



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

FACULTAD DE MEDICINA

“LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Y

GAMMAGLOBULINA INTRAVENOSA”

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ALERGI A E
INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA

DRA. ROCÍO ELIZABETH BADILLO TENORIO

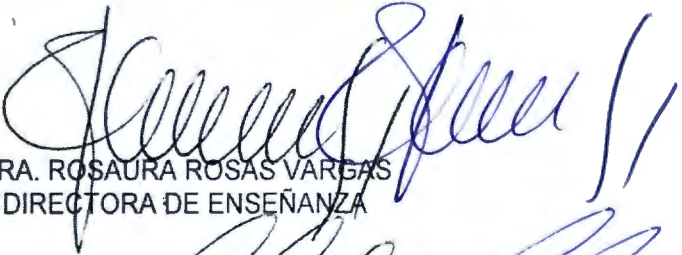
TUTOR DE TESIS:

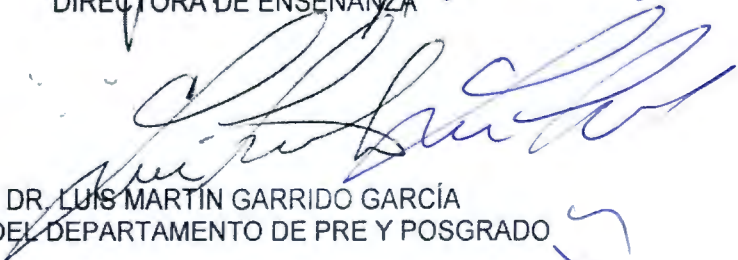
DR. FRANCISCO EDUARDO RIVAS LARRAURI

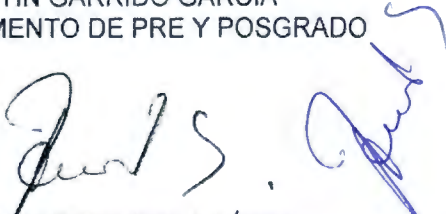
ADSCRITO AL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA

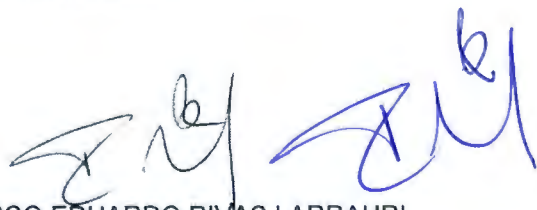
MÉXICO, D.F., NOVIEMBRE 2014.

**“LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
Y
GAMMAGLOBULINA INTRAVENOSA”**


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA


DR. FRANCISCO EDUARDO RIVAS LARRAURI
TUTOR DE TESIS



LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y GAMMAGLOBULINA INTRAVENOSA

INTRODUCCION

Los avances en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico (LES), han modificado la morbilidad y mortalidad. Los fármacos de uso más frecuente en las últimas décadas son: corticoesteroides e inmunosupresores (azatioprina, metotrexate o ciclofosfamida) que tienen considerables efectos benéficos, pero algunos adversos. El avance en las distintas terapias se basa en el conocimiento del papel del sistema inmune en la fisiopatología de esta enfermedad, principalmente las células B y algunas citocinas. Los tratamientos inmunomoduladores, como la gammaglobulina intravenosa (IgIV) ofrecen una opción promisoriosa en casos adecuadamente seleccionados.

Antecedentes y definición

El origen de esta enfermedad es oscuro. Existen referencias de ella desde el Siglo X, en la Biografía de San Martín, pero en 1851 Cazenave acuñó el término lupus eritematoso.¹

El LES afecta diversos órganos por mecanismos autoinmunes agresores como producción de anticuerpos, activación de complemento y depósito de complejos inmunes, desencadenados por agresores del medio ambiente en presencia de genes que condicionen susceptibilidad.^{2,3}

Epidemiología

El inicio de LES en la infancia tiene una incidencia de 0.3 a 0.9 por cada 100,000 niños y una prevalencia de 3.3. a 8.8 por cada 100,000 niños. Se informa una alta frecuencia de LES en asiáticos, afroamericanos e hispanos. Entre 20 y 30% de los pacientes inicia su padecimiento en la edad pediátrica y se caracteriza por un cuadro clínico más severo y crónico. La edad promedio de inicio oscila entre 11 y 12 años. ⁴

Actualmente en la Clínica de Atención al niño con LES del Instituto Nacional de Pediatría (INP) existen 108 pacientes, con una relación 1:4.4 hombre : mujer, alrededor de 96% tiene anticuerpos antinucleares positivos y más de 50% tiene algún otro tipo de anticuerpo positivo como anti DNA nativo, anti beta 2 glicoproteína o anti cardiolipina, los cuales juegan un papel fundamental en la fisiopatología de esta enfermedad.

La morbimortalidad de los pacientes con LES se asocia a infección e hipocomplementemia durante los dos primeros años del diagnóstico. Los pacientes con LES, en general, están inmunocomprometidos debido a la disfunción inmune intrínseca de la enfermedad, así como por el uso frecuente de corticoesteroides y otros inmunosupresores. Las infecciones son bacterianas en 60 a 80%, la proteína C reactiva (PCR) elevada es un indicador tradicional de sospecha. La causa de muerte en la mayoría de los pacientes con lupus en el INP es la actividad de la enfermedad o una infección durante los primeros meses del diagnóstico. La afección renal (proteinuria), la anemia hemolítica y un electroencefalograma anormal al inicio de la enfermedad se ha relacionado con un pronóstico sombrío, una supervivencia de 82.9% a los cinco años y 77.4% a los diez años en niños mexicanos con LES a finales del siglo pasado. ⁵

Fisiopatología

Esta enfermedad se origina por una pérdida de autotolerancia, con el escape de clonas celulares autorreactivas ante la exposición de antígenos propios. Se producen anticuerpos derivados de linfocitos B disfuncionales. Éstos anticuerpos activan el complemento y forman complejos inmunes que se depositan predominantemente a nivel renal y causan un daño mediado por el sistema inmune.

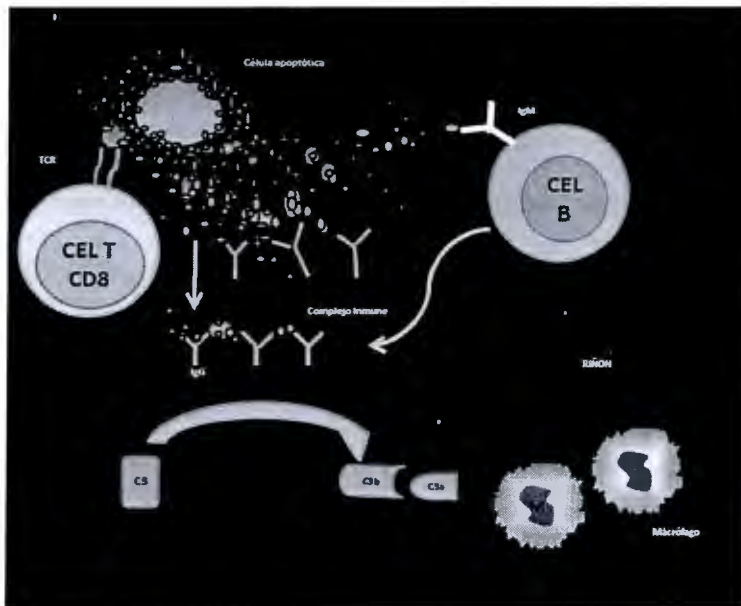


FIGURA 1.

La exposición de antígenos activa la respuesta inmune de linfocitos B y T lo que causa un daño celular y humoral; este último origina la producción de autoanticuerpos y la consecuente activación del complemento que desemboca en el daño a diversos órganos.

Complicaciones

Además de los brotes de la enfermedad grave y las complicaciones debidas a los medicamentos, merecen mención: la infección y el síndrome de activación de macrófago (SAM).⁴

La cápsula de los polisacáridos protege contra la lisis directa del complemento y la IgG2 específica; ésta última es producida de forma insuficiente en los pacientes con LES. Cuando se administran corticoesteroides en dosis altas o por períodos prolongados, se aumenta el riesgo de que se adquieran infecciones virales como herpes zoster. Los pacientes que reciben otros inmunosupresores pueden desarrollar infecciones oportunistas como *Pneumocystis jirovecii*, histoplasma, tuberculosis o criptococosis.

El SAM es una complicación cada vez más reconocida en niños y adolescentes no sólo con LES, comprende formas primarias (hereditaria) y reactiva. Primaria representadas por los casos con Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar, síndrome Chediak-Higashi, síndrome Griscelli y síndrome linfoproliferativo ligada al X; la forma reactiva se produce en situaciones tales como infecciones, linfomas malignos, enfermedades autoinmunes. Entre las enfermedades autoinmunes sistémicas, LES es la enfermedad más común para SAM. Su fisiopatología aún no está totalmente establecida, pero refleja la activación inmune no controlada con un número creciente de células fagocíticas infiltrantes histiocitarias a órganos como el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y el cerebro. La presentación clínica puede simular una exacerbación de la enfermedad aguda con fiebre, fatiga o un proceso infeccioso, pero con algunas diferencias en los estudios de laboratorio y los datos físicos. La gammaglobulina intravenosa (IgIV) es parte importante de la terapia inicial en los pacientes debidamente seleccionados.

Tratamiento

A partir de 1950 el uso de esteroides redujo la mortalidad del LES; lo que permitió prolongar la vida de los pacientes para realizar estudios que han determinado que las tasas de mortalidad se han reducido significativamente en las últimas dos décadas, con 10 y 15 años de supervivencia superior al 85%, así como modificar el entender como al paso de los años se ha modificado el curso natural de la enfermedad, anteriormente la mortalidad en los primeros años de la enfermedad era invariablemente por la actividad de la enfermedad en la actualidad es comúnmente secundaria a la infección, enfermedad renal terminal o brote de lupus grave, mientras que la enfermedad cardiovascular desempeña un papel significativo en la mortalidad tardía.⁶

El tratamiento farmacológico a menudo es agresivo, pero adaptado a la gravedad y extensión de la enfermedad. Todos los medicamentos tienen efectos secundarios potenciales, por lo que siempre es necesario un equilibrio de riesgo-beneficio. Los fármacos como la hidroxicloroquina y la cloroquina, siguen siendo básicos para el tratamiento de los síntomas cutáneos y articulares, así como inductores de remisión lenta. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se prescriben principalmente para los síntomas musculoesqueléticos, y también para serositis. Los corticoesteroides orales e intravenosos siguen siendo la columna vertebral de la mayoría de los regímenes terapéuticos y son más eficaces para el control rápido de la enfermedad.

Los agentes inmunosupresores se emplean principalmente como ahorradores de esteroide, en casos de afección renal, hematológica o del sistema nervioso central; su selección dependerá de la severidad de la enfermedad, así como de las características individuales de los pacientes.

Ciclofosfamida, se reserva para los síntomas graves y potencialmente mortales debido a su riesgo de toxicidad como la infertilidad, la infección y el

riesgo a largo plazo de cáncer. Se prescribe para los síndromes neuropsiquiátricos graves (psicosis, estado confusional agudo) y en algunos casos para la enfermedad renal y otras manifestaciones resistentes a las terapias iniciales, o para el paciente que no es candidato a prescripción de medicamentos orales. Es importante individualizar su uso e informar adecuadamente a los pacientes de dichos efectos.

El micofenolato de mofetilo, es una opción terapéutica de eficacia similar a la de la ciclofosfamida, pero con diferentes mecanismos de acción.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, dirigido contra las células B activas. Es eficaz para el tratamiento de algunos tipos de linfoma, citopenias autoinmunes y lupus refractario a inmunosupresores convencionales.

Existen otros anticuerpos monoclonales como el Belimumab que inhibe factores activadores del linfocito B (Blys o BAAF). Su uso en niños aún no está autorizado.

Como se mencionó, la mortalidad del LES se ha modificado sustancialmente con el advenimiento de los fármacos inmunosupresores; si previamente los pacientes con esta enfermedad fallecían invariablemente por actividad de la misma, en la actualidad el uso de esteroides y quimioterapéuticos ofrecen una opción para el control de esta enfermedad.

En la población de niños mexicanos tratados en el Servicio de Inmunología (Clínica del INP, la causa principal de mortalidad se debe a procesos infecciosos en los primeros dos años de diagnóstico. Un reto sumamente complejo para los clínicos es el tratamiento de las enfermedades autoinmunes con infecciones asociadas, pues esto último limita considerablemente el empleo de fármacos inmunosupresores.

Los avances actuales en la biología molecular y en inmunología básica han abierto las puertas para establecer nuevos tratamientos. La gammaglobulina

intravenosa se usó en un caso de nefritis lúpica por primera vez en 1982; su uso se ha incrementado desde entonces. La mayoría de los datos son informes de series de casos no controlados; sugieren que las manifestaciones de LES como pancitopenia, psicosis, derrames pleurales, carditis y vasculitis responden a la (IgIV).⁷

La IgIV es un hemoderivado con altas concentraciones de IgG predominantemente de subclase 1, que tiene un efecto regulador sobre el sistema inmune. De ahí, la gran ventaja de este producto que es su alto perfil de seguridad en pacientes infectados: modula la inmunidad, no la suprime.⁸

TABLA1. Mecanismos de acción de la Gammaglobulina Intravenosa.

-
- Bloqueo del receptor Fc sobre las células fagocíticas
 - Inhibición de la producción de citocinas
 - Inactivación de autoanticuerpos patogénicos (Red idiotipo-anti-idiotipo)
 - Inhibición de la producción de autoanticuerpos por Células B
 - Incremento en la opsonización
 - Modulación en la inducción de apoptosis
 - Inhibición de complejos inmunes
-

Se han descrito muchos casos con respuesta favorable de algunas manifestaciones de LES debido a la IgIV. Éstas incluyen LES refractario, trombocitopenia autoinmune, lupus neonatal asociado a la transferencia de anticuerpos Anti-Ro a través de la placenta, psicosis por LES, pleuritis, pericarditis, disfunción cardíaca, deficiencia adquirida del factor VIII, pancitopenia, lupus cutáneo refractario, mielofibrosis, nefritis membrano-proliferativa, vasculitis, hemorragia pulmonar; en la prevención de pérdidas fetales recurrentes en pacientes con síndrome antifosfolípidos.⁹

Marier y colaboradores trataron siete pacientes con LES, empleando IgIV, la cual indujo un rápido aumento de plaquetas. Estos individuos tenían trombocitopenia asociada, y tuvieron recaídas frecuentes por el efecto inmunomodulador transitorio de la IgIV.¹⁰

Levy y colaboradores trataron con inmunoglobulina intravenosa a 20 pacientes, de los cuales 17 mostraron evidente mejoría en los índices de actividad de LES (SLAM: Systemic Lupus Activity Measure), usando diversas dosis de infusión con mejoría de síntomas como artritis, fiebre, trombocitopenia.¹¹

También se ha observado beneficio clínico en otros estudios no controlados, por lo general con distintas dosis y esquemas de aplicación. Sin embargo, la respuesta clínica tiene duración limitada y se requiere administración mensual de IgIV para mantener la respuesta. En muchos casos, se ha asociado con reducción en títulos de anticuerpos anti-DNA nativo, velocidad de sedimentación globular y elevación en niveles de complemento.¹²

El uso de gammaglobulina para el tratamiento de nefritis lúpica es controvertido debido a su costo y a la falta de estudios amplios. Las contraindicaciones para su uso son: insuficiencia renal con anuria e inestabilidad hemodinámica, antecedente de hipersensibilidad al producto, así como deficiencia selectiva de IgA, ya que ésta incrementa el riesgo de reacciones alérgicas a hemoderivados.

El tratamiento de la nefritis lúpica con IgIV muestra resultados promisorios: reduce el depósito de complejos inmunes y la proteinuria, mejora la función renal y disminuye el uso de corticoesteroides. Aunque se han descrito efectos adversos como necrosis tubular aguda por el uso de IgIV, es una opción razonable en pacientes con pobre respuesta a la terapia inicial de inducción.^{9,12,13.}

El tratamiento de la hipogammaglobulinemia en el LES es importante de considerar debido a que pueden coexistir estados de inmunodeficiencia; como

defectos congénitos del complemento, deficiencia selectiva de IgA, inmunodeficiencia común variable o adquiridos, como hipogammaglobulinemia causada por inmunosupresores. La vigilancia de los niveles de inmunoglobulina en éstos pacientes es útil para identificar riesgo de susceptibilidad a infecciones y determinar la posibilidad de suspender tratamiento inmunosupresor o iniciar el tratamiento con gammaglobulina intravenosa a dosis sustitutiva.¹⁴

En la Clínica de atención al niño con LES del INP, una paciente que tenía un defecto congénito del complemento tuvo una respuesta favorable a la IgIV durante eventos infecciosos. Otros pacientes que reciben dosis mensuales de gammaglobulina por enteropatía lúpica o por hipogammaglobulinemia han tenido respuesta favorable.

Otras entidades asociadas a LES, como la urticaria vasculítica hipocomplementémica y la pseudoobstrucción intestinal se han tratado exitosamente con IgIV a dosis inmunomoduladora en pacientes mexicanos.^{15,16}

La pseudoobstrucción intestinal es una complicación infrecuente del LES; se debe a una disfunción del músculo liso visceral y el sistema nervioso periférico. Clínicamente es un cuadro subagudo de dolor abdominal, vómito, estreñimiento, distensión abdominal, peristalsis intestinal disminuida o ausente. En el INP Yamazaki y colaboradores publicaron dos casos con pseudoobstrucción intestinal por enteritis eosinofílica como primera manifestación del LES. Uno de los casos se trató exitosamente con GGIV, pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida oral. El segundo caso recibió pulsos de metilprednisolona y tuvo mejoría de la sintomatología.¹⁶

Hernández y colaboradores informaron un caso de LES y choque asociado a enfermedad autoinmune que respondió favorablemente a la IgIV a dosis inmunomoduladora (1 g/kg/do) y pulsos de metilprednisolona.¹⁷

La dosis habitual inmunomoduladora de IgIV en el LES es de 1 a 2 g/kg/dosis en infusión constante o dividida en dosis diarias por dos a cinco días. La dosis sustitutiva en pacientes con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos oscila entre 400 y 600 mg/kg/dosis, según las características del paciente. ¹⁸

En el INP existe un área para Inmunoterapia de Corta Estancia (ICE) donde se aplican IgIV e inmunosupresores en pacientes de forma ambulatoria.

En resumen, se requieren más estudios de IgIV en pacientes con LES para elevar el nivel de evidencia, ya que en informes de casos se ha demostrado que es útil para trombocitopenia grave; promueve un rápido incremento de plaquetas.

Las indicaciones de los autores para el uso de IgIV en niños con LES son:

- Hipogammaglobulinemia secundaria al uso de rituximab.
- Citopenias refractarias a inmunosupresores convencionales
- Lupus e inmunodeficiencia
- Lupus e infecciones severas
- Neurolupus refractario a tratamientos convencionales
- Síndrome de activación de macrófago en LES con infección

Conclusiones

El conocimiento de la fisiopatología de LES brinda nuevas modalidades terapéuticas. El uso de IgIV en casos adecuadamente seleccionados ha mostrado su eficacia con un buen perfil de seguridad. Actualmente no hay estudios amplios que eleven el nivel de evidencia para el uso de gammaglobulina en lupus; sin embargo, varias series de casos avalan su eficacia. Una de las limitantes de muchos fármacos que se usan en el tratamiento de LES son su costo y la necesidad de aplicación frecuente. La IgIV en muchas ocasiones beneficia a los pacientes con LES severo, pero la selección de los mismos debe ser individualizada.

Referencias Bibliográficas

1. Benedek T. Historical Background of discoid and Systemic Erythematosus Lupus. En: Wallace. Bevra. Han. Dubois' Lupus Erythematosus. Wallace D. Bevra. Han. 7ª Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 2-13.
2. Berrón R. Enfermedades autoinmunitarias en el niño. Lupus Eritematoso Sistémico. México: Editorial Alfil; 2007;(3):19-43.
3. Kalunian, Tutuncu ZN, KC. The Definition and Classification of Systemic Lupus Erythematosus. En: Wallace. Bevra. Han. Dubois' Lupus Erythematosus. Wallace D. Bevra. Han. 7ª Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 16-20.
4. Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59(2):345-64.
5. Blanca- Galicia B, Guevara- Cruz M, Berrón Pérez R, Berrón Ruiz L, Gutiérrez-Castrellón P, Espinoza-Rosales FJ. Survival of Mexican patients with paediatric-onset systemic lupus erythematosus and abnormal electroencephalogram. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;41(2):108-13.
6. Pickering G. Treatment of systemic lupus erythematosus with steroids. *Br Med J.* 1961;7:915-20.
7. Pyne DM. Ehrenstein, V. Morris. The therapeutic uses of intravenous immunoglobulins in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol.* 2002;41(4):367-74.
8. Jolles S, Sewells W. A. C, Misbah S. A. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exper Immunol.* 2005;142(1):1-11.
9. Rahman A, Isenberg D. Mechanisms of disease systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929-39.
10. Marier WP, Gordon DS, Howard RF, Saleh MN, Miller SB, Lieberman JD, Woodlee PM. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia. *Arthr Rheum.* 1990;33(8):1233-9.
11. Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, Langevitz P, Geroche J, Fabrizio F, Terryberry J, Meissner M, Lorber M, Peter JB, Shoenfeld Y. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin--clinical and serologic response. *Lupus.* 1999;8(9):705-12.

12. Francioni C, Galeazzi M, Fioravanti A, Gelli R, Megale F, Marcolongo R. Long-term i.v. Ig treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(2):163-8.
13. Schroeder MD, Zeuner RA, Euler HH, Loffler H. High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: clinical and serological results of a pilot study. *J Rheumatol*. 1996;(1):23:71-5.
14. Yong PF, Aslam L, Karim MY, Khamashta MA. Management of hypogammaglobulinaemia occurring in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (Oxford)*. 2008;47(9):1400-5.
15. Yamazaki-Nakashimada M, Duran-McKinster C, Ramirez-Vargas N, Hernandez-Bautista V. Intravenous Immunoglobulin therapy for hypocomplementemic urticarial vasculitis associated with systemic lupus erythematosus in a child. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(4):445–7.
16. Yamazaki-Nakashimada MA, Rodriguez-Jurado R, Ortega-Salgado A, Gutierrez-Hernandez A, Garcia-Pavon-Osorio S, Hernandez-Bautista V. Intestinal pseudoobstruction associated with eosinophilic enteritis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(4):482-6.
17. Hernández-Bautista VM, Stamatelos-Albarrán D, Vázquez-García RE, Martínez-Borja LM, Rodríguez-Lozano AL. Lupus and autoimmune shock: Use of intravenous gammaglobulin. Case report and proposal for a new designation. *Acta Pediatr Mex*. 2013;34(2):81-4.
18. Karim MY, Pisoni CN, Khamashta MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus? What's hot and what's not! *Rheumatol*. 2009;48:332-41.