



ORIGINAL

## Evolución a largo plazo de la nefritis lúpica de inicio en la edad pediátrica

R. Casado Picón<sup>a,\*</sup>, J. Lumbreras Fernández<sup>b</sup>, R. Muley Alonso<sup>b</sup> y J. Vara Martín<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Sección de Reumatología Infantil, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup>Sección de Nefrología Infantil, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 10 de octubre de 2009; aceptado el 1 de febrero de 2010

Disponible en Internet el 13 de abril de 2010

### PALABRAS CLAVE

Nefritis lúpica;  
Enfermedad renal  
crónica;  
Ciclofosfamida

### Resumen

**Introducción:** El riñón es uno de los órganos más frecuentemente afectados por el lupus eritematoso sistémico. Recientemente se ha indicado que el pronóstico renal en esta enfermedad ha mejorado con un diagnóstico y tratamiento específico más precoz e intenso. A menudo, los estudios en edad pediátrica carecen de un tiempo de seguimiento suficiente para conocer la evolución a largo plazo.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo desde 1986 hasta 2009 basado en la revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados de nefritis lúpica en la sección de Nefrología Infantil de un hospital terciario. Se incluye a pacientes menores de 18 años de edad al diagnóstico y se excluye a pacientes con seguimiento menor de 3 meses o datos incompletos. Recogida y descripción evolutiva de variables clínicas, analíticas de función renal y actividad de la enfermedad así como anatomía patológica y tratamientos empleados. Análisis de variables de riesgo para existencia de afectación renal en el último control.

**Resultados:** Recuperamos datos de 16 pacientes (3 varones y 13 mujeres) con una edad al inicio del lupus eritematoso sistémico de  $10,6 \pm 2,9$  años y al diagnóstico de nefritis lúpica de  $12,6 \pm 3,5$  años. Se obtuvo biopsia renal en 14 de ellos, en 11 de estos (78,6%) 3 meses o menos tras el diagnóstico. En 9 casos (64,3%) se encontró una clase IV de la OMS (3 casos clase III y 2 casos clase II). En el último control ( $10,7 \pm 6,7$  años de evolución), 7/16 (43,8%) presentaban enfermedad renal crónica: 5 casos con proteinuria (uno en rango nefrótico), un caso en estadio 2 y un caso en hemodiálisis tras fracaso de injerto renal. Entre los seguidos más de 10 años, 4/9 (44,4%) tenían alteraciones: 3 pacientes presentaban proteinuria más el paciente en hemodiálisis. La mayoría (15/16) recibieron tratamiento con bolos de ciclofosfamida intravenosa en número variable tras el diagnóstico. Solamente se encontró asociación de la afectación renal con una mayor proteinuria a los 3 meses, al año y a los 3 años de evolución. **Conclusiones:** Consideramos la evolución de nuestros pacientes a largo plazo como muy satisfactoria. Aunque un 44,4% de aquellos con más de 10 años de seguimiento presentaba alguna alteración renal, solamente uno (11,1%) ha evolucionado a insuficiencia renal

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rocapi@telefonica.net (R. Casado Picón).

**KEYWORDS**

Lupus nephritis;  
Chronic kidney  
disease;  
Cyclophosphamide

terminal. Estos pacientes presentaban una mayor proteinuria desde los primeros controles.  
© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**Long-term outcome of paediatric lupus nephritis****Abstract**

**Introduction:** Kidney is frequently affected in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). It has been recently suggested that the renal outcome in this disease has improved with an earlier diagnosis and intensive specific treatment. Quite often, articles with paediatric patients lack a prolonged follow-up which could help to predict long term outcome.

**Methods:** This is a retrospective descriptive study based on the review of clinical records from patients with a diagnosis of lupus nephritis in a Paediatric Nephrology unit of a tertiary care centre, between 1987 and 2009. Patients were included with an age up to 18 at diagnosis. They were excluded if follow-up period was shorter than 3 months or if data lacked about it. It includes descriptive evolution of clinical parameters, kidney function, lupus activity as well as pathology and treatment. Several variables were tested for association with chronic kidney disease (CKD) in the last checkpoint.

**Results:** Data were obtained from 16 patients, 3 men and 13 women. Age at the beginning of SLE was  $10.6 \pm 2.9$  years and  $12.6 \pm 3.5$  years at debut of lupus nephritis. Biopsy was obtained in 14 of them, in 11 cases (78.6%), 3 or less months following diagnosis. In 9 cases (64.3 per cent), biopsy showed WHO class IV, 3 cases, class III and 2 cases, class II. In the last control ( $10.7 \pm 6.7$  years of follow-up), 7/16 (43.8%) had developed CKD: 5 cases with proteinuria (one in nephrotic range), one in stage 2 and one patient in haemodialysis after renal graft loss. Among those with a follow-up longer than 10 years, 4/9 (44.4%) of them showed some sign of renal disease: 3/9 with proteinuria, and the one needing haemodialysis. Most of the patients (15/16) received treatment with intravenous cyclophosphamide boluses in a variable number after diagnosis. Only a more intense proteinuria at 3 months, 1 year and 3 years of evolution was related to CKD in the last visit.

**Conclusions:** We consider the long term evolution of our patients to have been very satisfactory. Although 44.4% of them developed renal anomalies after 10 or more years, only one (11.1%) reached an end-stage renal disease. These patients presented a higher grade of proteinuria from the first visits.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La incidencia media anual de lupus eritematoso sistémico (LES) en edad pediátrica es de 0,36–0,9/100.000, y es mucho más frecuente en mujeres que en varones (relación 5:1), sobre todo a partir de los 5 años de edad, y aumenta su prevalencia después de la primera década de la vida<sup>1</sup>. A diferencia de otras enfermedades reumatológicas, el LES es fundamentalmente similar en adultos y niños. Sin embargo, el cuidado en los niños es muy distinto dado el impacto de la enfermedad y su tratamiento en el desarrollo físico y psicológico<sup>2</sup>.

Con respecto a la afectación renal en el LES, esta está presente en distinto grado en dos tercios de los niños con LES. Establecer un diagnóstico específico del tipo de afectación renal es muy importante dado el diferente tratamiento requerido. Por este motivo, la realización de una biopsia renal representa el primer paso antes de tomar una decisión terapéutica.

El objetivo del tratamiento de la nefritis lúpica es conseguir la remisión clínica. Aunque existe mucha variedad de criterios a la hora de definir la respuesta terapéutica (tabla 1) según diferentes autores, lo más importante del tratamiento es conseguir inactividad<sup>1–6</sup>.

En cuanto al pronóstico de la nefritis lúpica, el uso del tratamiento inmunosupresor lo ha mejorado significativamente. Se han llevado a cabo varios estudios a largo plazo sobre este pronóstico en adultos con LES. Sin embargo, sólo se han publicado unos pocos estudios clínicos de niños con nefritis lúpica y los resultados de análisis histológicos renales todavía más raramente<sup>8</sup>. Los factores que se consideran claves para una mejor evolución son un diagnóstico y un tratamiento precoces<sup>9–12</sup>.

El objetivo de este estudio es describir la evolución clínica y analítica de 16 niños con diagnóstico de nefritis lúpica y determinar posibles parámetros predictores de desarrollo de afectación renal a largo plazo.

**Pacientes y métodos**

Se trata de un estudio observacional de carácter retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas. El criterio de inclusión era figurar en el registro de la Consulta de Nefrología Infantil del Hospital 12 de Octubre con el diagnóstico de nefritis lúpica antes de los 18 años de edad.

**Tabla 1** Criterios para definir respuesta terapéutica según el American College of Rheumatology 2006<sup>7</sup>

Criterio	Definición
Función renal	Mejora si aumenta >25% el filtrado glomerular respecto al basal Empeora si disminuye >25%
Proteinuria (índice proteinuria/ creatinina)	Respuesta parcial: 0,2–2 Respuesta total: <0,2 Empeora si aumenta >100%
Sedimento urinario	Mejora si pasa de sedimento activo (cilindros celulares y hematuria macroscópica) a inactivo

Se encontraron 19 pacientes registrados con este diagnóstico. El año de diagnóstico abarca desde 1986 hasta 2007. En 3 casos el seguimiento era menor de 3 meses o los datos eran incompletos y se descartaron para el estudio.

Se recogieron variables demográficas (edad al inicio de síntomas y al diagnóstico, sexo y raza) y variables clínicas y analíticas que reflejan la actividad de la enfermedad y el grado de afectación renal en diversos momentos del seguimiento, esto es, al inicio de la nefritis lúpica, en el momento de la biopsia y a los 3 meses, al año, a los 3, a los 5 y a los 10 años y en la última revisión. Estas variables son la existencia de síntomas extrarrenales, el diagnóstico de hipertensión arterial, el filtrado glomerular estimado por fórmula de Schwartz u otras en la edad adulta, la proteinuria horaria cuantificada y ajustada por superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>/h), las cifras bajas o no de factores 3 y 4 del complemento, la positividad o no de autoanticuerpos ANA y anti-ADN, la existencia de sedimento urinario activo (definido como leucocituria en recuento patológico o cilindruria, excluidos cilindros hialinos) y la existencia de hematuria macroscópica, microscópica o ausencia de esta en los puntos de corte mencionados anteriormente. Según las guías de práctica clínica KDOQI en enfermedad renal crónica (ERC) de la National Kidney Foundation (disponibles en su página web), se definió ERC como la existencia de disminución del filtrado glomerular, proteinuria u otras alteraciones funcionales o estructurales renales de más de 3 meses de duración. Los estadios se clasificaron en ERC 1 o filtrado conservado; ERC 2 con filtrado entre 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ERC 3 con filtrado entre 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ERC 4 con filtrado entre 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y ERC 5 o terminal con filtrado menor de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Se recogieron datos clínicos y anatomopatológicos del inicio: tiempo desde el inicio de síntomas extrarrenales hasta el inicio de síntomas o alteraciones analíticas renales, tiempo desde el inicio de alteraciones renales hasta la realización de biopsia y hasta el inicio de tratamiento farmacológico específico para la nefritis lúpica y la clase histológica al diagnóstico (si se había realizado biopsia) y en posibles biopsias posteriores según la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología de 2002<sup>5</sup> con el índice de actividad y cronicidad si era posible calcularlo con el informe anatomopatológico correspondiente.

Se registraron las posibles complicaciones asociadas a la propia enfermedad o al tratamiento, y se excluyó la ERC, que se registró aparte.

Se recogió la pauta de tratamiento farmacológico instaurado específicamente para el tratamiento de la nefritis lúpica, que podía ser distinto del previo para otras

manifestaciones de la enfermedad. Se recogió el tiempo transcurrido desde el inicio de la alteración renal hasta el comienzo del tratamiento así como el tratamiento con el que se encontraba el paciente en cada momento del seguimiento.

El procesamiento estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 15.0. Se realizó estadística descriptiva de las variables demográficas, clínicas, anatomopatológicas, complicaciones, seguimiento y pautas de tratamiento. Se definió la existencia de afectación renal en la última revisión como deterioro del filtrado glomerular estimado por debajo de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hipertensión arterial o proteinuria en rango patológico. Se intentó establecer asociación estadística entre la existencia o no de afectación renal en la última revisión con las variables mencionadas anteriormente mediante el uso de los test de  $\chi^2$  o test exacto de Fischer para variables cualitativas y el test de Mann-Whitney para variables cuantitativas.

## Resultados

### Variables demográficas y tiempo de seguimiento

No podemos hacer un cálculo de incidencia por no tratarse de un estudio prospectivo ni tener una población de referencia definida. En el periodo del estudio, la media de diagnósticos de nefritis lúpica en nuestra consulta fue de 0,79 casos nuevos/año. De los 16 casos incluidos, 13 eran mujeres (81,3%) y 3 eran varones (18,7%), en una proporción de 4,33:1. El inicio de síntomas de LES se produjo a los 10,6±2,9 años de edad (entre 5–14). Todos los pacientes eran de raza caucásica y origen español, excepto una paciente de origen hispanoamericano. El hallazgo de síntomas o alteraciones analíticas compatibles con nefritis lúpica tuvo lugar a la edad de 12,6±3,5 años (entre 5–17). El tiempo de evolución desde el diagnóstico de nefritis lúpica hasta la última revisión en alguna consulta de nuestro hospital, bien de Nefrología Infantil o de adultos, es variable, entre uno y 23 años (10,7±6,7). La edad media en el último control era de 22,4±7,6 años. Nueve pacientes (56,3%) se siguieron 12 o más años.

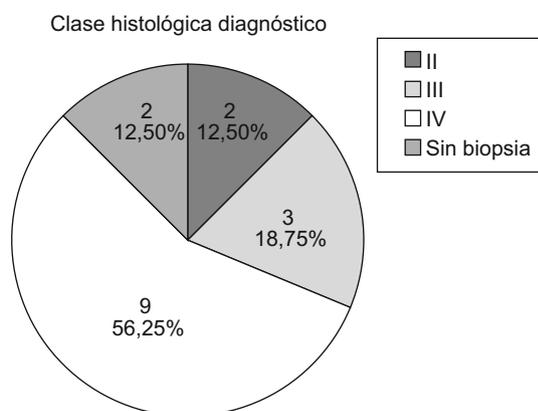
### Variables clínicas e histológicas

Todos los pacientes presentaban síntomas extrarrenales acompañantes en el momento del inicio de la afectación renal. La descripción detallada de estos síntomas no entra entre los propósitos de nuestro estudio. El inicio de síntomas

extrarrenales se había producido en un periodo entre 0–139 meses antes del inicio de la nefritis y en un 81% de los pacientes dentro del año previo al inicio de esta.

Se realizó biopsia renal para el diagnóstico de nefritis lúpica en 14 pacientes (87,5%). En los 2 pacientes en los que no se realizó, el motivo fue la afectación multiorgánica por la enfermedad con riesgo de complicaciones, y se desechó posteriormente la biopsia por la evolución favorable y rechazo por una paciente. La histología queda reflejada en la figura 1. No reflejamos los datos sobre índices de actividad y cronicidad por ser incompletos. Solamente se repitió la biopsia en algún momento posterior de la evolución en 4 pacientes: en uno de ellos con persistencia de hipocomplementemia y proteinuria nefrótica hubo un cambio de clase III a II; uno presentaba persistencia de proteinuria resistente a tratamiento, casi en rango nefrótico a los 13 años de evolución, y mostró paso de clase IV a III; otro presentó recuperación de filtrado glomerular y desaparición de actividad bioquímica, se biopsia nuevamente antes de suspender ciclofosfamida, y muestra paso de clase IV a II, y otro siguió catalogado de clase IV con evolución a ERC terminal.

Solamente 2 pacientes presentaron infecciones graves, y se registró un total de 3 episodios, que consistieron en una reactivación de infección por citomegalovirus y una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en la misma paciente al inicio de la enfermedad y una infección respiratoria con broncoespasmo en otro paciente, que precisó ingreso. Ningún paciente presentó neoplasias. En ningún paciente se encuentra recogida la existencia de amenorrea ni de infertilidad, aunque muchos de ellos probablemente no habían intentado todavía tener descendencia por su edad. Dos pacientes se diagnosticaron de osteoporosis u osteopenia. Otras complicaciones destacables fueron hipocrecimiento (3 casos, uno de ellos transitorio al disminuir dosis de corticoide), cataratas subcapsulares bilaterales (3 casos), crisis convulsiva (un caso), leucocitopenia grave (un caso), neutropenia grave (2 casos, incluyendo el anterior), trombocitopenia grave asintomática (un caso), herpes genital en contexto de neutropenia (un caso), síndrome de Guillain-Barré (un caso), trombosis femoral (un caso), síndrome antifosfolípido (un caso), tromboembolia pulmonar con hipertensión pulmonar secundaria (un caso), polineuritis (un caso) y úlcera gástrica (un caso). Por último, mencionar que una paciente falleció con 33 años por *shock*



**Figura 1** Clasificación histológica de la primera biopsia según los criterios de la Sociedad Internacional de Nefrología de 2002.

hemorrágico secundario a una metrorragia masiva en el seno de un brote lúpico.

## Seguimiento y evolución de la función renal

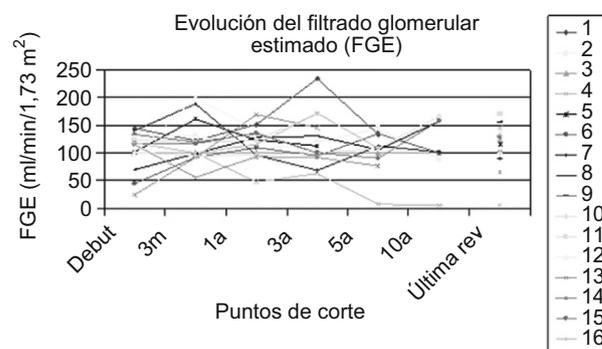
La evolución de la función renal queda recogida en las figuras 2 y 3. En ellas se puede ver que 3 de los pacientes presentaban insuficiencia renal aguda al inicio de la nefritis, y todos recuperaron un filtrado glomerular normal, si bien uno de ellos mostró una proteinuria persistente en rango casi nefrótico y resistente a tratamiento con bolos de ciclofosfamida con persistencia de lesiones clase III en segunda biopsia. Sin embargo, 2 de los pacientes con un filtrado inicial normal (12,5%) presentaron un deterioro posterior: uno de ellos entró a los 5 años de evolución en estadio 2 de ERC, si bien había presentado ya un episodio de insuficiencia renal aguda a los 2 meses del diagnóstico, y el otro comenzó el deterioro al año de evolución, y entró en insuficiencia renal terminal a los 4 años de seguimiento. Esta evolución se interpretó como progresión del daño renal inicial en el primero de ellos, dado que remitió el brote lúpico y no hubo recaídas. En el segundo se asoció a la persistencia de actividad.

Encontramos registradas 4 recaídas de actividad del lupus a nivel renal, que se controlaron con aumento de dosis de corticoides.

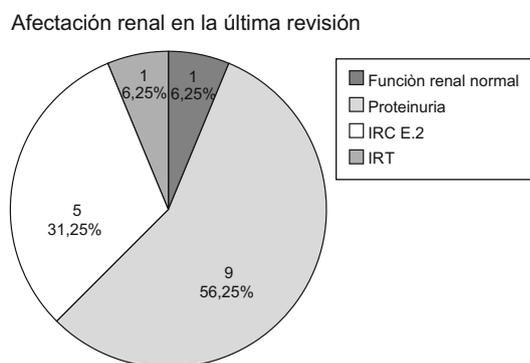
## Tratamiento

La descripción sistemática de las pautas de tratamiento resulta compleja debido a las diferencias en función de la situación clínica de cada paciente y a la afectación funcional e histológica del riñón así como a la aparición sucesiva de nuevos inmunosupresores. En todos los pacientes se inició o se modificó el tratamiento para orientarlo específicamente a la nefritis lúpica en un plazo máximo de 2 meses.

El tratamiento con corticoides estaba presente o se inició en todos los pacientes al diagnóstico de nefritis lúpica. La dosis inicial fue de 40–60 mg/m<sup>2</sup>/día, excepto en un paciente con clase II y microhematuria, en el que no se



**Figura 2** Se puede observar que 3 de los pacientes (6, 8 y 13) iniciaron en situación de insuficiencia renal con evolución favorable. Por el contrario, los 2 pacientes que presentaban disminución del filtrado glomerular en la última revisión (4 y 14) tenían un filtrado normal al inicio. La línea de puntos representa un FGE de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Última revisión: FGE en el último control en consulta (no hay proporcionalidad en la escala temporal entre este punto de control y el resto dado que depende del tiempo de seguimiento total de cada paciente).



IRC E.2: enfermedad renal crónica estadio 2;IRT: enfermedad renal terminal.

**Figura 3** Un 43,8% de los pacientes tenía algún grado de enfermedad renal crónica, si bien la mayoría en estadio uno (sin deterioro del filtrado glomerular).

modificó la pauta previa y presentó buena evolución. En 2 casos se asociaron 3 bolos de metilprednisolona a 20–30 mg/kg/dosis al inicio y en otros 2 casos se asociaron hasta 6 bolos en contexto de recaídas. Se realizó un descenso progresivo aunque sin una pauta establecida. Al año de evolución, en los casos con normalización clínica, bioquímica y sin lesión renal residual, la dosis se encontraba entre 3–15 mg/m<sup>2</sup>/día. Todos los pacientes, excepto uno, mantenían tratamiento con corticoides en el último control. En este momento, la dosis se encontraba entre 1–4 mg/m<sup>2</sup>/día. Solo se suspendió el tratamiento con corticoides en un paciente, y se reanudó a los 10 años por aumento de proteinuria. Dentro de los efectos secundarios descritos, podemos relacionar con esta medicación el hipocrecimiento, las cataratas subcapsulares y el úlcus gástrico así como un papel en las infecciones como factor inmunosupresor.

Como tratamiento de inducción de remisión de la enfermedad, en 13 de los casos (81,3%) se optó por una pauta de 6 bolos de ciclofosfamida intravenosos mensuales a 0,5–1 g/m<sup>2</sup>/dosis, según respuesta clínica y tolerancia, asociados a prednisona oral. Otros 2 pacientes más se trataron con esta pauta más tardíamente, tras más de un año de seguimiento, por ausencia de mejoría de la actividad bioquímica del lupus y de las alteraciones renales del primer brote; uno de ellos es el paciente que entró en insuficiencia renal terminal. Así, pues, hasta en 15 pacientes (93,8%) se optó por este tratamiento en algún momento de su evolución. En una paciente con deterioro leve del filtrado glomerular se optó de inicio por el micofenolato con buena respuesta. En su evolución ha presentado una recaída a los 2 años y medio con proteinuria y sedimento patológico en relación con mal cumplimiento terapéutico, resuelta con aumento de dosis de prednisona y mejoría de la adherencia al tratamiento.

Como tratamiento de mantenimiento, en 2 pacientes (entre los más recientes) se pasó a micofenolato mofetilo, y se mantuvo la prednisona. En 9 pacientes se mantuvieron los bolos de ciclofosfamida con periodicidad trimestral y en un número variable una vez conseguida la remisión (número total entre 15–24 bolos). De los 9 pacientes seguidos con 10 años de evolución, todos, excepto uno, estaban recibiendo corticoides o inmunosupresores en ese momento: 3 de ellos recibían prednisona oral, 2 prednisona y micofenolato, uno prednisona y azatioprina, uno micofenolato solo y uno

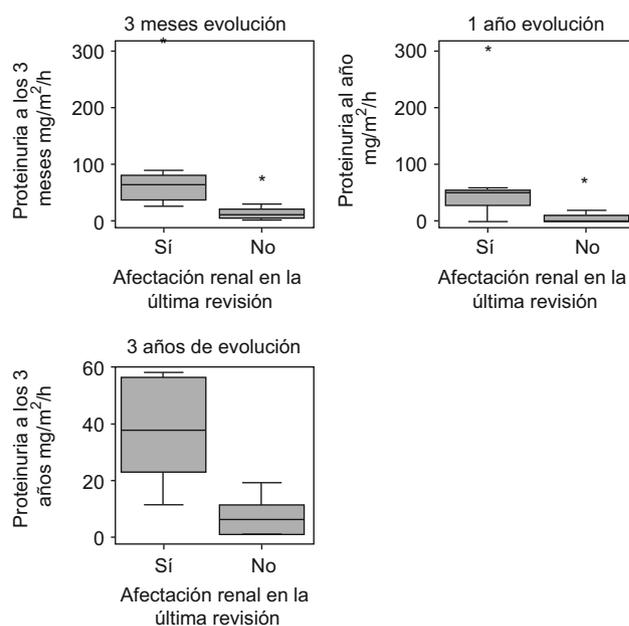
prednisona y tacrolimus. En el último control, sólo un paciente se encontraba libre tanto de corticoides como de inmunosupresores. Otros tratamientos empleados fueron metotrexato y adalimumab.

#### Análisis estadístico de factores de riesgo para afectación renal en la última revisión

No se pudo establecer asociación estadísticamente significativa de la existencia de afectación renal en la última revisión con ninguna de las siguientes variables:

- Edad de inicio del lupus ni de la nefritis.
- Sexo.
- Tiempo de seguimiento.
- Tiempo desde el inicio de signos de nefritis hasta biopsia y hasta tratamiento.
- Clase histológica al diagnóstico.
- Filtrado glomerular al inicio ni ninguno de los puntos de corte del seguimiento.
- Sedimento patológico en el seguimiento.
- Hematuria en el seguimiento.
- Hipocomplementemia en el seguimiento.
- Positividad de ANA ni de anti-ADN en el seguimiento.
- Hipertensión arterial en el seguimiento.
- Síntomas extrarrenales en el seguimiento.

Se observa asociación estadísticamente significativa con el grado de proteinuria a los 3 meses, al año y a los 3 años de seguimiento. En la **figura 4** se puede ver la diferencia entre el grado de proteinuria de aquellos pacientes con afectación renal en la última revisión y de los que no la presentaban en cada uno de los puntos de corte antes mencionados. Esto no debe interpretarse como una relación causal, sino más bien un marcador asociado a la afectación renal a largo plazo, dado que la proteinuria es, en sí misma, un parámetro de



**Figura 4** Comparación de la proteinuria cuantificada entre el grupo de pacientes con y sin afectación renal en la última revisión.

ERC. El análisis de la asociación de esta proteinuria, así como el del resto de las variables antes mencionadas, con el deterioro del filtrado glomerular en el último control no muestra ningún resultado significativo, probablemente por el pequeño tamaño muestral así como por la presencia de solo 2 pacientes en el subgrupo con disminución del filtrado glomerular.

## Discusión

A pesar de las recientes mejoras en cuanto al diagnóstico y al pronóstico del LES, la nefritis lúpica sigue suponiendo una causa importante de morbimortalidad en los niños que la presentan<sup>1</sup>. Como en otros artículos recientes<sup>13,14</sup>, la mayoría de nuestros pacientes presentan una nefritis clase IV o proliferativa difusa (56,25%). Esta forma entraña un peor pronóstico y exige mayor intensidad en el tratamiento. En artículos previos se describía una prevalencia de clase IV del 20%, independientemente de que presenten o no enfermedad activa<sup>15</sup>. Además, el 18,75% (3/16) de nuestros pacientes presentaba una enfermedad clase III, también en concordancia con otros estudios recientes<sup>8,16</sup>.

Sobre la base de los resultados de este estudio retrospectivo, la preservación de la función renal de nuestros pacientes con nefritis lúpica es mejor que la publicada hasta el momento: la literatura médica muestra un 18–50% de deterioro del filtrado glomerular<sup>8</sup>.

Por otro lado, ni la histología renal ni otros síntomas, signos o variables analíticas se han correlacionado con la afectación renal a largo plazo. Aunque la nefritis lúpica clase IV es altamente prevalente en nuestros pacientes, nuestros resultados están de acuerdo con los de otros estudios, en los que no hay un mayor riesgo renal asociado al sexo masculino ni al inicio de la enfermedad a menor edad<sup>13</sup>. No obstante, cabe destacar que nuestro estudio aporta seguimiento a mayor largo plazo (más de la mitad de los pacientes tienen tiempo de seguimiento superior a 10 años), mientras que la mayoría se refiere a evoluciones de entre 5–10 años<sup>8,13</sup>. Hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre el grado de proteinuria en los primeros 3 años de evolución con enfermedad renal en la última revisión, al igual que otros artículos recientes<sup>4,13</sup>.

Aunque no es objeto de este estudio comparar los distintos regímenes de tratamiento, merece la pena destacar algunos aspectos. Por una parte, hay bastante homogeneidad en el tratamiento inicial o de inducción, y una gran mayoría de pacientes recibe bolos de ciclofosfamida intravenosa mensuales en un número aproximado de 6; esto se siguió de un tratamiento de mantenimiento variable según los inmunosupresores y la evidencia científica disponibles en cada momento. Por otra parte, conviene señalar que el único caso que se ha tratado de inicio con micofenolato mofetilo en lugar de bolos de ciclofosfamida intravenosa evoluciona favorablemente a los 2 años de seguimiento hasta que se produce el incumplimiento terapéutico. Por otro lado, los pacientes con clase II, que inicialmente no se trataron con bolos de ciclofosfamida ni con micofenolato, finalmente tuvieron que recibir aquella por empeoramiento de los parámetros analíticos. Por esto, pese a la buena evolución de nuestros pacientes y a que 20 años de experiencia avalan la eficacia de la ciclofosfamida

en el tratamiento de la nefritis lúpica, debería considerarse el micofenolato mofetilo como tratamiento de inducción en pacientes de reciente diagnóstico con nefritis lúpica y función renal normal o con escaso deterioro, cuando el cumplimiento terapéutico pueda asegurarse razonablemente<sup>16</sup>.

Es importante destacar que el único caso de fallecimiento en nuestra serie está relacionado con una complicación no renal de LES, lo que coincide con lo referido por Ataei et al<sup>8</sup>.

Nos parece adecuado señalar las principales limitaciones de este estudio. Por una parte, se trata de un análisis retrospectivo con los inconvenientes inherentes a este tipo de estudios. Aunque en la mayoría de los casos los tiempos de diagnóstico y el tratamiento fueron similares, la falta de estandarización prospectiva del tratamiento de los pacientes puede haber afectado a los resultados de la evolución. Por último, conviene indicar que aunque el tiempo de seguimiento sea destacable, éste es muy variable de unos casos a otros, y el pequeño número de pacientes limita la capacidad para obtener resultados significativos.

Consideramos la evolución de los pacientes estudiados muy satisfactoria, ya que la supervivencia renal supera la descrita en la literatura médica: si bien un 43% presentaba ERC, solo un 12,5% tenía disminución del filtrado glomerular y un 6,3% estaba en insuficiencia renal terminal. Si consideramos solamente aquellos con una evolución superior a 10 años (9 pacientes), los resultados se mantienen: el 44,4% (4 pacientes) con ERC y el 11,1% (un paciente en hemodiálisis tras fracaso de injerto renal) con disminución del filtrado glomerular. Creemos que la evolución favorable de nuestros pacientes se debe a un diagnóstico y tratamiento precoz e intensivo. Serían necesarios ensayos clínicos apropiados en edad pediátrica para establecer el tratamiento adecuado según la histología y la afectación renal.

No hemos podido establecer factores pronósticos para una peor evolución, excepto una asociación estadísticamente significativa como marcador entre una mayor proteinuria en los primeros 3 años de seguimiento y la existencia de ERC en la última revisión. Se necesitarían estudios pediátricos con mayor número de pacientes para poder establecer factores pronósticos en esta edad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Perfumo F, Martín A. Lupus nephritis in children. *Lupus*. 2005;14:83–8.
2. Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. En: Wallace DA, Hahn B, editores. *Dubois's systemic lupus erythematosus*, 5.ª. Philadelphia: WB Saunders; 1996.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271.
4. Kasitanon N, Petri M, Haas M, Magder LS, Fine DM. Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: A retrospective study of 29 cases. *Lupus*. 2008;17:40–5.

5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Shesan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:241.
6. Niaudet P. Traitement de la néphropathie du lupus érythémateux disséminé chez l'enfant. *Arch Pédiatr.* 1999;6: 1312–1321.
7. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2006;54: 421.
8. Ataei N, Haydarpour M, Madani A, Esfahani ST, Hajzadeh N, Moradinejad MH, et al. Outcome of lupus nephritis in Iranian children: Prognostic significance of certain features. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:749–55.
9. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De la Cuesta C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14:890.
10. Faurshou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: Diagnostic and therapeutic delay increases the risk to terminal renal failure. *J Rheumatol.* 2006;33:1563.
11. Barber CE, Geldenhuys L, Hanly JG. Sustained remission of lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15:94.
12. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: Importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:435–9.
13. Emre S, Bilage I, Sirin A, Kilicaslan I. Lupus nephritis in children: Prognostic significance of clinicopathological findings. *Nephron.* 2001;87:118–26.
14. Bogdanovic R, Nikolic V, Pasic S, Dimitrijevic J, Lipkovska-Markovic J, Erin-Marinkovic J, et al. Lupus nephritis in childhood: A review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:36–44.
15. Malleson PN. The role of renal biopsy in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1989;7:563.
16. Paredes A. Can mycophenolate mofetil substitute cyclophosphamide treatment of pediatric lupus nephritis? *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1077–82.