

TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LUPICA EN PEDIATRIA

Dra. Sandra Mariel Martin

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por gran diversidad de manifestaciones clínicas y la presencia de anticuerpos plasmáticos que reaccionan con diferentes componentes del núcleo celular. Tiene una evolución prolongada, cíclica, con períodos de brotes agudos y remisión o enfermedad crónica. Las manifestaciones renales en la edad pediátrica pueden variar desde anomalías urinarias mínimas como microhematuria, hasta insuficiencia renal terminal que requiere terapia de reemplazo de la función renal^{1,2}. Si no se realiza un tratamiento agresivo puede llevar a la muerte o a la insuficiencia renal crónica terminal, pero debe tenerse en cuenta que la medicación requerida tiene como complicación importantes efectos adversos a corto y largo plazo³⁻⁵. La sobrevivencia de los niños afectados ha mejorado en los últimos 25 años, sin embargo, las complicaciones de la terapia inmunosupresora provocan significativo aumento de la morbilidad y de la mortalidad⁶⁻⁸. A pesar de los múltiples estudios realizados, el tratamiento de la nefritis lúpica sigue siendo polémico y debe ser optimizado, lo que motiva la presente revisión del tema.

Etiopatogenia

El LES, de etiología desconocida, se caracteriza por el desarrollo de autoanticuerpos directos contra una variedad de componentes del organismo, y a diferencia de otras enfermedades autoinmunes, no hay estigmas de autoinmunidad órgano-específica. Los autoanticuerpos, los complejos inmunes y las células T autorreactivas causarían el daño tisular. La pérdida de la autotolerancia de los linfocitos debida a una inadecuada lesión central o periférica de los linfocitos autorreactivos parece ser crítica en la patogénesis del

LES. Existe una susceptibilidad genética para padecer la enfermedad pero para su inducción se requieren además otros factores. Se han propuesto factores ambientales, hormonales, tóxicos e infecciosos¹⁻³.

Clasificación y diagnóstico

Predomina en las mujeres con una incidencia de 2:1 en la etapa prepuberal, 4,5: 1 en la adolescencia y 9:1 en la adultez³.

El 75% de los pacientes presenta compromiso renal variable desde enfermedad subclínica leve con microhematuria a una glomerulonefritis severa que se evidencia por proteinuria, hematuria, hipertensión y deterioro de la función renal^{1,9,10}. Las características clínicas no siempre predicen la gravedad histológica subyacente y la biopsia renal es necesaria para un diagnóstico y tratamiento preciso¹¹. Los criterios de biopsia son: hematuria glomerular persistente, proteinuria significativa, síndrome nefrótico, proteinuria masiva o caída de filtrado glomerular^{1,12}. En 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó a la enfermedad renal en base a las características histológicas de la siguiente manera:

- I. Riñón normal o anomalías menores.
- II. Proliferación mesangial.
- III. Glomerulonefritis proliferativa focal.
- IV. Glomerulonefritis proliferativa difusa.
- V. Enfermedad membranosa.
- VI. Glomerulonefritis esclerosante.

Más recientemente se han definido los criterios de "actividad" y "cronicidad"^{5,13}. Las lesiones activas incluyen: semilunas celulares, proliferación endocapilar, necrosis fibrinoide, cariorrexis, trombos, asas de alambre, infiltración leucocitaria en glomérulos e infiltración mononuclear en el intersticio. Las lesiones crónicas son: esclerosis glomerular, semilunas fibrosas, atrofia tubular y fibrosis intersticial. Estos índices son predictores de evolución, las glomerulopatías con índice de actividad alto requieren tratamiento inmunosupresor, no así las lesiones crónicas que demuestran enfer-

Servicio de Nefrología. Carrera de Nefrología Pediátrica (UBA).
Directora: Dra. Norma Delgado
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

medad secuelear y progresión a la insuficiencia renal. En el año 2003, la Sociedad Internacional de Nefrología y Patología Renal ha revisado la clasificación de la OMS de glomerulonefritis lúpica, señalando la necesidad de diferenciar las diferentes categorías¹⁴. Se la ha clasificado en:

Clase I: Nefritis lúpica mesangial mínima: Glomérulo normal por microscopía óptica (MO) pero con depósitos mesangiales por inmunofluorescencia.

Clase II: Nefritis lúpica proliferativa mesangial: Hiper celularidad mesangial o expansión de matriz por MO, con depósitos inmunes mesangiales.

Clase III: Nefritis lúpica focal: Glomerulonefritis endo o extracapilar focal, segmentaria o global activa o inactiva, que compromete menos del 50% de los glomérulos. Típicamente con depósitos inmunes focales subendoteliales con o sin alteraciones mesangiales.

Clase III (A): Lesiones activas: Nefritis lúpica proliferativa focal.

Clase III (A/C): Lesiones activas y crónicas: Nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante.

Clase III (C): Lesiones crónicas inactivas con escaras glomerulares: Nefritis lúpica esclerosante focal.

Clase IV: Nefritis lúpica difusa: Glomerulonefritis endo o extracapilar focal, segmentaria o global activa o inactiva, que compromete el 50% de los glomérulos o más. Típicamente con depósitos inmunes difusos subendoteliales con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide en segmentaria difusa (IV-S), cuando >50% de los glomérulos comprometidos tiene lesiones segmentarias y global difusa (IV-G), cuando >50% de los glomérulos comprometidos tiene lesiones globales.

Clase IV-S (A): Lesiones activas: Nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa.

Clase IV-G (A): Lesiones activas: Nefritis lúpica proliferativa global difusa.

Clase IV-S (A/C): Lesiones activas y crónicas: Nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa y esclerosante.

Clase IV-G (A/C): Lesiones activas y crónicas: Nefritis lúpica proliferativa global difusa y esclerosante.

Clase IV-S (C): Lesiones crónicas inactivas con escaras: Nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa.

Clase IV-G (C): Lesiones crónicas inactivas con escaras: Nefritis lúpica esclerosante global difusa.

Clase V: Nefritis lúpica membranosa: Depósitos inmunes subepiteliales global o segmentarios o sus secuelas morfológicas por MO e inmunofluorescencia, con o sin alteraciones mesangiales.

Clase VI: Nefritis lúpica esclerosante avanzada: Más del 90% de los glomérulos se encuentran globalmente esclerosados sin actividad residual.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la nefritis lúpica deberá ser enfocado según la clínica, la serología y las lesiones histológicas de la biopsia renal dando especial importancia a los índices de actividad y cronicidad, y considerando el tratamiento de sostén del niño: la nutrición, la actividad física y el aspecto psicosocial. El principal objetivo del tratamiento en la fase aguda es obtener la remisión de la enfermedad. Los efectos adversos de la medicación deberán ser balanceados con la agresividad de la enfermedad renal y/o sistémica teniendo en cuenta la alta mortalidad por infecciones oportunistas. Una vez controlada la actividad el objetivo es mantener la remisión durante tiempo prolongado, con especial cuidado de los efectos colaterales de la medicación, intentando normalizar la función renal o prevenir la progresión a la insuficiencia renal. El tratamiento de la hipertensión debe ser agresivo, considerando de elección a los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (ECA) dado su efecto antiproteinúrico, antifibrótico y protector de la función renal por medio de la disminución de la vasoconstricción de la arteriola eferente, de la presión intraglomerular, de la síntesis de TGF beta y de la proliferación celular y la producción de matriz mesangial^{15,16}. Se recomienda la restricción en la ingesta de grasas en la hiperlipidemia secundaria a síndrome nefrótico, dietas controladas en proteínas cuando existe proteinuria o compromiso de la función renal y administrar suplemento de calcio y vitamina D para prevenir la osteoporosis en los pacientes que reciban corticoides por largos períodos¹⁷. Se debe evitar el uso de drogas nefrotóxicas, incluyendo los antiinflamatorios no esteroideos¹⁷. Es importante que los niños realicen actividad física acorde a su edad, reciban cuidado emocional y mantengan la escolaridad para optimizar su calidad de vida.

Tratamiento de la nefritis lúpica según su clase histológica

Las clases I y II se presentan en general con proteinuria leve y microhematuria, con filtrado glomerular normal pero pueden evolucionar a una forma más activa que se evidencia por el aumento de la proteinuria y persistencia de la hematuria⁴. No requieren terapia específica y tienen buen pronóstico renal. Algunos autores afirman que los corticoides a bajas dosis pueden prevenir la evolución a una enfermedad más severa⁵. Brent y Viola recomiendan para lesiones de clase II con proteinuria significativa (<40 mg/m²/h), evolución serológica tórpida e índice de actividad alto evaluado por un anatómo patólogo experto, dosis bajas a moderadas de prednisona por 1-3 meses^{17,18}.

La enfermedad proliferativa (las clases III y IV) es una enfermedad grave que generalmente re-

quiere tratamiento intensivo para inducir la remisión y prevenir la morbilidad y la pérdida de la función renal. Las manifestaciones clínicas incluyen proteinuria (frecuentemente síndrome nefrótico), hematuria, hipertensión arterial y caída de filtrado glomerular (1)(11). La nefritis lúpica de clase IV es la más común y presenta el peor pronóstico sin tratamiento, con una supervivencia a los cinco años del 17% (entre 1953 a 1969). El agregado de ciclofosfamida al tratamiento con corticoides aumentó la supervivencia a un 82% y continúa mejorando^{18,19}.

Debido a que el riesgo de progresión a IRC de la nefritis lúpica proliferativa (NLP) es alto, el tratamiento debe ser agresivo, sumando a los corticoides otros inmunosupresores. Un metanálisis realizado por Felson en 1984 comparó el uso de corticoides solos con el uso de corticoides más ciclofosfamida o azatioprina y observó que estos últimos inmunosupresores eran más eficaces que los corticoides solos, disminuyendo la progresión a IRC, sin variar la mortalidad²⁰. Otro metanálisis realizado por Bansal también halló una disminución del riesgo de mortalidad y de IRCT con el agregado de azatioprina y/o ciclofosfamida. Además se observó que la ciclofosfamida endovenosa fue superior al corticoide solo al reducir el riesgo de mortalidad e IRCT²¹. Las recomendaciones actuales surgidas de consenso indican el tratamiento de inducción de la NLP con ciclofosfamida oral o endovenosa en lugar de azatioprina, reservándose esta última para la etapa de mantenimiento por su menor toxicidad^{5,9,18}.

En la fase aguda de la enfermedad se utilizan corticoides (prednisona 1-2 mg/kg/día) por varios meses seguidos de una reducción lenta cuando la enfermedad está bajo control (función renal mejorada, sedimento urinario normal, C3 y C4 normales y anti-DNA negativo). Se han observado mejores resultados con la utilización de pulsos endovenosos de metilprednisolona, con un potente y rápido efecto antiinflamatorio e inmunosupresor lo que permite comenzar con prednisona oral a dosis más bajas, disminuyendo los efectos adversos^{4,9}. Es importante recordar que los corticoides predisponen a infecciones bacterianas y virales, producen retraso del crecimiento, cataratas, osteoporosis, necrosis isquémica del hueso, aterogénesis acelerada, síndrome de Cushing secundario (retención de agua y sodio, edema, hipertensión arterial, alcalosis hipocalémica, hirsutismo) y menos frecuentemente, diabetes mellitus, miopatía proximal e hipertensión endocraneana⁵.

Los pulsos de ciclofosfamida tienen menos dosis acumulativa y por lo tanto menos efectos adversos que la misma droga por vía oral^{18,22}. Se administran seis pulsos mensuales de ciclofosfamida a una dosis inicial de 750 mg/m² alcanzando posteriormente 1000 mg/m² si el recuento de

glóbulos blancos se halla por encima de 3000/mm³, seguidos por una dosis trimestral durante dos años. Se suma prednisona oral con una dosis inicial de 0,5 mg/kg/día que se desciende progresivamente cuando la enfermedad está controlada³. Las complicaciones del uso de ciclofosfamida son: náuseas y vómitos, alopecia, mielosupresión, esterilidad, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica y oncogénesis. Según el metanálisis realizado por Flanc y col.⁹ la inducción con ciclofosfamida y corticoides es un tratamiento aceptable siendo que con la ciclofosfamida se cuenta con mayor experiencia como agente de inducción que con otras drogas. El beneficio de la ciclofosfamida es debido a la mejor preservación de la función renal y a la posibilidad de disminuir la dosis de corticoides.

Contreras y col.²³ han estudiado la utilización de otros inmunosupresores para tratar de minimizar los efectos tóxicos de la ciclofosfamida. Cincuenta y nueve pacientes con NLP fueron randomizados luego de la fase de inducción (seis pulsos mensuales de ciclofosfamida), asignándosele una de tres terapias de mantenimiento: pulsos trimestrales de ciclofosfamida, azatioprina oral (1 a 3 mg/kg/día) o mofetil micofenolato oral (500 a 3000 mg/día) por uno a tres años. En 72 meses el riesgo de muerte o IRC fue mayor en los grupos de mofetil micofenolato y azatioprina que en el de ciclofosfamida. Las recaídas fueron más frecuentes con mofetil micofenolato. La incidencia de hospitalización, amenorrea, infecciones, náuseas y vómitos fue significativamente menor con mofetil micofenolato y azatioprina que con ciclofosfamida. Los autores concluyen que la inducción con ciclofosfamida seguida por una terapia de mantenimiento con mofetil micofenolato o azatioprina parece ser más eficaz que la terapia a largo plazo con ciclofosfamida²³.

Se han realizado estudios que utilizan el recambio plasmático con o sin inmunosupresión asociada, no observándose mejores resultados terapéuticos^{9,24,25}.

Se están estudiando nuevos tratamientos para controlar la enfermedad autoinmune por diferentes mecanismos: depleción de células B (rituximab), anticuerpos anti-linfocitos B (Lymphostat-B TM), inhibición de la interacción T-B (rituximab), bloqueo de citoquinas (anticuerpos anti interleukina 10), manipulación de idiotipos (inmuglobulina endovenosa) El rituximab es el agente más promisorio y aunque su utilización actualmente esté limitada, parece ser efectivo en pacientes con enfermedad lúpica severa^{26,27}.

Los pacientes pueden presentar recaídas de la enfermedad manifestadas por la reaparición de síntomas renales (aumento de creatinina, proteinuria o hematuria), disminución del complemento y aumento de los títulos de anti-DNA. En algunos

casos la repetición de la biopsia renal puede ayudar a decidir un cambio en el esquema de tratamiento. Los pacientes que presentan un índice de actividad elevado requerirán terapias más agresivas. Aquellos pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa en la biopsia pueden variar a lesiones de glomerulonefritis membranosa que requieren decisiones terapéuticas diferentes o presenta altos índices de cronicidad que obligan a disminuir la inmunosupresión³.

El tratamiento de los pacientes con glomerulonefritis membranosa (Clase V) es controvertido. Las Clases Vc y Vd que tienen componente proliferativo se tratan igual que la Clase IV. La nefropatía membranosa pura con proteinuria leve y función renal normal tiene buen pronóstico y no necesita tratamiento específico⁴. El tratamiento de los pacientes con síndrome nefrótico es igual al de la glomerulonefritis membranosa idiopática⁷. Moroni y col. han realizado un estudio randomizado asignando a un grupo un régimen de seis meses de corticoides (tres pulsos de metilprednisolona seguidos de prednisona oral 0,5 mg/kg/día durante los meses 1, 3 y 5) y clorambucil (0,2 mg/kg/día durante los meses 2, 4 y 6) y a otro grupo tratamiento sintomático. La probabilidad de sobrevivir sin insuficiencia renal a los 10 años fue del 92% en el grupo tratado versus el 60% en el grupo control. Las remisiones completas o parciales fueron mayores en el grupo tratado²⁸. Se han propuesto tratamientos con ciclosporina que si bien disminuyen el índice de actividad, aumentan la nefrotoxicidad^{3,4}.

Las medidas terapéuticas actuales han disminuido la mortalidad del lupus en forma importante tanto en la fase aguda como a largo plazo, con una sobrevida del paciente del 90-95% y sobrevida renal del 80% a los 10 años de seguimiento. Los pacientes que presentan una progresión lenta a la IRC disminuyen la actividad clínica y serológica. El tratamiento de reemplazo de la función renal debe iniciarse como en los pacientes con IRC de otra etiología. En los pacientes con un curso rápido de la enfermedad con insuficiencia renal aguda que mantienen los signos de actividad, las decisiones terapéuticas son difíciles ya que con un tratamiento agresivo pueden recuperar la función renal y discontinuar la diálisis. En general los síntomas clínicos y bioquímicos de la enfermedad desaparecen en los pacientes que se encuentran en diálisis crónica, por lo que los corticoides y las drogas inmunosupresoras pueden discontinuarse. El trasplante renal es el tratamiento de elección. El promedio de sobrevida del injerto en estos pacientes es igual al de los que presentan otras patologías. Luego del trasplante la actividad de la enfermedad disminuye y la recurrencia en el injerto es excepcional^{3,4,29,30}.

CONCLUSION

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica y multisistémica, más severa en los niños que en los adultos. El 75% de los pacientes pediátricos presenta compromiso renal. La nefritis lúpica Clases I y II de la Clasificación de la OMS tienen buen pronóstico y el tratamiento es igual al de los síntomas extrarrenales, mientras que el tratamiento inicial de la glomerulonefritis proliferativa (Clase III - IV) debe ser enérgico debido a su peor pronóstico. Se utilizan corticoides más drogas inmunosupresoras, con importantes efectos adversos, entre ellos la predisposición a las infecciones que ponen en riesgo la vida del niño. Existen dudas acerca de la duración del tratamiento. Se están estudiando nuevas terapias con anticuerpos monoclonales para intentar mayor efectividad con menores efectos adversos.

Es importante realizar un constante seguimiento del paciente favoreciendo la relación médico-paciente, teniendo en cuenta el impacto psicosocial de una patología crónica, sobre todo si hablamos de niños. Debe darse una contención multidisciplinaria, siempre sobre la base de un médico de cabecera, para un mejor control de la enfermedad y adherencia al tratamiento, permitiendo una buena calidad de vida favoreciendo la actividad física, el cuidado emocional y la escolaridad.

REFERENCIAS

1. Lehman T, Mouradian J. Systemic lupus erythematosus. En: Barrat T., Avner E., Harmon W. Pediatric nephrology. Fourth Edition. Lippincott Williams & Williams. Philadelphia.1998: pp. 793 -810.
2. Bakkaloglu A. Lupus nephropathy in children. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16(6): 126-128.
3. Niaudet P, Salomon R. Systemic lupus erythematosus. En: Avner E MD, Harmon W MD, Niaudet P MD, editores. *Pediatric Nephrology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, pp. 865-881.
4. Niaudet, P. Treatment of lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 158-166.
5. Cameron J. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 230-249.
6. Garin E, Donnelly W, Fennell R, Richard G. Nephritis in systemic lupus erythematosus in children. *J Ped* 1976; 89: 366-371.
7. Wang LC, Yang YH, Lu MY, Chiang BL. Retrospective analysis of mortality and morbidity of pediatric systemic lupus erythematosus in the past two decades. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003 Sep;36(3):203-208.
8. Mc Curdy D, Lehman T, Bernstein B, et al. Lupus nephritis: Prognostics in children. *Ped* 1992; 89: 240-246.
9. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Tratamiento de la nefritis lúpica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
10. Bogdanovic R, Nikolic V, Pasic S, Dimitrijevic J, Lipkovska-Marinkovic J, Eric-Marinkovic J, Ognjanovic M, Minic A, Stajic N. Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(1):36-44.
11. Rodríguez J, Dackiwicz N, Martinito R, Delgado N et al. Lupus eritematoso sistémico. Análisis de las manifestaciones clínicas al diagnóstico de sesenta casos pediátricos. *Medicina Infantil*. 1998;5(2): 96-101.

12. Elías Costa C, Cánepa C. Afectación renal en el lupus y otras colagenopatías. En: Comité Nacional de Nefrología Pediátrica, editor. Nefrología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. Bs. As., 2003, pp. 143-157.
13. Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983;75(3):382-91.
14. Weening J, D'Agati V, Schwartz M et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521-530.
15. Delgado N, López L. Insuficiencia renal crónica. En: Comité Nacional de Nefrología Pediátrica, editor. Nefrología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. Bs. As., 2003, pp. 515-529.
16. Herbert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, et al. Renoprotection: one or more therapies? *Kidney Int* 2001;59:1211-1226.
17. Brent L, Viola I. Nefritis, Lupus. (Enero 2005) from the World Wide Web: <http://www.emedicine.com>
18. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(2):413-424.
19. Mok CC, Ho CT, Chan KW, Lau CS, Wong RW. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(4):1003-1013.
20. Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. *N Engl J Med* 1984; 311: 1528-1533.
21. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997;29(2):193-9.
22. Balow J, Boumpas D, Fresseer B, Austin H. Management of lupus nephritis. *Kidney Int* 49:S88-S92.
23. Contreras G, Pardo V, Leclereq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350(10): 971-980.
24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326(21):1373-9.
25. Pohl MA, Lan SP, Berl T. Plasmapheresis does not increase the risk for infection in immunosuppressed patients with severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Annals of Internal Medicine* 1991;114(11):924-9.
26. Tahir H; Isenberg D. Novel therapies in lupus nephritis. *Lupus*, 2005; 14(1): 77-82.
27. Zandman-Goddard G, Orbach H, Shoenfeld Y. Novel approaches to therapy for systemic lupus erythematosus: update 2005. *Clin Immun* 2005; 1, (2): 223-238.
28. Moroni G, Maccario M, Banfi G, Quaglini S, Ponticelli C. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 681-686.
29. Delgado N, Monteverde M. Transplante renal en nefritis lúpica. *Med Infantil* 2002; 9:37-40.
30. Gipson DS, Ferris ME, Dooley MA, Huang K, Hogan SL. Renal transplantation in children with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41(2):455-463.