

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE NEFRITIS LÚPICA”**

Estudio descriptivo en pacientes mayores de 12 años
en el Departamento de Nefrología del Hospital
General San Juan de Dios, Guatemala y en las Unidades
de Nefrología de los hospitales: Roosevelt y de Enfermedades
del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-

mayo-junio 2013

TESIS

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

POR

**José Manuel Cojulun Barrera
Gabriel Roberto Diemecke Argueta
Edy Daniel González Lima**

Médico y Cirujano

Guatemala, agosto de 2013



El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Los estudiantes:

José Manuel Cojulun Barrera	200710300
Gabriel Roberto Diemecke Argueta	200515241
Edy Daniel González Lima	200515402

han cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciatura y, habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**Estudio descriptivo en pacientes mayores de 12 años
en el Departamento de Nefrología del Hospital
General San Juan de Dios, Guatemala y en las Unidades
de Nefrología de los hospitales: Roosevelt y de Enfermedades
del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-**

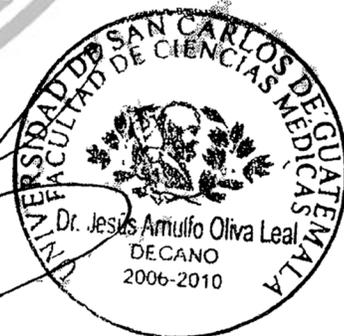
mayo-junio 2013

Trabajo asesorado por el Dr. Pedro Javier Dávila Crespo y revisado por la Dra. Rosa Elena Solís Aguilar, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, veintinueve de julio del dos mil trece


DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO



Guatemala, 29 de julio del 2013

Doctor
César Oswaldo García García
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

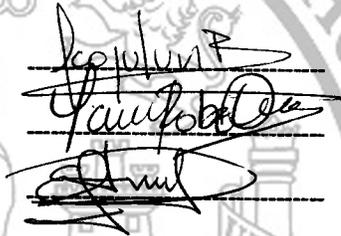
Dr. García:

Le informo que los estudiantes abajo firmantes:

José Manuel Cojulun Barrera

Gabriel Roberto Diemecke Argueta

Edy Daniel González Lima



Presentaron el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

**“EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE NEFRITIS LÚPICA”**

**Estudio descriptivo en pacientes mayores de 12 años
en el Departamento de Nefrología del Hospital
General San Juan de Dios, Guatemala y en las Unidades
de Nefrología de los hospitales: Roosevelt y de Enfermedades
del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-**

mayo-junio 2013

**Del cual como asesor y revisora nos responsabilizamos por la metodología,
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y
de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.**

Atentamente,



Dr. Pedro Javier Dávila Crespo
Asesor
Firma y sello profesional

Dr. Pedro Javier Dávila Crespo
MEDICINA INTERNA - NEFROLOGÍA
Col. 10,280



Rosa Elena Solís Aguilar
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado No. 6769
Dra. Rosa Elena Solís Aguilar
Revisora
Firma y sello profesional



El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que los estudiantes:

José Manuel Cojulun Barrera	200710300
Gabriel Roberto Diemecke Argueta	200515241
Edy Daniel González Lima	200515402

han presentado el trabajo de graduación titulado:

**“EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE NEFRITIS LÚPICA”**

Estudio descriptivo en pacientes mayores de 12 años
en el Departamento de Nefrología del Hospital
General San Juan de Dios, Guatemala y en las Unidades
de Nefrología de los hospitales: Roosevelt y de Enfermedades
del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-

mayo-junio 2013

El cual ha sido revisado, corregido y aprobado por el Dr. César Oswaldo García García y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se les autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el día veintinueve de julio del dos mil trece.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'C. O. García'.

Dr. César Oswaldo García García
Coordinador *ai*

The USAC Tricentennial logo, identical to the one at the top of the page.

Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

RESUMEN

Objetivo: Describir la evolución de la función renal, en pacientes mayores de 12 años diagnosticados histológicamente con Nefritis Lúpica, atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios y las Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS entre los años 2005 al 2011. **Población y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y revisión sistemática de expedientes clínicos de pacientes con nefritis lúpica. **Resultados:** Se obtuvieron 102 pacientes, 85.3% de sexo femenino; con una relación mujer a hombre de 5,8:1. El promedio de edad fue de 32.7 ± 12.8 años. La distribución de pacientes fue en el Hospital General San Juan de Dios 45%, Hospital Roosevelt 25% y Hospital General de Enfermedades IGSS 30%. La etnia no indígena se estableció en 37.25%. La clase histológica más frecuente fue tipo IV 55.8%. La manifestación clínica con mayor frecuencia al momento del diagnóstico fue proteinuria 89.2%; a dos años de evolución, proteinuria 69.6%; se observaron 34.3% normotensos, 33.3% con Hipertensión I al momento del diagnóstico; a dos años 33.3% normotensos y 32.2% prehipertensión. La evolución de la función renal con base al promedio de tasa de filtrado glomerular se mostró al inicio en estadio KDOQI III y a dos años en estadio KDOQI II. **Conclusiones:** La nefritis lúpica afectó en mayor proporción al sexo femenino en edad reproductiva. La proteinuria fue la manifestación clínica más frecuente. La presión arterial presentó mejoría a dos años del diagnóstico. La función renal evidenció mejoría a dos años de evolución en la mayoría de los casos.

Palabras clave: Nefritis Lúpica, epidemiología, diagnóstico, clasificación, patología, terapia.

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	5
3. MARCO TEÓRICO	7
3.1 Epidemiología de lupus eritematoso sistémico	7
3.2 Etiología de lupus eritematoso sistémico	8
3.3 Patogénesis de lupus eritematoso sistémico	8
3.4 Manifestaciones clínicas y diagnóstico de LES	12
3.5 Tratamiento de lupus eritematoso sistémico	14
3.6 Patología del lupus eritematoso sistémico y relación con nefritis lúpica	15
3.7 Epidemiología de la nefritis lúpica	15
3.8 Etiopatogenia de la nefritis lúpica	17
3.9 Manifestaciones clínicas de la nefritis lúpica	17
3.10 Diagnóstico	19
3.11 Biopsia renal	22
3.12 Clasificación de nefritis lúpica	23
3.13 Histología de nefritis lúpica	26
3.14 Tratamiento	31
3.15 Sistemas de tratamiento de la nefritis lúpica	33
3.16 Revisión de tratamiento	36
3.17 Evolución a insuficiencia renal	37
3.18 Complicaciones de la nefropatía lúpica	38
3.19 Pronóstico	40
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS	42
4.1 Tipo y diseño de la investigación	42
4.2 Unidad de análisis	42
4.3 Población y muestra	43
4.3.1 Población o universo	43
4.3.2 Marco muestral	43
4.3.3 Muestra	44
4.4 Selección de los sujetos de estudio	44
4.4.1 Criterios de inclusión	44
4.4.2 Criterios de exclusión	44

4.5	Medición de variables	45
4.6	Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos	48
4.7	Plan de procesamiento de datos	50
4.8	Límites y Alcances de la investigación	51
4.9	Aspectos éticos de la investigación	52
5.	RESULTADOS	53
6.	DISCUSIÓN	61
7.	CONCLUSIONES	65
8.	RECOMENDACIONES	67
9.	APORTES	69
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
11.	ANEXOS	79

1. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por una alteración en la respuesta inmunológica con producción de auto anticuerpos dirigidos contra antígenos celulares.(1)

La prevalencia de LES en la población mundial es de 1 por cada 2500 individuos.(2) En Norteamérica se ha reportado una prevalencia de 15 a 50 personas por cada 100,000 habitantes.(3) En México, la prevalencia ha mostrado ser de 8.78 por 10,000 mujeres entre 15 y 65 años de edad, esto es 1 por cada 10,137 mujeres.(4)

En diversas poblaciones, esta patología es predominantemente una enfermedad en la mujer, con un proporción mujer: hombre de 9:1, habitualmente surge en la tercera y cuarta década, pero puede manifestarse a cualquier edad.(2) Sin embargo, González y Ramírez (Colombia 2008), evidencian una relación con un rango que varía desde 18:1 a 2,3:1, siendo una relación de 5:1 la más frecuente.(5) En Guatemala en el año 2011, Citalán y colaboradores, reportaron una relación de 15:1 siendo la edad promedio de $40,12 \pm 15,69$ años de edad.(6)

La principal afectación orgánica que produce esta patología, es la nefritis lúpica (NL), ya que en estudios prospectivos se ha encontrado en el 39% de los pacientes, razón por la cual se recomienda realizar biopsia renal a los pacientes diagnosticados con LES.(7)

Además, la nefritis lúpica es considerada como el elemento individual más representativo para establecer un pronóstico global de la enfermedad, por lo que es un buen indicador de la gravedad de la enfermedad sistémica.(7) El daño renal adiciona significativa morbilidad y mortalidad a los pacientes, determina el pronóstico y tratamiento de la misma.(8,9)

En general, en pacientes con sospecha de NL la biopsia renal puede ser utilizada para confirmar el diagnóstico, clasificar correctamente la NL, evaluación de la actividad de la enfermedad, determinar el pronóstico y tratamiento apropiado.(10)

La clasificación histológica de NL definida en el 2003 por la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (RPS) establece el tratamiento de la enfermedad según el tipo histológico de NL, siendo este en los tipos I y II dependiente de

las alteraciones bioquímicas que presenten los pacientes, mientras que los tipo III, IV y V están sujetos a tratamientos de inducción y mantenimiento a dos años; la respuesta al tratamiento determina el pronóstico de vida del paciente.(11)

En una relación clínico-patológica se puede mencionar que los pacientes con NL clase I tienen evidencia clínica de enfermedad renal y su pronóstico es excelente; los pacientes clase II tienen mínima evidencia clínica de compromiso renal; los pacientes clase III presentan evidencia clínica de compromiso renal; los pacientes clase IV usualmente presentan enfermedad sistémica activa y la enfermedad renal con frecuencia domina el cuadro clínico con un pronóstico pobre aún con tratamiento; la clase V característicamente se presenta como un síndrome nefrótico, y la clase VI se manifiesta como una insuficiencia renal.(10)

En Guatemala en 1987 Orellana E. demostró que el compromiso renal en pacientes con nefritis lúpica fue casi nulo, presentándose insuficiencia renal en un solo caso (2.4%). El examen de orina se efectuó en todos los casos encontrándose Proteinuria (11.9%), cilindros granulosos (7.1%), cilindros hialinos (2.4%), y hematuria microscópica (7.1%). Al momento del diagnóstico los valores de creatinina sérica fueron menores de 2mg/dl, excepto por el paciente que desarrollo enfermedad renal crónica (ERC).(12)

Samayoa E. y colaboradores estudiaron en 1993 a 181 pacientes en forma retrospectiva, concluyendo que la mayor frecuencia de enfermedad ocurrió entre los 17 y 24 años de edad y predominó en el sexo femenino (93.9%) con una relación de 15:1. De la muestra estudiada, 62.4% de los pacientes se diagnosticaron en el Hospital General San Juan de Dios y el 37.6% de los pacientes en la clínica privada. Las manifestaciones clínicas fueron similares en todos los grupos; sin embargo, la orina patológica fue más frecuente en pacientes del Hospital General San Juan de Dios y la presencia de glomerulonefritis proliferativa difusa fue más frecuente en el grupo juvenil. El 51% de los pacientes experimentaron reactivaciones durante el período de seguimiento, las cuales fueron más frecuentes en pacientes de la clínica privada. La afección renal fue la más frecuente manifestación durante las reactivaciones. (13)

En el año 2010 Cornejo A. y colaboradores investigaron en el Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y Clínicas Privadas de Reumatología de la Ciudad de Guatemala pacientes con diagnóstico de LES, en el cual demuestran que

el 90% de los pacientes eran del sexo femenino, de las cuales el 53.8% tenía una edad entre 15 a 30 años y un 42.6% tenía más de 30 años de edad. Para la clasificación histológica se utilizó la biopsia renal y únicamente al 37% se le realizó biopsia. Los tratamientos utilizados con mayor frecuencia fueron los esteroides orales e inmunoreguladores. La hemodiálisis se utilizó en un 8% de los pacientes que presentaron complicación de la nefritis lúpica.(14)

El estudio a continuación presenta los resultados obtenidos de 102 expedientes clínicos de pacientes mayores de 12 años diagnosticados histológicamente con Nefritis Lúpica, atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios (n=46) y las Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt (n=26) y del Hospital General de Enfermedades IGSS (n=30) entre los años 2005 al 2011. Se obtuvieron por cada clase histológica, *clase I* n=0; *clase II* 11.77%; *clase III* 16.67%; *clase III - IV* 1.96%; *clase IV* 55.88%; *clase IV - V* 7.84%; *clase V* 5.88% y *clase VI* n=0.

Dentro de la población por sexo, se encontró que el 85.3% representó al sexo femenino mientras el 14.7% al sexo masculino, con una relación de 5,8:1. Dentro de la población por etnia, el 37.25% representó a la etnia no indígena, la etnia Indígena representó un 14.71%, mientras que el 48.04% de los pacientes no presentaron descripción por etnia. Se encontró que el promedio de edad fue de 32.75 ± 12.8 años. Se observó que más del 40% del total de los pacientes estaban dentro del rango de edad de 20 a 29 años y el resto de pacientes se distribuyen en su mayoría dentro de los 30 a 64 años de edad.

Dentro de las manifestaciones clínicas por clase histológica se encontró que al momento del diagnóstico, la proteinuria se encontraba presente en casi todos los diferentes tipos histológicos. La segunda manifestación clínica que más se observó fue la hematuria microscópica. A dos años del diagnóstico histológico, se observó que las manifestaciones clínicas presentaron modificaciones marcadas en el caso de la proteinuria donde del 95% que se presentó al momento del diagnóstico disminuyó a un 74% en el tipo IV; del 100% a un 59% en el tipo III; y en el tipo III-IV no hubo modificación manteniéndose en el 100% de sus casos. En el caso de la hematuria microscópica y macroscópica, se observó que disminuyó la presencia de las mismas, como el tipo IV que presentó el 9% de hematuria macroscópica y el 39% de hematuria microscópica, comparado a su 32% y 70% respectivamente al momento del diagnóstico.

La mayoría de casos a dos años del diagnóstico, presentaron mejoría, ya que se observó que los casos de normotensos subieron de 26 a 33% en el tipo IV. En el caso de la prehipertensión arterial, en la clase III y IV-V hubo aumento de 32 a 41% y 38% a 50% respectivamente. En los casos de tipo IV-V y V hubo aumento en la presentación de hipertensión I y II.

En cuanto a la función renal, se observó que al momento del diagnóstico en la clase II el promedio de la tasa de filtrado glomerular (TFG) fue 56.13 ml/min, clase III 50.1 ml/min, clase III – IV 59ml/min, clase IV 59.14 ml/min, clase IV – V 38.88 ml/min, y clase V 53.91 ml/min; estableciéndose todas en el estadio KDOQI III. A dos años de evolución se evidencio que las clases histológicas II, III, III – IV y IV mostraron una mejoría y se establecieron en el estadio KDOQI II; mientras que las clases IV – V y V mantuvieron el promedio de TFG en el estadio KDOQI III.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Describir la evolución de la función renal, en pacientes mayores de 12 años diagnosticados histológicamente con Nefritis Lúpica, atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios y en las Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, entre los años 2005 al 2011.

2.2 Objetivos específicos

- 2.2.1** Determinar las clases histológicas de Nefritis Lúpica al momento del diagnóstico.
- 2.2.2** Identificar las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes al momento de ser diagnosticados con Nefritis Lúpica y a dos años de evolución, de acuerdo a la clase histológica que pertenecen.
- 2.2.3** Describir la evolución de la función renal en los pacientes con Nefritis Lúpica al momento del diagnóstico y dos años posteriores.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Epidemiología de lupus eritematoso sistémico

El nombre de “lupus” es de origen incierto, proviene del latín *Lupus* que significa “lobo”, ya que las lesiones en el rostro de la gente afectada por el Lupus recuerdan una mordedura de lobo. Fue hasta 1981 que se le dio el nombre de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), que actualmente, se considera una enfermedad compleja y misteriosa, más que su propio nombre.(15) Se estima la prevalencia de esta enfermedad en 20 a 80 casos por cada 100.000 habitantes/año.(16) En América se estima 40 casos por cada 100,000 habitantes, con mayor incidencia hispana y afroamericana.(17)

El LES es una enfermedad autoinmune crónica de causa aún desconocida. Existe predisposición en ambos sexos. Generalmente se desarrolla en personas entre los 20 y los 40 años, y es 10 veces más común en mujeres que en hombres. (3,7,18) La incidencia y prevalencia del LES varían en función del área geográfica y de la etnia analizada (más elevadas en Europa y Australia que en Estados Unidos). Afecta con más frecuencia y gravedad a ciertas etnias, como los nativos indígenas americanos, orientales y afroamericanos.(19)

En 1987 Orellana E. realizó un estudio retro-prospectivo revisando 150 casos de pacientes con diagnóstico clínico de LES. De esta población el 93% fue de sexo femenino y el 7% masculino, con una relación de 13:1. La edad promedio fue de 44.4 años.(12) Gómez, I. reportó que de 152 pacientes atendidos en las Clínicas de Reumatología de la consulta Externa de Hospital General San Juan de Dios en el periodo comprendido de febrero-abril de 2006, el 46.71% padecían LES; de éstos el 62.5% se encontraban entre la segunda y cuarta década de la vida y la relación mujer-hombre fue 11:1.(20) En el año 2011, Citalán y colaboradores, reportaron una relación de 15:1 siendo la edad promedio de 40.12 años de edad; la etnia más frecuente fue ladina con 82.26% mientras la etnia maya fue el 17.37% de los casos.(6) El LES es más común y se asocia con un mayor nivel de actividad de la enfermedad y peores resultados entre la población de raza negra en comparación con la población caucásica.(21)

3.2 Etiología de LES

El LES, es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida, definida por sus características clínicas y por la presencia de auto anticuerpos dirigidos contra uno o más componentes del núcleo. La frecuencia de LES en gemelos monocigotos es de 25% comparada con 2% en gemelos dicigotos; aunque esto sugiere un papel importante de la herencia en el desarrollo de LES, el factor genético por sí solo no explica la etiología de la enfermedad.(22)

Otros factores de riesgo, incluyendo endócrinos, ambientales, infecciosos y fármacos pueden actuar sinérgicamente en el desarrollo de LES en un huésped genéticamente susceptible. Existen pocos estudios con diseño epidemiológico que determinen la fuerza de asociación de algunos factores de riesgo y la presencia de LES. (22)

Los auto anticuerpos producidos ocasionan la formación de inmunocomplejos que, al acumularse en tejidos y órganos conducen a las lesiones sintomáticas más o menos extensas. Los órganos más afectados por estos depósitos son los glomérulos, la piel, los pulmones, el líquido sinovial y otros muchos otros sitios. La respuesta inmunológica anormal incluye una hiperactividad de los linfocitos T y B y una regulación inadecuada de dicha hiperactividad.(16) El lupus, a veces recibe el nombre de “el gran imitador”, debido a su gran variedad de síntomas, a menudo puede confundirse con otros trastornos.(23) Es una enfermedad de pronóstico reservado o grave cuando afecta a órganos como corazón, cerebro o riñón. (7)

3.3 Patogénesis de lupus eritematoso sistémico

El sello de esta enfermedad es la producción de auto anticuerpos. Algunos anticuerpos reconocen diversos componentes nucleares y citoplasmáticos de la célula que no son ni órgano ni especies específicos, y otros son dirigidos contra antígenos presentes en la superficie de células sanguíneas. La causa del LES sigue sin conocerse, pero la existencia en estos pacientes de un número aparentemente ilimitado de anticuerpos contra los constituyentes propios, indica que el defecto fundamental en él LES, es un fallo en los mecanismos que mantienen la tolerancia a

lo propio.(24) Como en toda enfermedad autoinmune, la genética y el medio ambiente en que se desarrolla el paciente son factores influyentes.(14)

3.3.1 Factores genéticos:

El LES posee rasgos genéticos complejos con contribución de genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) y genes no CMH. Muchas líneas de evidencia apoyan una predisposición genética. Los familiares de los pacientes tienen un riesgo aumentado de desarrollar LES. Hasta el 20% de los familiares de primer grado no afectados de pacientes con LES presentan auto anticuerpos y otras anomalías inmunorreguladoras.(14)

Algunos autores proponen un modelo de patogénesis del lupus sistémico eritematoso en cuatro fases:

- La primera fase sería la fase de susceptibilidad en la que se encontrarían implicados algunos genes que producirían una predisposición a la enfermedad: en efecto, la predisposición al lupus es 10 veces mayor entre gemelos homocigóticos que entre gemelos heterocigóticos, lo que indicaría la intervención de al menos 4 genes, entre ellos el que regula la producción de los complejos mayores de histocompatibilidad.(16)
- La segunda fase o fase de inducción implica la aparición de células T auto reactivas que muestran una pérdida de auto tolerancia. Durante esta fase, en la que intervienen diferentes mecanismos, juegan una gran importancia la radiación UV y otros factores ambientales.(16)
- En la tercera fase o fase de expansión, se observa un aumento progresivo de la respuesta autoinmune, siendo detectables serológicamente una serie de anticuerpos producidos por los linfocitos B hiperreactivos, anticuerpos que se dirigen preferencialmente contra el nucleosoma (anticuerpos anti-DNA y anti-histona), el espliceosoma (anticuerpos anti-Sm y anti-RMP) y las moléculas Ro y La (anticuerpos anti-Ro y anti-La).(16)
- La última fase, la más importante desde el punto de vista clínico, es la debida los efectos patogénicos de los complejos de los auto anticuerpos con sus antígenos, que se acumulan en los tejidos ocasionando lesiones debidas a la muerte de algunas células, la activación de otras, la opsonización y el bloqueo de funciones de las células diana.(16)

3.3.2 Factores inmunológicos:

En las personas con LES se altera la fagocitosis y la eliminación de células apoptóticas y complejos inmunitarios. Por tanto, existen antígenos que son presentados en ubicaciones que reconoce el sistema inmunitario; los antígenos, auto anticuerpos y complejos inmunitarios persisten durante un período prolongado, permitiendo que el daño de los tejidos se acumule hasta el punto en que produce una enfermedad clínica.(14)

La activación inmune, de células circulantes y el tejido, está acompañado del incremento de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés) e interferones tipo 1 y 2 (IFN's), el estimulador de linfocitos B (BLyS, por sus siglas en inglés) e interleukina (IL) 10. Sin embargo, las células T y Natural Killer (NK) fallan en producir suficiente interleucina 2 (IL-2) y factor transformador de crecimiento (TGF, por sus siglas en inglés), para inducir regulación en células T CD4+ e inhibición en células T CD8+. (14)

El resultado de estas anormalidades sustancialmente es la producción de anticuerpos patogénicos e inmunocomplejos, los cuales se unen al tejido diana, activando así el complemento y células fagocíticas que reconocen células sanguíneas circulantes Ig-cubiertas. La activación del complemento y de células inmunitarias conduce a la liberación de quimiotaxinas, citoquinas, quimioquinas, péptidos vasoactivos y enzimas destructivas. En el escenario de la inflamación crónica, la acumulación de factores de crecimiento y productos de oxidación crónica contribuyen a una daño irreversible del tejido en el glomérulo, las arterias, los pulmones y otros tejidos.(14)

Estudios recientes en modelos animales y pacientes revelan varias aberraciones inmunológicas que en conjunto puede resultar en la persistencia y la activación no controlada de los linfocitos reactivos. La eliminación defectuosa de células B reactivas en la médula ósea o defectos en los mecanismos secundarios tolerancia pueden guiar a una falla de la misma tolerancia de células B.(14)

Análisis recientes de pacientes han revelado una asombrosa firma molecular en linfocitos circulantes sanguíneos que sugieren exposición a interferón tipo I. Estas citoquinas son citoquinas virales que son normalmente producidas durante la respuesta inmune innata a virus; esto puede ser por receptores tipo Toll (TLRs, por sus siglas en inglés) acoplados a ácidos nucleicos en células dendríticas y estimulan la producción de interferones. En otras palabras, los mismos ácidos nucleicos mimetizan a sus homólogos microbianos. El papel de los interferones en el LES no está del todo claro, estas citoquinas pueden activar células dendríticas y células B y promover la respuesta de TH1, lo cual puede contribuir a la producción de autoanticuerpos patogénicos. (14)

Otras citoquinas que pueden jugar un rol en la activación no regulada del factor de activación de células B de la familia de factor de necrosis tumoral (B-cellactivating factor of the tumor necrosis factor family, BAFF), las cuales promueven la sobrevivencia de células B. En algunos pacientes y modelos animales, se ha reportado la producción incrementada de BAFF, está indicado intentar bloquear la citoquina o su receptor como terapia para enfermedades autoinmunes.(14)

3.3.3 Factores ambientales:

Existen muchas indicaciones de que además de factores genéticos, varios factores no genéticos o ambientales deben estar implicados en la patogenia del LES. La exposición a la luz ultravioleta exacerba la enfermedad en muchos individuos, se sospecha que modula la respuesta inmunitaria.(25) El mecanismo es como una infección, induce una respuesta inmune normal con células T y B que reconocen antígenos propios; estas células no están apropiadamente reguladas y la producción de anticuerpos ocurre.(14)

El virus Epstein-Barr (EBV, por sus siglas en inglés) puede ser uno de los agentes causales que pueden desencadenar LES en individuos susceptibles. Un estudio de casos y controles en niños y adultos jóvenes mostro que los anticuerpos anti-EBV estaban presentes en 99% y EBV ADN estaba presente en 100% de los pacientes con Lupus.(14)

Parece que las hormonas sexuales ejercen una influencia importante en la aparición y manifestaciones del LES. Durante los años reproductivos, la frecuencia de LES es 10 veces mayor en mujeres que en hombres y se ha notado exacerbación durante las menstruaciones y embarazos normales.(14,25)

Algunos medicamentos pueden causar una enfermedad semejante al LES, de forma poco frecuente. La procainamida es responsable de la mayoría de los casos. Las manifestaciones clínicas del lupus relacionado con medicamentos son relativamente benignas, consistentes en artralgias, rash maculo papular, serositis, fiebre, anemia y leucopenia.(26)

La prueba de anticuerpos antinucleares usualmente muestra un patrón de coloración homogéneo que es causado por anticuerpos antihistonas nucleares. Estos anticuerpos son característicos del lupus inducido por medicamentos, pero no son específicos del síndrome. El anti-ADN casi nunca es detectado. Los pacientes con lupus inducido por medicamentos también pueden tener anticuerpos antifosfolípidos y sus consecuencias tromboembólicas. El lupus inducido por medicamentos se atenúa usualmente de 4 a 6 semanas después de haber suspendido el tratamiento con el agente causal, pero la prueba de ANA puede permanecer positiva de 6 a 12 meses.(26)

3.4 Manifestaciones clínicas y diagnóstico de LES

Inicialmente, el lupus puede afectar un sólo órgano o puede ser multisistémico. La gravedad de la enfermedad varía desde ligera e intermitente a persistente y fulminante.(16) Las manifestaciones más comunes son las molestias sistémicas, artralgias o artritis, serositis, glomerulonefritis, dermatitis, anemia, leucopenia, trombocitopenia y alteraciones del SNC. El compromiso de un solo órgano o sistema puede dominar la presentación clínica en un momento dado, durante el seguimiento el compromiso de otros órganos se hace evidente.(27)

Los hombres presentan habitualmente más serositis y sintomatología neurológica que las mujeres y menos artritis; los niños más eritema malar y afectación renal; y

los pacientes mayores de 50 años, menor frecuencia de eritema, artritis, nefropatía, alteraciones neurológicas, alopecia y linfadenopatías y mayor frecuencia evolutiva de síndrome seco.(19)La presentación clínica del LES es tan variable que el American College of Rheumatology ha establecido criterios para el diagnóstico de esta afección.(25)

Tabla 1
Criterios de 1997 revisados para la clasificación de LES

Criterios	Definición
1. Exantema malar	Eritema fijo, plano o elevado, las prominencias malares.
2. Exantema discoide	Placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular; puede haber cicatrices atróficas.
3. Foto sensibilidad	Exantema cutáneo como resultado de la exposición a la luz UV.
4. Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea usualmente indolora, observada por un médico.
5. Artritis	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, edema o derrame.
6. Serositis	Pleuritis – historia convincente de dolor pleurítico o ruido de roce por un médico o evidencia de derrame pleural, o Pericarditis – documentada por electrocardiograma o roce o evidencia de derrame pleural.
7. Trastorno renal	Proteinuria persistente > 0,5 g/dl o > 3 + si no se hace cuantificación; o Cilindros celulares – pueden ser hematíes, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. Trastorno neurológico	Convulsiones – en ausencia de fármacos causantes o trastornos metabólicos conocidos, p. ej. uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico-, o Psicosis – en ausencia de fármacos causales o trastornos conocidos, p. ej. uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico.
9. Trastorno hematológico	Anemia hemolítica – con reticulocitosis, o Leucopenia $< 4,0 \times 10^9 / l$ (4.000/ μ l) total en dos o más ocasiones, o Linfopenia $< 1,5 \times 10^9 / l$ (1.500/ μ l) en dos o más ocasiones, o Trombopenia $< 100 \times 10^9 / l$ (100 X 10 ³ / μ) en ausencia de fármacos responsables.
10. Trastorno inmunológico	Antidoble hebra del DNA, anti-Sm y/o antifosfolípido.
11. Trastorno antinuclear	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia, o un análisis equivalente, en cualquier tiempo y en ausencia de fármacos que se sabe que están asociados con el síndrome de lupus inducido por fármacos.

*La clasificación propuesta se basa en 11 criterios. Para el propósito de identificar pacientes en los estudios clínicos, se dice que una persona tiene LES si están presentes 4 o más de los 11 criterios, seriada o simultáneamente, durante cualquier intervalo de observación.

Fuente: Tan EM, et al: The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 25:1271, 1982; y Hochberg, MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. ArthritisRheum 40:1725, 1997.

El comienzo de la enfermedad, en la que pueden no darse estos criterios es más difícil de diagnosticar, siendo necesarios a veces varios años para que un paciente cumpla dichos criterios. (16) Ya que los síntomas del LES son los mismos que los de muchas otras enfermedades, puede ser muy difícil diagnosticarlo.(28)

3.5 Tratamiento de LES

El tratamiento del enfermo con LES, es difícil por ser la enfermedad todavía de causa desconocida, de mecanismo etiopatogénico complejo y de manifestaciones clínicas múltiples. Es una enfermedad sin tratamiento específico y en la que las pautas terapéuticas actuales son todavía empíricas, siendo imposible establecer pautas únicas de tratamiento.(16)

El tratamiento depende del tipo de síntomas que tiene y de su gravedad en cada paciente. Los pacientes con dolor muscular o articular, fatiga, erupciones y otros problemas que no son peligrosos pueden recibir un tratamiento "conservador". Estas opciones incluyen medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.(29)

Los fármacos más utilizados en LES son los antiinflamatorios no esteroideos, los antipalúdicos, los corticoides y diversos citostáticos, como la ciclofosfamida, el micofenolato mofetilo, el metotrexato y la azatioprina.(16)

No hay lineamientos establecidos para atender a pacientes con LES activo durante el embarazo. Para aquéllos que han tenido complicaciones relacionadas con anticuerpos antifosfolípidos se emplea un número de regímenes anticoagulantes diversos. El tratamiento con glucocorticoides es una causa de morbilidad en pacientes con lupus. Una causa sobresaliente de muerte en estadios tardíos de la enfermedad se debe a aterosclerosis coronaria, relacionada en parte al tratamiento esteroideo. Cada decisión en comenzar o intensificar el tratamiento con esteroides necesita ser analizada cuidadosamente. Se debe alentar a los pacientes a usar antiinflamatorios no esteroideos o agentes antipalúdicos para síntomas relativamente benignos.(26)

3.6 Patología del LES y relación con nefritis lúpica

El LES es una enfermedad que compromete al riñón en alrededor de la mitad de los casos. En la mayoría de los pacientes ocurre algún grado de compromiso renal, una glomerulonefritis clínica que se traduce en el sedimento de orina como micro hematuria, proteinuria, cilindros hialinos o hemáticos, y una disminución del aclaramiento de creatinina. Puede aparecer hipertensión arterialesecundaria.(27)

La nefritis lúpica (NL) sigue siendo una de las causas más importantes de morbilidad en el LES. Su presencia se evidencia en el 28-73% de los casos, aunque, según diversos autores, haya cambios histológicos renales en casi todos los pacientes con LES; la NL es la manifestación inicial del LES hasta en el 25% de los pacientes.(23)

Sin tener en cuenta el mecanismo exacto por el cual los autoanticuerpos son formados, ellos son claramente los mediadores para la lesión del tejido. La mayoría de las lesiones viscerales son causadas por complejos inmunes (hipersensibilidad tipo III). Complejos ADN-anti-ADN pueden ser detectados en el glomérulo y pequeños vasos sanguíneos.(14)

El compromiso renal es una de las principales causas de deterioro de la calidad de vida en estos pacientes, conduce a distintos grados de insuficiencia renal o a hemodiálisis crónica y junto con las infecciones, es una de las principales causas de muerte en el lupus.(27)

3.7 Epidemiología de la NL

Un 25-50% de pacientes desarrollarán nefritis lúpica.(19) La presentación varía desde una proteinuria leve asintomática hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva, con insuficiencia renal. La mortalidad es mayor en pacientes con NL que en aquellos que no la presentan; en una cohorte europea de 1000 pacientes lúpicos se encontró una supervivencia a 10 años menor en pacientes que presentaron NL al inicio del estudio que en aquellos que no la presentaron. Un 5% a 22% de los pacientes con NL progresan a enfermedad renal terminal requiriendo finalmente hemodiálisis o trasplante.(10)

La prevalencia de NL difiere según los grupos de edad y el curso de la enfermedad, siendo más frecuente en adultos jóvenes (39%) y más rara en mayores de 50 años (22%). Entre un 20 y un 50% de los pacientes con LES se dan hallazgos anormales de la función renal o en el uro análisis en la enfermedad temprana, mientras que un 60% de los adultos y un 80% de los niños desarrollan compromiso renal clínico en enfermedad de mayor evolución. En mayores de 50 años menos del 5% tienen NL al inicio de la enfermedad.(10)

Con respecto a los resultados obtenidos por el Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), se encontró enfermedad renal significativamente más frecuente en mestizos y afro-latinoamericanos que en blancos; la falla renal aguda o crónica y la hipertensión arterial fueron más frecuentes en mestizos que en blancos y los afro-latinoamericanos tuvieron una frecuencia significativamente mayor de síndrome nefrótico en comparación con la población blanca.(10)

En el Hospital Universitario San Vicente de Paul, la sección de reumatología de la Universidad de Antioquia realizó un estudio retrospectivo con 76 pacientes lúpicos; en este grupo se observó que la NL fue una manifestación temprana de la enfermedad, presentándose en el 86,8% al momento del diagnóstico o durante el primer año de seguimiento del LES, mientras que el 10,5% presentaron NL entre uno y cinco años luego del diagnóstico de LES y sólo el 2,7% luego del quinto año del diagnóstico.(10)

En el 2003 Herrera, C. efectuó una revisión de los expedientes de los pacientes con nefropatía lúpica ya diagnosticada del Hospital General San Juan de Dios e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social desde 1996-2003 encontrándose 93 casos dentro de los cuales el 96% pertenecían al sexo femenino y el 4% al sexo masculino con una proporción mujer-hombre de 22:1; la etnia ladina fue la más frecuente con 87%, la edad media fue de 27 años. El diagnóstico de NL se basó en el hallazgo de proteinuria en el 100% de los casos, hipertensión arterial fue de 32%, hematuria 46% y los valores de creatinina estaban alterados únicamente en el 25% de los casos.(17)

3.8 Etiopatogenia de la NL

La enfermedad renal es la forma de presentación inicial del LES en el 3% al 6% de los casos. De acuerdo con la literatura, la NL se diagnostica en los primeros cinco años del LES, mientras que su inicio es poco frecuente después de 10 años de evolución del LES.(10)

El principal mecanismo de la lesión son los depósitos de inmunocomplejos en el glomérulo, túbulo o en la membrana basal de los capilares peritubulares, o de los grandes vasos sanguíneos. Otros daños pueden incluir trombos en los capilares glomerulares, arteriolas o arterias, y algunas veces asociados a anticuerpos antifosfolípido. Todas las lesiones glomerulares descritas son el resultado de depósitos de inmunocomplejos que están regularmente presente en el mesangio, o bien, toda la membrana basal y algunas veces en los glomérulos. Los complejos inmunes consisten en ADN y anticuerpos anti-ADN, pero otros antígenos, como las histonas, también están implicados. Ambos en la formación in situ y desarrollados en la circulación pueden contribuir con la lesión.(14)

En casos de exceso de antígeno con pequeñas moléculas de ADN (circunstancia frecuente en los complejos de pacientes lúpicos), los inmunocomplejos no son eliminados rápidamente y anidan en diferentes órganos. Estos inmunocomplejos inician y aceleran la inflamación glomerular, pues activan la vía clásica del complemento y generan nuevo material inmunogénico para amplificar la respuesta inmune patológica de los linfocitos TH y B.(7) La razón del gran espectro de las lesiones histopatológicas y las manifestaciones clínicas en la nefritis lúpica permanece incierta. (14)

3.9 Manifestaciones clínicas de la NL

La nefritis suele ser la manifestación más grave del lupus, se presenta hasta en un 50% en el momento del diagnóstico y puede aparecer hasta en el 75% a lo largo de su evolución; con una importante influencia en el pronóstico de la misma aumentando la morbi-mortalidad de los pacientes durante los primeros diez años de evolución. (3,30,31)

La nefritis es asintomática en casi todos los pacientes con lupus, de manera que es importante realizar un examen general de orina en todo paciente con sospecha de esta enfermedad. Las manifestaciones son similares entre sexos y edades. Puede cursar con períodos de remisión y exacerbaciones. (32) Algunos pacientes tienen clínicamente evidencia sutil de enfermedad renal, tales como hematuria microscópica o proteinuria, mientras que otros manifiestan insuficiencia renal aguda secundaria a glomerulonefritis aguda o exponer las características clínicas del síndrome nefrótico (en hasta el 65% de pacientes con NL) y en otros como un síndrome nefrótico. (33,34)

La base histológica para estas presentaciones clínicas oscila entre el aislado y presencia de depósitos inmunes en el riñón, que son consecuencia del depósito de complemento provocando una lesión mediada por el complemento, infiltraciones leucocítica, activación de factores procoagulantes y la liberación de diversas citocinas, que apenas provocan una significativa reacción inflamatoria y puede presentarse como la enfermedad leve, a una vigorosa y agresiva respuesta inflamatoria, la cual se caracteriza por la creciente proliferación extracapilar y puede presentarse como insuficiencia renal aguda. (25,34)

Según los tipos histológicos, la clase I no tiene o tiene muy poca evidencia clínica renal; la clase II puede tener anticuerpos anti-DNA elevados, complemento sérico bajo, sedimento urinario inactivo, la hipertensión es infrecuente, la proteinuria es usualmente menor de 1g/día, la creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular (GFR, por sus siglas en inglés) es usualmente normal. En la clase III, está asociada con serología lúpica activa, pero no correlaciona con el daño histológico, hipertensión y sedimento urinario activo están presentes en la mayoría de casos, la proteinuria es mayor de 1g/día, creatinina sérica puede estar elevada. La clase IV, anti-DNA alto, complemento bajo, sedimento urinario activo, microhematuria o alguna otra anormalidad en el examen de orina, proteinuria en rango nefrótico, hipertensión e incluso cuando la creatinina parece normal la GFR puede ser baja. La clase V, presenta edema, proteinuria alta, complemento bajo, anti-DNA alto, sedimento urinario alto, hipertensión, pueden desarrollar complicaciones trombóticas en la vena renal o embolia pulmonar. Y la clase VI, usualmente se presenta por NL de larga duración, presentan microhematuria y proteinuria, anti-DNA y complemento se normalizan. Otra forma de nefritis es la silente, tiene lesiones activas en la biopsia pero clínicamente no presenta nada. (32)

La siguiente tabla resume por clasificación histológica las manifestaciones clínicas más frecuentes:

Tabla 2
Clasificación de nefritis lúpica.

Tipo	Microscopia	Inmunofluorescencia	Manifestaciones clínicas
1. Nefropatía Mesangial mínima	Glomérulos normales.	Depósitos de complejos inmunitarios mesangiales.	Ninguna.
2. Nefropatía Mesangial Proliferativa	Hiper celularidad mesangial.	Depósitos inmunoinmunitarios mesangiales con o sin depósitos subepiteliales o subendoepiteliales.	Hematuria Microscópica. Proteinuria no nefrótica. FG normal o levemente disminuida.
3. Glomérulo-nefritis Focal	Activa o inactiva, global o segmentaria, endocapilar o extracapilar, afecta a menos del 50% de los glomérulos.	Depósitos inmunitarios subendoteliales focales con o sin alteraciones mesangiales.	Hematuria microscópica. Proteinuria media, síndrome nefrótico. Descenso variable de FG. Insuficiencia renal aguda.
4. Glomérulo-nefritis Difusa	Activa o inactiva, global o segmentaria, endocapilar o extracapilar, afecta a más del 50% de los glomérulos.	Depósitos inmunitarios subendoteliales difusos con o sin alteraciones mesangiales.	Proteinuria moderada. Síndrome nefrótico. Hematuria micro/macrocópica. Descenso variable de FG. Insuficiencia renal aguda. Frecuente: Hipertensión arterial.
5. Glomérulo-nefritis Membranosa	Depósitos inmunitarios subepiteliales globales segmentarios con o sin alteraciones mesangiales.	Depósitos inmunitarios subendoteliales globales o segmentarios sin alteraciones mesangiales.	Proteinuria importante. Síndrome nefrótico frecuente. Hematuria variable. FG normal o descenso gradual.
6. Glomérulo-nefritis con esclerosis	Esclerosis superior al 90% de los glomérulos		

Fuente: Duró Pujol, Juan Carlos. Reumatología Clínica. Reumatología Clínica. Barcelona, España: Elsevier, 2010.

3.10 Diagnóstico

El diagnóstico de LES resulta en la actualidad más sencillo gracias a los análisis serológicos; algunos de éstos permiten valorar adecuadamente la evolución de la enfermedad y prevenir con cierta anticipación la recidiva de nuevos brotes de

enfermedad. Lo más razonable es trabajar con ayuda de la analítica habitual de función renal (sedimento, aclaramiento de creatinina y proteinuria de 24 horas), hemograma completo y análisis serológicos (C₃, C₄, C_{H50}, ANA, y anti-ADN). (7)

Dado que la NL es dependiente del LES, se debe tener una amplia visión en el curso del Lupus Eritematoso Sistémico y focalizar de manera especial en las características renales.

Dentro los hallazgos de serología se inicia solicitando niveles séricos de creatinina, proteínas totales, si se sospecha de síndrome nefrótico (además albúmina dada la proteinuria selectiva). (35)

Se solicita perfil de colesterol y lipídicos, si se sospecha de síndrome nefrótico y según las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (National Cholesterol Educacional Program), dada la prevalencia de aterosclerosis en pacientes con LES. (31)

La evaluación de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG), la cual utiliza creatinina sérica, puede tener sus limitaciones dado que la misma puede estar preservada mientras existe una inflamación severa, siendo su verdadero cambio difícil de evaluar, a menos que sea muy evidente.(36) Sin embargo, en la práctica clínica corriente, el filtrado glomerular se mide por el aclaramiento de la creatinina endógena. (37)

Las determinaciones del complemento séricoson de utilidad en la valoración clínica inicial y de seguimiento. (38) El control seriado de C3, parece ser más idóneo que el de C4 para valorar la actividad de la nefritis lúpica, ya que en aquellos pacientes que logran una prolongada normalización de las concentraciones de C3, el pronóstico de la enfermedad renal a largo plazo es bueno.(37)

Cuando se detectan en pacientes con anticuerpos antinucleares, la certeza diagnóstica alcanza el 90% y sube hasta el 100% durante el curso de la enfermedad si la enfermedad está presente, (10) otros autores sugieren que el análisis de los anticuerpos anti-dsDNA, anti-Ro, anti-La, anti-Sm y antiribonucleoproteína siguen siendo útiles en el diagnóstico de LES aunque son limitados para motorizar la actividad de la enfermedad,(36) estos son nuevos enfoques hacia antiguos métodos, ya que en bibliografías anteriores; se afirmaba

que la elevación de anti-dsDNA presagia una exacerbación de la enfermedad, en especial de nefritis o vasculitis. (31,38)

La mayoría de pacientes con NL poseen anticuerpos anticromatina/nucleosoma (especificidad de 98%; sensibilidad 69%) y pueden estar positivos, aun cuando los anti-dsDNA se muestren negativos. Hallazgos similares se observaron con anticuerpos anti-C1q, especialmente en brotes nefríticos (valor predictivo negativo-positivo de 97%-100% respectivamente), aunque este rol ha sido debatido.(36)

Anticuerpos anti- α actin tiene prevalencia en pacientes con NL activa, pueden ser utilizados como mejores predictores que anticuerpos anti-dsDNA, aunque faltan varios estudios para ser definitivo. Existen otros marcadores no concluyentes por lo que únicamente se mencionan los más relevantes.(36)

El análisis urinario es el método más importante y efectivo para detectar y monitorizar la actividad de la nefritis lúpica. (38)

La proteinuria de varios niveles es el hallazgo importante de la nefritis lúpica y se acompaña generalmente de hematuria glomerular. Dicha hematuria (usualmente microscópica) indica inflamación glomerular o enfermedad túbulo intersticial. Los eritrocitos pueden estar fragmentados o dismórficos. Los cilindros granulares y adiposos refleja un estado nefrítico. Los cilindros anchos y pálidos reflejan insuficiencia renal crónica.(38)

El síndrome nefrítico puede encontrarse en 30 a 40% de los pacientes con LES; glomerulonefritis rápidamente progresiva es rara y se presenta en menos del 10% de las presentaciones iniciales. Generalmente los pacientes sin tratamiento con nefritis mesangial tienen pequeñas cantidades de proteinuria (<1 g/día) con hematuria, pero típicamente no presentan cilindros celulares.

Los pacientes con nefropatía membranosa tienen proteinuria habitualmente en rango nefrítico, pero sin sedimento importante. (38)

En la enfermedad proliferativa severa, el sedimento de orina contiene un rango lleno de cilindros celulares “sedimento urinario telescópico” como el resultado de una enfermedad severa glomerular y tubular agregado a un daño renal crónico. (38)

La biopsia renal suele realizarse con fines pronósticos y terapéuticos. El principal objetivo de la misma es la identificación de lesiones que puedan predecir tanto la evolución de la enfermedad renal como la respuesta a los diferentes tratamientos. (18)

3.11 Biopsia renal

La biopsia renal es obligada en todos los pacientes con LES y con datos de afectación renal como aumento de creatinina, disminución de filtrado glomerular, proteinuria, hematuria y sedimento activo.

La forma definitiva para establecer el tipo de enfermedad renal es la biopsia, sin embargo existen opiniones diversas acerca de sus indicaciones (Tabla 3). Para algunos expertos, un paciente con insuficiencia renal aguda, actividad serológica, sedimento activo (glóbulos rojos, cilindros leucocitarios y hemáticos); casi siempre tienen una nefritis proliferativa difusa, y pueden no necesitar confirmación histológica. Por otro lado una presentación clínica menos severa con proteinuria leve y hematuria, o síndrome nefrótico con sedimento sin alteraciones, tiene indicación de biopsia renal ya que el diagnóstico puede corresponder a una nefritis focal, difusa, membranosa o menos frecuente a una manifestación de microtrombosis asociada a anticuerpos antifosfolípido.(39)

Tabla 3
Criterios para biopsia renal

1. No está indicada para hacer diagnóstico de LES.
2. Está indicada para establecer la clase y severidad.
3. Paciente con una enfermedad agresiva (S. Nefrótico, azoemia), se puede iniciar tratamiento y hacer biopsia posteriormente.
4. Se debe biopsiar a pacientes con proteinuria > 0,5 g/d, cilindros celulares, hematuria (con dimorfismo).
5. La biopsia facilita la decisión terapéutica (uso de inmunosupresores).
6. La biopsia es útil en el curso de la enfermedad, para decidir si se continúa tratamiento Inmunosupresor.

Fuente: Nefritis Lúpica diagnóstico y tratamiento. Tabla no. 2 <http://www.uninet.edu/cin2001-old/conf/hurtado/hurtado.html> [Consultado: 27 Agosto 2012].

Establecer un diagnóstico específico es importante debido a que cada uno de estas glomerulopatías requieren diferente terapia. (40)

La afección renal del LES se caracteriza por su gran variabilidad morfológica. Casi todas las formas de glomerulonefritis se pueden encontrar en él LES. (33)

La naturaleza y la distribución de estas lesiones varían de glomérulo a glomérulo dentro de la misma biopsia e incluso puede ser polimorfa dentro de un mismo glomérulo. Con gran frecuencia hay afectación túbulo intersticial y vascular. Lesiones agudas inflamatorias pueden coexistir con lesiones crónicas cicatriciales. (33)

Todo ello hace que la interpretación de la biopsia renal sea en ocasiones muy complicada y que hayan sido múltiples los intentos de clasificaciones anatómo-patológicas de esta enfermedad. (33)

Las lesiones patológicas más habituales en las biopsias renales de pacientes con nefritis lúpica son de proliferación celular; principalmente, células del mesangio, endotelio o epitelio (7).

3.12 Clasificación de NL

La introducción de la biopsia renal en la década de 1950, la aplicación de técnicas de microscopía de inmunofluorescencia y de electrones en la década de 1960, y el aumento del conocimiento sobre los mecanismos de lesión glomerular mediada-inmune, derivado de estudios experimentales sobre la enfermedad en suero y otros modelos constituyen la base del reconocimiento y clasificación de los diversos patrones de lesión renal en él LES. (41)

La NL se debe clasificar según los datos de la biopsia renal. Los datos clínicos y analíticos habituales no pueden predecir los hallazgos histológicos en un alto porcentaje de los casos.

La clasificación de la NL más universalmente aceptada es la de la OMS. Fue formulada inicialmente en 1974 y modificada posteriormente en 1982 y 1995. Es una clasificación simple y fácilmente reproducible (Tabla 4). Proporciona una idea de la severidad y del pronóstico de la afectación renal, y ayuda a seleccionar el tratamiento más adecuado. (33)

Tabla 4
Clasificación histológica de la OMS (modificada 1995)

<p>Clase I: Glomérulos normales</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Ningún hallazgo (con todas las técnicas) b. Normal por histología, pero depósitos por IF o ME
<p>Clase II: Alteraciones mesangiales puras (mesangiopatía)</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Ensanchamiento mesangial y/o leve hiper celularidad (+) b. Hiper celularidad moderada (++)
<p>Clase III: Glomerulonefritis focal y segmentaria</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Lesiones necrotizantes activas b. Lesiones activas y esclerosantes c. Lesiones esclerosantes
<p>Clase IV: Glomerulonefritis difusa (proliferación mesangial severa, endocapilar o mesangiocapilar y/o extensos depósitos subendoteliales)</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Sin lesiones segmentarias b. Con lesiones necrotizantes activas c. Con lesiones activas y esclerosantes d. Con lesiones esclerosantes
<p>Clase V: Glomerulonefritis membranosa difusa</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Glomerulonefritis membranosa pura b. Asociada con lesiones de clase II c. Asociada con lesiones de clase III d. Asociada con lesiones de clase IV
<p>Clase VI: Glomerulonefritis esclerosante avanzada</p>

Fuente: Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. Lupus nephritis. En: Classification and Atlas of Glomerular disease, 2nd ed. New York, Igaku-Shoin, 1995, p51.

La actual clasificación de la NL ha sido realizada en 2003 por la Sociedad Internacional de Nefrología (SIN) y la Sociedad de Patología Renal (SPR). En ella se consideran seis tipos y fue publicada simultáneamente en 2004 por ambas sociedades (Tabla 5). (37)

Tabla 5
Clasificación isn/rps de la NL
(Kidney International 2003; 65: 521)

<p>Clase I: Nefritis lúpica mesangial mínima Normal por microscopía convencional (MC), pero depósitos por inmunofluorescencia (IF).</p>
<p>Clase II: Nefritis lúpica proliferativa mesangial Hiper celularidad mesangial pura de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por MC, depósitos inmunes mesangiales. Puede haber unos pocos depósitos inmunes por IF o microscopía electrónica (ME), pero no por MC.</p>
<p>Clase III: Nefritis lúpica focal GN endo o extracapilar activa o inactiva focal, segmentaria o global comprometiendo < 50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. <u>Clase III (A):</u> Lesiones activas: <i>nefritis lúpica proliferativa y esclerosante focal.</i> <u>Clase III (A/C):</u> Lesiones activas y crónicas: <i>nefritis lúpica proliferativa y esclerosante focal.</i> <u>Clase III (C):</u> Lesiones inactivas crónica con cicatrización glomerular: <i>Nefritis Lúpica esclerosante focal.</i></p>
<p>Clase IV: Nefritis Lúpica difusa GN endo o extracapilar activa o inactiva difusa, segmentaria o global comprometiendo >= 50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Se divide en difusa segmentaria (IV-S) cuando >= 50% de glomérulos tienen lesiones segmentarias, y difusa global (IV-G) cuando >= 50% tienen lesiones globales. Se define segmentario como una lesión que compromete < 50% del penacho. Se incluyen en esta clase casos con "asas de alambre" sin o con poca proliferación <u>Clase IV-S (A):</u> Lesiones activas: <i>nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa.</i> <u>Clase IV-G (A):</u> Lesiones activas: <i>nefritis lúpica proliferativa global difusa.</i> <u>Clase IV-S (A/C):</u> Lesiones activas y crónicas: <i>nefritis lúpica proliferativa y esclerosante segmentaria difusa.</i> <u>Clase IV-S (C):</u> Lesiones crónicas inactivas con cicatrización glomerular: <i>nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa.</i> <u>Clase IV-G (C):</u> Lesiones crónicas inactivas con cicatrización glomerular: <i>nefritis Lúpica esclerosante global difusa.</i></p>
<p>Clase V: Nefritis lúpica membranosa Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por MC y por IF o ME, con o sin alteraciones mesangiales. Puede ocurrir en combinación con las Clases III ó IV y en estos casos se diagnosticarán ambas clases. Puede haber cualquier grado de hiper celularidad mesangial. Pueden haber lesiones crónicas esclerosantes avanzadas.</p>
<p>Clase VI: Nefritis lúpica esclerosante avanzada Existe >= 90% de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual.</p>

Fuente: Weening Jj, D'agati Vd, Schwartz Mm, Seshan Sv, Alpers Ce, Appel Gb, et al. The classification of glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. J Am SocNephrol 15:241-250, 2004.

3.13 Histología de NL

La afectación renal, se caracteriza por su gran variabilidad morfológica. La naturaleza y la distribución de estas lesiones varían de glomérulo a glomérulo dentro de la misma biopsia e incluso puede ser polimorfa dentro de un mismo glomérulo. Con gran frecuencia hay afección tubulointersticial y vascular. Lesiones agudas inflamatorias pueden coexistir con lesiones crónicas cicatriciales. (15,42) La clasificación de la NL más universalmente aceptada es la de la OMS (tabla 3). Proporciona una idea de la severidad y del pronóstico de la afectación renal, y ayuda a seleccionar el tratamiento más adecuado. Con el tiempo se comprobó que para un mismo tipo de NL, la evolución puede ser muy diferente porque hay aspectos de la patología renal que no están incluidos y que han demostrado tener importancia pronóstica. (15)

Se han desarrollado métodos semicuantitativos para analizar las lesiones. El método más aceptado es el descrito por Austin et al (tabla 6) que consta de un índice de actividad y un índice de cronicidad. En general, un índice de actividad alto suele asociarse con la necesidad de intensificar el tratamiento inmunosupresor, y un índice de cronicidad elevado con una mala evolución irreversible, sin posibilidad de respuesta al tratamiento. (15,42)

Tabla 6
Índice de actividad y cronicidad (AUSTIN, 1984)

Índice de actividad (0-24)	
Hiperplasia endocapilar	(0-3)
Infiltración leucocítica	(0-3)
Depósitos hialinos subentoteliales	(0-3)
Necrosis fibrinoide/kariorrésis	(0-3)x2
Semilunas epiteliales	(0-3)x2
Inflamación intersticial	(0-3)
Índice de cronicidad (0-12)	
Esclerosis glomerular	(0-3)
Semilunas fibrosas	(0-3)
Atrofia tubular	(0-3)
Fibrosis intersticial	(0-3)

Fuente: Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis; identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25: 689-95.

El índice de Actividad de Austin fluctúa entre 0 y 24 puntos, siendo los puntajes más altos los asociados a depósito actual de complejos inmunes, activación de complemento, inflamación leucocitaria, cariorrexis, lesiones necróticas y destrucción de membranas glomerulares. Por el contrario, las lesiones crónicas, descritas por puntajes entre 0 y 12, son producto de cicatrices fibrosas en glomérulos e intersticio y significan pérdida irrecuperable de nefronas. (15,42)

Un buen informe patológico debe recoger los grados de actividad y cronicidad así como las lesiones túbulo intersticiales y vasculares ya que han de ser tenidos en cuenta por el clínico para decidir el tratamiento, aunque posiblemente su valor sea menos importante para predecir la evolución del proceso en cada paciente. (15)

3.13.1 Microscopia óptica

3.13.1.1 Enfermedad mesangial (Tipo II de la OMS)

Las alteraciones morfológicas están limitadas al mesangio. En el tipo IIa el mesangio es normocelular y solo se detectan alteraciones en el estudio por inmunofluorescencia y/o con microscopia electrónica: hay depósitos confinados exclusivamente al mesangio. (15,42)

En el tipo IIb, además de los depósitos, hay hiper celularidad mesangial, generalmente leve o moderada y ensanchamiento de la matriz mesangial, sin que se altere la luz capilar. Estas lesiones afectan a más del 80% de los glomérulos y pueden lesionar al ovillo de forma segmentaria o generalizada. (42)

Este patrón morfológico se ve en un 16% de las biopsias de enfermos con LES y generalmente aparece en pacientes con escasas manifestaciones clínicas o en fase de remisión. (42)

3.13.1.2 Glomerulonefritis segmentaria focal (Tipo III)

El 20% de las NL presentan este tipo de glomerulonefritis. Consiste en lesiones de proliferación de células mesangiales, inflamación,

necrosis y esclerosis segmentarias que afectan hasta el 50% de los glomérulos incluidos en la biopsia. (42)

La inflamación está constituida por neutrófilos, muchos de ellos en apoptosis, con picnosis y cariórresis nuclear. La necrosis es de tipo fibrinoide y con frecuencia engloba capilares glomerulares trombosados. A veces se acompaña de depósitos intracapilares de fibrina y de ruptura de la membrana basal. (15,42) La esclerosis consiste en cicatrices fibrosas, acelulares, generalmente adheridas a la cápsula de Bowman. Las lesiones incluyen depósitos inmunes subendoteliales, que si son grandes forman las asas de alambre y podrán ser visibles con microscopia óptica. (42)

Los cuerpos hematoxilínicos son los únicos hallazgos patognomónicos de la nefropatía lúpica. Sin embargo raramente se identifican y aparecen en menos del 2% de las biopsias. Son estructuras liláceas y consisten en núcleos desnudos cuya cromatina ha sido alterada por acúmulos de ANA. (42)

Las semilunas epiteliales son un hallazgo habitual de la NL activa y habitualmente están en relación con lesiones necrotizantes. Pueden aparecer en ocasiones, en glomérulos con lesiones proliferativas endocapilares no necrotizantes. (42)

Cicatrices glomerulares como dato de lesión crónica. Generalmente son focales y segmentarias, siguiendo la distribución de las lesiones necrotizantes y con frecuencia forman sinequias con la cápsula de Bowman. (42)

3.13.1.3 Glomerulonefritis proliferativa difusa (Tipo IV)

Las lesiones de esta nefropatía son idénticas a las descritas en el tipo III. La única diferencia radica en la gravedad y distribución de las mismas. La proliferación endocapilar debe afectar a más del 50% de los glomérulos y éstos, están afectados globalmente. Puede haber algún lóbulo sin afectación endocapilar y al igual que sucede en la tipo III, éstos presentarán proliferación mesangial.(42)

En la clasificación modificada de la OMS se recogen además de la glomerulonefritis endocapilar otras variantes morfológicas: la membrano proliferativa en la que las luces capilares están disminuidas por la interposición periférica de matriz mesangial y como consecuencia se dibuja un doble contorno de las membranas, pero sin oclusión completa de la luz. La proliferativa mesangial grave con depósitos subendoteliales difusos o extensos sin hiper celularidad. En todas ellas es imprescindible la presencia de depósitos subendoteliales para ser consideradas de tipo IV. (42)

3.13.1.4 Glomerulonefritis membranosa (Tipo V)

Se caracteriza por la presencia de depósitos electro densos de localización subepitelial, frecuentemente acompañados por una hiper celularidad mesangial leve-moderada. (42)

3.13.1.5 Esclerosis avanzada (Tipo VI)

Esta variedad se recoge en la versión modificada de la OMS. En ella lo más característico es la esclerosis prácticamente difusa de la mayoría de los glomérulos incluidos en la biopsia. (42)

En inmunofluorescencia y con microscopia electrónica se pueden encontrar residuos de pequeños depósitos electro densos en las paredes de capilares glomerulares engrosadas, en el área túbulo intersticial o en las paredes vasculares. (42)

3.13.2 Inmunofluorescencia

La NL es una de las pocas enfermedades en las que se pueden encontrar depósitos inmunes en cualquiera de las estructuras renales: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos. En casi todos los casos (98%) hay depósitos intensos de IgG. En un 90% y 82% de los casos, con una menor intensidad, se identifican depósitos de IgM e IgA.(42)

El C3 está presente en un 98% de las biopsias. La presencia simultánea de inmunoglobulinas y C3, o alguno de sus componentes activos, es particularmente característico de NL (42).

3.13.3 Microscopía electrónica

La distribución de los depósitos electrodensos se corresponden con los observados por inmunofluorescencia. Hay depósitos mesangiales en todos los casos de NL, excepto en el tipo I. Pueden ser por ello considerados como el sustrato común sobre el que se añaden otros depósitos. (42)

Depósitos subendoteliales extensos. Además de los depósitos mesangiales, éstos son hallados habitualmente en la NL tipo III, con una distribución focal y segmentaria. Y al igual que sucede con la microscopia óptica, los depósitos subendoteliales son de distribución difusa y global en la tipo IV. (42)

Puede haber depósitos subepiteliales pequeños y escasos en ausencia de patrón membranoso tanto en el tipo III como en el IV. En la NL tipo V estos depósitos son frecuentes, predominan sobre los demás y se acompañan de «spike» (púas de peine). Un hecho frecuente de la NL es la presencia de inclusiones tubulo-reticulares localizados en las cisternas del retículo endoplásmico de las células endoteliales. (42)

3.13.3.1 Lesiones Vasculares

Se encuentran depósitos inmunes en la NL tipo III y IV, en las paredes vasculares. Con menor frecuencia también se pueden ver en la tipo II y V. Se localizan en arterias pequeñas y arteriolas y más raramente en vénulas. Con M. Electrónica se demuestra su localización en la matriz extracelular de la media y en la membrana basal íntima. No parecen influir sin embargo, ni en la clínica ni en el pronóstico. (42)

La vasculopatía lúpica es una lesión necrotizante, no inflamatoria que afecta a las arteriolas en muchos casos de NL tipo IV. Es un depósito de material fibrinoide en la íntima que puede llegar a ocluir su luz. Con frecuencia hay necrosis de células endoteliales y de miocitos en la media pero sin respuesta inflamatoria. Con inmunofluorescencia se observan depósitos de inmunoglobulinas y fibrinógeno en la íntima y en la media. Esta lesión se asocia a hipertensión y en estos enfermos la evolución a la insuficiencia renal suele ser rápida. (42)

La microangiopatía trombótica puede aparecer en cualquiera de las glomerulonefritis referidas. Hay trombosis fibrinoide en los capilares glomerulares y en los vasos, mesangiolisis y edema mucoideintimal con eritrocitos atrapados. No se suele asociar a depósitos inmunes. (42)

3.14 Tratamiento

El tratamiento de la nefritis lúpica es bastante polémico y depende en gran medida de la clase de daño y actividad de la enfermedad.(3,32) Se debe entender que el tratamiento de nefritis lúpica está sumamente relacionado con el de LES, por su actividad generalizada ambas entidades no deben visualizarse aisladas, sino una como consecuencia de la actividad de la otra.

El tratamiento de la nefritis lúpica ha sido objeto de múltiples estudios que han utilizado diversos inmunosupresores y otros medicamentos. Los esteroides a dosis variables y en pulsos intravenosos han sido los más utilizados, solos o asociados. La prednisona a dosis bajas o moderadas se ha mostrado eficaz como tratamiento único en pacientes con formas mesangiales y proliferativas focales. Entre los inmunosupresores, la experiencia con ciclofosfamida y azatioprina es notable. La ciclofosfamida parece destacarse como la preferida, por la buena respuesta y menores complicaciones, sobre todo, cuando se administra en *bolus* intravenosos mensuales.

La participación de los fármacos inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina se considera hoy día imprescindible en el tratamiento de la proteinuria crónica

asociada a cualquier nefropatía, incluso en pacientes normotensos, si exceptuamos los casos en los que la evolución hacia la insuficiencia renal terminal sea rápida. (43)

Aunque los IECA alcanzan su efecto antiproteinúrico máximo en torno a los 28 días de su inicio, la reducción media de la proteinuria se sitúa entre un 25 y un 65% respecto a los valores basales, incluso en ausencia de efecto en la presión arterial sistémica, si bien hay casos en que no se obtiene respuesta favorable alguna.(43)

3.14.1 Terapia de inducción

Terapia convencional del National Institutes of Health (NIH). La terapia con ciclofosfamida ha sido efectiva en el manejo de la NL proliferativa con un aumento en la supervivencia renal. Investigadores del NIH llevaron a cabo diversos estudios aleatorizados controlados en los que evaluaron terapias con ciclofosfamida (oral o en bolos intermitentes intravenosos) y glucocorticoides y demostraron que los regímenes que contienen ciclofosfamida son mejores que la monoterapia con glucocorticoides en la preservación de la función renal. (33)

3.14.2 Terapia de mantenimiento

Luego de obtener la remisión de la NL durante la fase de inducción se inicia la terapia de mantenimiento.

Con el fin de reducir los efectos adversos propios del uso prolongado de la ciclofosfamida, otros inmunosupresores han surgido como una alternativa terapéutica eficaz para mantener la remisión, y con una menor incidencia de efectos adversos. (33)

La azatioprina (1-3 mg/kg/día) y más recientemente el micofenolato mofetil (MMF) (0,5-3 gm/día) han sido eficaces y seguros como terapia de mantenimiento. La duración de la terapia de mantenimiento sigue siendo un punto controvertido. No obstante, el uso de terapia inmunosupresora de mantenimiento durante más de tres años se ha relacionado con un menor

riesgo de doblar la cifra de creatinina, desarrollar insuficiencia renal crónica (IRC) y mortalidad. (33)

El MMF ha sido eficaz en la prevención de la nefritis progresiva en modelos murinos de lupus. Parece que el MMF controla de forma aceptable la actividad lúpica y mejora la afectación renal. (7)

3.14.3 Tratamiento sustitutivo renal

A pesar del tratamiento instaurado, un 10% de los pacientes aproximadamente acaban por desarrollar IRC y precisan tratamiento sustitutivo renal:

Diálisis: La supervivencia de los pacientes con LES en hemodiálisis es buena y a los 5 años oscila entre el 68% y el 89%, supervivencia similar a los que no se dializan. (7)

Trasplante renal: no se recomienda realizar el trasplante en los 6 primeros meses de diálisis, con el fin de minimizar el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

El porcentaje de pérdida del injerto oscila entre el 20% y el 54%, este amplio rango obedece al hecho de que los estudios realizados ofrecen resultados dispares al respecto. En la mayoría se evidencia una supervivencia del injerto ligeramente inferior, en cualquier modalidad de donante, a la de otros padecimientos. (44)

Se destaca la importancia del hábito tabáquico como el factor evaluado que se asoció a un mayor riesgo de rechazo. (44)

3.15 Sistemas de tratamiento de la nefritis lúpica

3.15.1 Filtrado glomerular normal

3.15.1.1 *Glomerulonefritis lúpica mínima o mesangial (Tipos I y II de la OMS)*. En principio, estas formas no se suelen diagnosticar por biopsia renal, ya que las alteraciones de la función renal,

sedimento y proteinuria son de menor intensidad y, en estos casos, no resulta habitual indicar la biopsia renal.

El tratamiento sigue exclusivamente los criterios de control de las alteraciones extra renales del LES, habitualmente, dosis bajas de esteroides o antiinflamatorios no esteroideos. Debe prestarse atención especial a la presencia de hipertensión arterial para la que se utilizarán preferentemente IECA, bloqueantes de los receptores angiotensina (ARAI) o calcio antagonistas. (7)

3.15.1.2 *Glomerulonefritis proliferativa focal (Tipo III de la OMS)*. En estas fases es necesario recurrir a tratamientos más intensos y prolongados. Como primera opción se puede utilizar prednisona a dosis iniciales de 1 mg/kg peso, en una única dosis matinal. Tras la mejoría clínica y normalización analítica se iniciará una reducción progresiva de la dosis hasta 10 mg/día al final del sexto mes. En casos resistentes, o si la sintomatología clínica y la analítica no mejora, se utilizará la pauta de CFiv en bolus mensuales igual que se describirá para la GN proliferativa difusa. (2)

3.15.1.3 *Glomerulonefritis proliferativa difusa (Tipo IV de la OMS)*. Parte del éxito terapéutico de estas formas graves de nefritis lúpica radica en la precocidad del diagnóstico para iniciar el tratamiento lo antes posible.

La ciclofosfamida intravenoso (CFiv) se administra en una dosis inicial de 0.75 g/m² (aproximadamente, 15 mg/kg) diluida en 500 cc de solución salina al 0.9% y para pasar en dos horas. Para controlar las náuseas y vómitos se premedica con lorazepam y metoclopramida. Es muy recomendable aumentar la ingesta oral de líquidos a dos litros al día desde 24 horas antes para evitar lesiones de cistitis hemorrágica.

Tras el *bolus* de CFiv se debe seguir con abundantes líquidos orales y antieméticos durante 24 horas más. La CFiv se continúa

en dosis mensuales durante seis meses consecutivos, seguidos de cuatro *bolus* trimestrales durante un año más. Segunda y sucesivas dosis de ciclofosfamida: se incrementarán un 10% siempre que el control de leucocitos 10 días después de la CFiv no sea inferior a 3.000 mm³. Se hacen incrementos del 10% mensual hasta un máximo de 1.700 mg/día. En caso de leucopenia, la dosis siguiente será un 10% inferior a la previamente administrada.

Debe darse prednisona (1 mg/kg/día) durante 15 días; después debe reducirse cada 15 días 10 mg hasta llegar a 0,5 mg/kg al final del tercer mes. Luego, descenso progresivo hasta llegar a 20 mg/día al final del sexto mes. (2)

3.15.1.4 *Glomerulonefritis membranosa*. Se debe comenzar sólo con prednisona (1 mg/kg/día) en pauta descendente hasta 10 mg/día al sexto mes. Si no se observa remisión del síndrome nefrótico, debe iniciarse tratamiento con CFiv. En aquellos casos con biopsias tipo Vd (membranosa + proliferativa difusa) se actuará inicialmente como en la forma histológica Va. Si no se observa remisión del síndrome nefrótico, se valorará la administración de ciclosporina (5 mg/kg/día). La administración de antihipertensivos tipo IECA mejora la proteinuria y el pronóstico, al menos, en las formas menos graves. (7)

3.15.1.5 *Insuficiencia Renal Aguda*. Inmediatamente después de realizar la biopsia renal, se administrarán tres bolus de 1 g de 6-metil-prednisolona seguidos, al quinto día, de un bolus de CFiv. El resto de la premedicación y la dosis de prednisona, sin cambios. (7)

La segunda y sucesivas dosis de CFiv se administrará cuatro semanas después, si se observa algún beneficio clínico o analítico. Se tendrán muy en cuenta los hallazgos de la biopsia renal en la que obligatoriamente deberán predominar índices

elevados de actividad y bajos de cronicidad. En caso contrario, se puede suspender su uso antes del tercer *bolus* por ineficaz. (7)

3.15.1.6 *Insuficiencia Renal Crónica.* Cuando la nefritis lúpica progresa hacia la insuficiencia renal crónica, bien por factores inmunológicos como no inmunológicos, la diálisis resulta imprescindible. La supervivencia de pacientes lúpicos tratados con diálisis es similar a la observada en pacientes con otras patologías de base. (7)

En cualquier caso, el tratamiento elegido para la nefritis lúpica estará relacionado con el grado de afectación renal y de otros órganos. Así, debido a que el tratamiento no está exento de efectos adversos potencialmente graves, debe concretarse el tipo y la extensión de la patología renal mediante biopsia para poder acreditar con más firmeza una opción terapéutica. (7)

3.16 Revisión de tratamiento

La sección de Nefrología del Hospital General de Ciudad Real en el 2009, realizaron una revisión de ensayos clínicos y meta-análisis de los años de 2000 a 2009, sobre el uso de micofenolato de mofetilo (MMF) comparado con ciclofosfamida (CF) para el tratamiento de nefritis lúpica, describiendo los resultados de dichas terapias y sus efectos secundarios. (30)

Llegando a las siguientes conclusiones:

El micofenolato mofetilo es un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de nefritis lúpica grave (formas proliferativas y algunas membranosas) con función preservada que puede sustituir el tratamiento estándar con ciclofosfamida. (30)

El micofenolato mofetilo combinado con esteroides como tratamiento de inducción es, al menos, similar al tratamiento estándar con ciclofosfamida y esteroides, pero con menos efectos secundarios. (30)

El micofenolato mofetilo es de elección en los pacientes con riesgo de infección o malignidad, preferencia de administración oral y deseos de preservar la función ovárica. (30)

3.17 Evolución a insuficiencia renal

En él LES el riñón sufre un daño inflamatorio que ocasiona la pérdida de su función y puede conducir a una Insuficiencia renal crónica y terminal (IRCT). Pero no todas las formas de afectación renal evolucionan a la IRCT.

Si bien es cierto que la evolución de la afección renal en él LES suele ser difícil de predecir, existen factores de tipo demográficos, clínicos, inmunológicos e histopatológicos que tratan de estimar el pronóstico de la nefropatía lúpica. (30)

Los principales factores descritos son:

- Indicadores histológicos (biopsia renal): la glomerulonefritis proliferativa difusa o clase IV de la OMS, en la mayoría de los casos evoluciona a IRCT.
- Índices de cronicidad o de actividad lúpica elevados.
- Cifras de creatinina iniciales elevadas: mayores de 2,0 mg/dl.

Mucho se ha escrito en torno al papel que desempeña la proteinuria en el desenlace de las glomerulonefritis membranosas. En función de los resultados de las diversas series, el promedio de supervivencia renal a los 10 años se sitúa en torno al 80%, especialmente si no se añaden formas proliferativas. (43)

Se estima que entre el 5% y el 25% de los casos evolucionan a insuficiencia renal a los 5 años. Los pacientes con cifras de creatinina menores a 2 mg/dl e índices bajos de cronicidad, posiblemente diagnosticados o tratados más tempranamente, tienen mayor probabilidad de conservar la función renal a largo plazo. (44)

Evaluar la función renal en pacientes con LES para detectar cualquier afectación renal temprana es importante porque la detección temprana y el tratamiento puede mejorar significativamente el resultado renal. La biopsia renal debe ser considerado en cualquier paciente con LES que tiene evidencia clínica o de laboratorio de la nefritis activa, especialmente en el primer episodio de la nefritis. (10)

3.18 Complicaciones de la nefropatía lúpica

Las complicaciones de la Nefropatía Lúpica se pueden relacionar con la enfermedad en sí, con los factores socioeconómicos, género, raza y con las complicaciones que atrae el tratamiento inmunosupresor.

La complicación más temida es el progreso a Insuficiencia Renal Crónica, aproximadamente 10% a 20% de pacientes con LES evolucionan a estadios finales de enfermedad renal. (31,38)

En un 20% de los pacientes la insuficiencia renal será la causa de muerte. (10)

Las enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares por arterioesclerosis acelerada, se incrementan en los pacientes en enfermedad renal terminal cuando se comparan con pacientes con los que no tienen afección renal. (38)

La proteinuria de rango nefrótico se asocia con riesgo de precoz de arterosclerosis. (32,45) En pacientes con inicio juvenil de la enfermedad, la proteinuria conlleva al desarrollo de enfermedades vasculares isquémicas posteriormente, siendo el 56% de las muertes en estos pacientes a causa de complicaciones cardiovasculares. (45)

Como se mencionó previamente, la complicación más temida de la nefropatía lúpica es el progreso a Insuficiencia Renal Crónica. (31,38)

Una parte de los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva desarrolla insuficiencia renal aguda oligúrica, bien por el brote de enfermedad lúpica o por la administración de antiinflamatorios no esteroideos. (37)

La existencia de IRC puede ocurrir aún en ausencia de evidencia clínica o inmunológica de actividad lúpica (32,45) ya que una glomérulo esclerosis progresiva puede ocurrir aún en ausencia de inflamación, posiblemente debido a la existencia de hipertensión glomerular en los glomérulos que restan menos afectados. A pesar de estabilización de creatinina y reducción de la proteinuria puede encontrarse glomérulo esclerosis en una nueva biopsia, la persistencia de inflamación o la ocurrencia de nuevos brotes contribuyen a la progresión de la lesión renal. (45)

La evolución progresiva a Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) parece comportar una disminución de la riqueza y actividad antigénica del riñón, con lo

cual el órgano queda inactivo y sin expresión antigénica lo cual puede explicar una disminución global de la actividad lúpica, asimismo la IRC y la uremia condicionan una inmunosupresión sistémica e inespecífica.

Con la diálisis la incidencia de actividad clínica disminuye más, siendo un descenso de 0% a 10 años de tratamiento. (32)

Los pacientes con insuficiencia renal, sin importar la causa desencadenante, tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, por su alteración vascular y estadios procoagulantes se asocia con arterioesclerosis acelerada, a esto se le suman los riesgos del paciente con insuficiencia renal crónica. Cuando el paciente es tratado con hemodiálisis aumenta más el riesgo de muerte de origen cardíaco; no se conoce la causa exacta, se considera la influencia de la dislipidemia, alteración del metabolismo calcio-fósforo, cambios rápidos de la dinámica sanguínea en el momento de las sesiones de hemodiálisis o presencia de hipertensión. (45)

En el caso de pacientes con insuficiencia renal crónica establecida, tratada con diálisis, las complicaciones no son diferentes de otras enfermedades que se asocian a insuficiencia renal; (32,45) la uremia es un factor predisponente para infecciones. (38) Durante los primeros meses la mortalidad aumenta debido a las infecciones que resultan como complicación del tratamiento inmunosupresor, (32,38) siendo un cuarto de las muertes a causa de infecciones consecuencia del tratamiento inmunosupresor, (38) por lo cual debe emplearse juiciosamente la terapia para reducir el alto riesgo de muerte séptica.

Los pacientes que se encuentran en diálisis ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal, tienen los riesgos de desarrollar patologías asociadas al tratamiento, tales como infecciones; se ha demostrado que durante la hemodiálisis aumenta el riesgo del contagio de hepatitis C, así como las reacciones alérgicas asociadas a la hemodiálisis. Para la diálisis peritoneal los riesgos mayores son las infecciones en el área del catéter. (31)

3.19 Pronóstico

La presencia de nefropatía lúpica es un predictor de pobre pronóstico; de hecho, la enfermedad renal grave influye en la morbilidad y mortalidad de manera directa e indirecta a través de las complicaciones derivadas del manejo inmunosupresor. La mortalidad es mayor en pacientes con NL que en aquellos que no la presentan. (46)

En las últimas cuatro décadas, los cambios en el tratamiento de la nefritis lúpica y atención médica general han mejorado en cuanto a la afectación renal y la supervivencia global. Durante la década de 1950, la tasa de supervivencia a 5 años entre los pacientes con nefritis lúpica fue cercana al 0%. La posterior adición de agentes inmunosupresores como los pulsos intravenosos de ciclofosfamida ha llevado a documentar 5 y 10 años las tasas de supervivencia hasta un 85% y 73%, respectivamente. (10)

En una cohorte europea de 1000 pacientes lúpicos se encontró una sobrevida a 10 años menor en pacientes que presentaron NL al inicio del estudio que en aquellos que no la presentaron (88% frente a 94% de los pacientes sin NL, $p = 0,045$). Un 5% a 22% de los pacientes con NL progresan a enfermedad renal terminal requiriendo finalmente hemodiálisis o trasplante. (46)

Insuficiencia renal progresiva conduce a la anemia, la uremia, alteraciones de electrolitos y ácido-base. La hipertensión puede conducir a un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria y accidente cerebrovascular. (10)

Existen otros factores clínicos e histológicos que determinan el avance a insuficiencia renal crónica, considerando que los datos histológicos proporcionan mayor valor que los datos clínicos. (32)

El pronóstico a corto plazo (menos de dos años) está influenciado por la concentración de creatinina sérica, edad avanzada, proteinuria elevada, hipoalbuminemia, enfermedades asociadas. (45,47) Algunos estudios han demostrado que la edad, el género y la raza son importantes; evidenciando que el pronóstico se determina por factores biológicos/genéticos y económicos; (32) la presencia de hipertensión arterial influye, ya que en la glomerulonefritis aguda la presencia de hipertensión arterial tiene gran importancia en la evolución de la nefritis lúpica hacia la muerte renal. (37)

Entre los factores adversos histológicos se incluyen la atrofia tubular y la fibrosis intersticial, presencia de extensa esclerosis glomerular, arteritis o arteriolitis necrotizante y la presencia de microangiopatía trombótica con depósitos glomerulares de fibrina. (37,38)

El pronóstico a largo plazo se ve influenciado por predictores clínicos; entre los cuales podemos mencionar los valores de creatinina sérica, valores de proteinuria elevados, presencia de sedimento urinario, marcadores de actividad inmunológica, trombocitopenia, edad, sexo masculino. (45)

Podemos considerar la influencia determinante de los resultados de la terapéutica utilizada, ya que cuando hay remisión rápida de la enfermedad renal o remisión completa es mejor el pronóstico a largo plazo. Las recaídas ocurren en más del 50% de pacientes en un plazo de 5 a 10 años, y usualmente responden poco al tratamiento con citotóxicos. Los valores de anticuerpo anti-DNA y el complemento sérico bajo, se han relacionado con la progresión de la enfermedad renal, estos valores se normalizan con la terapia e influyen poco con el pronóstico a largo plazo.(32)

Al igual que en el pronóstico a corto plazo, los datos histopatológicos predicen mejor la evolución de la enfermedad por lo cual, el patrón de afección renal se relaciona directamente con el pronóstico. (31,38,45)

Una biopsia renal inicial tiene poco valor predictivo a largo plazo, pero los hallazgos en una biopsia tomada a los 6 meses predicen fuertemente el doblaje de creatinina sérica o el avance a enfermedad renal terminal. Las características a los 6 meses incluyen un curso de inflamación con celularidad en semiluna y macrófagos en el lumen tubular, persistencia de depósitos subendoteliales y mesangiales.

La inversión de la fibrosis intersticial y la cicatrización segmentaria glomerular a lo largo de la remisión de la inflamación inicial y del depósito inmune es un importante y favorable pronóstico encontrado en la biopsia a los 6 meses. (32)

Las características histológicas, el grado de actividad y cronicidad, y la severidad del daño túbulo intersticial en la biopsia han sido predictores. (32)

Claramente pacientes con mucha actividad segmental proliferativa focal y lesiones necróticas, tienen peor pronóstico que los pacientes con lesiones globales leves proliferativas en pocos glomérulos. La tipo IV tiende a progresar a insuficiencia renal crónica si no se administra ningún tratamiento, tiene pronóstico desfavorable. Sin embargo, este grupo ha mejorado marcadamente.

Con valores de supervivencia a los cinco años, menores a 50% en el pasado, que ahora superan el 90% con tratamientos inmunosupresores modernos. (32)

La tipo V puede evolucionar a insuficiencia renal si persiste con manifestaciones clínicas de síndrome nefrótico, en la tipo VI encontramos una insuficiencia renal avanzada o terminal. (45)

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de la investigación

Estudio descriptivo, retrospectivo.

4.2 Unidad de análisis

4.2.1 Unidad primaria de muestreo: Pacientes mayores de 12 años diagnosticados con Nefritis Lúpica en el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios y en las Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y del Hospital General de Enfermedades IGSS.

4.2.2 Unidad de análisis: Datos epidemiológicos, clínicos e histológicos registrados en el instrumento diseñado para el efecto.

4.2.3 Unidad de información: Expedientes clínicos de pacientes a los que se diagnosticó Nefritis Lúpica en el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios y en las Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y del Hospital General de Enfermedades IGSS.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Población o universo

Pacientes mayores de 12 años de edad que se diagnosticaron con Nefritis Lúpica en el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios y en las Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y del Hospital General de Enfermedades IGSS, durante el periodo del 2005 al 2011.

4.3.2 Marco muestral

Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios y las Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y del Hospital General de Enfermedades IGSS.

4.3.3 Muestra

No se tomará muestra estadística, se tomarán todos los casos encontrados que reúnan los criterios de inclusión.

4.4 Selección de los sujetos de estudio

4.4.1 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 12 años de edad, atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios y las Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y del Hospital General de Enfermedades IGSS, con diagnóstico de Nefritis Lúpica por biopsia renal, y que tengan expediente clínico completo para la obtención de la información necesaria.

4.4.2 Criterios de exclusión

Expedientes clínicos con número de historia clínica que no correspondan al paciente, estén incompletos, ilegibles o extraviados.

4.5 Medición de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Criterios de Clasificación
Clasificación histológica de Nefritis Lúpica	Clasificación histológica de la afección renal del LES	Clase Histológica a la que pertenecen según el reporte de patología al momento diagnóstico.	Cualitativa	Ordinal	-Clase I -Clase II -Clase III -Clase III – IV -Clase IV -Clase IV – V -Clase V -Clase VI
Edad	Número de años transcurridos desde el nacimiento hasta un momento determinado.	Dato obtenido de la boleta de recolección de datos tomando el tiempo en años desde el nacimiento hasta la fecha actual de la recolección de datos, conformado en rangos establecidos por el MSPAS ≥ 70 .	Cuantitativa discreta	Razón	Años
Sexo	Del latín "sexus" existencia de diferencias morfológicas en los individuos de una especie asociados a la reproducción sexual.	Diferencia morfológica de los individuos identificándose como: Masculino Femenino	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Masculino Femenino

Grupo étnico	Comunidad humana que puede ser definida por la afinidad cultural, lingüística o racial.	Es una población humana en la cual los miembros se identifican entre ellos, normalmente en base a una real o presunta genealogía y ascendencia común, o a otros lazos históricos reales o imaginarios.	Cualitativa	Nominal	Indígena No Indígena No Indica
Edema	Incremento clínicamente aparente de volumen del líquido intersticial.	Acumulación de líquido en el espacio intersticial al momento del diagnóstico y dos años posterior.	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Hipertensión Arterial	La presión arterial es la fuerza de la sangre contra las paredes de los vasos sanguíneos.	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos sanguíneos, establecido por la AHA. Evaluado al momento del diagnóstico y dos años posterior.	Cualitativa	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Normal <120/ <80 mmHg • Prehipertensivo 120–139/80–89 mmHg • Hipertensión en estadio 1 140–159/90–99 mmHg • Hipertensión en estadio 2 >160/ >100 mmHg
Hematuria Macroscópica	Presencia de sangre en la orina, y específicamente a lapresencia de 3 o más hematíes en un sedimento urinario.	Presencia de sangre en orina detectable a simple vista. Determinado al momento del diagnóstico y dos años posterior.	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Proteinuria	Presencia de proteína en cuantía >150 mg en la orina de 24 horas.	Marcador de daño renal. Determinado al momento del diagnóstico y dos años posterior	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo

Hematuria microscópica	Presencia de 3 o más eritrocitos en el sedimento urinario.	Marcador de daño renal. Determinado al momento del diagnóstico y dos años posterior	Cuantitativa	Nominal	Positivo Negativo
Creatinina Sérica	Producto del metabolismo normal de los músculos y excretada en la orina.	Valor al momento del diagnóstico y control a los 2 años	Cuantitativa	Continua	Valor expresado en mg/dl
Peso	Es una medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto.	Fuerza de un objeto en reposo en el suelo debido a la gravedad, definida por el acto de pesaje al momento del diagnóstico y a los dos años.	Cuantitativo	Continua	Valor expresado en lb.
Función renal	Flujo neto de ultrafiltrado que pasa a través de la membrana en la unidad de tiempo.	Valor en ml/min por $1.73m^2$ estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault que se clasificara en base a las directrices establecidas por la National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), en estadios.	Cualitativa	Ordinal	Estadio 1 ≥ 90 ml/min Estadio 2 60-89 ml/min Estadio 3 30-59 ml/min Estadio 4 15-29 ml/min Estadio 5 < 15 ml/min

4.6 Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

4.6.1 Técnicas de recolección de datos

La recolección de datos se realizó a través de observación sistemática y traslado de información de un documento dado. Se revisó el libro de ingresos y egresos del Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios y las Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y del Hospital General de Enfermedades IGSS. Se identificaron a los pacientes con base a número de expediente clínico y nombre, que fueron evaluados por tener el diagnóstico de Nefritis Lúpica durante los años 2005 a 2011. Posteriormente se procedió a revisar los expedientes clínicos de los pacientes detectados.

La información encontrada en los expedientes clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión, fue trasladada a la boleta de recolección de datos. Luego de esto se realizó la tabulación de resultados obtenidos a través de los programas EpiInfo 3.5.1 y Excel 2010, para lograr una adecuada presentación estadística de la información.

4.6.2 Procesos

4.6.2.1 Se realizó el protocolo para el trabajo de graduación y se presentó a la Coordinación de Trabajos de Graduación, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad San Carlos de Guatemala y posteriormente al Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios y las Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS.

4.6.2.2 Luego de aprobado el protocolo se calendarizó el día de asistencia de cada investigador para la revisión de los libros de ingresos y egresos de los pacientes tratados en el departamento y unidades de Nefrología de dichos hospitales y se extrajo el número de expediente clínico de los pacientes diagnosticados con Nefritis Lúpica, el cual se anotó en una hoja carta en blanco que el investigador llevaba consigo.

- 4.6.2.3** Posterior a la detección de los números de expediente de los pacientes a estudiar, el investigador asistió al departamento de archivo del hospital y solicitó los expedientes para ser revisados.
- 4.6.2.4** El investigador llevaba consigo la hoja de recolección de datos (Anexo No. 2) y procedió a llenarla con la información del expediente clínico.
- 4.6.2.5** La información obtenida en la hoja de recolección de datos se introdujo en una base de datos en Epilnfo 3.5.1 para la tabulación y posteriormente se trasladó dicha información al programa Excel 2010 para su procesamiento y análisis.

4.6.3 Instrumentos de medición

4.6.3.1 Boleta de recolección de datos:

Este instrumento consta de una hoja tamaño carta de papel bond impresa al anverso y reverso de la misma. En la boleta se encuentran impresos los datos generales de la Universidad de San Carlos de Guatemala, y la Facultad de medicina, así como los logos representativos de dichas instituciones. Sigue el título de la investigación y a continuación se encuentran:

- Datos generales:
 - No. de paciente, el cual será asignado a cada paciente según el correlativo que le corresponda
 - No. de expediente clínico
 - Diagnóstico histológico de biopsia renal

- Características sociodemográficas:
 - Sexo
 - Edad
 - Grupo étnico

- Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico:
 - Edema
 - Hipertensión Arterial
 - Hematuria macroscópica
 - Hematuria microscópica
 - Proteinuria
 - Creatinina sérica
 - Peso
 - Función renal
- Manifestaciones clínicas dos años posteriores al diagnóstico:
 - Edema
 - Hipertensión Arterial
 - Hematuria macroscópica
 - Hematuria microscópica
 - Proteinuria
 - Creatinina sérica
 - Peso
 - Función renal

4.6.3.2 Base de datos en programa EpiInfo 3.5.1

4.6.3.3 Excel 2010

4.7 Plan de procesamiento de datos

4.7.1 Plan de procesamiento

A partir de la boleta de recolección de datos se tomaron los tres diferentes aspectos de la misma, se realizó una tabulación manual, para colocación de los datos en una hoja de vista en EpiInfo 3.5.1 en donde se unificaron los resultados de los tres Hospitales estudiados para analizar las variables descritas anteriormente.

Por último, la información se trasladó al programa Excel 2010 donde se procesaron los datos en tablas, gráficas y medidas de tendencia central, y así obtener los resultados finales del estudio.

- Listado de cuadros
 - Población por edad y clase histológica.
 - Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico por clase histológica.
 - Función renal al momento del diagnóstico por clase histológica.
 - Manifestaciones clínicas a dos años de realizado el diagnóstico por clase histológica.
 - Función renal a dos años de realizado el diagnostico por clase histológica.

- Listado de gráficos
 - Clasificación histológica.
 - Población por sexo y clase histológica.
 - Población por etnia y clase histológica.
 - Función renal al momento del diagnostico y a dos años del mismo.

4.7.2 Plan de análisis de datos

El análisis descriptivo de los datos epidemiológicos se hizo a través de medidas de tendencia central, razones y proporciones.

4.8 Límites y Alcances de la investigación

4.8.1 Obstáculos (riesgos y dificultades)

El estudio se vio limitado por la deficiencia de información, daño o extravío de los expedientes clínicos seleccionados; así también se realizó acorde a los días y a los tiempos estipulados en los Hospitales antes mencionados para la revisión de dichos expedientes.

4.8.2 Alcances

A través de esta investigación se logrará describir la evolución de la función renal, en pacientes mayores de 12 años con diagnóstico histológico de Nefritis Lúpica, atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital

General San Juan de Dios y las Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS entre los años 2005 al 2011.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

4.9.1 Principios éticos generales

El nombre de los pacientes involucrados en la investigación se mantendrá anónimo durante el proceso de análisis y presentación de resultados. Los datos obtenidos a través de esta investigación no serán revelados a terceras personas, ni a ninguna institución pública o privada que no esté relacionada con la investigación.

La recolección de datos no será manipulada de ninguna manera a favor de cualquier estadística descrita en el marco teórico o de alguna institución.

Los resultados finales serán presentados en las instituciones en las cuales se realizó la investigación, que en este caso serán el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios y las Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y del Hospital General de Enfermedades IGSS. La investigación no será financiada por ninguna entidad privada o pública, sino por los mismos investigadores.

4.9.2 Categoría de riesgo

Se consideró la presente investigación de categoría 1, ya que no realizó ninguna intervención o modificación intervencional con las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participaron de dicho estudio.

5. RESULTADOS

A continuación se presenta los resultados obtenidos de 102 expedientes clínicos de pacientes mayores de 12 años diagnosticados histológicamente con Nefritis Lúpica, atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios (n=46) y las Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt (n=26) y del Hospital General de Enfermedades IGSS (n=30) entre los años 2005 al 2011. Se presenta a continuación características demográficas, manifestaciones clínicas y función renal, al momento del diagnóstico y a dos años de evolución.

Tabla 5.1

Características demográficas de pacientes con nefritis lúpica

En el departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios, Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, atendidos durante los años 2005 al 2011.

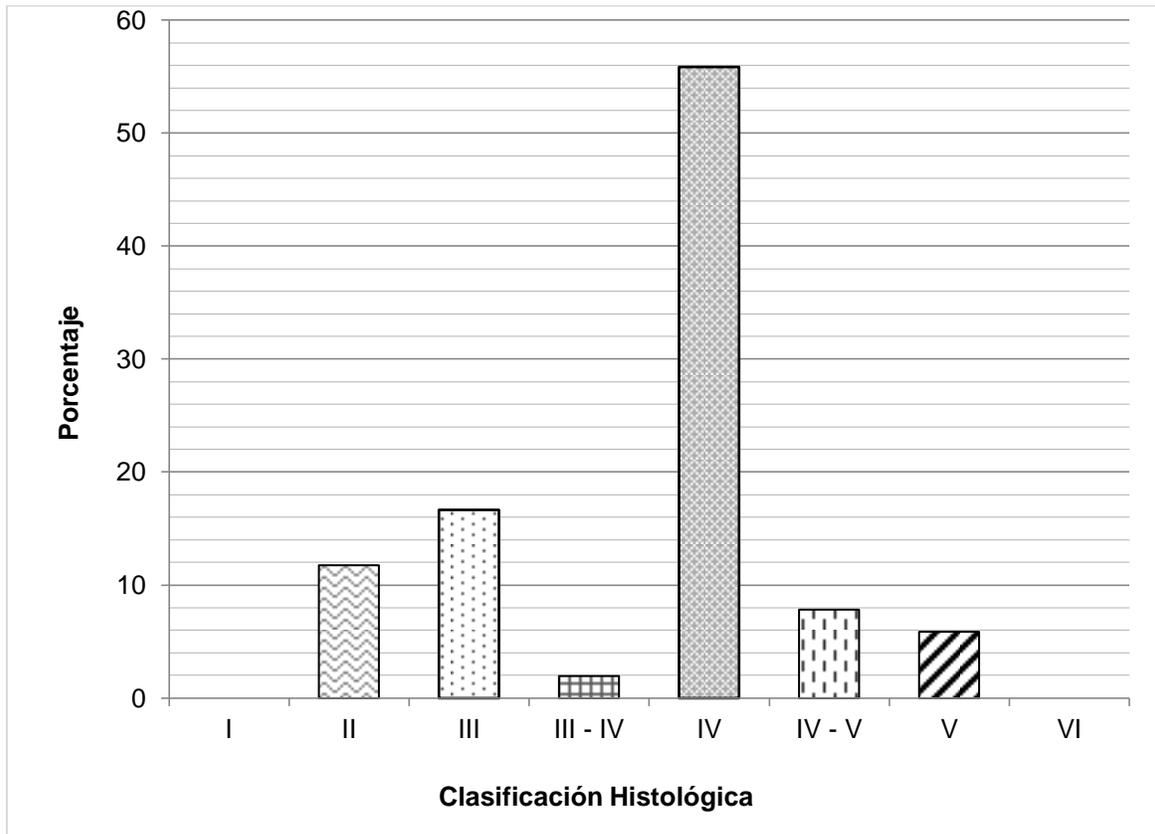
Guatemala julio 2013

Datos Demográficos	f %
Sexo	
Femenino	87 (85.3)
Masculino	15 (14.7)
Edad	
12 – 14	2 (1.9)
15 – 19	9 (8.8)
20 – 24	19 (18.6)
25 – 29	25 (24.5)
30 – 34	8 (7.8)
35 – 39	11 (10.8)
40 – 44	9 (8.8)
45 – 49	4 (3.9)
50 – 54	9 (8.8)
55 – 59	2 (1.9)
60 – 64	3 (2.9)
65 – 69	-
≥ 70	1 (0.9)
Etnia	
Indígena	15 (14.7)
No indígena	38 (37.3)
No indica	49 (48)
Distribución por hospital	
Hospital General San Juan de Dios	46 (45.1)
Hospital Roosevelt	26 (25.5)
Hospital de Enfermedades IGSS	30 (29.4)

Gráfica 5.1

Clasificación histológica de pacientes con nefritis lúpica.

En el departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios, Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, atendidos durante los años 2005 al 2011.
Guatemala julio 2013

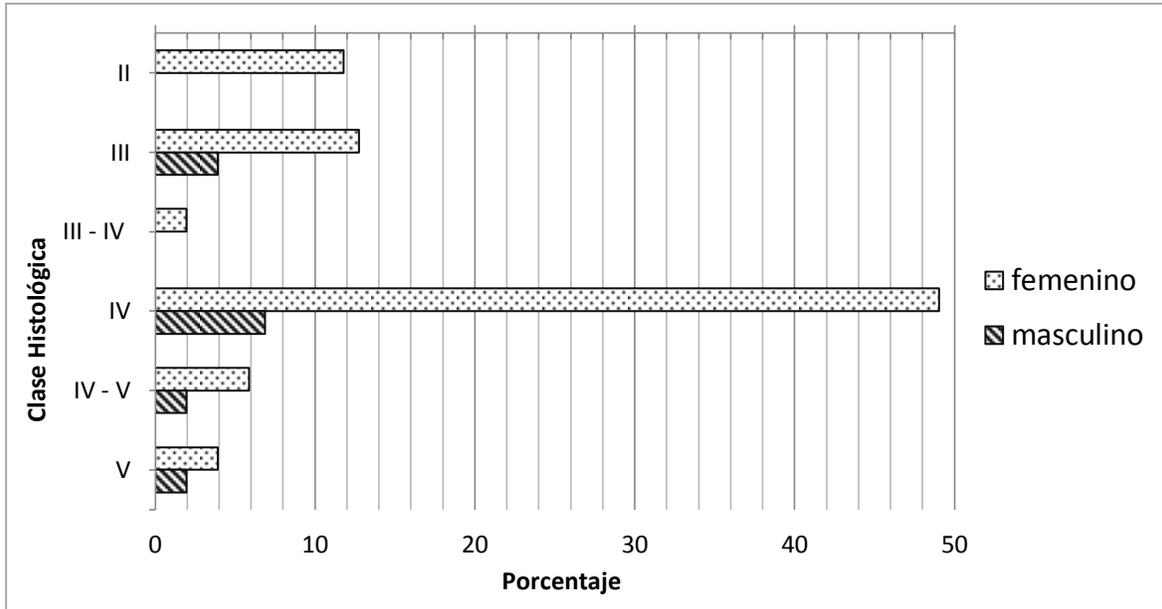


Se destaca que el 55.88% del total de pacientes fueron diagnosticados histológicamente como clase IV, mientras que de las clases I y VI no se encontró ningún caso.

Gráfica 5.2

Distribución por sexo y clase histológica de pacientes con nefritis lúpica.

En el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios, Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, atendidos durante los años 2005 al 2011.
Guatemala julio 2013



Gráfica 5.3

Distribución por etnia y clase histológica de pacientes con nefritis lúpica.

En el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios, Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, durante los años 2005 al 2011.
Guatemala julio 2013

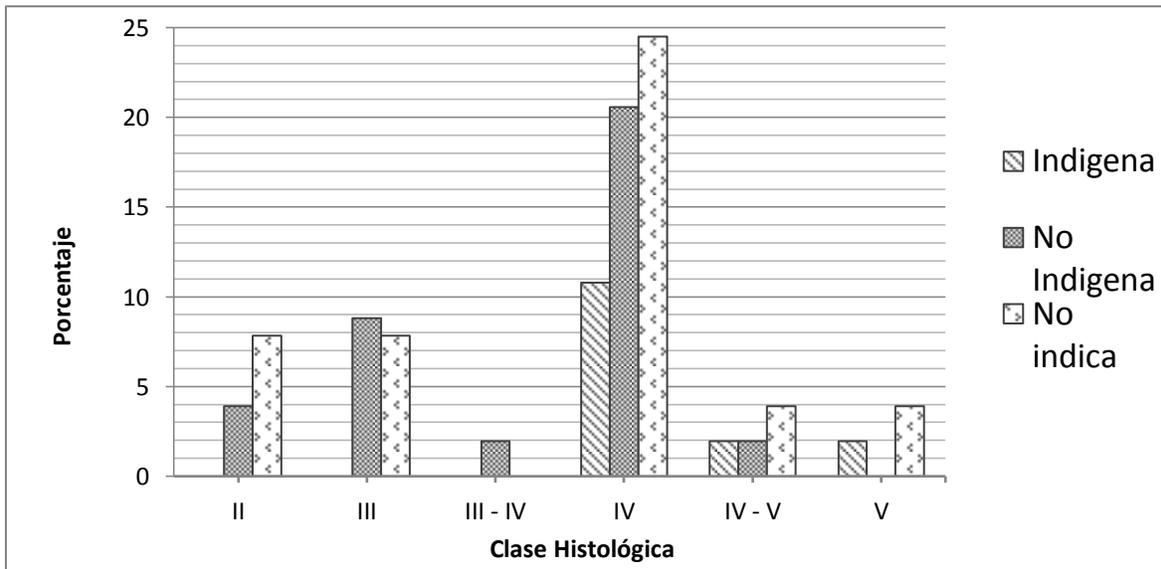


Tabla 5.2

Población por edad y clase histológica de pacientes con nefritis lúpica.

En el departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios, Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, durante los años 2005 al 2011.
Guatemala julio 2013

Edad	Tipo histológico de nefritis lúpica f (%)*						Total
	II	III	III – IV	IV	IV - V	V	
12 – 14	-	-	-	2(3.5)	-	-	2(1.9)
15 – 19	1(8.3)	-	-	7(12.2)	1(12.5)	-	9(8.8)
20 – 24	4(33.3)	4(23.5)	-	10(17.5)	1(12.5)	-	19(18.6)
25 – 29	1(8.3)	3(17.6)	2(100)	15(26.3)	2(25)	2(33.3)	25(24.5)
30 – 34	1(8.3)	-	-	6(10.5)	1(12.5)	-	8(7.8)
35 – 39	-	4(23.5)	-	3(5.2)	2(25)	2(33.3)	11(10.8)
40 – 44	2(16.6)	-	-	5(8.7)	1(12.5)	1(16.6)	9(8.8)
45 – 49	-	3(17.6)	-	1(1.7)	-	-	4(3.9)
50 – 54	3(25)	1(5.9)	-	4(7)	-	1(16.6)	9(8.8)
55 – 59	-	1(5.9)	-	1(1.7)	-	-	2(1.9)
60 – 64	-	-	-	3(5.2)	-	-	3(2.9)
65 – 69	-	-	-	-	-	-	-
≥ 70	-	1(5.9)	-	-	-	-	1(0.9)
Total	12	17	2	57	8	6	102

*Porcentaje calculado con la población total de cada tipo histológico

En los pacientes con diagnóstico histológico de nefritis lúpica, se encontró que el promedio de edad fue de 32.75 ± 12.8 años de edad.

Tabla 5.3

Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico por clase histológica de pacientes con nefritis lúpica.

En el departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios, Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, durante los años 2005 al 2011.
Guatemala julio 2013

Manifestaciones clínicas		Tipo Histológico f (%)*						Total
		II	III	III – IV	IV	IV – V	V	
Edema		7 (58)	7 (41)	1(50)	34 (60)	4(50)	3(50)	56 (54.9)
Hematuria Macroscópica		1(8)	4 (24)	1(50)	18(32)	5(63)	1(17)	30 (29.4)
Hematuria Microscópica		3 (25)	10 (59)	2(100)	40 (70)	7(88)	3(50)	65 (63.7)
Proteinuria		6 (50)	17(100)	2(100)	54(95)	6(75)	6(100)	91 (89.2)
Hipertensión Arterial	Normotenso	6 (50)	7 (41)	1(50)	18(32)	2(25)	1(17)	35 (34.3)
	Pre Hipertensión	2 (17)	6 (35)	-	15(26)	3(38)	3(50)	29 (28.4)
	Hipertensión I	3 (25)	3(17)	1(50)	22(39)	3(38)	2(33)	34 (33.3)
	Hipertensión II	1(8)	1(7)	-	2(3)	-	-	4 (3.9)

Tabla 5.4

Manifestaciones clínicas a dos años del diagnóstico por clase histológica de pacientes con nefritis lúpica.

En el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios, Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, durante los años 2005 al 2011.
Guatemala julio 2013

Manifestaciones Clínicas		Tipo Histológico f (%)*					Total	
		II	III	III - IV	IV	IV - V		V
Edema		2(17)	3(18)	1(50)	16(28)	2(25)	1(17)	25 (24.5)
Hematuria Macroscópica		1(8)	1(6)	1(50)	9(16)	3(38)	-	15 (14.7)
Hematuria Microscópica		3(25)	3(18)	2(100)	22(39)	4(50)	2(25)	36 (35.3)
Proteinuria		6(50)	10(59)	2(100)	42(74)	5(62)	6(100)	71 (69.6)
Hipertensión Arterial	Normotenso	6(50)	6(35)	1(50)	19(33)	1(12.5)	1(17)	34 (33.3)
	Pre-Hipertensión	2(17)	7(41)	-	17(30)	4(50)	3(50)	33 (32.4)
	Hipertensión I	3(25)	4(23)	1(50)	15(26)	2(25)	1(17)	26(25.5)
	Hipertensión II	1(8)	-	-	6(11)	1(12.5)	1(17)	9 (8.8)

Tabla 5.5**Función renal al momento del diagnóstico por clase histológica en pacientes con nefritis lúpica.**

En el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios, Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, durante los años 2005 al 2011.
Guatemala julio 2013

KDOQI	Clase Histológica f (%)					
	II	III	III - IV	IV	IV - V	V
I	4 (33)	1 (6)	-	7 (12)	-	1 (16)
II	1 (9)	3 (18)	1 (50)	17 (30)	1 (12)	1 (16)
III	4(33)	13 (76)	-	27 (47)	4 (50)	3 (52)
IV	1 (9)	-	1 (50)	5 (8)	1 (12)	1 (16)
V	2 (16)	-	-	1 (2)	2 (25)	-

Tabla 5.6**Función renal a dos años del diagnóstico por clase histológica en pacientes con nefritis lúpica.**

En el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios, Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, durante los años 2005 al 2011.
Guatemala julio 2013

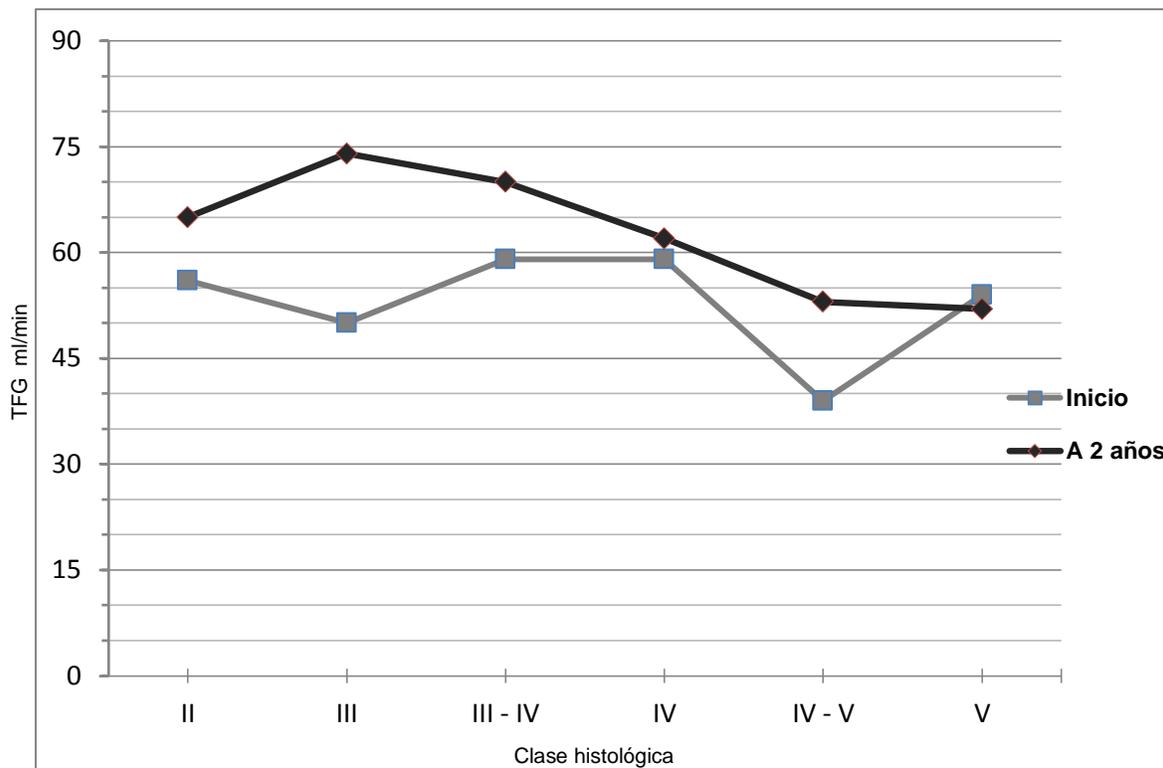
KDOQI	Clase Histológica f (%)					
	II	III	III - IV	IV	IV - V	V
I	5 (42)	4 (24)	1 (50)	12 (21)	3 (37)	1 (17)
II	1 (9)	7 (41)	-	14 (24)	-	1 (17)
III	4 (33)	5 (29)	1 (50)	19 (33)	1 (12)	2 (32)
IV	-	1 (6)	-	10 (17)	1 (12)	1 (17)
V	2 (16)	-	-	2 (3)	3 (37)	1 (17)

Grafica 5.4

Función renal al momento del diagnóstico y a dos años del mismo por clase histológica en pacientes con nefritis lúpica.

En el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios, Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, durante los años 2005 al 2011.

Guatemala julio 2013



Para la comparación de la función renal se calculó la tasa de filtrado glomerular media en cada clase histológica de nefritis lúpica al momento del diagnóstico y a dos años de evolución.

6. DISCUSIÓN

El presente estudio describe la evolución de la función renal, en pacientes mayores de 12 años diagnosticados histológicamente con Nefritis Lúpica, atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios y las Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS entre los años 2005 al 2011.

Se revisó un total de 102 expedientes clínicos que cumplieron los criterios de inclusión planteados por el estudio, se tuvo una distribución similar entre las instituciones hospitalarias, departamento de Nefrología Hospital General San Juan de Dios (n=46), unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt (n=26) y Hospital General de Enfermedades IGSS (n=30).

De los 102 pacientes, 87 (85.3%) fueron del sexo femenino, 15 (14.7%) fueron del sexo masculino; lo que evidencia una relación mujer a hombre de 5,8:1; al ser comparado con lo reportado acerca del LES en diversas poblaciones, esta patología es predominantemente una enfermedad en la mujer. González y Ramírez (Colombia 2008) evidencian una relación con un rango que varía desde 18:1 a 2,3:1, siendo una relación de 5:1 la más frecuente. (5) En Guatemala, en el año 2003 Herrera, C. efectuó una revisión de los expedientes de los pacientes con nefropatía lúpica ya diagnosticada del Hospital General San Juan de Dios e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social desde 1996-2003 encontrándose que el 96% pertenecían al sexo femenino y el 4% al sexo masculino con una relación de 22:1. (21) En el año 2011, Citalán y colaboradores, reportaron una relación de 15:1. (6)

El promedio de edad fue de 32.7 ± 12.8 años de edad. Comparando estos datos vemos que, Orellana E. reportó que la edad promedio fue de 44.4 años; (14) Samayoa E. y colaboradores reportaron que la mayor frecuencia de enfermedad ocurrió entre los 17 y 24 años; (15) Cornejo A. y colaboradores reportaron que un 53.8% tenía una edad entre 15 a 30 años y un 42.6% tenía más de 30 años (16); Citalán y colaboradores, reportaron una edad promedio de $40,12 \pm 15,69$ años de edad. (6) La clase IV de nefritis lúpica presenta su mayor frecuencia en los rangos de 20 – 24 y 25 - 29 años de edad, una tendencia similar se presentó en el resto de las clases histológicas.

Dentro de la población total por etnia, se encontró en los expedientes clínicos que el 37.25% representó a la etnia No indígena y la etnia Indígena representó un 14.71%, mientras que un 48.04% no tuvo clasificación por etnia. Esta tendencia se ve igualmente reflejada en cada una de las clases histológicas por separado. En 2003 Herrera, C. reportó que la etnia ladina fue la más frecuente con 87%. (21) En el año 2011, Citalán y colaboradores, reportaron que la etnia más frecuente fue ladina con 82.26% mientras la etnia maya fue el 17.37% de los casos. (6)

La distribución de pacientes de acuerdo a la clase histológica diagnosticada se presentó de la siguiente manera, clase I n=0; clase II n=12 (11.77%); clase III n=17 (16.67%); clase III – IV n=2 (1.96%); clase IV n=57 (55.88%); clase IV – V n=8 (7.84%); clase V n=6 (5.88%) y clase VI n=0. De acuerdo a lo expuesto anteriormente la clase histológica de nefritis lúpica más frecuente fue la tipo IV (55.88%), mientras que las clases I y VI no se encontró ningún caso. Esto da una clara muestra que la frecuencia de distribución de los diferentes tipos de nefritis es variable y está condicionada por las indicaciones de biopsia renal. La biopsia se suele realizar en los enfermos con manifestaciones clínicas relevantes y por este motivo las formas más frecuentes son el tipo IV (38-50% de todos los casos) seguidos de los tipos II y III (15-20% respectivamente) y por último el tipo V (5-10%), el tipo VI suele corresponder a la evolución de las formas anteriores. (10)

Las manifestaciones clínicas que se encontraron al momento del diagnóstico, con mayor frecuencia fueron, proteinuria 89.2%, hematuria microscópica 63.5% y edema 54.6%; en el caso de la presión arterial, pacientes normotensos 33.9%, pre hipertensión 28.2%, hipertensión I 33%. En el 2003 Herrera, C. se basó en el hallazgo de proteinuria en el 100% de los casos, reportando que la hipertensión arterial fue de 32% y hematuria 46%. (17) Citalán y colaboradores en el año 2011, reportaron hematuria microscópica de 43.2%, edema 34%, paciente normotenso 72.3% e hipertensión I 15.9%; también reportaron que a un año del diagnóstico la hematuria microscópica esta en 31.6%, edema 8.9%, normotenso 78.6% y pre hipertensión 14.2%. (6) A dos años del diagnóstico se encontró que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron, proteinuria 69.3%, hematuria microscópica 35%, edema 24.1%, pacientes normotensos 32.9%, pre hipertensión 32.9%, hipertensión I 25.9%. De acuerdo a lo descrito se observó que a dos años del diagnóstico de nefritis lúpica, hubo una notable mejoría en las manifestaciones clínicas.

La función renal en los pacientes con NL se ve influenciada por la clase histológica a la que pertenecen y por el tratamiento que llevaron durante los primeros dos años. Se encontró que los pacientes de mejor pronóstico son los pertenecientes a las clases II y III ya que en ellos se evidenció que la TFG promedio mejoró notablemente en comparación al resto, que mostraron leve mejoría.

Los pacientes que pertenecen a la clase histológica III-IV y IV por lo general presentan una mejoría leve en su función renal. Los pacientes pertenecientes a la clase histológica IV y IV-V tienden a progresar a insuficiencia renal crónica si no se administra ningún tratamiento, y esto provoca un pronóstico desfavorable. Sin embargo, este grupo ha mejorado marcadamente en los últimos años por el uso de tratamientos inmunosupresores modernos. (32) La tipo V puede evolucionar a insuficiencia renal si persiste con manifestaciones clínicas de síndrome nefrótico. (45) De los pacientes estudiados los pertenecientes a la clase histológica V continuaron perteneciendo al mismo estadio de función renal. Únicamente uno de los pacientes deterioro su función renal.

7. CONCLUSIONES

- 7.1** Del total de pacientes, el sexo femenino fue predominante; lo que evidenció una relación mujer a hombre de 5,8:1. El promedio de edad encontrado fue de 32.7 \pm 12.8 años. La distribución por hospitales, Hospital General San Juan de Dios 45%, Hospital Roosevelt 25% y Hospital General de Enfermedades IGSS 30%. Dentro de la población total por etnia, el mayor porcentaje de los expedientes no presentó clasificación por etnia y del resto se encontró que la etnia No indígena era más frecuente que la etnia Indígena. La distribución de pacientes de acuerdo a la clase histológica diagnosticada se presentó con mayor frecuencia la clase IV, seguida de las clases III y II, clase IV – V, clase V y clase III – IV.
- 7.2** Las manifestaciones clínicas que se encontraron al momento del diagnóstico, con mayor frecuencia fueron proteinuria, hematuria microscópica y edema; en el caso de la presión arterial, pacientes normotensos, pre hipertensión e hipertensión I. A dos años del diagnóstico se encontró que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron, proteinuria, hematuria microscópica, edema; pacientes normotensos, pre hipertensión, hipertensión I. De acuerdo a lo descrito se observó que a dos años del diagnóstico de nefritis lúpica, las manifestaciones clínicas mostraron una tendencia similar al diagnóstico aunque en menor porcentaje de cada una de las mismas.
- 7.3** La evolución de la función renal, al momento del diagnóstico y dos años posterior, con base al promedio de TFG demostró que la mayor parte de las clases histológicas de nefritis lúpica tuvieron mejoría en cuanto al estadio KDOQI inicial, excepto las clases IV–V y V que permanecieron en el estadio KDOQI observado al momento del diagnóstico.

8. RECOMENDACIONES

8.1 Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social:

- Promover el uso de protocolos para el diagnóstico temprano de nefritis lúpica y su clasificación histológica, garantizando así la atención multidisciplinaria requerido por los pacientes.

8.2 A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala:

- Promover en los estudiantes la investigación científica acerca del Lupus Eritematoso Sistémico y sus complicaciones, en especial la nefritis lúpica.

8.3 Al Hospital General San Juan de Dios, Hospital Roosevelt y al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social:

- Proporcionar una atención multidisciplinaria a los pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica con base a protocolos propuestos tanto por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social como por las propias instituciones.

9. APORTES

- 9.1** Se describieron los datos clínicos y de laboratorio que los pacientes con Nefritis lúpica presentaron al momento del diagnóstico y luego de dos años de evolución según la clase histológica a la que pertenecieron.

- 9.2** Expone el comportamiento de la Nefritis lúpica con base a la función renal de los pacientes, siendo de utilidad en especial para médicos nefrólogos y reumatólogos de los centros hospitalarios incluidos en la investigación.

- 9.3** Se creó una base de datos con la información recolectada al momento del diagnóstico y luego de dos años de evolución, de la población diagnosticada con nefritis lúpica en las unidades de nefrología de los hospitales incluidos en la investigación.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz M, Molina J, Carrizosa E, Cadena D, Toro J, De Arboleda M, et al. Lupus eritematoso sistémico. Acta Médica Colombiana [en línea]. 1988 [accesado 27 Feb 2013];13(4):263 – 281. Disponible en: <http://actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/04-1988-09.pdf>
2. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. J Kidney International. 2004;65(15):521–30.
3. Hannahs B. Systemic lupus erythematosus. En: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al. editores. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17 ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2075–83.
4. Sauza del Pozo J, Martínez E, García D, Salas R. Prevalencia del lupus eritematoso generalizado en la población Mexicana. Rev Mexicana de Reumatología. 1991;6:54.
5. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. J Semin Arthritis Rheum. 2010 Feb;39(4):257–68.
6. Citalán J, Chapas R, Salvadó M, Menéndez D, Estrada C, Ajiataz N. Caracterización epidemiológica, clínica y terapéutica de pacientes con lupus eritematoso sistemático. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2011.
7. Arias LF. editor. Nefritis lúpica y compromiso renal en otras enfermedades reumatológicas. [en línea]. Colombia: Universidad de Antioquia; 2010 [accesado 17 Feb 2012]. Disponible en: http://www.kidney pathology.com/Nefritis_lupica.html
8. Estévez del Toro MH, Chico Capote A, Sánchez Bruzón Y, Gutiérrez Rojas Á, Chong López A. Factores predictores de la respuesta a la terapia de inducción con ciclofosfamida en nefritis lúpica proliferativa. Rev Cubana de Medicina [en

- línea]. 2007 [accesado 10 Ago 2012];46(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232007000200004&lng=es.
9. Borroto Díaz G, Alfonso SF, Ponce Pérez P, Barceló Acosta M, Benítez MC. Correlación entre el daño tubulointersticial y vascular en la nefritis lúpica con algunas variables clínicas. Rev Cubana de Medicina [en línea]. 2006 [accesado 1 Dic 2012]; 45(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000100002&lng=es.
 10. Sánchez I, Teruel C, Menéndez J. Nefritis lúpica. Rev. Española de Patología [en línea]. 2002 [accesado 12 Nov 2012] ;35(3):269–78. Disponible en: http://www.patologia.es/volumen35/vol35-num3/pdf_patologia_35-3/35-3-04.pdf
 11. González L, Vásquez G, Uribe O, Ramírez L. Nefropatía lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. Rev Colombiana de Reumatología [en línea]. 2006 [accesado 27 Feb 2013];13(4):307–33. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-81232006000400006&script=sci_abstract
 12. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, Rivera F, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the spanish society of internal medicine (SEMI) and spanish society of nephrology (S.E.N.). Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología [en línea]. 2012 Jan [accesado 4 Ago 2012];32(1):1–35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22293933>
 13. Cervera R, Jiménez Alonso J. Avances en Lupus eritematoso sistémico. Barcelona: ICG, Marge; 2008.
 14. Orellana Meléndez E. Determinación de morbimortalidad de pacientes con lupus eritematoso sistémico en Guatemala. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad Francisco Marroquín, Facultad de Medicina; 1989.

15. Antonio IR, Rodríguez MI. Lupus en Latinoamérica y el papel de los latinoamericanos Rev de Reumatología. [en línea]. 2002 [accesado 4 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma8401lupus3.htm>
16. Cornejo Guerra JA, Lara Santos MJ, Méndez Escobar E. Caracterización clínica y terapéutica de pacientes con nefropatía asociada a lupus eritematoso sistémico [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Medicina; 2010. p. 143.
17. Garcia J, Molina C. Lupus eritematoso sistémico.[en línea]. En:Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Barcelona:Elsevier;2002 [accesado 12 Ene 2013]. p. 59–64. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/jano-medicina-humanidades-1/lupus-eritematoso-sistemico-13052760-enfermedades-sistemicas-autoinmunes-i-2003>
18. Fauci A, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL. Lupus Nephritis. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17 ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1787–8.
19. Sánchez Rodríguez S. Lupus eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica. Rev Bioméd. [en línea]. 2004 [accesado 12 Ene 2013];15(3):173–80. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2004/bio043e.pdf>
20. Stringa O, Troielli P. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de lupus eritematoso. [en línea]. Sociedad Argentina de Dermatología. 2006 [accesado 1 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.sad.org.ar/revista/pdf/lupus2007.pdf>
21. Herrera CM. Tratamiento de nefropatía lúpica en Hospital General San Juan de Dios e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, enero 1996 - enero 2003. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Medicina; 2003.

22. Brent LH, Batuman V. Lupus nephritis. [en línea]. N.Y: Medscape Reference; 2012 [accesado 10 Dic 2012]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/330369-overview#showall>
23. Jiménez Alonso J. Lupus eritematoso sistémico 2011. Guías clínicas de enfermedades autoinmunes sistémicas. [en línea]. España: SEMI; 2011 [accesado 12 Dic 2012]:15–25. Disponible en: http://www.chospab.es/biblioteca/libros/GUIA_LUPUS_ERITOMASO.pdf
24. Gómez Irsia J. Presencia de anticuerpos Anti-Sm y Anti-RNP en pacientes con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y enfermedad mixta del tejido conectivo que son atendidos en el Hospital General San Juan de Dios. [tesis Químico Biólogo]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas; 2008.
25. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. JASN [en línea]. 2007 Jan [accesado 15 Nov 2012];18(1):244–54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167111>
26. Zonana Nacach A, Rodríguez Guzmán LM, Jiménez Balderas FJ, Camargo Coronel A, Escobedo de la Peña J. Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana. Salud Pública de México. 2002 Jun;44(3):213–8.
27. Serrano J. Nefropatía lúpica membranosa. Med Clin (Barc). 2007 Jul;129(6):228–35.
28. Abbas AK. Diseases of the immune system, systemic lupus erythematosus. En: Kumar V, Abbas A, Fausto N, Astar J. editores. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 8 ed, Philadelphia: McGraw-Hill; 2010. p. 237-8.
29. Abbas AK. Enfermedades de la inmunidad, lupus eritematoso sistémico. En: Kumar V, Abbas A, Fausto N. editores. Robbins & Cotran Patología Estructural y Funcional. 7 ed. Madrid [España]: McGraw-Hill Interamericana; 2005. p. 232–9.

30. Mills JA. Lupus eritematoso sistémico. Rev Cubana de Medicina [en línea] 1995 [accesado 16 Oct 2012]; 34(1):43–59. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75231995000100007&Ing=es.
31. Vega LM. Enfermedades difusas del tejido conectivo [en línea]. En: Apuntes de Reumatología. Chile:Universidad Católica de Chile; 2009 [accesado 20 Nov 2012]. 2 pantallas. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/apuntesreumatologia/EnfermedadesDifusas.html>
32. Lupus Foundation of America. Análisis de laboratorio utilizados en el diagnóstico de lupus [en línea]. Washington, D.C: Lupus Foundation of America; 2012 [accesado 9 Sep 2012]. Disponible en: http://www.lupus.org/webmodules/webarticlesnet/templates/new_aboutlanguages.aspx?articleid=400&zoneid=21
33. Tayar J, Ginzler E. Lupus eritematoso sistémico - (Lupus) [en línea]. Atlanta, GA: American College of Rheumatology; 2012 [accesado 10 Jun 2012]. Disponible en: http://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases_and_conditions/lupus-esp.asp
34. Votano J, Parham M, Hall L. Micofenolato en la nefritis lúpica. Chemistry [en línea]. 2009 [accesado 13 Ene2013];2(3):17–23. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.200490137/abstract>
35. Hannahs B. Systemic lupus erythematosus. En: Fauci A, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al. editores. Harrison, Principios de Medicina Interna. 16ª ed. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2006; vol 2 p. 2158–2166.
36. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary glomerular disease, systemic lupus erythematosus. En: Brenner BM, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K. Brenner and Rector's The Kidney. 8 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. vol. 2 p. 1067–79.

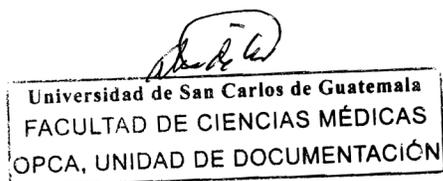
37. Gonz LA, Molina F, Mar G. Actualidad en el tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa. Rev Colombiana de Reumatología. 2009;16(1):76–96.
38. Surós AB, Surós JB. Semiología médica y técnica exploratoria. 8 ed. Barcelona: Elsevier; 2004.
39. Manoharan A, Madaio MP. Biomarkers in lupus nephritis. Rheum Dis Clin N Am [en línea]. 2010 [accesado 13 Ene 2013];36(1):131–143. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/20202595/reload=0;jsessionid=hzg88f7EiS9V2yWxTR7k.16>
40. Frutos MJ, Martín G, Valera A, Nefritis Lupica. En: Avendaño LH. Nefrología clínica. 2 ed. Madrid, [España]: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 1012-16.
41. Tassioulas IO, Boumpas DT. Clinical features and treatment of systemic lupus erythematosus. En: Kelly's Textbook of Rheumatology. 8 ed. Philadelphia; Saunders Elsevier; 2008: vol. 2 p. 220-24.
42. Ginzler E, Tayar J. Lupus eritematoso sistémico. Am Coll Rheum [en línea]. 2004 May [accesado 13 Ene2013]; 8(1)1–6. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/jano-medicina-humanidades-1/lupus-eritematoso-sistemico-13052760-enfermedades-sistemicas-autoinmunes-i-2003>
43. González F. Rol de la biopsia renal en el tratamiento de la nefritis lúpica. Rev Reumatología [en línea]. 2006 [accesado 13 Ene 2013];22(2):42–7. Disponible en: <http://www.sochire.cl/bases/r-261-1-1343698190.pdf>
44. Bermell Serrano JC. Nefropatía lúpica membranosa. Med Clin Barc [en línea]. 2007 [accesado 13 Ene 2013];129(06):129:228–35. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/medicina-clinica-2/nefropatia-lupica-membranosa-13107926-revision-2007>
45. Massardo Vega L. Lupus eritematoso generalizado [en línea]. Apuntes de reumatología. Chile: Universidad Católica de Chile; 2009 [accesado 2 Oct 2012].

Disponible

en:

<http://escuela.med.puc.cl/publ/apuntesreumatologia/LupusEritematoso.html>

46. Almirall A. Historia natural de la nefropatía lúpica [en línea]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2008 [accesado 13 Ene 2013]. p. 25–6. Disponible en: http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/2252/ASM_TESI.pdf?sequence=1
47. Ginzler E, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med [en línea]. 2005 [accesado 2 Oct 2012];353(21):219–28. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa043731>
48. Crow MK. Systemic lupus erythematosus. En: Goldman L, Ausiello D. editores. Cecil, Tratado de medicina interna. 21 ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2007. p. 1668–76.



11. ANEXOS

11.1 Anexo 1 Tablas de resultados.

Tabla 11.1

Clasificación histológica de pacientes con nefritis lúpica.

En el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios, Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, durante los años 2005 al 2011.
Guatemala julio 2013

Tipo Histológico	No. de pacientes	%
II	12	11.77
III	17	16.67
III - IV	2	1.96
IV	57	55.88
IV - V	8	7.84
V	6	5.88
TOTAL	102	100%

Tabla 11.2

Población por sexo y clase histológica de pacientes con nefritis lúpica.

En el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios, Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, durante los años 2005 al 2011.
Guatemala julio 2013

Tipo Histológico	Femenino f (%)	Masculino f (%)
II	12 (11.77)	-
III	13 (12.75)	4 (3.92)
III - IV	2 (1.96)	-
IV	50 (49.02)	7 (6.86)
IV - V	6 (5.88)	2 (1.96)
V	4 (3.92)	2 (1.96)
Total	87 (85.3)	15 (14.7)

Tabla 11.3

Población por etnia y clase histológica de pacientes con nefritis lúpica.

En el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios, Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, durante los años 2005 al 2011.
Guatemala julio 2013

Tipo Histológico	Grupo étnico f (%)		
	Indígena	No Indígena	No Indica
II	-	4 (3.92)	8 (7.84)
III	-	9 (8.82)	8 (7.84)
III - IV	-	2 (1.96)	-
IV	11 (10.8)	21 (29.59)	25 (24.51)
IV - V	2 (1.96)	2 (1.96)	4 (3.92)
V	2 (1.96)	-	4 (3.92)
Total	15 (14.72)	38 (37.25)	49 (48.03)

Tabla 11.4

Función renal al momento del diagnóstico y a dos años del mismo por clase histológica en pacientes con nefritis lúpica.

En el Departamento de Nefrología del Hospital General San Juan de Dios, Unidades de Nefrología del Hospital Roosevelt y Hospital General de Enfermedades IGSS, durante los años 2005 al 2011.
Guatemala julio 2013

	Corte en el tiempo	Clase histológica de nefritis lúpica					
		II(12)	III(17)	III – IV(2)	IV(57)	IV – V(8)	V(6)
Media TFG ml/min	Inicio	56.13	50.10	59	59.14	38.88	53.91
	2 Años Post	64.84	74.2	70	62.11	53.45	52.22

11.2 Anexo 2 Boleta de recolección de datos.



Universidad de San Carlos de Guatemala
 Centro Universitario Metropolitano
 Facultad de Ciencias Médicas
 Carrera de Médico y Cirujano
 Unidad de Trabajos de Graduación



Evolución de la función renal en pacientes con diagnóstico histológico de Nefritis Lúpica

No. de Paciente _____ No. de Expediente _____

Institución: *HGSJDD **HR ***IGSS _____

Tipo Histológico: I _____ II _____ III _____ IV _____ V _____ VI _____

Características Sociodemográficas:

Sexo: Masculino Femenino: _____

Edad:

12 a 14		15 a 19	
20 a 24		25 a 29	
30 a 34		35 a 39	
40 a 44		45 a 49	
50 a 54		55 a 59	
60 a 64		65 a 69	
≥70			

Grupo Étnico: Indígena _____ No Indígena _____ No indica _____

Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico:

Edema: Positivo _____ Negativo _____

HTA: Normotenso _____ Pre-hipertenso _____
 Hipertensión I _____ Hipertensión II _____

Hematuria Macroscópica: Positivo _____ Negativo _____

Hematuria Microscópica: Positivo _____ Negativo _____

Proteinuria: Positivo _____ Negativo _____

Creatinina sérica: _____mg/dl

Peso: _____ lbs. _____ kg.

Función renal:

Tasa de filtrado glomerular al momento del diagnóstico:
_____ ml/min/1,73 m²

Estadio K/DOQI: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____

Manifestaciones clínicas a dos años del diagnóstico:

Edema: Positivo _____ Negativo _____.

HTA: Normotenso _____ Pre-hipertenso _____.
Hipertensión I _____ Hipertensión II _____.

Hematuria Macroscópica: Positivo _____ Negativo _____.

Hematuria Microscópica: Positivo _____ Negativo _____.

Proteinuria: Positivo _____ Negativo _____.

Creatinina sérica: mg/dL

Peso: _____ lbs _____ kg

Función renal:

Tasa de filtrado glomerular dos años posterior al diagnóstico:
_____ ml/min/1,73 m²

Estadio K/DOQI: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____

* Hospital General San Juan De Dios

** Hospital Roosevelt

*** Instituto Guatemalteco de Seguridad Social