividad de la enfermedad como ser proteinuria, presencia de sedimento urinario activo, elevación de creatinina sérica, disminución del aclaramiento de creatinina y biopsia renal pre-tratamiento. Se consideró la posibilidad de retirar tempranamente en el estudio a los pacientes que presentaran duplicación de la creatinina sérica y efectos tóxicos adversos serios. Al final del estudio ningún paciente fue retirado por estas causas ya mencionadas, no hubo cambios sustanciales en la creatinina sérica (media de los cambios fue de $-8\mu\text{mol/L}$ en ambos grupos, $P=0.83$), el aclaramiento de creatinina (media 4ml/min en el grupo de GGIV y de 8ml/min en el grupo de ciclofosfamida, $P=0.80$), ningún paciente presentó proteinuria con rango nefrótico (media de proteinuria fue de 0.23 vs. 0.40 g/día, $P=0.71$, similar para ambos grupos). La dosis acumulativa de prednisona fue mayor en grupo de ciclofosfamida (media acumulativa fue de 4719 vs. 3334). Dos pacientes de ambos grupos presentaron sedimento urinario activo al final del estudio y solo un paciente del grupo de ciclofosfamida presentó actividad extra renal. Evidenciando este estudio la eficacia y la seguridad de la GGIV como terapia de tratamiento de mantenimiento en nefropatía lúpica.

Calidad metodológica

Los estudios fueron evaluados con el método de CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*). Aplicándose diferentes instrumentos o cuestionarios para cada uno de los dos estudios ya que el primero fue de cohorte y el segundo estudio un ensayo clínico. Ningún estudio reporta un estimador puntual (Odds Ratio), aunque si aplicaron métodos estadísticos como la *t-student* en el estudio de cohortes y el ensayo clínico además de incluir este valor estadístico, *U test* y la prueba de rangos de *Wilcoxon*.

El estudio de Yuang Lin, un estudio de cohorte, se evaluó con el método de CASP (Critical Appraisal Skills Programme).

CASP ESTUDIOS DE COHORTE

	Preguntas CASP	Yuang Lin
1	¿El estudio se centra en un tema plenamente definido?	SI
2	¿La cohorte se recluta de la forma más adecuada?	SI
3	¿El resultado se realizó de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI
4	¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	No se
5	¿El seguimiento de los sujetos fue completamente largo y completo?	si
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	Disminución de la proteinuria y de azoos y elevación del aclaramiento de creatinina. Mejoría o disminución de la categoría de las biopsias renales en la mitad de los pacientes con clasificación IV OMS
7	¿Cuál es la precisión de los resultados?	$P < 0.01$ y $P < 0.05$, no está calculado OR
8	¿Te parecen creíbles los resultados?	SI
9	¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	SI
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI
11	¿Va a cambiar tu decisión clínica?	SI

El estudio de Boletis , un ensayo clínico , se evaluo *con el método de CASP* (Critical Appraisal Skills Programme) correspondiente a su metodología.

CASP de ensayos clínicos

Preguntas CASP	Boletis
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SI
2.- ¿Fue aleatoria la asignación a los tratamientos?	SI
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes?	SI
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?	NO SE
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del estudio?	SI
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de manera similar?	SI
7.- ¿Cómo de grande fue el efecto del tratamiento?	NO SE
8.- ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?	NO SE
9.- ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	SI
10.- ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si
11.- ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costos?	Si

Escala de Jadad para valoración de la calidad de un ensayo clínico

Escala de Jadad para valoración de la calidad de un ensayo clínico		
		Boletis
Aleatorización	No= 0; Si= 1;	1
Doble Ciego	No= 0; Si= 1;	0
Descripción de Retiradas y pérdidas	No= 0; Si= 1;	1
Aleatorización Apropiada	No= 0; Si= 1;	1
Enmascaramiento Apropiado	No= 0; Si= 1;	0
	Total	3

La puntuación máxima que puede alcanzar un ensayo clínico aleatorio es de 5 puntos. Un ensayo clínico aleatorio es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3.

Resultados

Dos estudios cumplieron los criterios de selección y se incluyeron en la presente revisión. (Yuang Lin 1989, Boletis 1999). El primer estudio su diseño fue una cohorte y el segundo un ensayo clínico. No existió desacuerdo con respecto a la inclusión/exclusión del estudio, la evaluación de la calidad o la extracción de los datos entre los investigadores.

En cuanto a la Escala de Jadad para valoración de la calidad de un ensayo clínico, el estudio de Boletis obtuvo un puntaje de 3 en cuanto a su calidad.

Medidas de resultado primarias

1- Disminución de la proteinuria de 24 horas, gramos:

- En el estudio de Yuang Lin se demostró la disminución de la proteinuria. Promedio de los 9 pacientes antes de la aplicación de GGIV fue de 6.14 ± 1.67 y después de la aplicación de GGIV a 1.39 ± 1.11 , $P < 0.01$
- En el estudio de Boletis la media de los cambios de la proteinuria fue similar en ambos grupos (0.23 g/día en los pacientes con GGIV y de 0.40 g/día en el grupo de ciclofosfamida). Ningún paciente presentó rangos nefróticos en los dos grupos.

2- Disminución de la creatinina sérica, mg/dl:

- Antes de la aplicación de GGIV el promedio de los 9 pacientes fue de 3.57 ± 1.66 y después de la aplicación de GGIV fue de 1.22 ± 0.66 , $P < 0.05$
- Estudio de Boletis los cambios no fueron sustanciales para ambos grupos, con una media de $-8 \mu\text{mol/L}$ en ambos grupos, $P = 0.83$

3- Elevación del aclaramiento de creatinina, ml/min:

- Previa aplicación de GGIV el promedio fue de 30.63 ± 13.16 y después de la aplicación de GGIV fue de 76.98 ± 16.98 , $P < 0.01$
- Estudio Boletis los cambios en la media fue de 4ml/min en el grupo de GGIV y de 8ml/min en el grupo de ciclofosfamida, $P = 0.80$

*En el estudio de Yuang Lin, Los resultados previos se tomaron antes de iniciar la aplicación de GGIV y el posterior 1 mes después de la aplicación de GGIV.

Medidas de resultado secundaria

1- Biopsias:

Se realizó biopsia previo a la aplicación de GGIV en los 9 pacientes, sin embargo solo a 7 se les realizó la biopsia posterior a la aplicación de GGIV. 5 fueron grado IV, 2 grado IV y V y 2 grado V, según la clasificación OMS. Se demostró en este estudio que de los 5 pacientes con grado IV, 3 de ellos posterior a la aplicación de GGIV disminuyeron su categoría, dos a IIb y uno a categoría III, los otros dos no presentaron ningún cambio al igual que los dos pacientes con categoría IV y V. no se realizó biopsia posterior a la aplicación de GGIV a los de categoría V, que fueron dos pacientes. Por técnica de inmunofluorescencia y microscopia electrónica se demostró la disminución de los complejos inmunes o depósitos en el glomérulo en los 7 pacientes que se realizó biopsia posterior a la aplicación de GGIV.

En el estudio de Boletis solo se consideró la biopsia renal previo a la aleatorización de los pacientes, presentando 11 pacientes grado III y 3 pacientes grado IV, no se realizó biopsia al final del estudio.

2- Efectos secundarios o adversos

En el estudio de Yuang Lin se reportaron efectos mínimos como temblores y escalofríos, sin presentar ningún otro efecto, siendo así segura su aplicación.

En el estudio de Boletis menciona que ningún paciente se retiró del estudio por efectos tóxicos no deseados, sin embargo no hace mención de algún efecto secundario menor.

Discusión

En la actualidad la GGIV es aún una terapia experimental para enfermedades autoinmunes como LES, síndrome antifosfolípidos, miastenia gravis, esclerosis múltiple y vasculitis, ya que lastimosamente no disponemos de suficientes estudios o ensayos clínicos controlados, para demostrar su eficacia y seguridad, siendo los reportes de casos desafortunadamente los que prevalecen en la literatura médica internacional.^{23,24}

Se han propuesto en diferentes revisiones la utilización de la GGIV como tratamiento alternativo en la nefritis lúpica, con resultados en la mayoría de los reportes que demuestra la mejoría en la proteinuria, en los valores de creatinina sérica y en el aclaramiento de la creatinina. Siendo la mayoría de estos reportes anecdóticos o reporte de casos únicamente.

En nuestra revisión solo encontramos dos estudios controlados, el estudio de Yuang-Lin, una cohorte que incluyó a 9 pacientes tratados con GGIV que no respondieron al tratamiento con ciclofosfamida y prednisona, donde se observó una mejoría clínica, laboratorial e histopatológica, con disminución importante de los depósitos de inmunocomplejos en 7 pacientes, ya que en dos de ellos no se

realizaron los estudios histopatológicos (biopsia renal), sin embargo los 9 pacientes incluidos tuvieron mejoría clínica y laboratorial, disminuyendo la proteinuria y la elevación de los azoados e incrementando el aclaramiento de la creatinina. También inmunológicamente presentaron mejoría, incrementando los valores de C3, C4, CH50, disminuyendo los anticuerpos DNA de doble cadena y los complejos inmuno circulantes. Se aplicó el sistema de calificación de CASP, observando que este estudio se centró en el tema de forma bien definida, la cohorte se aplicó de forma bien adecuada, con resultados creíbles y aplicable a nuestro medio.

El estudio de Boletis y colaboradores, incluyó a 14 pacientes, un ensayo clínico aleatorizado controlado, comparando la efectividad de la GGIV vs ciclofosfamida. Donde los resultados finales arrojaron información con datos estrechos entre los dos grupos de pacientes, demostrando así que ambos medicamentos son efectivos y tan bueno es uno como el otro. No refiere el cegamiento de los investigadores y tampoco reporta la desviación standard, ni las medidas de efecto terapéutico como el odds ratio (razón de momios) e intervalos de confianza, por lo que somos incapaces de saber si el tamaño de la muestra fue suficiente para alcanzar los objetivos, pues tampoco reportan el cálculo de tamaño muestral o el cálculo del poder. Por otro lado usaron las pruebas de Wilcoxon y la U de Mann-Whitney, que indican que la distribución de los datos no era simétrica y reportan que la diferencia entre los dos grupos de tratamiento no existió.

Este estudio nos da evidencia de la seguridad y eficacia de la GGIV y de la ciclofosfamida en la terapia de mantenimiento de la nefritis lúpica.

En México el costo actual de la GGIV va de 850 hasta 1500 pesos por gramo (1 gramo) en comparación de la ciclofosfamida que administrado por vía endovenosa es de 132.22 hasta 250 pesos por gramo (1 gramo) y por la vía oral es de 88 hasta 150 pesos la caja de 50mg por unidad, por lo que debe analizarse el costo beneficio del tratamiento a implementar en los pacientes.

Los efectos tóxicos o secundarios reportados en ambos estudios fueron mínimos, como escalofríos, demostrando seguridad en ambos trabajos.

Los resultados de esta revisión sistemática de la literatura no permitieron realizar meta análisis ya que ninguno de los dos trabajos incluidos declara con un estimador puntual (Odds Ratio) el tamaño del efecto, ni los intervalos de confianza.

La escasez de estudios es un indicador de la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados controlados.

CONCLUSIONES

- De acuerdo a los estudios evaluados el uso de la GGIV es tan efectivo en la nefritis lúpica como la ciclofosfamida.
- En pacientes con nefritis lúpica refractaria, la gammaglobulina humana es efectiva como terapia alternativa al tratamiento convencional con inmunosupresores.
- Por la escasez de estudios debe de realizarse mas estudios multicentricos, de tipo ensayo clínico aleatorizados con el fin de comprobar su eficacia y seguridad en estos pacientes.

CONFLICTOS DE INTERES

Los autores de este proyecto declaramos no recibir ninguna remuneración económica. Por lo que no tenemos conflicto de interés.

Anexo 1

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Inmunoglobulina humana intravenosa en nefritis lúpica en humanos.

REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA

A. Autor			
B. Año			
C. Revista			
D. Lugar:			
E. Diseño	1. Ensayo clínico aleatorio	<input type="checkbox"/>	
	2. Ensayo clínico cuasi aleatorio	<input type="checkbox"/>	
	3. Cohorte	<input type="checkbox"/>	
	4. Otro	<input type="checkbox"/>	
F. n(población reportada)	<input type="text"/>		
G. Dosis GGIV	<input type="text"/> mg/kg		
H. Proteinuria pre tratamiento	<input type="checkbox"/>	Proteinuria post tratamiento	<input type="checkbox"/>
I. Creatinina sérica pre	Creatinina sérica post		
J. Aclaramiento de creatinina pre	Aclaramiento de creatinina post		
K. Biopsia	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
M. Tiempo de administración			
N. Dosis aplicadas			
Ñ. Efectos adversos	1 Mareos	2. Vómito	
	3. Choque anafiláctico	4. Artralgias	
	5. Meningitis aséptica	6. Hipertensión arterial	
	7. Insuficiencia renal		
O. Tratamiento inmunosupresor previo	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
P. CASP	1. capítulo A [Si] [No]	2. Capítulo B [Si] [No]	
Q. Puntaje escala de jaded	1 2 3 4 5		

Bibliografía

- 1 Stichweh D, Pascual V, et al. Autoimmune mechanisms in children with systemic lupus erythematosus. *Current Rheumatology Reports* 2005, 7: 421-426
- 2 Brasington D Richard et al. Immunologic rheumatic disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111:s593-601
- 3 Berron Daniel. Lupus Eritematoso Sistemico. *Enfermedades autoinmunitarias en el niño. México* 2007, primera edición, pág. 19-43.
- 4 Lee Y Susan, Kavanaugh Arthur. Autoimmunity, vasculitis, and autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: s445-50.
- 5 Buhaescu I, Covic A, et al. Treatment of Proliferative Lupus Nephritis—A Critical Approach. *Semin Arthritis Rheum* 36:224-237
- 6 Cameron Stewart. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 10: 413–424, 1999
- 7 Chiu Mok C. Therapeutic Options for Resistant Lupus Nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 36:71-81
- 8 Baqi N, Moazami S, et al. Lupus Nephritis in Children: A Longitudinal Study of Prognostic Factors and Therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7:924-929.
- 9 B Ranchin and S Fargue. New treatment strategies for proliferative lupus nephritis: keep children in mind. *Lupus* (2007) 16, 684–691
- 10 Wallace Daniel, Hahn Bevra, et al. *Dubois' Lupus erythematosus. Lupus nephritis pathology, clinical and laboratory features of lupus, the management of lupus, seventh edition, 2007, 1094-1132.*
- 11 Meissner M, Sherer Y, et al. intravenous immunoglobuline therapy in a patient with lupus serositis and nephritis. *Rheumatol int* (2000) 19:199-201
- 12 Zandman Goddard G, Levy Y, et al. Intravenous Immunoglobulin Therapy and Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2005, Dec; (3):219–228.
- 13 Bogdanovi'c R, Nikoli'c V, et al. Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center. *Pediatric nephrology.* 2004 jan;19(1):36-44
- 14 Orbach H, Tishler M, et al. Intravenous Immunoglobulin and the Kidney—A Two-Edged Sword. *Semin Arthritis Rheum* 34:593-601
- 15 Orange J, Hossny E, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: S525-53.

- 16 Ching-Yuang Lin et al. Improvement of histological and immunological change in steroids and immunosuppressive drug-resistant lupus nephritis by high dose intravenous gamma globulin. *Nephron* 1989,(53):303-310.
- 17 Micheloud D, Nuño L, Rodríguez-Mahou M, Sánchez-Ramón S, Ortega MC, Aguarón A, Junco E, Carbone J, Fernández-Cruz E, Carreño L, López-Longo FJ. Efficacy and safety of Etanercept, high-dose intravenous gammaglobulin and plasmapheresis combined therapy for lupus diffuse proliferative nephritis complicating pregnancy. *Lupus*. 2006;15(12):881-5.
- 18 Levy Y, Sherer Y, George J, Rovensky J, Lukac J, Rauova L, Poprac P, Langevitz P, Fabbrizzi F, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 Apr;29(5):3217.
- 19 De Vita S, D'Ascanio A, Bombardieri S. [Use of high-dose intravenous immunoglobulins in the therapy of connectivitis: preliminary experience in 5 cases]. *Recenti Prog Med*. 1991 Nov;82(11):603-6.
- 20 Corvetta A, Della Bitta R, Gabrielli A, Spaeth PJ, Danieli G. Use of high-dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: report of three cases. *Clin Exp Rheumatol*. 1989 May-Jun;7(3):295-9.
- 21 Nippon Jinzo Gakkai Shi. High dose gamma globuline therapy for membranous nephropathy , membranoproliferative glomerulonephritis and lupus nephritis. 1983 Jun;25(6):697-708.
- 22 Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet*. 1999 Aug 14;354(9178):569-70.
- 23 Gisele Zandman-Goddard,1,2 Yair Levy,3 and Yehuda Shoenfeld. Intravenous Immunoglobulin Therapy and Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*.(2005) 29:219-228.
- 24 Kazatchkine M, Kaveri S. immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. Sept 2001;345(10):747-755.