



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“IMPACTO DE LA SEVERIDAD, ÍNDICE DE ACTIVIDAD, ÍNDICE
DE CRONICIDAD (EN LA BIOPSIA RENAL) Y DEL TIPO DE
TRATAMIENTO SOBRE LA FUNCIÓN RENAL Y PRONÓSTICO
DE LA NEFRITIS LÚPICA EN NIÑOS MEXICANOS
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA
DRA. ANA ISABEL JIMÉNEZ ROMERO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

TUTOR DE TESIS: DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES



MÉXICO, D.F.

2004


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“IMPACTO DE LA SEVERIDAD, ÍNDICE DE ACTIVIDAD, ÍNDICE DE
CRONICIDAD (EN LA BIOPSIA RENAL) Y DEL TIPO DE TRATAMIENTO
SOBRE LA FUNCIÓN RENAL Y PRONÓSTICO DE LA NEFRITIS LÚPICA EN
NIÑOS MEXICANOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

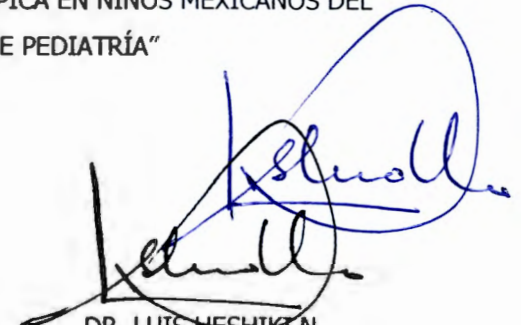
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA
DRA. ANA ISABEL JIMÉNEZ ROMERO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS: DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES

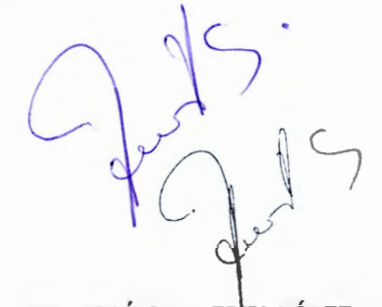
"IMPACTO DE LA SEVERIDAD, ÍNDICE DE ACTIVIDAD, ÍNDICE DE CRONICIDAD
(EN LA BIOPSIA RENAL) Y DEL TIPO DE TRATAMIENTO SOBRE LA FUNCIÓN
RENAL Y PRONÓSTICO DE LA NEFRITIS LÚPICA EN NIÑOS MEXICANOS DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA"



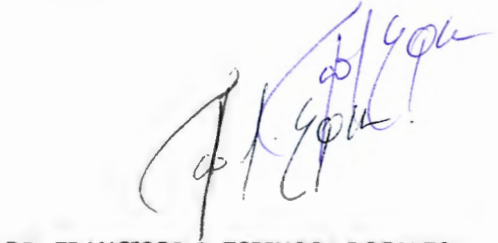
DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



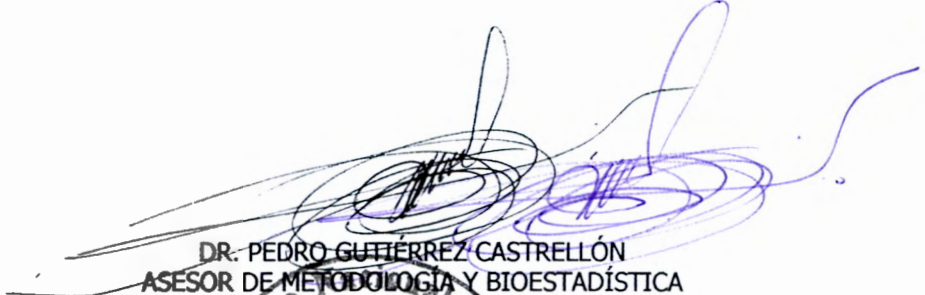
DR. LUIS HESHIK N.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSÉ G. HUERTA LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES
TUTOR DEL TRABAJO DE FIN DE
CURSO



DR. PEDRO GUTIÉRREZ CASTRELLÓN
ASESOR DE METODOLOGÍA Y BIOESTADÍSTICA



“Impacto de la severidad, índice de actividad, índice de cronicidad (en la biopsia renal) y del tipo de tratamiento sobre la función renal y pronóstico de la nefritis lúpica en niños mexicanos del Instituto Nacional de Pediatría”

Ana Isabel Jiménez Romero, Francisco Javier Espinosa Rosales, Beatriz Yolanda de León Bojorge, María del Carmen Mejía Hernández, Pedro Gutiérrez Castellón, Samuel Zaltzman Girshevich.

Palabras clave: nefritis lúpica, biopsia renal, índice de actividad, índice de cronicidad.

RESUMEN

Antecedentes: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es la enfermedad autoinmune más frecuente y la nefritis lúpica (NL) representa la principal causa de morbi-mortalidad en estos pacientes, así como la causa más frecuente de admisiones hospitalarias. Existen muchas controversias sobre el tratamiento de la NL en niños.

Objetivos: Valorar el impacto del tipo de tratamiento sobre la función renal en pacientes con NL y valorar el impacto del daño histopatológico (severidad, índice de actividad e índice de cronicidad), para el pronóstico de la nefritis lúpica.

Material Y Método: Se incluyeron los pacientes con diagnóstico clínico y por biopsia de NL que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría de 1971 al 2000. Se les clasificó de acuerdo a la escala de OMS y se calificaron con índice de actividad y cronicidad. Se identificó en el expediente clínico el tipo de tratamiento y los resultados de las pruebas de función renal iniciales y las más recientes. Se agruparon en cinco categorías según el tratamiento recibido.

Resultados: Se incluyeron 21 pacientes con diagnóstico de NL. El tratamiento que con mayor frecuencia se administró fue esteroide más ciclofosfamida (CFA) vía oral (VO). El 76% de los pacientes cursaron con anticuerpos anti-DNA nativo (a-DNAn) positivo y el grado de NL más frecuente fue el IV. Todos los pacientes cursaron con datos clínicos de disfunción renal, la cual se clasificó en leve y severa. Seis pacientes presentaron mejoría de la función renal, teniendo tratamiento con esteroide y CFA; estos pacientes cursaban con índice de cronicidad menor a 4. Ocho pacientes cursaron con enfermedad activa, seis con enfermedad inactiva y seis pacientes fallecieron principalmente por sepsis aunado a la actividad de la enfermedad.

Discusión: A pesar del número reducido de pacientes, podemos sugerir que el uso de ciclofosfamida como inmunosupresor unido al esteroide es el tratamiento más adecuado para el manejo de pacientes con NL. Los pacientes que presentaron mejoría en la función renal, fueron aquellos que cursaban con índice de cronicidad menor a 4, lo cual puede sugerir que un índice de cronicidad menor a 4 puede ser de buen pronóstico para predecir la reversibilidad de la lesión renal.

ABSTRACT

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) remains the prototypic example of an autoimmune disease and lupus nephritis (LN) is the most common cause of morbidity and mortality. The optimal therapy for lupus nephritis in child remains controversial.

Objective: To determine the impact of therapy in renal function in patients with lupus nephritis and to determine the impact of histologic damage (severity, activity index and chronicity index), in lupus nephritis prognosis.

Methods: We studied patients with clinic and histologic diagnosis of LN in Pediatrics National Institute from 1971 to 2000. LN was classified by World Health Organization (WHO) classes. Treatment and initial and final renal function were identified. Patients were classified in five therapy classes.

Results: We included 21 patients with LN. The most common therapy was corticosteroid and oral cyclophosphamide. Anti-dsDNA was positive in 76% and WHO class IV was most frequent. Renal dysfunction was classified in mild and severe. Six patients improve renal function, their therapy were corticosteroid and cyclophosphamide and their chronicity index were less than 4. Eight patients had active disease, six inactive disease and six died with active disease and sepsis.

Discussion: We can suggest that corticosteroid and cyclophosphamide is the best therapy in LN and that chronicity index less than 4 is a good prognosis in reversibility renal damage.

ANTECEDENTES

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es la enfermedad autoinmune sistémica más frecuente. Las primeras descripciones de esta enfermedad datan de 1813, y se reconocen desde entonces manifestaciones cutáneas como eritema malar y lupus discoide, que en la actualidad forman parte de las características más constantes. Sin embargo, en 1903 Osler, describió la asociación entre las manifestaciones cutáneas y alteraciones sistémicas como artritis, neumonía, pericarditis, hemorragia y nefritis; puntualizando además, la relevancia de dichas alteraciones sobre la evolución de los pacientes **(1)**. Parte de la fisiopatología de LES es causada por hiperactividad de las células T CD4+ que provocan estimulación policlonal de células B autorreactivas y producción de autoanticuerpos con formación de complejos inmunes los cuales se depositan en sitios como el riñón, originando la nefritis lúpica **(2)**.

La nefritis lúpica es la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con LES y representa el factor más frecuente de admisiones hospitalarias **(1)**. Los criterios revisados de 1982 para LES, según el Colegio Americano de Reumatología (CAR), definen la alteración renal por la presencia de 1. Proteinuria mayor de 0.5 g/día o mayor de +++ por tira reactiva si no se realiza cuantificación, 2. Eritrocituria, 3. Leucocituria y/o 4. Cilindruria **(3)**. La nefritis lúpica se clasifica por los hallazgos de biopsia renal al examen por microscopía de luz.

La clasificación patológica más usada es la publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en donde se proponen cinco clases histológicas que van desde la normalidad (I) hasta la glomerulonefritis más severa (VI). Además de lo anterior, se han descrito factores pronósticos. De acuerdo al "Renal Pathology Scoring System", existen lesiones que representan actividad de la enfermedad y que son potencialmente reversibles (índice de actividad) y lesiones como esclerosis y fibrosis que hablan de cronicidad (índice de cronicidad) **(5)**. La combinación de la clasificación de la OMS con los índices de actividad y cronicidad provee información útil tanto para decidir el esquema terapéutico como para el pronóstico de la nefritis lúpica **(1-6)**. Se ha publicado que los pacientes con glomerulonefritis mesangial tienen mejor sobrevida a 5 y 10 años de seguimiento que aquellos con otras clases histológicas **(1)**.

En la reunión internacional para el manejo de pacientes con LES en 1996, se reportaron los resultados de una evaluación de daño renal definiendo el pronóstico renal por predictores histológicos, especialmente el índice de cronicidad **(7)**.

TABLA 1. Clasificación morfológica de Nefritis Lúpica. Modificada de la OMS

OMS	CLASE	HISTOLOGÍA
I	Normal	a) Sin evidencia de lesión por todas las técnicas b) Normalidad en *ML, con depósitos por **HE o ***IF
II	Mesangiopatía	a) Ensanchamiento mesangial y/o hiper celularidad leve + b) Hiper celularidad moderada ++
III	Glomerulonefritis Focal y segmentaria	a) Lesiones necróticas activas b) Lesiones activas y escleróticas c) Lesiones escleróticas
IV	Glomerulonefritis Difusa	a) Sin lesiones segmentarias b) Con lesiones activas necrotizantes c) Con lesiones activas necrotizantes y escleróticas d) Con lesiones esclerosantes
V	Glomerulonefritis Difusa Membranosa	a) Membranosa pura b) Asociadas a lesiones de categoría II c) Asociadas a lesiones de categoría III d) Asociadas a lesiones de categoría IV
VI	Glomerulonefritis Esclerosante avanzada	

*ML: Microscopía de Luz.

**HE: Hematoxilina y Eosina

***IF: Inmunofluorescencia

TABLA 2. Índices de Actividad y Cronicidad en la Nefritis Lúpica

RENAL PATHOLOGY SCORING SYSTEM*	
ÍNDICE DE ACTIVIDAD	ÍNDICE DE CRONICIDAD
Anormalidades Glomerulares	
1. Proliferación celular mesangial	1. Esclerosis glomerular
2. Necrosis fibrinoide, cariorrhexis**	2. Fibrosis en proliferación extracapilar (medias lunas)
3. Proliferación extracapilar (medias lunas)**	
4. Trombos hialinos, asas de alambre	
5. Infiltración leucocitaria	
Anormalidades tubulointersticiales	
1. Infiltrado celular-mononuclear	1. Fibrosis intersticial
	2. Atrofia tubular

*Cada dato histológico se gradúa semicuantitativamente en escala de 0,1,2, ó 3 (ausente, leve, moderado, y severo, respectivamente). El puntaje máximo para el índice de actividad es 24, para el índice de cronicidad es 12.

**Su puntaje se multiplica por dos.

Las modalidades terapéuticas para la nefritis lúpica incluyen esteroides orales, pulsos de metilprednisolona y fármacos citotóxicos como ciclofosfamida (CFA) y azatioprina sólo o en combinación con esteroides **(8)**.

Los corticoesteroides usualmente mejoran las manifestaciones renales, pero logran menos remisiones completas y substanciales que lo observado con los citotóxicos. Entre éstos fármacos, la ciclofosfamida IV es el tratamiento estándar **(9,10)**. Cuando se utiliza CFA se observan menos recaídas de la enfermedad renal y disminuye el riesgo de daño en su función, mientras que la terapia con azatioprina no ha demostrado ser mejor que los esteroides sólo para prolongar la sobrevida renal y sólo debe considerarse en pacientes con factores de bajo riesgo para la progresión a la insuficiencia renal. La metilprednisolona como terapia única no prolonga la sobrevida renal comparada con la CFA **(11)**.

Con el objetivo de unificar criterios para el tratamiento de la nefritis lúpica, se han realizado numerosos estudios entre los cuales se encuentra un meta-análisis realizado en "Loyola University Medical Center", EUA, en donde se reunieron los casos de nefritis lúpica de 1970 a 1995, obteniendo 440 pacientes y analizando el tratamiento a base de prednisona sola, azatioprina con y sin prednisona concomitante, CFA oral con prednisona y CFA IV con prednisona. El análisis fue realizado comparando la prednisona oral y citotóxico más prednisona encontrando mayor efectividad de éste último tratamiento con disminución de mortalidad y severidad de daño renal (diferencias de riesgo absoluto de 13.2% y 12.9% respectivamente). Cuando se comparó el grupo de CFA IV más prednisona demostró ser más efectivo que el tratamiento con prednisona sólo, ya que tuvieron menor mortalidad y severidad de daño renal (diferencia de riesgo absoluto de 19.9% y 16.2% respectivamente) **(12)**.

El examen de la biopsia renal permite predecir la reversibilidad de las lesiones histológicas posterior al tratamiento como se comentó anteriormente. Sin embargo además de los signos histológicos de severidad, otros factores pueden influir en el pronóstico de la enfermedad: hipertensión arterial, creatinina sérica inicial, retardo entre el inicio de la enfermedad y el tratamiento, la presencia de exacerbaciones de la nefropatía, y la respuesta al tratamiento al final del primer año **(7)**. Otros parámetros que deben ser evaluados durante el tratamiento son los serológicos como anticuerpos contra DNA nativo (DNAn) y niveles de complemento en suero, integrándose además la evaluación de la función renal con proteinuria, sedimento urinario y depuración de creatinina.

El buen pronóstico en formas severas de nefropatía lúpica, se ha incrementado en los últimos 20 años y el uso de citotóxicos y esteroides parecen ser los responsables de dicho avance **(6)**.

JUSTIFICACIÓN

Existen muchas controversias sobre el tratamiento de la nefritis lúpica en niños. En los treinta años de funcionamiento del Instituto Nacional de Pediatría, se han utilizado diferentes esquemas de tratamiento y aún ahora este padecimiento es tratado en forma distinta por los diferentes especialistas que manejan esta enfermedad.

OBJETIVOS

1. Valorar el impacto del tipo de tratamiento sobre la función renal (proteinuria cuantitativa, cuenta minutada y depuración de creatinina) en pacientes con nefritis lúpica.
2. Valorar el impacto del daño histopatológico, (severidad, índice de actividad e índice de cronicidad) para el pronóstico funcional (proteinuria cuantitativa, cuenta minutada y depuración de creatinina) de la nefritis lúpica.

HIPÓTESIS

1. El grupo de pacientes con nefritis lúpica tratado con Esteroide + CFA VO ó IV, condiciona una función renal a largo plazo clínica y estadísticamente mejor en comparación con el grupo de pacientes tratados con esteroide sólo o combinado con otro inmunosupresor.
2. La severidad de la nefritis y los índices de actividad y cronicidad en la biopsia renal, son factores que impactan en forma significativa la función renal del paciente con nefritis lúpica.

TIPO DE ESTUDIO

El estudio realizado fue:

- ◆ Observacional.
- ◆ Comparativo.
- ◆ Prolectivo.
- ◆ Longitudinal.
- ◆ De una cohorte.

MATERIAL Y MÉTODO

POBLACIÓN OBJETIVO

Todos los pacientes con diagnóstico clínico y por biopsia de nefritis lúpica que hayan acudido al Instituto Nacional de Pediatría desde 1971 hasta el año 2000.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Ambos géneros.
2. Edad menor de 18 años.
3. LES (4 ó más criterios del CAR), en forma simultánea o durante la evolución de la enfermedad.
4. Nefritis lúpica (diagnosticada por biopsia) independientemente de la severidad.
5. Que hayan recibido tratamiento por más de 4 meses en el INP. De acuerdo a la experiencia del servicio de inmunología del INP durante 29 años, se requiere de por lo menos 4 meses de administración del tratamiento para LES y nefritis para poder realizar una evaluación de respuesta al mismo.
6. Que se cuente con laminillas disponibles de biopsias renales para revaloración por el patólogo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Otras enfermedades o eventos que ocasionen daño renal permanente, no mediado por LES, como infección, hipovolemia, trombosis.
2. Aquellos casos en los que la información tomada del expediente esté incompleta.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes en los que se confirme un mal apego al tratamiento, lo cual se determinará a través de un interrogatorio dirigido con el propósito de que los pacientes confiesen haber tomado el medicamento con dosis menores a las prescritas o haberlos suspendido. Lo anterior se reflejará también en su

evolución clínica, alteración en las pruebas de función renal (disminución de depuración de creatinina, cuenta minutada alterada y aumento de proteinuria) y por alteración en las pruebas inmunológicas (disminución de complemento, positividad de anticuerpos anti-DNA).

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO Y VARIABLES DEL ESTUDIO

Se identificaron en el departamento de patología, todas las biopsias renales con reporte compatible con nefritis lúpica. Las primeras 20 biopsias se utilizaron para evaluar el consenso de los observadores –patólogos- para interpretarlas, asegurando así la consistencia en el diagnóstico de cada una de ellas. Se revisó el expediente clínico de cada caso para verificar que cumpliera con los criterios de inclusión. El patólogo revisó cada biopsia y le otorgó una calificación de acuerdo a la escala de la OMS para nefritis y una calificación del índice de actividad y cronicidad. Se obtuvo la siguiente información inicial (en el momento de la biopsia) del expediente:

1. Registro hospitalario
2. Edad
3. Género
4. Tiempo de evolución de la enfermedad antes del diagnóstico.
5. Tiempo de evolución de la enfermedad antes del inicio del tratamiento definitivo.
6. Presencia de hipertensión arterial. Definida como aquella T/A mayor de dos desviaciones estándar por arriba del valor promedio normal para la edad y sexo del paciente
7. Tipo de tratamiento (se formarán cuatro grupos)
 - a. Esteroide solamente.
 - b. Esteroide y CFA VO.
 - c. Esteroide y CFA IV.
 - d. Esteroide y otro inmunosupresor.
 - e. Otros
8. Depuración de creatinina inicial (ml/min/1.73m²SC)
9. Proteinuria inicial (g/día)
10. Cuenta minutada inicial
 - a. Eritrocitos/min
 - b. Leucocitos/min
 - c. Cilindros/min
11. Anticuerpos anti-DNA nativo (código: 0= negativo, 1= +, 2= ++, 3= +++)
12. Complemento inicial
13. Creatinina sérica
14. Creatinina urinaria

Se citó a todos los pacientes que pudieron ser localizados para la realización de estudios de laboratorio. Para los pacientes que no acudieron, se utilizó la última determinación consignada en el expediente de los valores de laboratorio citados a continuación:

1. Anti-DNA nativo
2. Complemento
3. Proteinuria (g/día)
4. Depuración de creatinina (ml/min/1.73 m²SC)
5. Cuenta minutada (células/min)
6. Creatinina sérica y urinaria (mg/dl)

Se consignó el tiempo de tratamiento en meses, el tiempo que el paciente se ha mantuvo en vigilancia y el estado actual (1. Activo, 2. Inactivo, 3. muerte, especificando la causa, o 4. Abandono).

La actividad clínica de LES se evaluó mediante un índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) ampliamente aceptado internacionalmente (ver anexo 3). Se catalogó como LES activo si el paciente tenía una calificación del SLEDAI de 3 ó más puntos (Ver anexo 3).

DEFINICIONES OPERACIONALES

- ◆ Cuenta minutada normal: leucocitos: <2000/min, eritrocitos: <1000/min, cilindros: 0
- ◆ Depuración de creatinina normal: 80 ml/min/1.73m² SC
- ◆ Proteinuria normal: menor de 0.3 g/día
- ◆ Creatinina sérica normal: menor de 1.1 mg/dl
- ◆ **Lesión renal leve:**
 - Creatinina sérica: <1.1 mg/dl
 - Cuenta minutada: leucocitos: <2000/min, eritrocitos: <1000/min, cilindros: 0
 - Proteinuria: < 1 g/día, <100mg%.
- ◆ **Lesión renal severa:**
 - Creatinina sérica: >1.1 mg/dl
 - Cuenta minutada: leucocitos: >2000/min, eritrocitos: >1000/min, cilindros: 1 ó más
 - Proteinuria: > 1 g/día, o bien >300mg%

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuó análisis estadístico a través del paquete SPSS versión 9.0 para Windows. Se describió la información mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio y desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana y mediante mediana con valores mínimos y máximos para variables sesgadas o porcentajes para variables categóricas. Se comparó cada uno de los parámetros de la evolución del paciente y de la función renal entre cada uno de los grupos de tratamiento establecido mediante ANOVA de una vía o en su defecto mediante prueba de Kruskal Wallis, con comparaciones múltiples post-hoc mediante análisis de Bonferroni. Las variables de tipo categórico se contrastaron mediante análisis de chi cuadrada. Se efectuó cálculo univariado de riesgos para el desarrollo de una mala evolución mediante riesgo relativo con intervalo de confianza al 95%. Se efectuó cálculo de regresión logística múltiple considerando como variable dependiente la evolución del paciente en forma polinomial y se efectuó cálculo de regresión lineal múltiple considerando como variables dependientes los distintos parámetros de la función renal, considerando para todo el análisis inferencial una p significativa <0.05 .

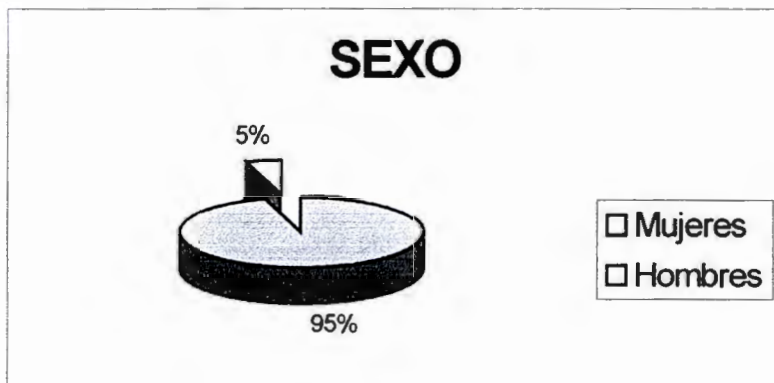
ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos que se realizaron a los pacientes incluidos en este estudio fueron la toma de productos sanguíneos y orina, los cuales forman parte de una evaluación convencional en la evolución de los mismos. Por lo anterior aclaramos que los procedimientos a los que se sometieron al paciente no implican riesgos significativos.

Se solicitó al tutor o al paciente su consentimiento por escrito en donde se especificó su acuerdo en la participación de este estudio (Ver anexo 2).

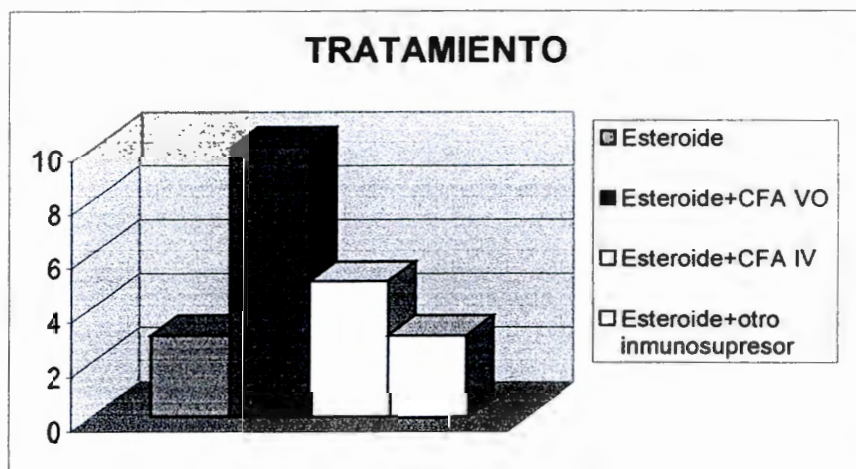
RESULTADOS

Se incluyeron 21 pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica; de los cuales, 20 correspondieron al sexo femenino (95%) y 1 al sexo masculino (5%) (ver gráfica 1). La edad media de los pacientes al momento de su ingreso hospitalario fue de 11 años (133 meses).



Gráfica 1.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo al tratamiento recibido, siendo esteroide + CFA VO, el que con mayor frecuencia se administró (10 de 21 pacientes) (ver gráfica 2). Los pacientes número 5, 6 y 19, recibieron un inmunosupresor diferente a CFA, el cual fue respectivamente azatioprina, mostaza nitrogenada y posteriormente azatioprina y dorambucil.



Gráfica 2.

Dentro de la valoración realizada a cada uno de los pacientes se consideró la titulación de a-DNA, encontrando que 16 de ellos (76%), presentaron a-DNA positivo en algún momento de su evolución (*ver tabla 1*). Se hizo también la relación entre la positividad de dicho autoanticuerpo y el tipo de tratamiento administrado, no encontrando relación entre los medicamentos utilizados y la presencia de a-DNA, como se muestra en la *tabla 2*.

a-DNA nativo			
POSITIVO			NEGATIVO
16 pacientes (76%)			5 pacientes (24%)
TITULACIÓN a-DNA inicial			
+	++	+++	
6	7	2	
TITULACIÓN a-DNA final			
+	++	+++	
3	4	4	

Tabla 1. Positividad de a-DNA en pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica.

TIPO DE TRATAMIENTO	a-DNA positivo (número de casos)
Esteroide	3
χ^2	$p = 0.23$
Esteroide+CFA VO	7
χ^2	$p = 0.27$
Esteroide+CFA IV	4
χ^2	$p = 0.28$
Esteroide+otro inmunosupresor	2
χ^2	$p = 0.22$

Tabla 2. Presencia de a-DNA positivo en los diferentes grupos de tratamiento. Estos datos se compararon con la prueba de Chi cuadrada. No se encontró diferencia significativa ($p < 0.05$).

La disfunción renal se clasificó en leve y severa (ver definiciones operacionales) al inicio y al final de la evaluación, resultando los siguientes grupos:

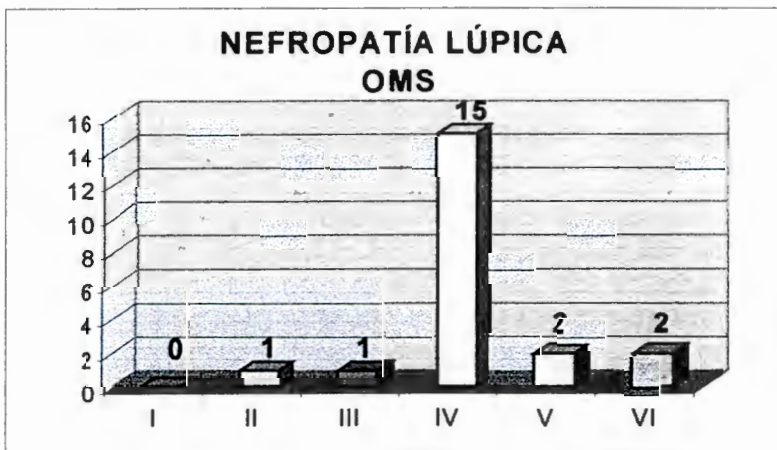
Paciente	Función renal inicial	Función renal final	Tratamiento
1	Severa	Leve	Esteroides + CFA IV
2	Severa	Severa	Esteroides + CFA IV
3	Severa	Leve	Esteroides + CFA VO
4	Severa	Leve	Esteroides + CFA VO
5	Severa	Severa	Esteroides + otro inmunosupresor
6	Severa	Severa	Esteroides + otro inmunosupresor
7	Leve	Leve	Esteroides + CFA VO
8	Severa	Severa	Esteroides + CFA VO
9	Leve	Leve	Esteroides + CFA IV
10	Leve	Severa	Esteroides + CFA VO
11	Severa	Leve	Esteroides + CFA VO
12	Leve	Leve	Esteroides
13	Severa	Leve	Esteroides + CFA IV
14	Leve	Leve	Esteroides + CFA VO
15	Severa	Severa	Esteroides + CFA VO
16	Leve	Leve	Esteroides + CFA VO
17	Severa	Severa	Esteroides + CFA IV
18	Severa	Leve	Esteroides
19	Leve	Leve	Esteroides + otro inmunosupresor
20	Leve	Severa	Esteroides
21	Leve	Severa	Esteroides

Tabla 3. Descripción del daño renal de cada uno de los pacientes y el tratamiento recibido.

Evolución de daño renal	Tratamiento	Evolución de daño renal	Tratamiento
De Leve a Severo		De Severo a Leve	
3 pacientes	2:Esteroide 1:Esteroide+CFA VO	6 pacientes	1:Esteroide 3:Esteroide+CFA VO 2: Esteroide+CFA IV

Tabla 4. Evolución del daño renal y el tratamiento recibido.

Con respecto a los hallazgos histopatológicos de las biopsias renales, éstas se clasificaron de acuerdo a los criterios de la OMS (*ver gráfica 3*) y en cada caso se valoró el índice de cronicidad y actividad. Sólo en 2 pacientes (casos 17 y 20) se contó con biopsia final y se calificaron como nefritis lúpica VI (*ver tabla 3*).



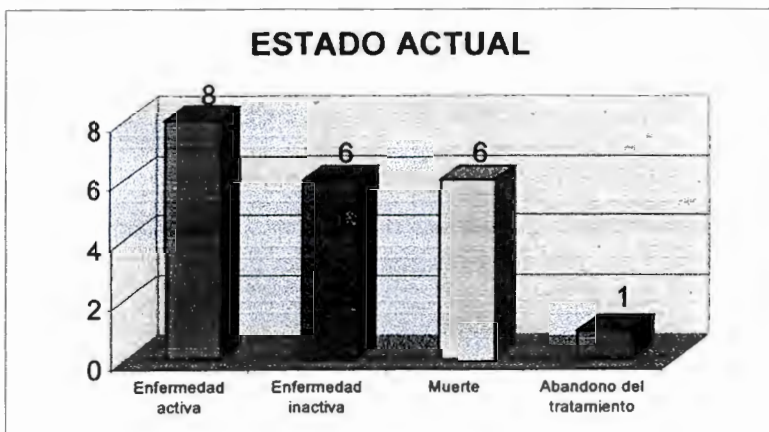
Gráfica 3.

A continuación se presentan las calificaciones según OMS, de cronicidad y de actividad de todas las biopsias renales iniciales y de las finales en las que se encontró material para realizarlo.

CLASIFICACIÓN DE BIOPSIAS RENALES						
No. caso	BIOPSIA INICIAL			BIOPSIA FINAL		
	OMS	Actividad	Cronicidad	OMS	Actividad	Cronicidad
1	IV	11	0			
2	VI	11	12			
3	IV	11	0			
4	IV	8	1			
5	IV	9	2			
6	III	8	0			
7	Vd	7	5			
8	IV	12	3			
9	IV	11	2			
10	IV	12	6			
11	IV	11	0			
12	IV	16	3			
13	IV	18	4			
14	IV	9	2			
15	IV	15	3			
16	II	3	0			
17	VI	11	10	VI	13	12
18	IV	11	3			
19	IV	15	2			
20	IV	9	1	VI	8	12
21	Vd	14	1			

Tabla 5. Se muestra el conjunto de biopsias renales, su clasificación OMS y los índices de actividad y cronicidad.

Durante la última evaluación realizada a los pacientes, se valoró actividad de la enfermedad de acuerdo a SLEDAI, en caso de fallecimiento causa de la misma y si había existido abandono del tratamiento. Estos aspectos se reportaron como estado actual con los valores reflejados en gráfica 4.



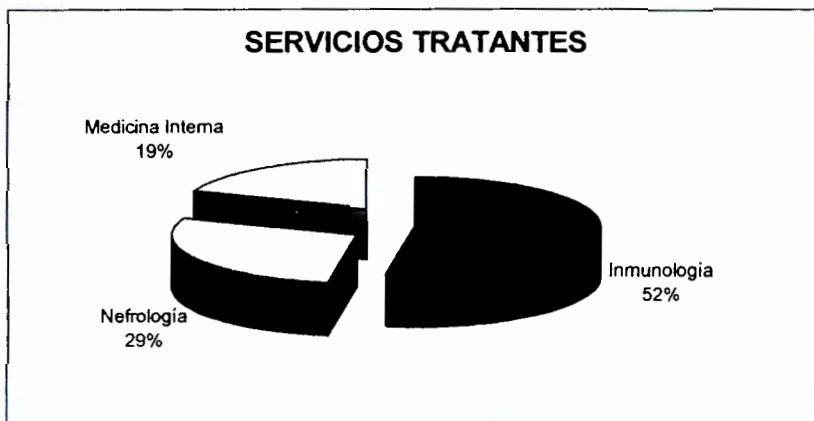
Gráfica 4.

De los 21 pacientes incluidos, 6 de ellos fallecieron durante el tratamiento (28.5%). Las causas de muerte en orden de frecuencia fueron sepsis, actividad de la enfermedad manifestada por nefropatía terminal (Insuficiencia renal crónica) y evento vascular cerebral. (*gráfica 5*).



Gráfica 5.

Los servicios tratantes de estos pacientes fueron inmunología, nefrología y medicina interna, como se ve reflejado en la siguiente gráfica (*ver gráfica 6*).



Gráfica 6.

DISCUSIÓN

En este estudio analizamos el impacto de la severidad, índice de actividad, índice de cronicidad (en la biopsia renal) y del tipo de tratamiento sobre la función renal y pronóstico de la nefritis lúpica en niños mexicanos del Instituto Nacional de Pediatría.

Se incluyeron 21 pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica, predominando como reporta la literatura el sexo femenino **(1)**. Todos los pacientes fueron valorados con biopsia renal, con lo cual se clasificaron morfológicamente, además de calificarse los índices de actividad y cronicidad de la misma **(5)**. De acuerdo a lo que reporta la bibliografía **(4)**, se encontró que la clasificación más frecuente de nefropatía lúpica según los criterios modificados de la OMS fue la IV y el tratamiento que más frecuentemente se administró fue la combinación de esteroide con ciclofosfamida vía oral.

La mayoría de los pacientes presentaron anticuerpos anti-DNA positivos. Sin embargo, no encontramos correlación estadísticamente significativa entre el grado de positividad de los títulos de anticuerpos anti-DNA con el grado de alteración renal ni con la lesión histopatológica. Esto puede explicarse debido a que la técnica utilizada para la detección de anticuerpos anti-DNA por inmunofluorescencia indirecta es cualitativa y la cuantificación en cruces depende de la experiencia del observador. Además, se debe tomar en cuenta el momento de la evolución de la enfermedad. Si es una enfermedad muy activa, normalmente existe una gran cantidad de antígeno (DNA) disponible para unirse con los autoanticuerpos, ya que la gran inflamación y necrosis que produce el lupus libera grandes cantidades de antígenos nucleares que en circunstancias normales no están expuestos y por tanto no son susceptibles de ser reconocidos por el sistema inmune. Debido a que la mayoría de los anticuerpos estarán formando complejos inmunes, lo más probable es que en ese momento se reporte la prueba como negativa ya que la técnica detecta sólo anticuerpos libres. En cambio, cuando la enfermedad se empieza a controlar, disminuye la cantidad de antígeno disponible y una gran cantidad de anticuerpos contra DNA están libres. En este momento la mayoría de los pacientes tendrán un resultado positivo de anticuerpos anti-DNA.

Todos los pacientes cursaron en el momento del diagnóstico con alteración en la función renal, clasificándose en lesión renal leve y severa, encontrando que 6 de los 12 pacientes con lesión renal severa en la evaluación final, presentaron mejoría, ubicándose entre los pacientes con lesión renal leve. Todos estos pacientes cursaban con nefropatía IV, con índice de cronicidad por arriba de 8, pero con índice de actividad por debajo de 4. El tratamiento al que se sometieron fue en 5 casos esteroide más CFA y en un caso se usó esteroide sólo.

En tres casos se encontró lo contrario, es decir se presentó una evolución de daño renal leve a severo, encontrando que dos pacientes presentaron nefropatía IV, con índice de cronicidad por arriba de 9 e índice de actividad por arriba de 4. El tratamiento administrado fue en un caso esteroide más CFA y en dos esteroide sólo.

En lo comentado anteriormente, llama la atención que los pacientes que presentaron mejoría en la función renal, fueron aquellos que cursaban con índice de cronicidad menor a 4, lo cual puede sugerir que un índice de cronicidad menor a 4 puede ser de buen pronóstico para que haya una lesión renal reversible. Por otro lado el tratamiento que con mayor constancia permitió una mejoría en la función renal fue el uso de esteroide más ciclofosfamida. De acuerdo a los resultados obtenidos, aunque no podemos hablar de resultados estadísticamente significativos por el número reducido de pacientes, podemos concluir que el uso de ciclofosfamida como inmunosupresor unido al esteroide es el tratamiento más adecuado para el manejo de pacientes con LES. Se ha publicado **(8)**, que lo ideal es el uso de ciclofosfamida intravenosa. Sin embargo consideramos que la ciclofosfamida vía oral es tan eficaz como la parenteral, además tiene la ventaja de que el paciente no tiene que estar hospitalizado para su administración (lo cual disminuye costos), disminuye efectos adversos y el estrés en los pacientes al requerir menos ingresos hospitalarios.

De los pacientes finados, se encontró que la mayoría -5 de 6- (pacientes 5,6,7,8,17), fallecieron por un proceso infeccioso agregado a la actividad de la enfermedad, lo cual concuerda con la bibliografía **(15,16)**, en donde se señala la grave repercusión que puede tener un evento infeccioso en estos pacientes. Hay que considerar que los pacientes con lupus son susceptibles a enfermedades infecciosas por la misma actividad de la enfermedad y además por el uso de esteroide y/o inmunosupresor, aunque por otro lado, sabemos que estos medicamentos son fundamentales para tratar a la enfermedad autoinmune. Sólo un caso (paciente 17), cursó con Insuficiencia renal crónica de muy difícil tratamiento, confirmándose por patología una nefropatía VI.

Existen estudios realizados en América Latina, específicamente en Argentina, acerca de la mortalidad de pacientes pediátricos con LES, en donde se encontró que la causa más frecuente de defunción fue sepsis en el 54% y en el 32% actividad de la misma enfermedad. En dicho estudio se consideraron como factores de riesgo de muerte, en orden de frecuencia: las alteraciones cardíacas, hiperlipidemias, daño renal, infección, afección pulmonar y miositis **(13)**.

Dentro de las causas de muerte también es importante considerar la participación de eventos secundarios a Síndrome Antifosfolípidos (SAF), como se demuestra en la bibliografía **(14)**, en donde se reportó que la tercer causa de muerte en pacientes con LES, después de la actividad de la enfermedad - frecuentemente por nefritis - y procesos infecciosos, fueron los eventos

trombóticos relacionados con serología positiva para SAF **(15)**. En nuestra serie se presentó una defunción (paciente 21) con un evento vascular cerebral, asociado a anticuerpos antifosfolípidos.

Al parecer la presencia de nefropatía lúpica es constante de mal pronóstico, ya que en pacientes con actividad de LES que fallecen, presentan en su mayoría algún grado de nefritis lúpica. El pronóstico es más pobre aún, cuando la nefritis lúpica se presenta desde el inicio del LES, ya que se ha encontrado una baja probabilidad de sobrevida en aquellos pacientes que debutan con daño renal **(16)**.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Rich, R, Petri, M. Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Immunology* 1996;1072-1092.
2. Balow JE, Boumpas DT, Austin HA. New prospects for treatment of lupus nephritis. *Seminars in Nephrology* 2000;20:32-9.
3. Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1982;25:1271-7.
4. Esdaile, JM, Joseph L, Mackenzie T, Kashgarian M, Hayslett J. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: Information from repeat renal biopsy. *Seminars Arthritis and Rheumatism* 1993;23:135-48.
5. Howard AA, Muenz LR, Kathleen MJ, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, Decher JL, Balow JE. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of Renal Histologic Data. *American Journal of Medicine* 1983;75:382-91.
6. Niaudet P. Treatment of lupus nephritis in children. *Archives of Pediatrics* 1999;12:1312-21.
7. Doria A, Vitali C, Tincani A, Balestrieri G, Galeazzi M, Meroni PL, Migkiorini P, Neri R, Tavoni A, Bombardieri S. International survey on the management of patients with SLE. III. The results of a questionnaire regarding renal involvement. *Clinical Experimental Rheumatology* 1996;14 Suppl 16:S31-8.
8. McLigeyo SO. Treatment options in lupus nephritis. *East Afr Med* 1998; 75:609-13.
9. Austin HA, Ballow JE. Natural history and treatment of lupus nephritis. *Seminars in Nephrology* 1999;19(1):2-11
10. Klippel JH. Indications for, and use of, cytotoxic agents in SLE. *Baillieres Clinics in Rheumatology* 1998;12:511-27.
11. Dooley MA, Falck RJ. Immunosuppressive therapy of lupus nephritis. *Lupus* 1998;7:630-4
12. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis; a meta-analysis of clinical trials. *American Journal of Kidney Diseases* 1997;29:193-

13. Bellomio V, Spindlex A, Lucero E, Berman A. Systemic Lupus Erythematosus: mortality and survival in Argentina. A multicenter study. *Lupus* 2000;9:377-81.
14. Cameron, JS. Lupus nephritis: an historical perspective 1968-1998. *Journal of Nephrology* 1999;2:329-41.
15. Cervera R, Khamashta MA. Morbidity and mortality in SLE during 5 year. *Medicine* 1999;78:167-75.
16. Cervera R; Khamashta MA, Font J; Sebastian GD. Morbidity and mortality in SLE during a 5-year period. A multicenter prospective study fo 1,000 patients. european Working Party on SLE. *Medicine* 1999;78:

Anexo 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
1. Número de Registro:	
2. Edad (meses):	
3. Género: () 1. Masculino 2. Femenino	
4. Tiempo de evolución de la enfermedad antes del dx (meses):	
5. Tiempo de evolución de la enfermedad antes del tx definitivo (meses):	
6. Hipertensión arterial () 1. Si 0. No	
7. Tratamiento recibido: () 1. Esteroide 2. Esteroide+CFA VO 3. Esteroide+CFA IV 4. Esteroide+otro inmunosupresor 5. Otros	
VALORACIÓN INICIAL	VALORACIÓN FINAL
8. a-DNAn: () 0= negativo 1= +, 2= ++, 3= +++	15. a-DNAn: () 0= negativo 1= +, 2= ++, 3= +++
9. CH50%:	16. CH50%:
10. Creatinina sérica (mg/dl):	17. Creatinina sérica (mg/dl):
11. Creatinina urinaria (mg/dl):	18. Creatinina urinaria (mg/dl):
12. Depuración de creatinina (ml/min/1.73m2SC):	19. Depuración de creatinina (ml/min/1.73M2sc):
13. Proteinuria (g/día):	20. Proteinuria (g/día):
14. Cuenta minutada a. Eritrocitos/min: b. Leucocitos/min: c. Cilindros/min:	21. Cuenta minutada a. Eritrocitos/min: b. Leucocitos/min: c. Cilindros/min:
22. Tiempo de tratamiento (meses):	
23. Tiempo de seguimiento desde la última evaluación (meses):	
24. Tiempo vigilancia (meses):	
25. Biopsia renal inicial: 1. OMS _____ (I,II,III,IV,V) 2. Índice de actividad _____ (1-24) 3. Índice de cronicidad _____ (1-12)	
26. Biopsia renal (final) () 1. Sí, 0. No 1. OMS _____ (I,II,III,IV,V) 2. Índice de actividad _____ (1-24) 3. Índice de cronicidad _____ (1-12)	
27. Estado actual: () En caso de 3, causa: _____. 1. Activo con tratamiento (SLEDAI) 2. Inactivo 3. Muerte (causa) 4. Abandono de tratamiento	

A n e x o 2.

“Impacto de la severidad, índice de actividad, índice de cronicidad (en la biopsia renal) y tipo de tratamiento sobre la función renal y pronóstico de la nefritis lúpica en niños mexicanos del Instituto Nacional de Pediatría”

Para poder llevar a cabo este estudio es necesario tomar en cada uno de los pacientes participantes con Lupus Eritematoso Sistémico y lesión renal, una muestra de sangre para la realización de pruebas inmunológicas y una de orina para evaluar la función renal. Con los resultados de dichos estudios y la evaluación clínica de cada paciente podremos conocer mejor la evolución de la nefritis lúpica, repercutiendo esto directamente en la toma de decisiones para mejorar así el tratamiento en esta enfermedad.

Por lo anterior solicitamos su autorización para que el paciente _____ participe en el estudio, asegurándole que en caso de no participar, se les continuará brindando la atención médica completa y oportuna durante la evolución de la enfermedad.

Tutor o paciente

Testigo

Testigo

A N E X O 3

SLEDAI (SYSTEMIC LUPUS ERITHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX)

CALIF.	ALTERACIÓN	DEFINICIÓN
8	Crisis Convulsivas	Excluir causas metabólicas, infecciosas o medicamentos.
8	Psicosis	Capacidad alterada de actividad normal debido a disturbio severo en la percepción de la realidad, alucinaciones, incoherencia, pérdida de la relación con el medio, pensamiento ilógico, bizarro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir uremia y causas medicamentosas.
8	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con disminución de la orientación, memoria y atención más dos de los datos siguientes: alteración perceptual, lenguaje incoherente, insomnio, disminución o aumento de actividad motora. Excluir causas metabólicas, infecciosas, medicamentos.
8	Alteraciones visuales	Cambios en retina. Hemorragias retinales, exudados serosos o hemorragia de coroides, o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o medicamentos.
8	Alteración de nervios craneales	Nuevas alteraciones sensitivas o neuropatía motora que involucren nervios craneales.
8	Cefalea	Severa, persistente, puede ser migrañosa pero no debe responder a analgesia narcótica.
8	Evento vascular cerebral	Eventos vasculares cerebrales, excluir arterioesclerosis.
8	vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos en dedos, infarto periungueal, biopsia o angiograma con vasculitis.
4	Artritis	Más de dos articulaciones con dolor o signos de inflamación.
4	Miositis	Debilidad de músculos proximales, asociado con elevación de CPK o cambios en EMG o biopsia con miositis.
4	Cilindros	Hemáticos, granulares o de eritrocitos.
4	Hematuria	>5 eritrocitos/campo. Excluir litiasis, infección, otros.
4	Proteinuria	>0.5 g/24h.
4	Piuria	>5 leucocitos/campo. Excluir infección.
2	Exantema	Aparición nueva o recurrente de exantema de tipo inflamatorio.
2	Alopecia	Aparición nueva o recurrente de pérdida de cabello anormal, en parches o difuso.
2	Úlceras mucosas	Aparición nueva o recurrente de ulceraciones orales o nasales.
2	Pleuresía	Dolor torácico pleurítico, efusión y engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con por lo menos un dato siguiente: efusión, confirmación por EKG o Ecocardiograma.
2	Complemento	Disminución de CH50, C3 o C4.
2	Incremento DNA	Reporte por arriba del rango normal según testigo.
1	Fiebre	>38°C. Excluir causa infecciosa.
1	Trombocitopenia	<100,000 plaquetas/mm3
1	leucopenia	<3,000 leucocitos/mm3. Excluir causas medicamentosas.

TOTAL _____



INFORMACIÓN
DOCUMENTACIÓN