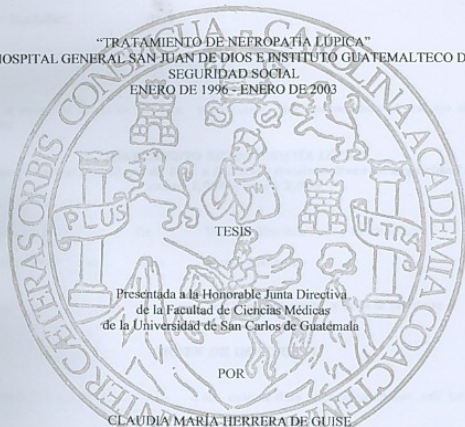


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"TRATAMIENTO DE NEFROPATHIA LUPICA"
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS E INSTITUTO GUATEMALTECO DE
SEGURIDAD SOCIAL
ENERO DE 1996 - ENERO DE 2003



Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas
de la Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

CLAUDIA MARIA HERRERA DE GUISE

En el acto de su investidura de:
MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, AGOSTO, 2003

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

HACE CONSTAR

Que la bachiller:

Claudia Maria Herrera de Guise
Carné 97 10287

Previo a optar al título de Médica y Cirujana, ha presentado el trabajo de tesis titulado:

TRATAMIENTO DE NEFROPATÍA LÚPICA
Hospital General San Juan de Dios e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
enero 1, 996 - enero 2, 003


Trabajo asesorado por: Dr. Vicente Sánchez Polo y Erick Rosal
y revisado por: Dra. Mayra Cifuentes

Quienes lo avalan y firman conformes, por lo que se emite y sella la presente

ORDEN DE IMPRESION

Dado en la Ciudad de Guatemala, a los catorce días de agosto de dos mil tres.

IMPRIMASE


DR. CARLOS ALBERTO ALVARADO DUMAS
DECANO





Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Centro de Investigaciones de las Ciencias de la Salud
Unidad de Tesis



14 de agosto de 2,003

Bachiller
Claudia María Herrera de Guise
Carné 97 10287
Presente

Señorita Bachiller:

Se le informa que el trabajo de tesis titulado:

TRATAMIENTO DE NEFROPATÍA LÚPICA
Hospital General San Juan de Dios e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
enero 1,996 - enero 2,003

Ha sido **REVISADO y CORREGIDO** y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se le autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse a su examen general público.

Sin otro particular me suscribo.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. Edgar Rodolfo de León Barillas
Coordinador
Unidad de Tesis



**EAVS
C/c archivo



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Centro de Investigaciones de las Ciencias de la Salud
Unidad de Tesis



14 de agosto de 2,003

Señores
UNIDAD DE TESIS
Facultad de Ciencias Médicas
Presente

Señores:

Se les informa que la bachiller:

Claudia María Herrera de Guise
Carné 97 10287

Ha presentado el Informe Final de su trabajo de tesis titulado:

TRATAMIENTO DE NEFROPATÍA LÚPICA
Hospital General San Juan de Dios e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
enero 1,996 - enero 2,003

Del cual autora, asesor y revisor nos hacemos responsables por el contenido, metodología, confiabilidad y validez de los datos y resultados obtenidos, así como de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones expuestas.

C. Herrera de Guise
AUTORA

[Firma]
FIRMA Y SELLO
ASESOR

DR. MIGUEL SANCHEZ POLO
MÉDICO Y CIRUJANO
Colegiado No. 1467

[Firma]
FIRMA Y SELLO
REVISOR

No. Reg. de Personal 960843

ONOS
23 - 29
3438
43 - 7
3741
3744

Hospital General "San Juan de Dios"
Guatemala, C. A.

CABLE
"HOSPGRAL"
GUATEMALA

OFICIO No. _____

20 de agosto del 2003

Estudiante
Claudia Maria Herrera de Guise
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Guatemala, Ciudad

Estudiante Herrera:

El Comité de Investigación de este Centro Asistencial, le informa que su Informe Final del Estudio de Investigación titulado: "TRATAMIENTO DE NEFROPATIA LUPICA" ha sido aprobado para su impresión y divulgación.

Sin otro particular,



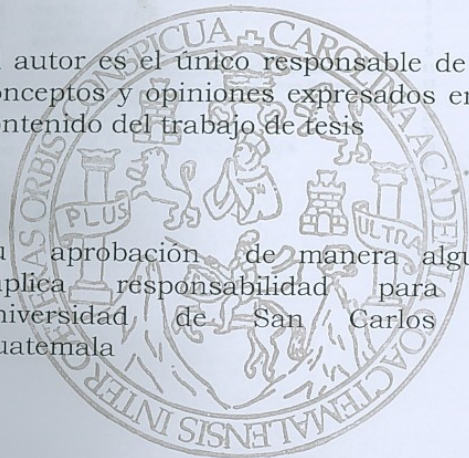
Doctor Marco Antonio Rodas, Srada
COORDINADOR
COMITE DE INVESTIGACION

c.c. archivo

Cecy

El autor es el único responsable de los
conceptos y opiniones expresados en el
contenido del trabajo de tesis

Su aprobación de manera alguna
implica responsabilidad para la
Universidad de San Carlos de
Guatemala



CONTENIDO

PÁGINA

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA	3
III.	JUSTIFICACIÓN	5
IV.	OBJETIVOS	7
V.	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	9
	A) Lupus Eritematoso Sistémico	9
	B) Factores asociados al Lupus Eritematoso Sistémico	11
	C) Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico	13
	D) Nefropatía Lúpica	17
VI.	MATERIALES Y MÉTODOS	29
VII.	PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	33
VIII.	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	39
IX.	CONCLUSIONES	43
X.	RECOMENDACIONES	45
XI.	RESUMEN	47
XII.	BIBLIOGRAFÍA	49
XIII.	ANEXO	53

I. INTRODUCCIÓN

La nefritis lúpica es una complicación frecuente y grave del lupus eritematoso sistémico. En los últimos años se ha definido completamente el curso de la enfermedad renal posterior a su tratamiento y existen nuevos protocolos de tratamiento basados en esa información. El paciente con nefropatía lúpica puede evolucionar de un patrón a otro, espontáneamente o como resultado de la terapia, por lo que es importante realizar un diagnóstico y tratamiento acertado.

La finalidad del presente estudio fue llegar a describir el tratamiento que se le dio a los pacientes con nefropatía lúpica en el hospital General San Juan de Dios y en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social de enfermedad común.

Para ello se realizó una revisión de los casos identificados del 1 de enero de 1996 al 31 de enero del 2003, para lo que se revisaron los expedientes de pacientes lúpicos atendidos en la consulta externa de ambas instituciones.

A lo largo de la investigación, se encontró un total de 93 pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica que corresponde al 33% de todos los pacientes con lupus. El sexo más afectado fue el femenino con un 96%. La edad tuvo una media de 27 años, siendo la menor edad de 6 años y la mayor de 64 años. El diagnóstico de nefropatía lúpica se basó principalmente en el hallazgo de proteinuria, que se presentó en el 100% de los casos. El tratamiento administrado a 72% de los pacientes fue de prednisona a dosis altas (entre 40 y 60mg/día) en adición a Ciclofosfamida, a dosis total de 6 a 13 gramos. El 73% de todos los pacientes fueron tratados únicamente por reumatólogo.

II. DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune que causa una variedad de manifestaciones clínicas y de laboratorio, que reflejan el daño de órganos específicos.

La nefropatía lúpica es una manifestación común de la enfermedad, el riñón es un órgano blanco de los inmunocomplejos característicos de lupus.

Hasta que la patogénesis de la nefritis lúpica sea dilucidada, el tratamiento óptimo para los pacientes con esta enfermedad continuará siendo una meta elusiva. Cuando las causas de la nefritis lúpica sean conocidas, seremos capaces de diseñar terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras específicas.

Por qué algunos pacientes presentan daño renal leve y otros daño fulminante continua siendo un misterio. Por lo tanto el tratamiento de la nefropatía lúpica es más un arte que una ciencia. En general, el tratamiento depende de la severidad de la enfermedad, e incluye uso de corticosteroides orales o parenterales, inmunomoduladores, como la ciclofosfamida, y otros menos estudiados como el micofenolato mofetil. Todos los tratamientos tienen efectos secundarios serios, lo que hace que se busquen tratamientos alternativos, eficaces y que tengan menos consecuencias.

El tratamiento ideal en los pacientes que padecen de nefropatía, debe ser multidisciplinario, en donde, en conjunto trabajen reumatólogos, nefrólogos, patólogos e inmunólogos. No existe en nuestro país un consenso en el tratamiento de estos pacientes, y es común que sean tratados por un solo especialista. Debido a que la enfermedad no solamente se limita a daño renal, sino que es multisistémica, debe incluir en su abordaje tanto a reumatólogos, como nefrólogos. Además juega un papel importante en su diagnóstico un buen estudio por parte de patólogos, que también deben ser incluidos al encontrarse con estos pacientes. Si cada paciente recibe tratamiento en conjunto, el abordaje de la enfermedad será más exacto, su seguimiento podrá continuar con los diferentes especialistas que manejen el caso. Si se cuenta con un abordaje multidisciplinario, el manejo del paciente será a criterio de varios especialistas, cada uno aportará conocimientos y juicio en su campo, para dar el mejor tratamiento posible al paciente.

El tratamiento de nefropatía lúpica no ha sido investigado en Guatemala, y no existe ningún estudio que proporcione datos acerca de su manejo. No existe un protocolo de manejo y debido a que su abordaje no es multidisciplinario, el tratamiento de cada paciente variará considerablemente, y se tratará a menudo a juicio de un solo especialista. Considero importante el identificar y describir los tratamientos que se administran a los pacientes con nefropatía lúpica, especialista o especialistas que manejan a cada paciente, métodos diagnósticos, y evolución de los pacientes, de manera que podamos comprender mejor el abordaje y tratamiento de los pacientes con nefropatía lúpica en nuestro país.

III. JUSTIFICACIÓN

El lupus eritematoso sistémico tiene una prevalencia mundial de 4 a 250 casos por 100 000 habitantes, sin embargo varía de región en región, en América se estima que es de 40 casos por cada 100,000 habitantes, con una mayor incidencia en la población hispana y afroamericana. Debido a su mayor incidencia en el género femenino, se estima que 1 de cada 1,000 mujeres en edad fértil padecerán de la enfermedad. Con estos datos podemos estimar que aproximadamente 3,000 mujeres en edad fértil padecen de lupus eritematoso sistémico, actualmente.

La nefropatía lúpica afecta a más del 75% de los pacientes con lupus, y se asocia a una mala evolución de la enfermedad.¹⁴

El tratamiento efectivo de la nefropatía lúpica requiere comprender adecuadamente la patogénesis de la enfermedad, los sistemas actuales de clasificación y las opciones terapéuticas. Los diferentes clases de nefropatía lúpica se identifican por indicadores clínicos y patológicos, y cada una requiere un tratamiento diferente y específico. El abordaje ideal de la enfermedad debe ser por diferentes especialistas: reumatólogos, nefrólogos, patólogos e inmunólogos, ya que cada uno aporta, dentro de su especialidad, un tratamiento para el paciente, de modo que éste sea multidisciplinario.

En los países más desarrollados la nefropatía lúpica complicada representa gastos anuales de millones de dólares. En países como Guatemala, en el que el poco acceso a servicio de tercer nivel de salud, y la poca disponibilidad de tratamientos modernos hace que éste problema se acentúe. El tratamiento de la enfermedad es de larga duración con muchos efectos secundarios, y presenta problemas en su abordaje, debido a que en la actualidad no existe un tratamiento estándar, el pleomorfismo de la enfermedad renal y multisistémica, y que el manejo en raras ocasiones se hace en conjunto entre reumatólogos, patólogos y nefrólogos. El tratamiento de nefropatía lúpica presenta un desafío al sistema de salud en Guatemala, debido a los altos gastos que representa, a la larga duración de los tratamientos, y la evolución y pronóstico de dichos pacientes. Actualmente en Guatemala no contamos con ningún estudio que proporcione datos acerca del tratamiento de estos pacientes.

Este estudio pretende describir el tratamiento que se da a los pacientes con nefropatía lúpica en dos instituciones hospitalarias, partiendo desde su abordaje, especialistas involucrados, conocer cuál es el tratamiento que más se utiliza según el tipo de nefropatía lúpica, conocer la evolución de los pacientes, para que con esta información, en el futuro, sea posible la elaboración de un protocolo de manejo que facilite un tratamiento más adecuado para dicha enfermedad.

IV. OBJETIVOS

1. Analizar los tratamientos que se le dan a los pacientes con nefritis lúpica tratados en el hospital General San Juan de Dios y el hospital del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social de enfermedad común.
2. Identificar pacientes con nefritis lúpica entre los pacientes diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico
3. Identificar el tratamiento con mejores resultados, entre los descritos.
4. Proporcionar información necesaria para protocolizar un tratamiento de la nefropatía lúpica en nuestro medio, en el futuro.

V. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

A) LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad común, crónica. Es multisistémica, lo que significa que puede afectar todos y cada uno de los órganos del cuerpo, su presentación y manifestaciones clínicas son variadas. Puede atacar articulaciones, piel, membranas serosas, riñones, tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular, cerebro y el sistema de coagulación.^{[1][20]}

El lupus es una enfermedad auto inmune, una en la que el sistema inmune y toda su complejidad se torna en contra de sí mismo y ataca los tejidos propios. Se pierde la identificación de lo "ajeno" y de lo "propio", y en esencia las reglas fundamentales de la protección biológica son violadas.^{[3][12]} La causa de la enfermedad es desconocida, pero claramente depende de tres factores: un aspecto genético, factores hormonales con preferencia sexual femenina, factores ambientales y una forma de adquisición desconocida.^[20]

1. Historia

Lupus es el término latino de lobo. Se le atribuye al médico Rogerius en el siglo 13 quien lo utilizó para describir las lesiones faciales erosivas en las pacientes, y que le recordaban mordiscos de lobo. La historia de Lupus se divide en el período clásico de descripción cutánea, y el período moderno donde se descubrieron los hallazgos inmunitarios de lupus.^{[20][27]} En 1851, el francés Cazenave fue el primero en aplicar el término lupus eritematoso. En 1845 von Hebra, médico austriaco, fue el primero en utilizar el término "alas de mariposa", para referirse al rash malar característico de la enfermedad. El nombre de la enfermedad fue latinizado en su libro en 1856, y publicó las primeras ilustraciones de la enfermedad en su atlas de enfermedades de la piel en ese mismo año. No fue sino hasta que Kaposi en 1872 reconoció la afectación visceral de la enfermedad, donde se comenzaron a identificar las formas diseminadas de la enfermedad, y se conoció como lupus eritematoso diseminado agudo.

Kaposi propuso dos tipos de la enfermedad, la forma discoide y la diseminada. Esta última la caracterizó por: 1. nódulos subcutáneos; 2. artritis; 3. linfadenopatía; 4. fiebre; 5. pérdida de peso; 6. anemia; 7. alteración del sistema nervioso central.^[20] William Osler mencionó una variedad de enfermedades similares como púrpura de Henoch Schonlein, y gonococcemia diseminada. Jadassohn por su parte describió síndromes similares en algunos pacientes. Tanto él como Osler establecieron LES como una entidad separada al final del siglo, sin embargo existía mucha confusión al inicio del siglo 19 acerca de esta enfermedad. Incluso los casos típicos de LES se reportaban bajo una gran variedad de nombres. En 1930 se identificaron las lesiones renales por Bachr. En esta época, Klinge, en la literatura alemana, llamó al lupus una enfermedad del tejido conectivo. En 1940 se describieron los primeros casos de exámenes falso positivos para

sífilis, incluso en pacientes sin manifestaciones clínicas de la enfermedad, que después manifestaron hasta 8 años después.^[20]

En los años 1956 a 1965 aumentó la prevalencia de lupus, esto coincidió con desarrollo de técnicas serológicas para la detección de auto anticuerpos anti ADN antinucleares. Actualmente nos encontramos en el período posmoderno de la historia lupus, donde las técnicas de biología molecular y celular nos ayudan a encontrar intolerancia inmunológica de éstos pacientes. Desde la descripción original de enfermedad hasta nuestros días, el diagnóstico de LES ha sido más común, y establecido más temprano, pudiendo realizar una terapia más acertada y con mejores resultados.^[27]

2. Etiología de Lupus Eritematoso Sistémico

A pesar de los esfuerzos intensos, aún no se ha encontrado una etiología para LES. Primero, lo que llamamos LES puede ser la expresión de un mecanismo patogénico común iniciado por una variedad de factores. Segundo, el LES no es una sola enfermedad sino más bien una constelación de signos y síntomas producido por una variedad de agentes etiológicos. Tercero, la etiología debe ser multifactorial. Por ejemplo, el desarrollo de LES requiere contacto con un patógeno específico además de una predisposición particular en el huésped. Se han propuesto una gran variedad de factores como etiología para LES, que incluyen influencias virales, genéticas, ambientales, hormonales, y es probable que ninguno de estos factores opera independientemente en la producción de la enfermedad clínica, el desarrollo de LES requiere una modificación de las complejas interrelaciones entre el paciente, el patógeno y el medio ambiente.^{[1][2][29]}

El LES se considera como el prototipo humano de la enfermedad auto inmune que se manifiesta con una variedad de fascinantes características clínicas e inmunológicas.^[29]

La auto inmunidad se desarrolla cuando el cuerpo monta una respuesta contra lo propio. Una enfermedad auto inmune es una condición en la que el daño a los órganos del cuerpo es el resultado de la presencia de auto anticuerpos o células autorreactivas. Por estas definiciones es claro que la auto inmunidad puede existir sin ser expresada como una condición auto inmune. La sola presencia de un auto anticuerpo no necesariamente lleva a una enfermedad auto inmune, incluso grandes cantidades de un auto anticuerpo fallan en producir un fenómeno auto inmune. Para que se exprese clínicamente una enfermedad auto inmune se necesitan más factores.

El potencial para producir auto anticuerpos es inherente en el sistema inmune, estos auto anticuerpos se generan en cantidades pequeñas, refiriéndose a ellos como auto anticuerpos naturales, y son usualmente del isotipo IgM. Se cree que muchas personas permanecen en el estado auto inmune durante toda su vida, otras, que tienen la combinación de factores adicionales, o que tienen contacto con agentes desencadenantes, desarrollarán enfermedades clínicas auto inmunes.^[12]

Las enfermedades auto inmunes son condiciones en las cuales el sistema inmune daña componentes normales del individuo. El sistema inmune normalmente debe

distinguir lo "propio" de lo "no propio". Esta discriminación es un acto de balance peligroso, que va desde ambos extremos de ninguna respuesta hasta auto inmunidad.^{[1][20]}

En el caso del LES se considera que la expresión patológica del síndrome se manifiesta al depositarse los inmunocomplejos en tejidos vulnerables con estimulación de inflamación y disfunción orgánica.^[27]

B. Factores Asociados al Lupus Eritematoso Sistémico

La etiología del LES debe ser múltiple, y actualmente se barajan tres factores etiológicos: genética, ambiente y hormonas.

1. Factores genéticos

Existen evidencias epidemiológicas que demuestran la existencia de factores genéticos en el LES: concordancia para la enfermedad entre gemelos univitelinos, elevada prevalencia de LES y de anomalías inmunológicas en familiares de enfermos, y alta incidencia de LES en ciertos grupos étnicos. Sin embargo aún no se ha identificado ningún gen al que se le pueda responsabilizar del desarrollo completo de la enfermedad, se sabe que en el lupus existe un desorden poligénico.^{[1][3][29]} Se ha estimado que hasta 100 genes pueden estar involucrados.^[29]

El LES se ha asociado a los antígenos HLA-DR2, DR3 y DR52; los anticuerpos antiRo a HLA-DR3, y antiADN a HLA-DR2. Existen alteraciones en IL-10, factor de necrosis tumoral α , y existe predilección de LES entre los pacientes de raza negra y asiática.^{[1][3][27][29]}

2. Factor Hormonal

La alta incidencia femenina de la enfermedad, la menor frecuencia de su aparición antes de la menarquía o después de la menopausia y las agudizaciones en el puerperio o con la administración de anticonceptivos orales sugieren una influencia hormonal en el LES. Esto se ve apoyado por el hallazgo en los raros casos de lupus en pacientes masculinos, de niveles elevados de hidroxisteronas y prolactina.^{[1][27]}

Aunque se ignora de que manera influyen las hormonas en la inmunidad, es probable que intervengan en la inducción de tolerancia, además tienen efectos inmunostimuladores. Los estrógenos se ligan directamente a receptores en células T citotóxicas, inhibiendo su actividad y aumentando la producción de anticuerpos. La prolactina se liga a receptores específicos en células T y pueden afectar las células T cooperadoras, o a sus funciones supresoras.^[27]

3. Factores ambientales

a) Luz ultravioleta

La luz ultravioleta (LUV) influencia la expresión tanto clínica como inmunopatológica del lupus en la piel, y aunque es un desencadenante tanto de lesiones cutáneas como de agudizaciones sistémicas del LES, no es un factor casual. Se ha sugerido que la LUV luz ultravioleta tiene la capacidad de alterar la estructura del ADN y aumentar su antigenicidad.

Se ha demostrado que la LUV induce apoptosis en los queratinocitos dérmicos, con la consiguiente exposición de antígenos nucleares y citoplasmáticos en la superficie.^{[1][29]}

b) Infección

i. Virus

En el LES se encuentran títulos altos de anticuerpos frente a diversos antígenos víricos, incluidos al menos cuatro retrovirus. Asimismo, existe gran prevalencia de infección por virus Epstein Barr, lo que podría ser significativo a la vista de la capacidad de activación de los linfocitos B que tiene este virus.

Los mecanismos víricos en los pacientes con LES incluyen el desarrollo de reacciones inmunes humores y celulares específicas, causadas por proteínas víricas codificadas, moléculas inducidas o alteradas por virus. Algunos virus comunes tienen la habilidad de transformar y alterar selectivamente la función de células endoteliales, macrófagos, linfocitos. Todo lo anterior podría ser la base de los fenómenos biológicos del LES.^{[1][29]}

c) Drogas

Se han comunicado casos de lupus inducido, en relación con más de 70 fármacos, sin embargo se ha demostrado inequívocamente con el uso de hidralazina, procainamida, isoniazida, metildopa y clorpromacina. Afecta por igual a hombre y mujeres. Las manifestaciones más frecuentes son las musculoesqueléticas, serositis y pérdida de peso. Las manifestaciones neuropsiquiátricas y la afección renal son raras. El diagnóstico se hace por la aparición de al menos un criterio clínico de lupus y ANA positivos, coincidiendo con la toma de un fármaco y que usualmente desaparece al suspender el mismo.^{[1][29]}

4. Patogenia inmunitaria

a) Trastornos de la inmunorregulación

i. Linfocitos B

El factor común de las anomalías inmunes en el LES es la hiperactividad de los linfocitos B, con la producción de auto anticuerpos. Estos auto anticuerpos son la consecuencia tanto de la activación policlonal B como de una respuesta a antígenos. Las razones que teóricamente pueden explicar la hiperactividad B son

- un trastorno intrínseco de los linfocitos B
- aumento en la función T cooperadora

- deficiente función T supresora
- trastorno en la síntesis y secreción de linfocinas

Esta hiperactividad de linfocitos B conduce a la producción de mayores cantidades de inmunoglobulinas y anticuerpos contra antígenos propios.^{[10][12][30]}

ii. Linfocitos T

Las alteraciones de los linfocitos T son también muy características del LES, linfopenia T, anticuerpos antilinfocito T, depleción de la población supresora-citotóxica (CD8+) y expansión de la cooperadora-inductora (CD4+).^[30]

iii. Citocinas

Se han encontrado una disminución de las citocinas producidas por los linfocitos T, para regular otros linfocitos T como IL-2, TNF e IF, y un aumento en las citocinas que promueven crecimiento, diferenciación y estimulación de linfocitos B (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10). La IL-10 parece ser importante en la producción de anticuerpos antiADN, además de aumentar la apoptosis y linfopenia. Se han encontrado niveles aumentados de IL-10 en familiares asintomáticos de pacientes con LES.^{[10][30]}

b) Mecanismos de lesión

Los auto anticuerpos reaccionan con antígenos presentes en las membranas celulares, (como en la hemólisis). También existe reacción con antígenos presentes en membranas basales, (como en la dermatitis y glomerulonefritis). Estos anticuerpos también pueden causar trastornos en el sistema de la coagulación (anticuerpos antifosfolípido) y originar disfunción de células específicas (antiRo y bloqueo cardíaco) y alteraciones en la apoptosis.^[12]

C. Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico

El Colegio Americano de Reumatología ha designado criterios diagnósticos que abarcan todos los sistemas que pueden afectarse por lupus (Tabla 1). Son 11 en total, y la presencia de cuatro o más, ya sea de forma simultánea o seriada, en el mismo paciente establece el diagnóstico de LES.^{[1][3][17][20][27]}

TABLA 1 – Criterios de 1982 de Diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico

1. Eritema malar (eritema fijo, plano o elevado sobre los pómulos)
2. Eritema discoide (placas elevadas de eritema con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular, a veces con cicatrices atróficas)
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras bucales (úlceras bucales y nasofaríngeas observadas por el médico)
5. Serositis (pleuritis o pericarditis confirmadas por ECG, roce o signos de derrame)
6. Artritis (artritis no erosiva con afectación de dos o más articulaciones periféricas, caracterizadas por dolor, tumefacción o derrame)

7. Enfermedad renal (proteinuria mayor de 0.5 g/día o 3+, o cilindros celulares)
8. Enfermedad neurológica (convulsiones o psicosis sin ninguna causa)
9. Enfermedad hematológica (anemia hemolítica o leucopenia (<400), linfopenia (<1500), o trombocitopenia (<100,000))
10. Trastornos inmunitarios (Célula LE positiva, anticuerpos antiADNs o anti-SM o prueba VDRL falsa positiva)
11. Anticuerpos antinucleares (Título anormal de ANA)

Si se observan cuatro de estos criterios, el diagnóstico de lupus sistémico se puede establecer con una especificidad del 98% y una sensibilidad del 97%, en cualquier momento de la enfermedad.
Criterios publicados por Tan EM y col. *Arthritis Rheum* 25:1271, 1982

1. Alteraciones inmunológicas de laboratorio

Cuatro de los once criterios del Colegio Americano de Reumatología son exámenes de laboratorio, y dos de ellos son exámenes inmunológicos. De allí se deduce la importancia que tienen las pruebas inmunológicas de laboratorio en el diagnóstico de lupus.

a) Anticuerpos antinucleares

Es una prueba muy sensitiva en pacientes con LES, aunque tiene poca especificidad para lupus (40%). Un paciente con una examen de ANA (anticuerpo antinuclear) negativo tiene menos del 3% de oportunidad de tener LES, su ausencia es un dato importante contra el diagnóstico de LES. Este examen se utiliza primariamente para excluir este diagnóstico. La inmunoglobulina de todos tipos pueden formar ANA.

Los anticuerpos antinucleares son positivos en el 95% de los casos si se investigan por inmunofluorescencia indirecta.^{[1][2][27][30]}

b) Anticuerpos antiADN

Se pueden encontrar dos tipos principales de anticuerpos antiADN en el suero de individuos con LES: 1) antiADN de una sola tira o desnaturizado (ss-antiADN); 2) antiADN de doble tira o nativo (ds-antiADN)

Los títulos grandes de anticuerpo ds-antiADN en esencia solo se encuentran en el LES, mientras que los ss-antiADN no son específicos y pueden encontrarse en otras enfermedades auto inmunes.

Los ds-antiADN pueden vincularse con el desarrollo de enfermedad renal. La cantidad de anticuerpo se correlaciona bien con la actividad de la enfermedad, y el título de anticuerpos con frecuencia disminuye cuando los sujetos entran en remisión.^{[21][30]}

c) Complemento

A menudo esta disminuido, por consumo de sus factores a través de la vía clásica, y mas rara vez de la alterna. Indica actividad de la enfermedad, y se asocia frecuentemente con daño renal, especialmente la fracción C3. Es especialmente útil para el monitoreo de la actividad lúpica y la respuesta al tratamiento.^{[4][21]}

d) Otras alteraciones

En el suero de pacientes lúpicos se encuentran anticuerpos antieritrocito que se detectan por la prueba directa de Coombs.

Los anticuerpos antifosfolípidos se desarrollan en algunos pacientes lúpicos, y se acompañan de una prueba VDRL falsa positiva, porque poseen actividad contra cardiolipina. Estos pacientes presentan una predisposición especial para trombosis venosa y arterial, además de riesgo de abortos a repetición

Los anticuerpos antihistona son positivos en 70% de pacientes con lupus, el fenómeno LE se debe a un anticuerpo dirigido al complejo ADN-histona. Los anticuerpos antiSM son exclusivos de lupus, pero con poca sensibilidad, del 20 al 30%.^{[21][30]}

e) Reactantes de fase aguda

La velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSR) es una medida muy sensitiva pero no específica de la actividad de la enfermedad. Una VSR normal es muy útil, ya que virtualmente elimina la posibilidad de actividad lúpica. Si se encuentra una VSR aumentada es difícil diferenciar actividad lúpica o infecciones en el paciente.^{[21][27]}

La proteína C reactiva (PCR) puede ser útil para la diferenciación de infecciones en pacientes con VSR elevada, ya que la PCR es una medida directa de la respuesta de fase aguda, y tiene una mejor correspondencia en el tiempo con la actividad inflamatoria, que la VSR.^{[1][27]}

2. Manifestaciones hematológicas

a) Anemia: la anemia hemolítica está mediada por anticuerpos IgG, dando lugar a una prueba directa de Coombs positiva. La anemia del tipo inflamatorio o de los trastornos crónicos también se presenta en pacientes con LES, y se relaciona con actividad de la enfermedad. Es una anemia normocrómica y normocítica con sideremia.

b) Leucopenia: se asocia también a actividad de la enfermedad, la leucopenia parece ser debida a un déficit de producción mediado por linfocitos T supresores, y a la presencia de anticuerpos antigranulocito. Se detecta linfopenia en más del 84% de los pacientes lúpicos en fase activa

c) Trombocitopenia: son frecuentes las cifras plaquetarias inferiores a 100,000/mm. Se trata de una trombopenia por destrucción periférica mediada por anticuerpos antiplaquetarios.^{[1][29]}

3. Manifestaciones clínicas

El LES no presenta un solo patrón clínico característico. El inicio puede ser agudo o insidioso, y puede tener diferentes y variadas características. El paciente puede presentarse con sintomatología que involucre múltiples órganos o solamente uno, y con anomalías variadas en pruebas de laboratorio.^[29]

El diagnóstico no suele ser difícil cuando la constelación de síntomas y signos característicos de LES se presentan, pero puede ser considerablemente más difícil de diagnosticar cuando la enfermedad se manifiesta solamente con una o alguna de las características, que pueden sugerir otras patologías. En muchas ocasiones no es posible establecer el diagnóstico en el momento del inicio de la enfermedad, y se requiere observación ulterior para que la enfermedad se presente de forma más clara.^{[1][3][17][27]}

a) Síntomas constitucionales

La astenia y la fatiga, anorexia y pérdida de peso son habituales e indican actividad de LES. Se presentan hasta en 80% de los casos. La fiebre se presenta en algún momento en más de la mitad de los pacientes, frecuentemente como síntoma inicial.^{[1][29][27]}

b) Manifestaciones del aparato locomotor

i. Articulaciones

El 90% de los pacientes con LES presentan afectación articular, que puede variar desde simples artralgias hasta una poliartritis no erosiva.

- Artritis persistente: ésta afecta de forma simétrica a grandes y pequeñas articulaciones, y se acompañan de rigidez matutina, no produce deformidades.

- Artropatía de Jaccoud: se le denomina así a una artropatía deformante, con desviación cubital reducible de las metacarpo-falángicas, hiperextensión de las interfalángicas proximales (deformidad en cuello de cisne) e hiperextensión de la interfalángica del pulgar (pulgar en Z).^{[1][27]}

ii. Hueso

En los pacientes con LES se ha observado la presencia de osteonecrosis aséptica, osteoporosis y artropatía mutilante. Las dos primeras están relacionadas con la administración de esteroides, presencia del fenómeno de Raynaud, vasculitis, inmovilización por la artritis. La artropatía mutilante se relaciona a menudo con el fenómeno de Raynaud y más frecuentemente con artritis, por esclerosis del penacho terminal de las falanges distales (acroosteolisis).^{[1][29][27]}

iii. Músculo

El 50% de pacientes lúpicos presentan mialgias, pero solamente un 5% de ellos se les diagnostica miopatía lúpica, esta cursa con mialgias, debilidad muscular proximal, alteraciones de enzimas musculares variables.^[1]

c) Manifestaciones cutáneas

Se presentan en más del 85% de los pacientes con LES, más comúnmente el rash malar en "alas de mariposa". Según su histología se clasifican en lesiones específicas o muy sugestivas de LES e inespecíficas. Entre las lesiones específicas se subdividen en agudas, subagudas y crónicas. Las lesiones discoideas presentan atrofia epidérmica, hiperqueratosis, pérdida de orientación y degeneración de las células de la capa basal de la epidermis.

En las lesiones inespecíficas se observa fotosensibilidad, telangiectasias sobre lesión discoide, úlceras mucosas y alopecia difusa. Además se pueden encontrar vasculitis en vénulas y arterias distales de los dedos. La obstrucción de las pequeñas venas del plexo cutáneo es responsable del livedo reticular, que es también hallazgo en pacientes lúpicos.^{[1][29][27]}

d) Manifestaciones neuropsiquiátricas

Se deben a la oclusión vascular por vasculopatía a través de a) inflamación crónica; b) autoanticuerpos; c) activación persistente del sistema nervioso autónomo, con vasoconstricción e hipertensión. Clínicamente pueden manifestarse con trastornos psiquiátricos, déficit cognitivo y estados confusionales agudos. Hay síndromes neurológicos focales del sistema nervioso central, convulsiones, cefalea, migraña y síndromes neurológicos del sistema nervioso periférico como polineuropatía sensitiva o mixta, se afectan pares craneales como los motores oculares, nervio óptico y trigémino, se ha descrito mielitis transversa y un síndrome parecido a Guillain Barré.^{[1][27]}

e) Serositis

i. Afección: acaece en 50% de los pacientes, y puede acompañarse de derrame pleural uni o bilateral de cuantía variable, generalmente pequeño. El líquido suele ser una exudado con glucosa normal y descenso del complemento, positividad de anticuerpos antinucleares y antiADN

ii. Pericarditis: es la manifestación cardíaca más frecuente, y en muchos casos es la manifestación inicial de LES, y suele acompañarse de pleuritis. El líquido pericárdico es un exudado con neutrofilia, glucosa disminuida y presencia de anticuerpo antinuclear.^{[1][27]}

D. NEFROPATÍA LÚPICA

La afección renal o nefritis lúpica es tanto una complicación frecuente como potencialmente seria del Lupus Eritematoso Sistémico. La enfermedad renal grave puede influenciar la morbi mortalidad tanto directa como indirectamente a través de complicaciones de la terapia.^{[1][2][4]}

Existe gran variación en las características de las lesiones histológicas, en su expresión clínica, en el curso clínico de la enfermedad renal y en los mecanismos patogénicos que resultan en el daño renal. En los últimos 50 años muchos estudios han intentado examinar la historia natural de la enfermedad renal en LES y su respuesta al tratamiento, pero solo recientemente se ha definido completamente el curso de la enfermedad renal posterior a su tratamiento. Actualmente se conoce mucho más acerca de la significancia epidemiológica, clínica y pronóstica de las características de la nefritis lúpica, y en la actualidad existen y se están desarrollando nuevos protocolos de tratamiento basados en esta información.^{[1][4][8][16][11]}

En más de 75% de los pacientes con lupus, se presenta nefritis a la necropsia, y en aproximadamente 50% de todos los pacientes con lupus presentan nefritis lúpica clínica.^{[4][6]}

1. Patología de Nefritis Lúpica

La histopatología de nefritis lúpica (NL) es extremadamente pleomórfica. Esta diversidad de la expresión de la enfermedad se hace más evidente cuando se comparan glomerúlos adyacentes en una sola biopsia, o los hallazgos de biopsias de diferentes pacientes. Además de esto, las características histopatológicas de la NL tienen la capacidad de transformarse o evolucionar de un patrón a otro ya sea espontáneamente o como resultado de la terapia.^{[4][6][27]}

La enorme cama capilar renal, además de la membrana basal con carga negativa, y la capacidad funcional de las células embebidas en el aparato glomerular y los túbulos conductuales, crean un medio que es altamente susceptible a insultos inflamatorios causados por autoanticuerpos.^[11]

Inicialmente fue muy difícil categorizar el daño renal, debido a la tan variada forma de expresión de la nefritis lúpica, a su habilidad de transformarse y a la falta de una correlación clínico patológica bien definida. En los años 70, la Organización Mundial de la Salud realiza una clasificación de la NL, que en la actualidad es bien aceptada por patólogos, nefrólogos y reumatólogos. Esta clasificación fue revisada y modificada en 1982 por Churg y cols., y es esta la más difundida actualmente (Tabla 2).^{[11][4][6][9]}

TABLA 2 - Clasificación Modificada de Nefritis Lúpica de la Organización Mundial de la Salud	
I. Glomérulo Normal	a) Normal (por todas las técnicas) b) Normal por microscopia óptica, pero con depósitos en ME* o IF**
II. Alteraciones mesangiales puras	a) Ensanchamiento mesangial y/o leve (+) hiper celularidad b) Moderada (++) hiper celularidad
III. Glomerulonefritis proliferativa focal segmentaria (asociada a alteraciones mesangiales leves o moderadas)	a) Lesiones activas necrotizantes b) Lesiones activas y esclerosantes c) Lesiones esclerosantes
IV. Glomerulonefritis proliferativa difusa	a) Sin lesiones segmentarias b) Con lesiones activas necrotizantes c) Con lesiones activas y esclerosantes d) Con lesiones esclerosantes
V. Glomerulonefritis membranosa***	a) Membranosa pura b) Asociada con lesiones de categoría II (a ó b)
VI. Glomerulonefritis esclerosante avanzada	

* ME: Microscopia electrónica

** IF: inmunofluorescencia

*** En las versiones previas de esta clasificación, la glomerulonefritis membranosa acompañada por lesiones proliferativas en las asas capilares se clasificaba como V c/v d. En esta versión modificada, estas formas se clasifican como clase IV

Criterios tomados de Churg J, Sobin LH: *Renal Disease. In Classification and Atlas of Glomerular Diseases*. Igaku Shoin, Tokyo, 1982, p 128.

La clase I de esta clasificación se reporta raramente en los pacientes con nefritis lúpica que se les realiza biopsia. Incluso pacientes sin enfermedad renal clínicamente evidente, frecuentemente presentan depósitos inmunes mesangiales al ser evaluados. Además pacientes lúpicos que no presentan enfermedad renal clínica no son referidos para realizar biopsias. Las biopsias de clase II muestran lesiones confinadas al mesangio; IIa detecta depósitos inmunes en el mesangio con glomerulos normales, IIb presentan hiper celularidad mesangial asociada a depósitos inmunes en el mesangio. En la clase III, la lesión es proliferativa focal y segmentaria endocapilar que involucra menos del 50% de los glomerulos. En la clase IV se encuentra una lesión difusa proliferativa, similar a la de la clase III, pero que involucra mas del 50% de la superficie glomerular. La lesión es usualmente difusa y global, las biopsias revelan mayor extensión de depósitos inmunes en la pared capilar periférica. Las lesiones de la clase V, glomerulonefritis membranosa, son depósitos subepiteliales en el glomérulo, en la subclase Vb además de la lesión anterior se encuentra hiper celularidad. La glomerulonefritis esclerosante avanzada, clase VI, se caracteriza por un incremento en la glomeruloesclerosis de la matriz del mesangio, con adherencias capsulares.^{[4][5][6][9][27]}

2. Patogénesis inmunitaria

Los anticuerpos dirigidos contra el riñón han sido estudiados extensamente en las últimas dos décadas. La inflamación resulta de daño mediado por complemento y neutrófilos/monocitos, que depende del depósito de anticuerpos nucleares y citoplasmáticos.^[4]

La afectación glomerular en el LES se ha considerado como el prototipo humano de la clásica glomerulonefritis crónica mediada por complejos inmunes. El depósito crónico de complejos inmunes circulantes juega el papel más importante en los diferentes patrones histopatológicos de la nefropatía lúpica, especialmente en el mesangial y el proliferativo. El tamaño, la carga y a veces de los complejos, influye en su localización dentro del glomérulo.^{[4][9]}

Los agregados inmunes están presentes en los glomerulos dañados. En aproximadamente 2/3 de las biopsias renales se observan también en los túbulos, intersticio y vasos sanguíneos renales.^{[4][6][27]}

Aún no se ha dilucidado si estos agregados derivan de complejos inmunes circulantes o formados in situ. Los complejos inmunes consisten en antígenos nucleares, por ejemplo ADN, y anticuerpos IgG de alta afinidad que se depositan en la membrana basal glomerular, y que facilitan la localización de autoanticuerpos antinucleares. Ya depositados, la cascada del complemento es activada, llevando a daño mediado por complemento, activación de factores procoagulantes, infiltración leucocitaria, liberación de enzimas proteolíticas y citoquinas. Otros pacientes pueden tener un mecanismo diferente de daño mediado por inmunocomplejos. El evento inicial puede ser la unión local de antígenos nucleares a sitios glomerulares, particularmente las regiones subepiteliales de la membrana basal glomerular, seguido de la formación de complejos inmunes in situ.^{[4][8][11]}

Típicamente, existen múltiples autoanticuerpos lúpicos dirigidos contra ácido nucleico y proteínas involucradas en la transcripción intracelular. Los pacientes con nefritis lúpica presentan anticuerpos dirigidos contra el dsADN, Sm y C1q. Aún es incierto si el sistema anti ADN, tan característico de lupus, tiene un papel directo en la patogénesis de la nefropatía lúpica.^{[4][6]}

El anticuerpo ds-antiADN está fuertemente asociado a la presencia de nefritis lúpica, especialmente la glomerulonefritis proliferativa difusa. Se ha demostrado que la presencia de anticuerpo ds-antiADN es exclusiva de pacientes con LES y los niveles altos de dicho anticuerpo se asocian con enfermedad clínicamente activa. En el caso de nefropatía lúpica, diferentes estudios han mostrado que al iniciar la proteinuria y la evidencia clínica de nefritis, los niveles del anticuerpo ds-antiADN disminuyen en vez de aumentar. Esto es lógico, ya que esperaríamos que el nivel de anticuerpos disminuyera si éste se deposita en los tejidos.^{[4][20]}

Se ha cuestionado el hecho de que no todos los pacientes con lupus, presentan afectación renal. Los pacientes con nefritis lúpica tienen anticuerpos antiADN ds, y títulos bajos de antiRo y antiLa. Además tienen ds-antiADN con mucha avidéz para activar fuertemente la cascada del complemento.^{[6][8]}

3. Manifestaciones clínicas de nefropatía lúpica

Aunque el LES afecta predominantemente al sexo femenino, las manifestaciones clínicas de nefritis lúpica, son similares en ambos sexos.^{[4][27]} La incidencia de la enfermedad renal es ligeramente mayor en pacientes adultos que en niños, sin embargo tiende a ser más severa en este grupo de pacientes.^{[2][4][17]}

Las manifestaciones clínicas de daño renal en LES son tan variados como las manifestaciones extrarrenales de la enfermedad. El daño renal se desarrolla concomitante o al poco tiempo del inicio del LES, y puede seguir un curso de remisiones y exacerbaciones a lo largo de la vida del paciente.^{[2][4][20][27]}

Las manifestaciones clínicas renales se correlacionan bien con el grado de daño renal en la nefropatía lúpica.^[27] (Tabla 3)

La característica o hallazgo dominante en los pacientes con nefropatía lúpica es la proteinuria, presentada en casi el 100% de los pacientes con nefropatía lúpica que llevará a un síndrome nefrótico.

Casi siempre se presentará hematuria microscópica, pero nunca será de manera aislada. Más de la mitad de todos los pacientes con nefropatía lúpica presentarán hipertensión y una filtración glomerular disminuida. En una alta proporción de pacientes se presentará excreción urinaria de cadenas ligeras y β_2 microglobulina.^{[4][6]}

Los pacientes que según la clasificación de OMS presentan la clase I, no tendrán evidencia clínica de enfermedad renal. Al igual que los pacientes con enfermedad confinada a las regiones mesangiales del glomérulo, clase II OMS, tendrán leves o mínimos hallazgos clínicos. Pueden presentar exámenes serológicos lúpicos (títulos altos de anti ds-antiADN, complemento sérico bajo), pero el sedimento urinario será inactivo,

la hipertensión es poco frecuente, la proteinuria es menor de 1 gramo diario, la creatinina y la filtración glomerular renal usualmente son normales.^{[4][27]}

La glomerulonefritis proliferativa focal segmentaria, clase III OMS, está asociada con serología lúpica activa. Comúnmente se encuentra hipertensión arterial, y sedimento urinario activo. La proteinuria está presente, más de 1 gramo diario y 1/3 de todos los pacientes presentarán.^{[4][27]}

Pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa, presentan el patrón clínico más severo y activo. Estos pacientes presentan títulos altos de antiADN, niveles de complemento sérico disminuidos y sedimento urinario activo, con eritrocitos, células rojas y cilindros. Todos los pacientes presentan proteinuria, y la mitad de los pacientes presentan síndrome nefrótico. La hipertensión es casi invariable, y la disfunción renal es típica, y aunque la creatinina esté en valores normales, la filtración glomerular está deprimida. En la Glomerulonefritis membranosa, los pacientes presentan proteinuria, edema y demás manifestaciones de síndrome nefrótico. La actividad serológica es leve.^{[4][27]}

La glomerulonefritis esclerosante avanzada, clase VI OMS, es el resultado de nefritis lúpica de larga duración. Frecuentemente es el resultado final de años de reactivación de lupus, alternando con periodos de inactividad. Mucho del daño histológico renal representa progresión no inmunológica en los glomérulos restantes, como resultado de nefronas funcionales reducidas. La mayoría de estos pacientes tienen hipertensión, filtración glomerular disminuida. Los niveles de antiADN y complemento están en valores normales.^{[4][27]}

TABLA 3 - Correlación entre hallazgos clínicos y de Laboratorio y la clasificación Patológica en Pacientes con Nefritis Lúpica

	Mesangial		Focal Proliferativa III	Difusa Proliferativa IV	Membranosa V	Tubulointerstitial
	IIA	IIB				
Síntomas	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Fallo renal	Síndrome nefrótico	Ninguno
				Síndrome nefrótico		
Hipertensión	Ninguno	Ninguno	±	Común	Aparece tardíamente	Aparece tardíamente
Proteinuria (g/día)	Ninguna	<1	<2	1-20	3.5-20	±
Hematuria (RBCs/hpf)	Ninguna	5-15	5-15	Abundante	Ninguna	±
Piuria (WBCs/hpf)	Ninguna	5-15	5-15	Abundante	Ninguna	±
Cilindros	Ninguno	±	±	Ninguno	Ninguno	Ninguno

TABLA 3 - Correlación entre hallazgos clínicos y de Laboratorio y la clasificación Patológica en Pacientes con Nefritis Lúpica

	Mesangial		Focal Proliferativa III	Difusa Proliferativa IV	Membranosa V	Tubulointersticial
	IIA	IIB				
GFR (ml/min)	NI	NI	60-80	<60	NI	NI
CH ₅₀	NI	± ↓	↓	↓ ↓	NI	NI
C3	NI	± ↓	↓	↓ ↓	NI	NI
Anti-DNA	NI	± ↑	↑	↑ ↑	NI	NI
Complejos Inmunes	NI	± ↑	↑	↑ ↑	NI	NI

Abreviaciones: C3, Complemento 3; CH₅₀, complemento hemolítico sérico total (expresado el 50% de unidades hemolíticas); GFR, filtrado glomerular; hpF, high-power field; NI, norm RBC, células sanguíneas rojas; WBC, leucocitos sanguíneos; ±, ocasional, pequeñas cantidades; ↑, poco aumentadas; ↓, poco disminuidas; ↑ ↑, muy aumentadas; ↓ ↓, muy disminuidas

4. Biopsia Renal

Es controvertido el valor que se debe dar a la biopsia renal, y el momento en que debe realizarse, ya que el urianálisis, buscando proteinuria, cilindros, células, y el análisis sérico en búsqueda de azotemia continúan siendo los métodos más efectivos para el monitoreo de pacientes con nefropatía lúpica.^{[1][27]} Estas medidas sencillas, son suficientes para manejar casi todas las decisiones terapéuticas, así como también proveer información pronóstica para el paciente. Los hallazgos clínicos de hipertensión, niveles de complemento sérico bajos, pueden proveer una clara indicación de la progresión de la enfermedad.^[27]

Sin embargo es innegable el hecho que la biopsia renal ha añadido información pronóstica significativa en el curso de enfermedad renal, y actualmente es común que se realice en todo paciente con diagnóstico de nefropatía lúpica.^{[4][5][6]}

La realización de biopsias seriadas es discutida, ya que existe muy poca información disponible para determinar su valor pronóstico, y su correlación clínica.

Sin embargo en algunas series, que incluyen la realización de biopsias repetidas en pacientes con hallazgos clínicos y de laboratorio específicos, se ha demostrado que pueden ayudar a establecer un pronóstico en pacientes con nefropatía lúpica.^[25]

La mayoría de autores y estudios coinciden en que se debe realizar una biopsia en todo paciente con nefropatía clínica en el que se sospeche que ésta sea mayor de la clase II de la OMS.^{[12][4][5][6][25]} y a todo paciente con:

a) Nefritis con proteinuria en rangos nefróticos; b) Empeoramiento de función renal; c) Sospecha de transformación histológica a una forma más grave.^{[1][2][3][25]}

5. Monitoreo de enfermedad clínica

La nefropatía lúpica es una enfermedad crónica, que sigue un curso de reactivaciones y remisiones. En el manejo de la nefropatía lúpica, es importante ser capaz de predecir recaídas clínicas y renales, y prevenir su ocurrencia con el uso correcto de agentes inmunosupresores. La medición sérica de actividad renal puede ser hecha a través de medición del complemento, velocidad de sedimentación, proteína C-Reactiva, y recientemente, niveles de citoquinas e interleuquinas, todo esto se utiliza para predecir reactivaciones de lupus. Niveles séricos circulantes de anti dsADN se elevan típicamente conforme la actividad lúpica aumenta, usualmente poco antes que inicie el deterioro renal. De la misma forma, los niveles del complemento declinan antes o concurrentemente con la enfermedad renal clínica. El análisis urinario revela eritrocitos, cilindros eritrocitarios. Los pacientes con enfermedad renal muy activa presentan hallazgos relacionados con glomerulonefritis, eritrocitos, cilindros eritrocitarios, cilindros hialinos urinarios. Un aumento de proteinuria de <1 gramo/día a >1 gramo/día es un indicador claro de actividad aumentada o un cambio en la clase histológica renal.^{[2][4][27]}

6. Curso y pronóstico de nefritis lúpica

Aproximadamente el 59% de los pacientes que desarrollan nefropatía lúpica, lo hacen dentro de los primeros 5 años después del diagnóstico de LES, y el 48% de éstos, lo harán dentro del primer año. El curso de nefropatía lúpica es extremadamente variado, de 5 a 60% de los pacientes llegan a fallo renal terminal.^{[1][4][19]} El curso de la enfermedad se define por el patrón inicial y la severidad del daño renal, se modifica por terapia, por exacerbaciones de la enfermedad y complicaciones de la terapia.^{[13][16]} Actualmente el pronóstico, incluso para pacientes con enfermedad renal severa, ha mejorado debido al diagnóstico y reconocimiento de pacientes con daño renal leve, así como al uso de agentes inmunosupresores y corticosteroides en pacientes con enfermedad proliferativa severa.^{[2][18]}

Los pacientes con lesiones mesangiales, generalmente tienen excelente curso y pronóstico. De éstos, los que no evolucionan hacia otros patrones, no desarrollan fallo renal progresivo, y la mortalidad no está asociada al daño renal. Se desconoce por qué algunos pacientes progresan a enfermedad renal seria, mientras que otros permanecen con el patrón mesangial benigno. La enfermedad proliferativa focal tiene un curso extremadamente variado. Los pacientes con enfermedad proliferativa leve limitada a algunos glomérulos, siguen un curso similar a los pacientes con patrón mesangial. Responden bien a la terapia, y menos del 5% progresan a falla renal en seguimiento a los 5 años. Los pacientes con mayor daño glomerular, con áreas de necrosis y esclerosantes tienen un pronóstico similar al de pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa.^[4]

Pacientes con enfermedad proliferativa difusa tienen el pronóstico menos favorable en todos los estudios realizados. Sin embargo, su pronóstico ha mejorado en los últimos años, en literatura pasada la supervivencia de este grupo de pacientes era menor del 50%, y en la literatura actual hasta el 90% de pacientes de algunas series, tratados con agentes inmunosupresores modernos han sobrevivido.^[4]

7. Tratamiento de la Nefritis Lúpica

El tratamiento de la nefropatía lúpica permanece controversial, aún cuando todos los estudios más recientes han definido tanto el curso como la respuesta terapéutica de los pacientes con los diferentes patrones de la clasificación de la OMS. Debido al curso de remisiones y activations del daño renal en pacientes lúpicos, no está claro si las recaídas deben ser tratadas de la misma forma que la presentación inicial. De la misma forma las transformaciones que pueden ocurrir de un patrón a otro de la nefropatía lúpica. Además, el seguimiento a largo plazo de los pacientes con nefropatía lúpica es necesario, para poder evaluar el pronóstico renal crónico adecuadamente.^[4]

Aún cuando algunas terapias pueden ofrecer mejoras a corto plazo, aún no está claro si éstas previenen al paciente de falla renal crónica 5 a 10 después. Sin embargo, si se aplican ciertos principios generales al tratamiento para las diferentes clases según la OMS.^{[1][27]}

Los pacientes que se encuentran en clase I OMS y aquellos con lesiones mesangiales, clase II tienen excelente pronóstico renal, no requieren tratamiento directamente renal, y sólo deben ser tratados por manifestaciones extrarrenales de lupus.

Los pacientes clase III OMS representan problemas terapéuticos, debido a su subclasificación. No existe un consenso general en el tratamiento de pacientes en esta clase. Se acepta que los pacientes clase III sin lesiones necrotizantes, que no involucre muchos glomérulos, tienen buen pronóstico, y responden a un curso corto de corticosteroides a dosis altas. Los pacientes que presentan mayor extensión de glomérulos, con lesiones necrotizantes o esclerosantes, requieren terapia más vigorosa, similar a aquella de los pacientes con nefritis difusa proliferativa (clase IV).

Los pacientes en clase IV OMS requieren terapia agresiva, para evitar daño renal irreversible y finalmente fallo renal terminal. La forma precisa de tratamiento agresivo continúa en debate, pero ya se utilizan regímenes inmunosupresores, además de la prednisona.^{[1][6][7][13][14][18]} El tratamiento de los pacientes con nefropatía lúpica membranosa, clase V OMS difiere del tratamiento de nefropatía proliferativa clase IV OMS. Estos pacientes se presentan usualmente con síndrome nefrótico. Esta nefropatía puede no mejorar con las terapias de glucocorticoides o citotóxicos. Se puede tratar a estos pacientes con la administración de glucocorticoides en días alternos más citotóxicos de 6 a 12 meses.^{[1][27]}

a) Prednisona

La prednisona se comenzó a utilizar en los años cincuenta a dosis bajas (<30mg/día) para el tratamiento de nefropatía lúpica. Dosis mayores de esteroides probaron ser más efectivas, al compararse con las terapias de dosis bajas en estudios retrospectivos y se convirtieron en el tratamiento estandarizado.^{[1][11][18]} En la actualidad se utiliza la prednisona para el tratamiento de nefropatía lúpica clase II y clase III sin lesiones necrotizantes. Se acepta la dosis de 1mg/kg/día las primeras 4 a 6 semanas de tratamiento, luego se convierte la dosis a 2mg/kg/día en días alternos.^{[1][16]} Sin embargo el riesgo de efectos secundarios con esta dosificación es alto, por lo cual también se puede utilizar el régimen de "pulsos" intravenosos de metilprednisolona, junto con prednisona oral en dosis bajas (de 10 a 20 mg/día).^[6]

b) Agentes inmunosupresores

i. Ciclofosfamida

Es la sustancia alquilante más utilizada en las enfermedades reumáticas. Actúa reduciendo los niveles de inmunoglobulinas, y además posee actividad antiinflamatoria.^[1]

La experiencia clínica con la ciclofosfamida se extiende por muchas décadas. Se ha estudiado mejor en el tratamiento de nefritis lúpica, donde se ha encontrado inequívoca evidencia de que modifica el curso a largo plazo de la enfermedad.^{[1][4][22][24][26]}

En pacientes con nefritis lúpica clase IV se administran bolus mensuales intravenosos de ciclofosfamida como el tratamiento estándar.^{[22][24][26]}

Diversos estudios han mostrado el beneficio del uso combinado de ciclofosfamida junto con esteroides, aumentando los casos de pacientes con remisión renal hasta en 85% de los pacientes en algunas series.^{[1][4][6][22][24]}

La ciclofosfamida se administra ya sea por vía oral 1 a 3 mg/kg/día, o por vía intravenosa 0.5 a 1.0 gm/metro cuadrado. Se prefiere la vía intravenosa por el riesgo de cistitis hemorrágica en pacientes que reciben ciclofosfamida por vía oral. El régimen típicamente se administra mensualmente, durante 6 meses, y luego se sigue con infusiones cada dos o tres meses.^{[1][22][24][26]} Por lo general se administra ciclofosfamida por lo menos un año después de la remisión de nefritis lúpica.^{[22][24][26]}

Algunos autores han sugerido que la ciclofosfamida es efectiva solamente a corto plazo en una pequeña proporción de pacientes, y no a largo plazo. Sin embargo la mayoría de estudios sugieren que el uso de ciclofosfamida intravenosa, una vez al mes por 6 meses, tiene una tasa de éxito de 50 a 80 por ciento de los pacientes, este número disminuye a menos de la mitad entre los primeros 6 a 24 meses después del tratamiento.

En contraste, si se utiliza ciclofosfamida en intervalos mayores, de 12 a 24 meses, la mejoría del paciente y la preservación de la función renal es mayor que en los grupos tratados solamente con glucocorticoides y ciclofosfamida a corto plazo. Después de discontinuar la ciclofosfamida, alrededor de 25% los pacientes experimentan relapsos de la enfermedad renal en los siguientes 5 años, y alrededor del 50% de los pacientes en los siguientes 10 años.^{[22][24][26][27]}

ii. Micofenolato Mofetil

Bloquea la síntesis de novo de las purinas, esto resulta en inhibición selectiva de proliferación celular, específicamente de linfocitos, e inhibición de la glucosilación molecular y la activación de monocitos. No existen estudios controlados a largo plazo del uso de micofenolato mofetil en pacientes con nefropatía lúpica, sin embargo en los estudios a corto plazo comparando con el uso de ciclofosfamida, se han adquirido resultados similares, y satisfactorios al utilizarlo en pacientes con nefritis.^{[14][7][23][28]}

No se cuenta con suficientes datos para establecer un régimen estandarizado, pero se acepta utilizar dosis de 1.5 g/día por tres meses, luego 1.0 g/día por tres meses y una dosis de mantenimiento de 0.5 a 0.75 g/día.^[23]

En los estudios con los que contamos también se hace una asociación entre micofenolato y prednisona, como en el régimen de ciclofosfamida.^{[4][7][23]}

iii. Azatioprina

Inhibe la síntesis de ADN, y, en menor proporción, la de proteínas y ARN, es un análogo de las purinas. Se utilizó extensamente en el pasado para el tratamiento de nefropatía lúpica, como adyuvante.^[20] Actualmente se utiliza posterior al tratamiento con ciclofosfamida o micofenolato y prednisona.^{[11][41][23][27][28]}

La dosificación que se ha utilizado es de 2 a 2.5 mg/kg/día.^[41]

En estudios de seguimiento de pacientes de 5 a 15 años, se ha mostrado que los individuos que reciben terapia en combinación con azatioprina generalmente presentan menos cambios crónicos en la biopsia renal, y mejor evolución de su función renal.^{[41][27]}

c) Otros tratamientos

Se ha utilizado ciclosporina en la fase de mantenimiento en algunos pacientes, ya que posee un poderoso efecto inhibitorio en células T cooperadoras y en la síntesis de IL-2.^{[11][6]}

El metotrexate se ha utilizado, sobre todo en pacientes menores de 12 años, pero no existen estudios controlados que apoyen su uso y no se recomienda como tratamiento para nefropatía.^[11]

Existen muchos tratamientos que no han tenido el seguimiento necesario para causar mayor impacto en la práctica clínica, por ejemplo: γ globulina intravenosa, plasmáferesis, inhibidores de tromboxano o antagonistas del receptor de tromboxano, entre otros.^{[41][6][27][28]}

8. Tratamientos no farmacológicos

a) Hemodiálisis

Para los pacientes con fallo renal agudo, existe la opción de hemodiálisis. Los pacientes con nefropatía lúpica a menudo presentan fallo renal agudo, principalmente si el diagnóstico de nefropatía lúpica se ha retrasado. En estos casos, la hemodiálisis puede salvar la vida del paciente. A menos que el paciente esté moribundo debido a su enfermedad, la hemodiálisis no debe ser excluida. Al proveer terapia dialítica al paciente, se asume que la función renal del paciente evolucionará adecuadamente, y que el soporte dialítico se necesita agudamente.^[4]

b) Trasplante renal

Para los pacientes con nefropatía lúpica terminal, el trasplante renal ofrece la prospectiva de una supervivencia más larga, y mejor calidad de vida, comparada con diálisis de mantenimiento. El acceso a trasplante renal es limitado, debido a su gran demanda. El trasplante renal en los pacientes con enfermedad renal terminal causada por nefritis lúpica se consideraba contraindicado, debido a la posible recurrencia de nefropatía lúpica en el riñón transplantado, sin embargo en la actualidad se ha convertido en una práctica aceptada. Incluso se ha reportado que los riñones transplantados en pacientes con nefropatía lúpica tenían menos rechazos que los de otros pacientes con enfermedad renal terminal por otras causas. Sin embargo el acceso a trasplante renal en pacientes con lupus es menor que en otras enfermedades, debido a que el lupus tiene mayor incidencia en mujeres y miembros de grupos étnicos minoritarios. Además que la

enfermedad sistémica en estos pacientes a menudo es severa, y esto puede influir en la decisión de realizar el procedimiento.^[31]

9. Aplicaciones del tratamiento de la nefropatía lúpica

Nos enfrentamos con dos problemas en el tratamiento de la nefritis lúpica: 1) El tratamiento de inducción en el caso de enfermedad renal aguda, severa, y 2) El tratamiento de mantenimiento, y manejo a largo plazo de la enfermedad con mayor cronicidad, donde los efectos secundarios de la terapéutica se vuelven más importantes.^{[6][8]}

El tratamiento de inducción se da en pacientes con enfermedad renal severa, que incluye la clase III y IV de la OMS, ya que no hay datos concluyentes que su uso sea beneficioso en pacientes con formas más leves de la enfermedad. (Tabla 4)^[6]

TABLA 4 – Tratamiento de Inducción* de Nefritis	
Nefritis leve (Clases II, III leve y V de la OMS)	Nefritis severa (Clases III severa, IV)
Prednisona P.O. o Metilprednisolona I.V.	Prednisona P.O. o Metilprednisolona I.V.
	Ciclofosfamida P.O. o I.V.

*Se aplica en las primeras 12 a 16 semanas de tratamiento

Usualmente la enfermedad aguda estará controlada después de 12 semanas de tratamiento, incluso menos de esto, aunque ocasionalmente algunos pacientes requieren más tiempo o más pulsos de metilprednisolona. El tratamiento de mantenimiento se basa en el uso de esteroides, bien sea prednisona o metilprednisolona, y ciclofosfamida como se indicó anteriormente.^{[2][4][6][27]}

El tratamiento a largo plazo de los pacientes con nefropatía lúpica debe suprimir la enfermedad, con mínimos efectos secundarios. Este balance no se consigue fácilmente, pero se debe prestar especial atención e individualizar el tratamiento de paciente a paciente. Hallazgos clínicos de función renal estable, sin proteinuria al análisis urinario, y exámenes inmunológicos normales son indicadores de éxito. Sin embargo muchos pacientes pueden tener recaídas después de 15 años de remisión de enfermedad renal, aunque actualmente se puede evitar o retrasar su apareamiento con un tratamiento vigilado.^{[2][13][8][19][22]}

10. Complicaciones del tratamiento

Hasta la mitad de los pacientes tratados presentarán complicaciones. Algunas complicaciones como sepsis, osteonecrosis, neoplasia y trombosis, son comunes en pacientes con lupus sin tratamiento.^{[11][6][13][16][19][20][27]} Otras complicaciones son puramente aquellas causadas por el tratamiento. (Tabla 5) Algún tipo de sepsis es la complicación más común en los pacientes, se relaciona con la dosis de esteroides. Herpes Zoster es común en pacientes más jóvenes. En pacientes mayores se observa

aterogénesis, infarto del miocardio, que incluso se ha reportado en pacientes más jóvenes de lo habitual. Los factores de riesgo más relacionados con enfermedad aterosclerótica en pacientes lúpicos incluyen el uso de esteroides e hipertensión. La trombosis se presenta en aproximadamente 12% de los pacientes.

TABLA - 5 Complicaciones del Lupus y su Tratamiento		
Complicaciones del lupus, potencialmente agravadas por algunos o todos los tratamientos	Complicaciones del tratamiento de lupus	Agente responsable
Trombosis	Apariencia cushinoide	Esteroides
Neoplasia	Osteoporosis	Esteroides
Infección	Úlcera péptica y hemorragia	Esteroides
Osteonecrosis	Cataratas	Esteroides
Aterosclerosis	Diabetes mellitus (rara)	Esteroides
Leucopenia	Fallo gonadal Cistitis Hemorrágica	Agentes inmunosupresores (e.g. Ciclofosfamida)
Trombocitopenia	Colestasis	Azatriopina
Anemia	Pancreatitis	Azatriopina
Aborto	Depresor de médula ósea	Todos los inmunosupresores

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

METODOLOGÍA

Tipo de estudio
tipo de estudio para esta investigación es retrospectivo, descriptivo

Sujeto de estudio
El estudio se llevó a cabo revisando los registros clínicos de pacientes de ambas instituciones con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y nefropatía lúpica atendidos del 31 de enero de 1996 hasta el 31 de enero del 2003

Universo de estudio
Todos los pacientes de ambas instituciones con diagnóstico de nefropatía lúpica, atendidos del 31 de enero de 1996 hasta el 31 de enero del 2003

Criterios de inclusión y exclusión
Se incluyeron en el estudio a todo paciente con diagnóstico de nefropatía lúpica en los últimos 7 años. Se excluyeron del estudio a los pacientes con lupus eritematoso sistémico pero sin diagnóstico de nefropatía lúpica, o que presentaron además de lupus, otra enfermedad que comprometió al riñón, diagnosticados en dichas instituciones.

Variable
tratamiento de nefropatía lúpica
manifestaciones renales

Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores
Tratamiento de nefropatía lúpica	Es el procedimiento específico utilizado para la curación o mejoramiento de la nefropatía lúpica	Corticosteroides e Inmunomoduladores que se encuentren en el registro de dichos pacientes	Compuesto orgánico que actúa como antiinflamatorio e inmunosupresor
Manifestaciones renales de nefropatía lúpica	Son los indicadores clínicos y de laboratorio de función renal	Presión arterial anotada en el registro, medida en mmHg Hallazgos de proteinuria en urianálisis en el registro, en valores de g/día	La presión que ejerce la sangre en el vaso sanguíneo Presencia de proteínas en la orina, que se presenta en procesos patológicos

		Hallazgo de hematuria en el registro, en valores de eritros/campo	Presencia de eritros en la orina, que se presenta en procesos patológicos
		Hallazgo de Piuria en urianalisis en registro, en valores de glóbulos/campo	Presencia de blancos en orina presentes en patológicos
		Hallazgo de cilindros urinarios en urianalisis en registro.	Material fibroso en orina, en patologías, y se segun sus constantes eritrocitario, hialino
		Valores de C3 en resultados de laboratorio en registros.	Proteína sérica en conjunto con anticuerpos, respuestas inflamatorias
		Valores de Anti DNA en resultados de laboratorio en registros	Anticuerpo antinuclear reacciona especificamente frente al DNA característica del lupus correlaciona con la enfermedad
		Valor de Creatinina en mg/ml, en laboratorios de registros	Producto final del metabolismo de la urea cuya elevación indica insuficiencia renal avanzada.

7. Fuente de Datos

Archivos de informes médicos de pacientes del hospital General San Juan de Dios y del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social de enfermedad común.

8. Instrumento de recolección y medición de variables

Se utilizó como instrumento de medición de las variables una boleta de recolección de datos, que incluyó número de historia clínica del paciente con nefropatía lúpica, sexo, edad y etnia, escolaridad en años, y ocupación, para estimar si esto afectó el cumplimiento del tratamiento, además del peso del paciente, ya que los medicamentos utilizados se administran según peso del paciente. Se incluyó fecha de diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, fecha de diagnóstico de nefropatía lúpica, hallazgos al momento del diagnóstico y hallazgos actuales, tomándose en cuenta presión arterial, niveles de creatinina sérica, anti ADN, niveles de C3, al examen de orina, pH urinario, proteinuria, hematuria, piuria, si se realizó biopsia y su resultado, y si se realizó una segunda biopsia, el tratamiento o tratamientos efectuado en estos pacientes, nombre del tratamiento, dosis del tratamiento y su duración, y en que institución se realizó el manejo del caso, y especialistas involucrados en el caso, además se anotó si el paciente siguió su tratamiento, si murió o si dejó el tratamiento (ver boleta de recolección de datos en anexo No.1)

9. Recursos

a) Materiales:

i. Físicos:

- Hospital General San Juan de Dios e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social de enfermedad común
- Archivos de informes médicos
- Papeletas de los pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica
- Biblioteca y computador para recopilación de datos bibliográficos

CUADRO 1- Características Demográficas y Clínicas Iniciales

		%
Pacientes con lupus	278	100
Pacientes con nefritis lúpica	96	34
Edad (media-ds)	27 +/- 12 años	
Etnia (Mo)	Ladina	87
Sexo		
Femenino	89	96
Masculino	4	4
Escolaridad (Mo)	Alfabeto (analfabeto-universitario)	37
Tiempo Dx NL* (media-ds)	11 meses +/- 2.24 años	
PIA** (Mo)	Normal	69
Proteinuria (media)	1.9 g/d	100
Hematuria (Mo)	Ausente	49
Piuria (Mo)	Mayor 10 x C	45
Cilindruria (Mo)	Ausente	67
Anti DNA (Mo)	ND***	54
C3 (Mo)	Disminuida < 50%***	41
Creatinina (Mo)	Normal	75
Estadificación Bx	Grado I	3
	Grado II	3
	Grado III	11
	Grado IV	26
	Grado V	8
	S/Bx****	49

*Tiempo de diagnóstico de Nefropatía Lúpica

**Presión arterial sistólica

***No hay datos

****Se refiere a que el C3 se encuentra disminuido en menos del 50% de su valor normal, o en más del 50% de su valor normal

*****biopsia renal

CUADRO 2—Hallazgos clínicos y de laboratorio iniciales, según grado de Nefropatía Lúpica

		GRADOS DE NEFROPATÍA LÚPICA						
		I	II	III	IV	V	S/Bx	TOTAL
PIA*	Normal	2 (2)	2 (2)	6 (6)	14 (15)	6 (6)	34 (37)	64 (69)
	HTA leve		1 (1)	3 (3)	7 (8)	1 (1)	8 (9)	20 (22)
	HTA severa	1 (1)		1 (1)	3 (3)		4 (4)	9 (10)
oteinuria	0.5 g/d - 1 g/d	2 (2)	2 (2)	2 (2)	6 (6)	1 (1)	24 (26)	37 (40)
	1.1 g/d - 2 g/d		1 (1)	5 (5)	5 (5)	3 (3)	11 (12)	25 (27)
	2.1 g/d - 4 g/d	1 (1)		3 (3)	5 (5)	2 (2)	7 (8)	18 (19)
	> 4 g/d				8 (9)	1 (1)	4 (4)	13 (14)
maturia	ND				1 (1)		3 (3)	4 (4)
	Ausente	2 (2)		6 (6)	10 (11)	3 (3)	25 (27)	46 (49)
	Mayor 10 x C	1 (1)	2 (2)	3 (3)	7 (8)	2 (2)	12 (13)	27 (29)
	Campos llenos		1 (1)	1 (1)	6 (6)	2 (2)	6 (6)	16 (17)
Piuria	ND				1 (1)		3 (3)	4 (4)
	Ausente	1 (1)		3 (3)	5 (5)	4 (4)	19 (20)	32 (34)
	Mayor 10 x C	2 (2)	3 (3)	6 (6)	10 (11)	2 (2)	19 (20)	42 (45)
	Campos llenos			1 (1)	8 (9)	1 (1)	5 (5)	15 (16)
lindruria	ND				1 (1)		3 (3)	4 (4)
	Ausente	2 (2)	2 (2)	8 (9)	18 (19)	3 (3)	29 (31)	62 (67)
	Granulosos		1 (1)		1 (1)		7 (8)	9 (10)
	Mixtos				2 (2)	2 (2)	3 (3)	7 (8)
C3	ND				3 (3)	2 (2)	3 (3)	8 (9)
	Normal	2 (2)		5 (5)	4 (4)	1 (1)	13 (14)	25 (27)
	Disminuida < 50%**	1 (1)		5 (5)	9 (10)	2 (2)	21 (23)	38 (41)
	Disminuida > 50%		3 (3)		8 (9)	2 (2)	9 (10)	22 (24)
nti DNA	ND	3 (3)	1 (1)	6 (6)	14 (15)	4 (4)	22 (24)	50 (54)
	Negativa o normal		1 (1)		2 (2)	2 (2)	7 (8)	12 (13)
	Positiva < 50%***		1 (1)	1 (1)	3 (3)		10 (11)	15 (16)
	Positiva > 50%			3 (3)	5 (5)	1 (1)	7 (8)	16 (17)
reatinina	Normal	3 (3)	3 (3)	9 (10)	17 (18)	6 (6)	32 (34)	70 (75)
	1.5 - 2.5				3 (3)	1 (1)	7 (8)	11 (12)
	2.6 - 3.5				2 (2)		3 (3)	5 (5)
	3.6 - 5			1 (1)	1 (1)		3 (3)	5 (5)
	Mayor de 5				1 (1)		1 (1)	2 (2)
	TOTAL	3 (3)	3 (3)	10 (11)	24 (26)	7 (7)	46 (49)	93 (100)

*Se tomó como valor de presión arterial normal < 130 sistólica en mmHg y < 85 diastólica en mmHg. hipertensión arterial (HTA)

ve 140/130-99 mmHg, y HTA severa valores mayores de 160/100 mmHg.

***Se refiere a que el C3 se encuentra disminuido en menos del 50% de su valor normal, o en más del 50% de su valor normal

****Se refiere a que el Anti DNA se encuentra aumentado en menos del 50% de su valor normal, o en más del 50% de su valor normal.

CUADRO 3—Tratamiento Inicial según grado histológico

	GI	%	GII	%	GIII	%	GIV	%	GV	%	S/Bx	%	Total	%
PDN*														
10 - 20 mg/d	2	2	1	1			2	2	1	1	11	12	17	18
21 - 40 mg/d					4	4	9	10	1	1	11	12	25	27
41 - 60 mg/d	1	1	2	2	6	6	12	13	5	5	22	24	48	52
> de 60 mg/d							1	1			2	2	3	3
													93	100
CFM**														
1 gr. o menos							2	3			10	15	12	18
< de 6 gr. totales					1	1	4	6			8	12	13	19
< de 13 gr. totales					2	3	9	14			9	14	20	30
< de 19 gr. totales					2	3	3	4	1	1	7	10	13	19
< de 24 gr. totales					2	3	3	4	1	1	2	3	8	12
> de 24 gr. totales							1	1					67	100
AZA														
0.5 tab./d											1	5	1	5
1 tab./d					1	5	4	20	6	30	2	10	3	15
2 tab./d					1	5			1	5	1	5	3	15
													20	100

*Estas dosis fueron administradas durante al menos 4 semanas, y luego fueron reducidas paulatinamente
 **Se administró en bolus que fueron de 1 gramo mensual, o 1 gramo cada dos o tres meses

CUADRO 4—Hallazgos clínicos y de laboratorio actuales, según grado de Nefropatía Lúpica

		GRADOS DE NEFROPATÍA LÚPICA							TOTAL
		I	II	III	IV	V	S/Bx		
P/A*	Normal	2 (3)	2 (3)	8 (11)	15 (21)	6 (8)	30 (42)	63 (88)	
	HTA leve	1 (1)		1 (1)	3 (4)		3 (4)	8 (11)	
	HTA severa		1 (1)					1 (1)	
Proteinuria	Sin proteinuria	3 (4)	2 (3)	6 (8)	10 (14)	4 (6)	21 (29)	46 (64)	
	0.5 g/d - 1 g/d			2 (3)	4 (6)	1 (1)	4 (6)	11 (15)	
	1.1 g/d - 2 g/d			1 (1)	2 (3)		4 (6)	7 (10)	
	2.1 g/d - 4 g/d				1 (1)	1 (1)	3 (4)	5 (7)	
	> 4 g/d		1 (1)		1 (1)		1 (1)	3 (4)	
Hematuria	ND	1 (1)	2 (3)	4 (6)	11 (15)	1 (1)	9 (13)	28 (39)	
	Ausente	2 (3)	1 (1)	3 (4)	5 (7)	4 (6)	18 (25)	33 (46)	
	Mayor 10 x C			2 (3)	1 (1)		5 (7)	8 (11)	
	Campos llenos				1 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (4)	

Proteinuria	ND	1 (1)	2 (3)	4 (6)	11 (15)	1 (1)	9 (13)	28 (39)
	Ausente	1 (1)	1 (1)	4 (6)	6 (8)	4 (6)	18 (25)	34 (47)
	Mayor 10 x C	1 (1)		1 (1)	1 (1)		5 (7)	8 (11)
	Campos llenos					1 (1)	1 (1)	2 (3)
ndruria	ND	1 (1)	2 (3)	4 (6)	11 (15)	1 (1)	9 (13)	28 (39)
	Ausente	2 (3)	1 (1)	5 (7)	7 (10)	4 (6)	20 (28)	39 (54)
	Granulosos						2 (3)	2 (3)
	Mixtos					1 (1)	2 (3)	3 (4)
C3	ND		1 (1)	2 (3)	6 (8)	2 (3)	5 (7)	16 (22)
	Normal	2 (3)	1 (1)	7 (10)	8 (11)	3 (4)	23 (32)	44 (61)
	Disminuida < 50%	1 (1)	1 (1)				4 (6)	9 (13)
	Disminuida > 50%				2 (3)	1 (1)	1 (1)	3 (4)
ti DNA	ND	2 (3)	2 (3)	6 (8)	12 (17)	4 (6)	12 (17)	38 (53)
	Negativa o normal	1 (1)	1 (1)	3 (4)	5 (7)	1 (1)	16 (22)	27 (38)
	Positiva < del 50%				1 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (4)
	Positiva > del 50%						4 (6)	4 (6)
atinina	Normal	3 (4)	3 (4)	9 (12)	17 (24)	5 (7)	27 (37)	64 (89)
	1.5 - 2.5					1 (1)	3 (4)	4 (6)
	3.6 - 5						2 (3)	2 (3)
	Mayor de 5				1 (1)		1 (1)	2 (3)
AL		3 (4)	3 (4)	9 (12)	18 (25)	6 (8)	33 (46)	72 (100)

CUADRO 5—Comparación entre la proteinuria inicial y la proteinuria actual

PROTEINURIA ACTUAL	PROTEINURIA INICIAL					TOTAL
	0.5 g/d - 1 g/d	1.1 g/d - 2 g/d	2.1 g/d - 4 g/d	> 4 g/d		
Sin proteinuria	21	11	10	4		46
0.5 g/d - 1 g/d	3	4	2	2		11
1.1 g/d - 2 g/d	3	4				7
2.1 g/d - 4 g/d		2	1	2		5
> 4 g/d		1	1	1		3
TOTAL	27	22	14	9		72

CUADRO 6 – Estado actual de los pacientes con Nefropatía Lúpica según Institución

ESTADO ACTUAL	HGSJD	IGSS	TOTAL
Pacientes vivos			
1. Mejorados*	34 (37)	20 (22)	54 (58)
2. Continúan igual	5 (5)	3 (3)	8 (8.6)
3. Empeoraron	4 (4)	2 (2)	6 (6)
4. En diálisis	1 (1)	2 (2)	3 (3)
5. Transplantados	1 (1)	ND (0)	1 (1)
SUB TOTAL	45 (48)	27 (29)	72 (77)
Pacientes muertos			
1. Infecciones	3 (3)	2 (2)	5 (5)
2. Causas relacionadas a Nefropatía	2 (2)	2 (2)	4 (4)
SUB TOTAL	5 (5)	4 (4)	9 (10)
Pacientes perdidos	7 (8)	5 (5)	12 (13)
SUB TOTAL	7 (8)	5 (5)	12 (13)
TOTAL	57 (61)	36 (39)	93 (100)

*Se tomó como pacientes mejorados aquellos que actualmente no presentan proteinuria, o una mejora en la proteinuria actual con respecto a la inicial, el paciente continuó igual a su proteinuria en los mismos rangos que al inicio, y se tomaron como empeorados los pacientes que aumentaron su proteinuria con respecto a la inicial

VIII. ANALISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se revisaron 278 expedientes de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, 179 pertenecen al Hospital General San Juan de Dios (HGSJD) y 99 del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). Se identificó a 96 pacientes con nefropatía lúpica. De ellos, 58 fueron atendidos en el HGSJD y 38 en el IGSS, el 96% fueron mujeres, y el 4% hombres, en una proporción de 22:1. (Cuadro 1) 3 pacientes fueron excluidos de la investigación por presentar diabetes mellitus.

La etnia más afectada fue la ladina, con un total de 81 de los casos (87%). La edad tuvo una media de 27 años +/- 12, siendo la menor edad de 6 años y la mayor de 64 años. En el HGSJD la media de edad fue 23 años +/- 10 y en el IGSS fue de 34 años +/- 9. (Cuadro 1)

El tiempo que transcurrió desde el diagnóstico de lupus eritematoso hasta el diagnóstico de nefropatía lúpica, fue de 0 días hasta 20 años, con una media de 11 meses, estando la mayor proporción de pacientes (68%) en el rango de 0 a 3 meses. Es importante hacer notar que de estos pacientes, la mayoría debutaron con nefropatía lúpica al momento del diagnóstico. (Cuadro 1).

Estos hallazgos difieren de los encontrados en la literatura revisada, donde se menciona un porcentaje menor.^{[1][4]} Esto puede explicarse por el retraso del paciente para consultar hasta que su enfermedad está avanzada, y el poco acceso a atención médica de tercer nivel, en donde casi siempre se hace el diagnóstico.

Respecto a los hallazgos clínicos y de laboratorio iniciales, la proteinuria fue el hallazgo más común, presentándose en 100% de los pacientes, la media fue de 1.90 g/d +/- 1.93, 37 (40%) presentaron proteinuria menor de 1 g/d. (Cuadros 1 y 2). Estos datos coinciden con la bibliografía revisada, donde se menciona que la proteinuria se presenta en casi el 100% de los pacientes con nefropatía lúpica.^{[4][8]}

Otros hallazgos de importancia fueron el C3 disminuido, que se presentó en 60 (65%) de los pacientes, de los que 17 (19%) corresponden a los pacientes con nefropatía grado IV, y 30 (33%) a los pacientes sin biopsia renal. La presión arterial estuvo elevada en 29 (32%) de todos los pacientes, 10 (11%) pertenecientes al grado IV, y 12 (13%) al grupo de pacientes sin biopsia. 43 (46%) de los pacientes presentaron algún grado de hematuria, y 57 (61%) presentaron piuria. La cilindruuria se presentó solamente en 16 (18%) de todos los pacientes.

El examen de anti DNA, aunque muy importante, sólo se realizó en 44 (47%) de los pacientes. 36 de éstos pacientes corresponden al HGSJD. Esto se debe a que el IGSS no cuenta con dicho laboratorio en sus instalaciones, por lo que se requiere llevar la muestra a un laboratorio privado.

Los valores de creatinina fueron normales en 70 (75%) de los pacientes. 7 (7%) pacientes con creatinina elevada correspondieron al grado IV de nefropatía, y 14 (15%) de

X. CONCLUSIONES

1. En ambas instituciones, el régimen más utilizado fue el de prednisona a dosis altas (entre 40 y 60mg/día) en adición a ciclofosfamida a dosis total de 6 a 13 gramos (72%). Este tratamiento mostró además ser el más favorable para eliminar la enfermedad renal o disminuirla en 41% de los pacientes.
2. La proteinuria fue el hallazgo en que se basó el diagnóstico de nefropatía lúpica, y se presentó en el 100% de los pacientes. La biopsia renal no fue determinante para el inicio del tratamiento, en el 71% de los casos se basó en el hallazgo de proteinuria. Esta tendencia fue mayor en el HGSSJ que en el IGSS.
3. Se identificaron 93 pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica, que corresponde a 33% de todos los pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico desde el 31 de enero de 1996 hasta el 31 de enero del 2003. Del total de pacientes que fueron estudiados, 96% eran mujeres, con una relación 22:1. La raza más afectada fue la ladina con 87%. El 65% de los casos ocurrieron entre los 10 y 30 años, principalmente en la segunda década de la vida (33%).
4. El tiempo de evolución entre el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y la nefropatía lúpica correspondió al periodo de 0 días a 3 meses en la mayoría de los casos, 68.81%, con una media de 11 meses.
5. Del total de pacientes, 67% (62) presentaron mejoría, 54 mejoraron su cuadro inicial, y 8 se encuentran en remisión parcial, 11% (10) empeoraron y 10% (9) fallecieron.
6. La mayoría de pacientes fueron tratados por el reumatólogo, solamente 20% recibieron tratamiento en conjunto.

X. RECOMENDACIONES

1. Conscientizar a los médicos que tienen a su cargo el control y tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico, la necesidad de considerar el diagnóstico de nefropatía lúpica siempre que se encuentre proteinuria en sus exámenes de rutina.
2. Proponer protocolos de diagnóstico y manejo de la nefropatía lúpica, adaptados a nuestro medio, según los resultados obtenidos de este trabajo.

XI. RESUMEN

Para el presente estudio se efectuó una revisión de los expedientes de pacientes con nefropatía lúpica, diagnosticados en los últimos 7 años, del hospital General San Juan de Dios y el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Se encontró un total de 93 casos, dentro de los cuales el 96% perteneció al sexo femenino, la raza ladina fue la más afectada en 87%, y la edad tuvo una media de 27 años. El tiempo que transcurrió desde el diagnóstico de lupus hasta el de nefropatía tuvo una media de 11 meses.

El diagnóstico de nefropatía lúpica se basó principalmente en el hallazgo de proteinuria, que además fue el hallazgo más común, presentandose en 100% de los pacientes. Otros hallazgos fueron C3 disminuido, Anti DNA elevado y piuria en el urinalisis. Se realizó biopsia renal a 50% de los casos.

El 72% de los pacientes fue tratado con prednisona en dosis de 40 a 60 mg/día y ciclofosfamida de 6 a 13 gramos totales. Éste régimen mostró ser el más efectivo, eliminando la enfermedad renal en 41% de todos los pacientes.

El reumatólogo fue el especialista que trató a la mayoría de pacientes, solamente 20% fueron tratados en conjunto.

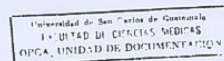
Del total de pacientes, 67% (62) presentaron mejoría, 54 mejoraron su cuadro inicial, y 8 se encuentran en remisión parcial, 11% (10) empeoraron y 10% (9) fallecieron.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Alonso, A. *et al.* Manual S. E. R. de las enfermedades reumáticas. 3ª ed. Madrid: Panamericana, 2001. 809p.
- [2] Baqi, N. *et al.* Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factors and therapy. J. Am Soc Nephrol 1996 Jun; 7(6): 924-929
- [3] Brasington, R. D., *et al.* Immunologic rheumatic disorders. Immunology 2003 Feb; 111(2): 593-601
- [4] Brenner & Rector's. The kidney. 6th ed. St Louis, MO: W. B. Saunders, 2000. 2738p.
- [5] Bruijn, J. A. *et al.* Classifying lupus nephritis. Am J Kidney Dis 2001 Mar; 37(3): 204-210
- [6] Cameron, J. S. Lupus nephritis. J. Am Soc Nephrol 1999 Feb; 10(2): 413-423
- [7] Chan, T. M., *et al.* Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2000 Oct 19; 343(16): 1156-1162
- [8] Chan TM. *et al.* Mesangial cell-binding anti-dna antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol 2001 May; 13(5): 1219-29
- [9] Churg J, *et al.* Lupus nephritis. In Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. Renal disease: classification and atlas of glomerular diseases. 2nd ed. New York: Igaku-Shoin, 1995 (pp151-179)
- [10] Clancy, J. Basic concepts in immunology. New York: McGraw-Hill, 1998. 223p.
- [11] Cunard, R. and C. J. Kelly. Immune mediated renal disease. J Allergy Clin Immunol 2003 Feb; 111(2): 637-644
- [12] Davidson, A. and B. Diamond. Autoimmune diseases. N Engl J Med 2001 Aug 9; 345(5): 340-350
- [13] Drenkard, C. *et al.* Remission of systemic lupus erythematosus. Medicine 1996 Mar; 75(2): 88-97
- [14] Flak, R. Treatment of lupus nephritis- a work in progress. N Engl J Med 2000 Oct 19; 343(16): 1182-1183

- [15] Gaffney, P. M. *et al.* Recent advances in the genetics of systematic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 2002 Feb; 28(1): 77-107
- [16] Huang, D. L. *et al.* Renal involvement in systemic lupus erythematosus. Medicine 1999 May; 78(3): 148-163
- [17] Iqbal, Shahid. *et al.* Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. J Pediatrics 1999 Oct; 135(4): 1215-1223
- [18] Korbet, S. M., *et al.* Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Am J Kidney Dis 2000 May; 35(5): 904-913
- [19] Krane, N. K. *et al.* Persistent lupus activity in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1999 May; 33(5): 872-878
- [20] Lahita, R. G. Systemic lupus erythematosus. 2nd ed. New York: Churchill, 1992. 1022p.
- [21] Lane, S. K. Clinical utility of common serum rheumatologic tests. Rheum Dis Clin North Am 2002 Mar; 65(6): 391-402
- [22] Lehman, T. J., K. Onel. Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus. J Pediatrics 2000 Feb; 136(2): 205-213
- [23] Mok, C. C. and K. N. Lai. Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2002 Sep; 40(3): 315-323
- [24] Mok, C. C. *et al.* Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. Am J Kidney Dis 2001 Aug; 38(2): 256-264
- [25] Moroni, G. *et al.* Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. Am J Kidney Dis 1999 Sep; 34(3): 530-538
- [26] Ortmann, R., J. H. Klippel. Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 2000 May; 26(2): 525-536
- [27] Ruddy. Kelley's textbook of rheumatology. 6th ed. St Louis, MO: W.B. Saunders, 2001. 1788p.
- [28] Strand, V. New therapies for systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 2000 May; 26(2): 348-354

- [29] Sullivan K. E. Genetics of systemic lupus erythematosus: clinical implications. Rheum Dis Clin North Am 2000 May; 26(2): 229-256
- [30] Terr, A. *et al.* Inmunología básica y clínica. 10^a ed. México D. F.: Manual Moderno, 2001. 1080p.
- [31] Ward, M. M. Access to renal transplantation among patients with end-stage renal disease due to lupus nephritis. Am J Kidney Dis 2000 May; 35(5): 915-921



XIII ANEXO

Boleta de recolección de datos

Boleta de recolección de datos de pacientes con nefropatía lupica

Nombre _____ No. HC _____

Genero: F M Fecha de nacimiento: _____

Etnia:

1. Ladina

2. Indígena

Escolaridad: _____

Peso(kg): _____ Ocupación: _____

Talla(metro): _____

Fecha de diagnóstico de LES: _____

Fecha de diagnóstico de Nefropatía Lupica: _____

Hallazgos Iniciales

	Valores del paciente	Rangos normales según laboratorio
Presión Arterial (mmHg)		
Proteinuria (g/día)		
Hematuria (eritrocitos/campo)		
Piuria (glóbulos blancos/campo)		
Cilindros urinarios		
C3		
Anti-DNA		
Creatinina		

Se hizo biopsia Si No Fecha del resultado: _____

Diagnóstico histopatológico de biopsia renal: _____

Tratamiento inicial 1. Sólo extrarrenal 2. Renal y extrarrenal

Fecha de inicio: _____

Medicamento	Nombre	Inicio	Dosis	Omisión	Dosis Total
1. Corticosteroide P.O.					
2. Corticosteroide I.V.					
3. Inmunomodulador					

Otros tratamientos no farmacológicos

Tratamiento	Fecha
1. Hemodialisis	
2. Trasplante renal	

Hallazgos Última consulta

Fecha de última consulta: _____

	Valores del paciente	Rangos normales según laboratorio
Presión Arterial (mmHg)		
Proteinuria (g/día)		
Hematuria (eritrocitos/campo)		
Piuria (glóbulos blancos/campo)		
Cilindros urinarios		
C3		
Anti-DNA		
Creatinina		

Tratamiento 1. Sólo extrarrenal 2. Renal y extrarrenal

Fecha de inicio: _____

Medicamento	Nombre	Inicio	Dosis Total	Omisión	Dosis Total
1. Corticosteroide P.O.					
2. Corticosteroide I.V.					
3. Inmunomodulador					

Otros tratamientos no farmacológicos

Tratamiento	Fecha
1. Hemodialisis	
2. Trasplante renal	

Se realizó segunda biopsia: Si No Fecha del resultado: _____

Resultado histopatológico de biopsia: _____

Hospital: _____

Tratado por:

Reumatólogo	
Nefrólogo	

Otro: _____